

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა

ნინა დავიდოვი

პროგნოსტიკით ინდუცირებული მახლობელი ფაქტორის ღირებულება
ორსულობის ადრეული დანაკარგების პროგნოზირებაში

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: პროფ. არჩილ ხომასურიძე

სამეცნიერო თანახელმძღვანელი: პროფ. ლალი ფხალაძე

თბილისი, საქართველო

2024 წ.

აბსტრაქტი

თემის აქტუალობა: უნაყოფობა თანამედროვე რეპროდუქტოლოგიის მთავარი და ერთ-ერთი აქტუალური საკითხია. მსოფლიოში აღინიშნება მისი ზრდის ტენდენცია, როგორც განვითარებულ, ისე განვითარებად ქვეყნებში. უნაყოფობის მიზეზები მრავალფეროვანია, თუმცა, შემთხვევათა მესამედში მიზეზის დადგენა ვერ ხერხდება, რასაც „აუხსნელი გენეზის უნაყოფობა“ ეწოდება და სწორედ ის არის ერთ-ერთი ხშირი ჩვენება ინ ვიტრო განაყოფიერების (IVF). გაჩნდა მოსაზრება, რომ აუხსნელი გენეზის უნაყოფო პაციენტებში შესაძლოა დგება ორსულობა, მაგრამ ის წყდება ადრეულ ვადებზე - მენსტრუაციის გადაცდენამდე. აღნიშნული ფაქტი კლასიფიცირდა როგორც ორსულობის ადრეული დანაკარგები და კვლევებით დადგინდა, რომ მისი მაჩვენებელი აღემატება 50%-ს.

ორსულობის დროს მიმდინარე რთულ იმუნოლოგიურ პროცესებში ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია პროგესტერონით ინდუცირებულ მახლოკირებელ ფაქტორს (PIBF).

კვლევის მიზანი: პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის პროგნოზული ღირებულების შეფასება ორსულობის ადრეული დანაკარგების დროს, როგორც ბუნებრივი გზით, ისე ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგად მიღებულ ორსულობებში. კორელაციის დადგენა პროგესტერონისა (PG) და PIBF მაჩვენებლებს შორის.

მასალა და მეთოდები: პროსპექტული კვლევა მოიცავდა 86 ქალს აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით. პაციენტები დაიყვნენ ორ ჯგუფში: A ჯგუფი - 50 ქალი, რომლებთანაც დაიგეგმა ორსულობა ბუნებრივი გზით; B ჯგუფში ჩართულ იქნა 36 ქალი, რომელთა ორსულობა დაიგეგმა ივგ მეთოდის გამოყენებით. კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმი იყო ბეტა ქორიონული გონადოტროპინის (β hCG) დადებითი მაჩვენებელი ოვულაციიდან მე-12-14 დღეს A ჯგუფის ქალებისთვის და მე-12-14 დღეს ემბრიონის გადატანიდან (ET) B ჯგუფის პაციენტათვის, რაც მიჩნეულ იქნა ბიოქიმიური ორსულობის დასტურად. ორივე საკვლევ ჯგუფში რეტროსპექტულად, ორსულობის განვითარების მიხედვით, პაციენტები დაიყვნენ ქვეჯგუფებად: AI(n=19)

და BI(n=15) - ქალები პროგრესირებადი ორსულობით; AII(n=18) და BII(n=10) - პაციენტები ორსულობის ადრეული შეწყვეტით; AIII(n=13) და BIII(n=11) - ქალები ბიოქიმიური ორსულობით. ოვულაციიდან და ემბრიონის ტრანსფერიდან მე-12-14 დღეს, β hCG-თან ერთად, პაციენტთა სისხლში განისაზღვრა PIBG-ის და პროგესტერონის დონეები.

შედეგები: AI ქვეჯგუფში PIBF იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი AII და AIII ქვეჯგუფებთან შედარებით, $P < 0.05$. თუმცა, სარწმუნო სხვაობა არ აღინიშნა შეწყვეტილი ორსულობების და ბიოქიმიური ორსულობების ქვეჯგუფებს შორის, $P > 0.05$. PG-ის საშუალო მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდა აღნიშნულ ქვეჯგუფებში, $P < 0.05$.

IVF ჯგუფში PIBF იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი პროგრესირებადი ორსულობის ქვეჯგუფში, თუმცა, სარწმუნო სხვაობა არ აღინიშნა შეწყვეტილი კლინიკური ორსულობების და ბიოქიმიური ორსულობების ქვეჯგუფებს შორის, $P > 0.05$. მაშინ როდესაც PG იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი ბიოქიმიურ ორსულობათა ქვეჯგუფში შეწყვეტილ ორსულობათა ქვეჯგუფთან შედარებით $P < 0.05$.

სარწმუნო კორელაცია არ აღინიშნა პგ-სა და პიმფ-ის ქვეჯგუფებს შორის, გარდა AII ქვეჯგუფისა, სადაც გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო ზომიერი უარყოფითი კორელაცია ($r = -0.64$, $P < 0.05$).

დასკვნები: პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის დაბალი მაჩვენებელი ოვულაციიდან და ემბრიოტრანსფერიდან მე-12-14 დღეს შესაძლოა განვიხილოთ როგორც ორსულობის ადრეული დანაკარგების, მათ შორის, პრეკლინიკურ სტადიაზე (ბიოქიმიური ორსულობა) ორსულობის შეწყვეტის პროგნოზული მარკერი, როგორც ბუნებრივი გზით, ისე IVF მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს; ბუნებრივი გზით ჩასახვისას და IVF მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს PIBF-ის მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად მაღალია პროგრესირებადი ორსულობის შემთხვევაში ადრეულ, მათ შორის პრეკლინიკურ სტადიაზე ორსულობის შეწყვეტასთან შედარებით და არ არის სხვაობა ბიოქიმიური და შეწყვეტილი ორსულობების ქვეჯგუფებს შორის; ბუნებრივი გზით და IVF მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს PG-ის მაჩვენებელი მაღალია პროგრესირებადი ორსულობის შემთხვევაში ბიოქიმიური ორსულობის მქონე

პაციენტებთან შედარებით და არ განსხვავდება შეწყვეტილი ორსულობის მქონე ქალების ჯგუფის მაჩვენებლისგან; PIBF-სა და PG-ის მაჩვენებლები იყო სტატისტიკურად მაღალი IVF მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს, ბუნებრივი გზით მიღებულ ორსულობებთან შედარებით; PG-ის მაჩვენებელი არ არის ორსულობის ადრეული, მათ შორის, პრეკლინიკურ სტადიაზე შეწყვეტის პროგნოზული მარკერი; ბუნებრივი გზით ჩასახვისას და IVF მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს არ გამოვლინდა სარწმუნო ხაზოვანი კორელაცია PIBF-სა და PG-ის მაჩვენებლებს შორის.

საკვანძო სიტყვები: ორსულობის ადრეული დანაკარგი (ოად), პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორი (პიმფ), ორსულობის პრეკლინიკური სტადია, პროგესტერონი (პგ), ბიოქიმიური ორსულობა.

Abstract

Introduction: Infertility stands as one of the most significant concerns in Reproductology. The prevalence of infertility worldwide has increased and reached 17.5%. The causes of spontaneous miscarriages are multiple, however, in the third of cases, the reason is unknown and called “Unexplained Infertility” which is an indication of In Vitro Fertilization (IVF). All these patients may even conceive, but these pregnancies remain undiagnosed and are lost before the delay of the period, which has been classified as Early Pregnancy Loss (EPL).

Among complex neuro-endocrinological and immunological mechanisms processes, one of the main factors is the Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF).

Objective: The assessment of the prognostic value of PIBF in Early Pregnancy loss (EPL) in women who conceived in the natural cycle and after In Virto Fertilization (IVF). The finding of the correlation between PIBF and Progesterone (PG) values.

Materials and methods: 86 patients with unexplained infertility were divided into two groups: Group A – 50 patients who conceived in the natural cycle; Group B – 36 women, who patients after IVF. The inclusion criterion was a positive β human chorionic gonadotropin (β hCG) on the 12-14th days after ovulation in group A and after Embryo Transfer (ET) in group B. Considering the duration of pregnancy, the patients in both groups were divided into three

subgroups: AI (n=19) and BI (n=15) – patients with progressive pregnancy; AII (n=18) and BII (n=10)- patients with EPL; A III (n=13) and BIII (n=11) – patients with biochemical pregnancy (BP). β hCG, PIBF and Progesterone values were assessed on the 12th to 14th day after ovulation and embryo transfer.

Results: In the naturally conceived subgroup, the mean level of PIBF was statistically significantly higher in patients with progressive pregnancy compared to patients with EPL and biochemical pregnancy, $P<0.05$, but no significant difference was found in PIBF level between AII and AIII, $P>0.05$. However, the mean PG level was statistically significantly different in groups AII and AIII, with $P<0.05$

Similarly, after IVF, PIBF value was statistically higher in patients with progressive pregnancy, but no significant difference was found in PIBF level between subgroups BII and BIII, $P>0.05$. Still, the PG level was statistically significantly lower in the BIII subgroup than in the BII subgroup, with $P<0.05$.

There was no significant correlation between PIBF and PG in the subgroups ($P>0.05$), except subgroup AII, where a moderate negative correlation was revealed, with $P<0.05$.

Conclusions: Low PIBF level before delaying menstruation may be considered a prognostic marker for early pregnancy loss, encompassing even its preclinical stage as in naturally conceived women, and also in women after IVF; In the naturally conceived women and pregnant women after IVF, the PIBF level is significantly higher in the progressive pregnancy subgroup and there is no difference in the PIBF level between biochemical pregnancy and EPL subgroups; In the naturally conceived women and pregnant women after IVF, the PG level is significantly higher in the progressive pregnancy subgroup than in the patients with biochemical pregnancy and there is no statistically significant difference between progressive pregnancy and EPL subgroups; PIBF and PG levels were statistically significantly higher in the pregnant women after IVF compared to the naturally conceived women group; PG value is not a prognostic marker for EPL, encompassing even its preclinical stage; There was no statistically significant linear correlation between PIBF and PG levels in the naturally conceived women and pregnant women after IVF.

Keywords: Early Pregnancy Loss (EPL); Progesterone-induced blocking factor (PIBF); Preclinical stage of pregnancy; Progesterone (PG); Biochemical pregnancy (BP).

სარჩევი

I. შესავალი	1
კვლევითი თემის აქტუალობა	1
კვლევის ჰიპოთეზა	5
კვლევის მიზანი	5
კვლევის ამოცანები	6
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე	7
პრაქტიკული ღირებულება	7
დასაცავად გამოტანილი დებულებები	8
II. ლიტერატურის მიმოხილვა	8
იმპლანტაციის იმუნოლოგიური ასპექტები	8
კომპლემენტის სისტემა ორსულობის დროს	20
ციტოკინების როლი ორსულობის დროს	20
ენდომეტრიუმის იმუნოლოგიური როლი ორსულობის დროს	25
იმპლანტაცია და ანთებითი რეაქცია	28
იმუნური უჯრედები იმპლანტაციის დროს	29
B უჯრედების როლი ორსულობის დროს	31
პროგესტერონით რეგულირებადი გენები და პროგესტერონის ეფექტები	34
ორსულობასთან ასოცირებული ანთებითი პროცესის სუპრესია პროგესტერონით	36
PIBF-ის ეფექტები	38
PIBF როგორც ორსულობის გამოსავლის პრედიქტორი	44
III. კვლევის მეთოდოლოგია	46
კვლევის დიზაინი	46
კვლევის მეთოდოლოგია	47
IV. კვლევის ეთიკის საკითხები	52
V. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი	53

საკვლევი ჯგუფების პაციენტების ზოგადი დახასიათება	53
დისკუსია	65
VI. დასკვნები	69
პრაქტიკული რეკომენდაციები	70
VII. გამოყენებული ლიტერატურა	71
VIII. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია	95
IX. მოხსენებები ნაშრომის თემაზე	95

ცხრილები, გრაფიკები და დიაგრამები

სურათები და დიაგრამები

N	დასახელება	გვერდი
სურ. 1	დენდრიტული უჯრედების დიფერენცირება დეციდუალურ გარსში და მათი ეფექტები ორსულობის დროს.	10
სურ. 2	ნატურალური კილერი (NK) უჯრედების მომწიფების პროცესი.	12
სურ. 3	დეციდუალური NK უჯრედების და ტროფობლასტური უჯრედების ურთიერთკავშირი ორსულობის დროს.	14
სურ. 4	HLA-C, HLA-G, HLA-F მოლეკულების ექსპრესია ექსტრავილური ტროფობლასტის უჯრედების ზედაპირზე. CD4+, CD8+, რეგულატორული T (Treg), საშვილოსნოს ნატურალური კილერი (uNK) უჯრედების ეფექტები ორსულობის დროს.	19
სურ. 5	დენდრიტული უჯრედების დიფერენციატორული ან ეფექტორული T უჯრედებად.	34
სურ. 6	ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი β -ს (TGF- β) ეფექტები ორსულობის დროს.	37
სურ. 7	PIBF მოქმედება T უჯრედების დიფერენციაციასა და ციტოკინების პროდუქციასზე	41
სურ. 8	ტროფობლასტის, ექსტრავილური ვეზიკულების ურთიერთქმედება დეციდუალური გარსის იმუნურ უჯრედებთან	42
დიაგრ. 1	HLA-DR, CD158a და CD8 მოლეკულების ექსპრესია იმპლანტაციის და პუნქციის დღეს ბიოპსიით მიღებულ ენდომეტრიულ ნიმუშებში	27
დიაგრ. 2	ციტოტოქსიკური T (CD3 ⁺ CD8 ⁺) ლიმფოციტების რაოდენობა იმპლანტაციის და პუნქციის დღეს ბიოპსიით მიღებულ ენდომეტრიულ ნიმუშებში	27
დიაგრ. 3	პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის კონცენტრაციის ზრდა სისხლში ორსულობის ვადის მატებასთან ერთად	39
დიაგრ. 4	პროგესტერონის გავლენა ენდომეტრიუმის განვითარებაზე და იმუნურ სისტემაზე ორსულობის ადრეულ ვადაზე	43
დიაგრ. 5	ლიმფოციტებში პროგესტერინული რეცეპტორების ინდუქცია და მათი ბიოლოგიური მნიშვნელობა	44
დიაგრ. 6	კვლევაში ჩართული პაციენტების პროცენტული განაწილება A ჯგუფის ქვეჯგუფებში	49
დიაგრ. 7	კვლევაში ჩართული პაციენტების პროცენტული განაწილება B ჯგუფის ქვეჯგუფებში	50
დიაგრ. 8	PIBF-ის მაჩვენებლები A ჯგუფის ქვეჯგუფებში	57
დიაგრ. 9	PIBF-ის მაჩვენებლები B ჯგუფის ქვეჯგუფებში	58
დიაგრ. 10	PG-ის მაჩვენებლები A ჯგუფის ქვეჯგუფებში	59
დიაგრ. 11	PG-ის მაჩვენებლები B ჯგუფის ქვეჯგუფებში	60
დიაგრ. 12	კორელაციური კავშირი PIBF-სა და PG-ს შორის AII ქვეჯგუფში	64

ცხრილები და გრაფიკები

N	დასახელება	გვერდი
ცხრ. 1	სხვადასხვა ციტოკინის დადებითი და უარყოფითი ეფექტები ორსულობის მიმდინარეობასა და ნაყოფის განვითარებაზე	23
ცხრ. 2	ჯგუფი A. β hCG მაჩვენებლები ქვეჯგუფებში	48
ცხრ. 3	ჯგუფი B. β hCG მაჩვენებლები ქვეჯგუფებში	48
ცხრ. 4	პაციენტების განაწილება ჯგუფებში და მათი პროცენტული მაჩვენებელი	51
ცხრ. 5	კვლევაში ჩართული ქალების საშუალო ასაკი ქვეჯგუფებში	53
ცხრ. 6	ბუნებრივი გზით დაორსულებულთა (A ჯგუფი) ქვეჯგუფებში სხეულის მასის ინდექსის (BMI) და მენარხეს მაჩვენებლები	54
ცხრ. 7	ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგად დაორსულებულთა (B ჯგუფი) ქვეჯგუფებში სხეულის მასის ინდექსის (BMI) და მენარხეს მაჩვენებლები	54
ცხრ. 8	საკვლევ ქვეჯგუფებში პაციენტების (n) განაწილება BMI-ის მიხედვით (%)	55
ცხრ. 9	ჯგუფი A. PIBF, PG, β hCG მაჩვენებლები ქვეჯგუფებში	55
ცხრ. 10	ჯგუფი B. PIBF, PG, β hCG მაჩვენებლები ქვეჯგუფებში	56
ცხრ. 11	PIBF და PG მაჩვენებლები A და B ჯგუფებში	61
ცხრ. 12	PIBF მაჩვენებლების შედარება ქვეჯგუფებს შორის	61
ცხრ. 13	PG მაჩვენებლების შედარება ქვეჯგუფებს შორის	62
ცხრ. 14	ორსულობის შეწყვეტის სიხშირე გესტაციური ვადის მიხედვით საკვლევ ქვეჯგუფებში	62
ცხრ. 15	კორელაციური კავშირი r (Pearson Correlation) PIBF-სა და PG-ს შორის ქვეჯგუფებში	63

აბრევიატურების ჩამონათვალი

პიმგ - პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორი

ივგ - ინ ვიტრო განაყოფიერება

პგ - პროგესტერონი

სმი - სხეულის მასის ინდექსი

ოად - ორსულობის ადრეული დანაკარგები

ოგდ - ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები

უოგდ - უცნობი გენეზის ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები

ბჟგ - ბეტა ქორიონული გონადოტროპინი

PIBF – პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორი

PG – პროგესტერონი

IVF – ინ ვიტრო განაყოფიერება

ET – ემბრიონის გადატანა

EPL – ორსულობის ადრეული დანაკარგები

RPL – ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები

βhCG – ადამიანის ბეტა ქორიონული გონადოტროპინი

BMI – სხეულის მასის ინდექსი

DAF - დაშლის დამაჩქარებელი ფაქტორი

NKs – ნატურალური კილერი უჯრედები

uNK – საშვილოსნოს ნატურალური კილერი უჯრედები

trNK – რეზისტენტული ქსოვილოვანი ნატურალური კილერი უჯრედები

cNK – მოცირკულირე ნატურალური კილერი უჯრედები

dNK – დეციდუალური ნატურალური კილერი უჯრედები

Tc – ციტოტოქსიკური T უჯრედები

Th – T ჰელპერი უჯრედები

Treg – რეგულატორი T უჯრედები

CSF – კოლონია მასტიმულირებელი ფაქტორი

GM-CSF – გრანულოციტ-მაკროფაგის კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი TNF – Tumor Necrosis Factor - სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი

INF γ – გამა ინტერფერონი

IL – ინტერლეიკინი

CCL – C-C ოჯახის ქემოკინი

MCP – მონოციტის ქემოტაქსისური ცილა

HLA – ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი

TGF β – ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი ბეტა

LIF -ლეიკემიის ინჰიბიტორული ფაქტორი

HB-EGF - ჰეპარინ შემაკავშირებელი ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი

IGF - ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი

IDO - ინდოლამინის დეოქსიგენაზა

nGR - გლუკოკორტიკოიდის ბირთვული რეცეპტორი

COX - ციკლოოქსიგენაზა

HSP - სითბური შოკის ცილა

PRA - პანელის რეაქტიული ანტისხეული

pRB - რეტინობლასტომის ცილა

PR - პროგესტერონის რეცეპტორი

CRH - კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონი

kDa - კილოდალტონი

GPI – გლიკოზილფოსფატიდილინოზიტოლი

JAK - სიგნალის გადამცემი გზა (Janus Kinase)

STAT - სიგნალის გადამცემი გზა (Signal Transducer and Activator Transcription)

SOCS - ციტოკინების სუპრესორი

IL-R - ინტერლეიკინის რეცეპტორი

MHC - მთავარი ჰისტოთავსებადობის ფაქტორი

EVTs - ექსტრავილური ტროფობლასტის უჯრედები

sFlt1 - ხსნადი Fms მსგავსი თიროზინკინაზა

WOI - იმპლანტაციის ფანჯარა

17βE2 – 17 ბეტა ესტრადიოლი

BIEF - ბლასტოცისტის იმპლანტაციისთვის ესენციური ფაქტორები

IgG - იმუნოგლობულინი G

IgM - იმუნოგლობულინი M

IL-10R - ინტერლეიკინი რეცეპტორი 10

APC - ანტიგენწარმდგენი უჯრედი

PAMPs - პათოგენთან ასოცირებული მოლეკულური ნიშნუშები

RIF - იმპლანტაციის განმეორებითი წარუმატებლობა

PGT-A - პრეგესტაციური ტესტირება ანეუპლოიდიაზე

M1 - კლასიკურად გააქტიურებული მაკროფაგი

M2 - ალტერნატიულად გააქტიურებული მაკროფაგი

mGP - მემბრანული გლუკოკორტიკოიდის რეცეპტორი

DCs - დენდრიტული უჯრედები

VEGF - ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

PAPPA - ორსულობასთან ასოცირებული პლაზმური პროტეინი A

I. შესავალი

კვლევითი თემის აქტუალობა

თანამედროვე რეპროდუქტოლოგიის ერთ-ერთი აქტუალური პრობლემაა ორსულობის თვითნებითი შეწყვეტა. დღეისთვის, დიაგნოსტირებული ორსულობის თვითნებითი შეწყვეტის მაჩვენებელი შეადგენს 15% (Quenby et al., 2021) და მათი 60% ვლინდება პირველ ტრიმესტრში. სამი თანმიმდევრული შეწყვეტილი ორსულობის დროს (ორსულობის განმეორებითი დანაკარგები - ოგდ) მაჩვენებელი აღწევს 65%-ს (Larsen et al., 2013). ოგდ ვლინდება რეპროდუქციული ასაკის ქალთა 2-5%-ში. ორსულობის შეწყვეტის მიზეზები მრავალრიცხოვანია: გენეტიკური, იმუნური, ინფექციური ფაქტორები, ჰორმონული დარღვევები, ანატომიური დეფექტები და სხვა. უნდა აღინიშნოს, რომ შემთხვევათა 50%-ში უნაყოფობის მიზეზი აუხსნელია (Egerup et al., 2016) და ასეთი პაციენტები ხშირად მიმართავენ ინ ვიტრო განაყოფიერების (IVF) მეთოდს, რომლის წარმატების მაჩვენებელი შეადგენს 30.7%-ს (Reindollar et al., 2010). შეწყვეტილი ორსულობების 50% არადიაგნოსტირებულია ორსულობის პრეიმპლანტაციურ პერიოდში შეწყვეტის გამო, ანუ პირველი ორი კვირის განმავლობაში, ვიდრე მოხდება სისხლში ქორიონული გონადოტროპინის განსაზღვრა (Macklon, 2002). ამასთანავე აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ ორსულობის ადრეული დანაკარგების (ოად) მაჩვენებელი იზრდება და IVF მაჩვენებელი მცირდება ასაკის მატებასთან ერთად (Andersen, 2000; Li & Marren, 2018; Pierce & Mocanu, 2018).

ორსულობის დროს ქალის ორგანიზმში ირთვება კომპლექსური ნეიროენდოკრინული და იმუნოლოგიური მექანიზმები, რომლებიც ხელს უწყობენ ორსულობის შენარჩუნებას და მის ნორმალურ განვითარებას. 1953 წელს, პიტერ მედავარის მიერ, პირველად, შემოთავაზებული იყო ტერმინი “ტოლეროგენული (შემწყნარებლური) იმუნიტეტი“. მან გამოთქვა მოსაზრება, რომ დედის იმუნიტეტი აღიქვამს ნაყოფს როგორც უცხო სხეულს, მაგრამ არ აზიანებს მას იმუნოსუპრესიული მექანიზმების გააქტიურების გამო. აღნიშნულ ჰიპოთეზას, მას შემდეგ, მიემდვნა არაერთი კვლევა. 2019 წელს ჟაბრენ-ფერატმა აღნიშნა, რომ ორსულობის დროს დედის ორგანიზმში ირთვება როგორც იმუნოლოგიური ტოლერანტობა ნახევრად უცხო

ნაყოფის მიმართ, ასევე, აქტიურდება მექანიზმები, რომლებიც მიმართულია ნაყოფის დაცვისკენ. ეს ფაქტი ცნობილია „ორსულობის იმუნოლოგიური პარადოქსის“ სახელწოდებით და წარმოადგენს რეპროდუქტოლოგიის მთავარ ამოცანას.

ორსულობის განვითარებისთვის დედის იმუნური რეაქცია უმთავრესია, განსაკუთრებით ორსულობის პირველ კვირებში. იმუნური პასუხი მოიცავს ორ განსხვავებულ გზას: თანდაყოლილს და ადაპტაციურს. უპირველესად აქტიურდება თანდაყოლილი იმუნიტეტი, რაშიც მონაწილეობენ მაკროფაგები, დენდრიტული და ნატურალური კილერი (NK) უჯრედები. ადაპტაციური იმუნური პასუხი ხორციელდება B (ანტისხეულების გამომუშავების გზით) და T ლიმფოციტებით, რომელთაგან ორსულობის დროს განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვთ ციტოტოქსიკურ (Tc) (CD8), ჰელპერულ (Th) (CD4) და რეგულატორულ T ლიმფოციტებს (Treg) (CD4). ენდომეტრიუმში, ისე როგორც პერიფერიულ სისხლში მიმდინარეობს ჰორმონდამოკიდებული ციკლური ცვლილებები, რაც აისახება ენდომეტრიულ უჯრედებში ციტოკინებისა და ზრდის ფაქტორების პროდუცირების რეგულაციაში. დადგენილია, რომ ესტროგენები იწვევენ რამდენიმე მნიშვნელოვანი პროანთებითი ციტოკინის - მაკროფაგული კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი 1 (CSF 1), გრანულოციტ მაკროფაგული კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორი 2 (GM-CSF 2), სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორის (TNF), γ ინტერფერონის (INF γ) აქტივაციას (Fox et al., 1991). ესტროგენების საპირისპიროდ, პროგესტერონი (PG) აძლიერებს ქემოკინების - ინტერლეიკინ 8 (IL 8), C-C ოჯახის ქემოკინი 2 (CCL 2), მონოციტების ქემოტაქსისური ცილა 1 (MCP 1), საშვილოსნოს ნატურალური კილერების (uNK) და Treg უჯრედების ქემოკინების ექსპრესიას. აღნიშნული ცვლილებები აუმჯობესებს ენდომეტრიუმის რეცეპციულობას და ზრდის ემბრიონის იმპლანტაციის და შესაბამისად, ორსულობის პროგრესირების ალბათობას (Miller et al., 1998; L. Miller et al., 1996).

სპერმის შემადგენლობაში შემავალი ლეიკოციტები და გენიტალური ტრაქტის დესქვამაციური ეპითელიური უჯრედები ახდენენ იმუნოსუპრესიული MHC მოლეკულების, განსაკუთრებით ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენის (Human Leukocyte Antigen - HLA) G5-ის ექსპრესიას, რომელიც ხასიათდება იმუნოსუპრესიული აქტივობით. აღნიშნული მოლეკულები შემდგომში გვხვდება ემბრიონის და გესტაციური ქსოვლების ზედაპირზეც. სქესობრივი კონტაქტის შემდეგ

ცერვიკალურ არხში მამისეული HLA-G5 მოლეკულები ააქტიურებენ მაკროფაგებს, დენდრიტულ უჯრედებსა და ლეიკოციტებს. ლეიკოციტებით ინფილტრაციას თან ახლავს CSF2, IL6, IL8 და IL1A ციტოკინებისა და ქემოკინების პროლიფერაცია. ეს პროცესი, ასევე, დამოკიდებულია სპერმაში არსებულ პლაზმურ ფაქტორებზე, რომელთაგან უმნიშვნელოვანესია ბეტა ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი (TGF- β), რომელიც გამომუშავდება სათესლე ბუშტუკებში არააქტიურ მდგომარეობაში და აქტიურდება ცერვიკალურ არხში ეაკულაციის შემდეგ. TGF- β დონე სპერმაში ხუთჯერ აღემატება მის კონცენტრაციას ხსენში, რომელიც ცნობილია ციტოკინის ყველაზე მაღალი შემცველობით. TGF- β თრგუნავს დედის იმუნიტეტს Treg უჯრედების აქტივაციის გზით. აღმოჩნდა, რომ თავგებში ეგზოგენურმა TGF- β -მ გაზარდა ვაგინალური Treg უჯრედების რაოდენობა. ამით შეიძლება აიხსნას სქესობრივი კონტაქტის მნიშვნელობა ორსულობამდე, თუმცა აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ ინ ვიტრო განაყოფიერება შესაძლოა ჩატარდეს სპერმასთან კონტაქტის გარეშეც, რაც, გარკვეულწილად, ამცირებს TGF- β -ის მნიშვნელობას, მაგრამ საყურადღებოა ის ფაქტიც, რომ ქალებში რომელთაც IVF-მდე არ ჰქონდათ სქესობრივი კონტაქტი, გაზრდილია პრეეკლამპსიის და ნაყოფის ზრდის შეფერხების რისკი. კვლევებმა აჩვენეს, რომ TGF- β უმთავრესია ქალის იმუნური პასუხის რეგულაციაში (Wen et al., 2023; Yang et al., 2021), მაგრამ არა ერთადერთი. მეორე ფაქტორი, რომელიც აქტიურად მონაწილეობს დედა-ნაყოფის კავშირში არის პროსტაგლანდინი E, რომელიც ასევე, დიდი რაოდენობითაა სპერმის შემადგენლობაში და აქვს იმუნომოდულატორული ფუნქცია (Denison et al., 1999; Kelly, 1997).

პრეიმპლანტაციული იმუნოლოგია

საშვილოსნოს მსგავსად, ფალოპის მილები ასევე მდიდარია იმუნური უჯრედებით და ციტოკინებით. სწორედ მათ ეფექტებზეა დამოკიდებული პრეიმპლანტაციური ემბრიონის ზრდა-განვითარება. განაყოფიერებისთანავე იმპლანტაციამდე ემბრიონის უჯრედებზე ექსპრესირდება ციტოკინური რეცეპტორები. ექსპერიმენტებში გამოვლინდა, რომ GM-CSF, CSF1, LIF, ჰეპარინ შემაკავშირებელი ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (HB-EGF), ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი I და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი II (IGF-I, IGF-II) ხელს

უწყობენ ბლასტოციტის განვითარებას, მაშინ როდესაც TNF და INF γ ავლენენ მაინჰიბირებელ ეფექტს. სათანადო ციტოკინების აქტივაცია არსებითია შემდგომში ნაყოფის და პლაცენტის განვითარებაში. პრეიმპლანტაციური ემბრიონი უფრო მგრძნობიარეა დედის იმუნიტეტის მიმართ, რადგან მის ზედაპირზე ვლინდება მთელი რიგი მამისეული იმუნოლოგიური მოლეკულებისა. არსებობს ვარაუდი, რომ მბრწყინავი გარსი და გრანულოზური უჯრედები იცავენ ემბრიონს T უჯრედების აგრესიისგან იმპლანტაციამდე, მაგრამ მეორეს მხრივ, ტროფობლასტის გარეთა შრეში არსებული უცხო სხეულის მოცილების იმუნური რეაქციის მასტიმულირებელი HLA-A, B და D ანტიგენების დათრგუნვა ამცირებს დედის იმუნიტეტის მიერ „უცხო ცილის“ ამოცნობის შესაძლებლობას და შესაბამისად, ამცირებს იმუნურ პასუხს (Hutter & Dohr, 1998).

აღნიშნულის მიუხედავად, კვლევებით დადგენილია, რომ ორსულობის 50%-ზე მეტი იკარგება სწორედ პრეიმპლანტაციურ სტადიაზე. დანაკარგების ძირითად მიზეზად მიჩნეულია გენეტიკური დარღვევები, მაგრამ ამავედროულად, აუხსნელი გენეზის უნაყოფოება შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ფალოპის მილებში ზრდის ფაქტორების არაადეკვატურ რაოდენობასთან ან დამცავი იმუნური მექანიზმების ინაქტივაციასთან (Moffett et al., 2004). პრეიმპლანტაციური ემბრიონის უჯრედებზე იმუნოსუპრესიული მოლეკულების - HLA-G1 და HLA-G5-ის ექსპრესია თრგუნავს დედის იმუნიტეტს.

დედის იმუნური უჯრედების კიდევ ერთი პოტენციური მოდულატორია ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი (hCG). ის უკავშირდება დეციდუალური მაკროფაგების რეცეპტორებს და ააქტიურებს ტოლეროგენული დენდრიტული უჯრედების პროლიფერაციას 2,3-ინდოლამინის დეოქსიგენაზას (2,3-IDO) ინდუქციის გზით. შესაბამისად, hCG თრგუნავს Tc და ააქტიურებს Treg უჯრედებს იმპლანტაციის დროს. აქვე აღსანიშნავია, რომ hCG გამოიყოფა უშუალოდ იმპლანტაციის წინ, შესაბამისად, პრეიმპლანტაციურ სტადიაზე ამ პოლიპეპტიდის რაოდენობა დეტექციისთვის არასაკმარისია (Bansal et al., 2012).

დედა-ნაყოფის რთულ იმუნურ ურთიერთობაში ერთ-ერთი მთავარი როლი უკავია პროგესტერონით ინდუცირებულ მახლოკირებელ ფაქტორსაც (PIBF), რადგან ის გავლენას ახდენს ზემოთ აღწერილ ციტოკინურ პროფილზე, ცვლის დედის

აგრესიულ იმუნურ პასუხს, რითაც ხელს უწყობს ორსულობის პროგრესირებას. კერძოდ, (1) იგი ახდენს მიომეტრიუმის კუმშვადობის სუპრესიას პროანთებითი ციტოკინების - TNF და INF γ -ის პროდუქციის შეფერხების გზით; (2) პერიფერიული სისხლის ლეოკოციტებში აქვეითებს პროანთებითი ციტოკინების პროდუქციას, რაც ამცირებს T-ჰელპერების ქვეტიპის დიფერენციაციას და პროლიფერაციას; (3) ასევე, აბლოკირებს NK უჯრედების დეგრანულაციას და შესაბამისად, ამცირებს მათ ციტოლიზურ ფუნქციას.

ლიტერატურული მიმოხილვის შედეგების ანალიზი იძლევა იმის საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ PIBF-ის განსაზღვრა შეიძლება იყოს ინფორმაციული ორსულობის ადრეული დანაკარგების დიაგნოსტიკის თვალსაზრისით ქალებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით. ასევე მიზანშეწონილია PIBF-ის განსაზღვრა IVF პაციენტებში, რადგან სწორედ აუხსნელი გენეზის უნაყოფობა ერთ-ერთი ხშირი ჩვენებაა აღნიშნული მეთოდის გამოყენებისთვის. ხშირ შემთხვევაში არსებული კვლევების მონაცემები PIBF-ის შესახებ მცირერიცხოვანი და არაერთგვაროვანია, რაც სრულყოფილად არ იძლევა შედეგების განზოგადების შესაძლებლობას. შესაბამისად, აქტუალურად შეიძლება ჩაითვალოს აღნიშნული ფაქტორის როლის დადგენა ამ მიმართულებით კვლევის ჩატარებით.

კვლევის ჰიპოთეზა

პროგნოსტიკით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორი ინფორმაციულია ორსულობის ადრეული დანაკარგების პროგნოზირებაში როგორც პრეკლინიკურ, ისე კლინიკურ სტადიაზე ქალებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით. არსებობს დადებითი კორელაცია PIBF-სა და პროგნოსტიკონს შორის.

კვლევის მიზანი

✚ პროგნოსტიკით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის პროგნოზული ღირებულების შეფასება ორსულობის ადრეულ დანაკარგებში, როგორც ფიზიოლოგიური გზით, ისე ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგად მიღებული ორსულობების დროს ქალებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით;

✚ კორელაციის დადგენა პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის და პროგესტერონის მაჩვენებლებს შორის.

კვლევის ამოცანები

- პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის მაჩვენებლის პროგნოზული ღირებულების განსაზღვრა ორსულობის გამოსავლის შესაფასებლად სპონტანურად დაორსულებულ ქალებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფოობით ოვულციიდან მე-12-14 დღეს;
- პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის მაჩვენებლის პროგნოზული ღირებულების განსაზღვრა ქალებში ინ ვიტრო განაყოფიერების შემდეგ ემბრიონის ტრანსფერიდან მე-12-14 დღეს ორსულობის გამოსავლის შესაფასებლად;
- პროგესტერონის მაჩვენებლის პროგნოზული ღირებულების განსაზღვრა ორსულობის გამოსავლის შესაფასებლად სპონტანურად დაორსულებულ ქალებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფოობით ოვულციიდან მე-12-14 დღეს;
- პროგესტერონის მაჩვენებლის პროგნოზული ღირებულების განსაზღვრა ქალებში ინ ვიტრო განაყოფიერების შემდეგ ემბრიონის ტრანსფერიდან მე-12-14 დღეს ორსულობის გამოსავლის შესაფასებლად;
- პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის და პროგესტერონის მაჩვენებლების შედარება ბუნებრივი და ინ ვიტრო მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს;
- კორელაციის დადგენა პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორისა და პროგესტერონის მაჩვენებლებს შორის აუხსნელი გენეზის უნაყოფოობით ქალებში, როგორც ფიზიოლოგიური გზით, ისე ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგად მიღებული ორსულობების დროს.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

- ✚ საქართველოს პოპულაციაში პირველად ჩატარდა კვლევა ორსულობის პრეკლინიკურ სტადიაზე იმუნოლოგიური მარკერების შეფასების მიზნით.
- ✚ პირველად ჩვენი კვლევით განისაზღვრა პრეკლინიკურ სტადიაზე პროგნოსტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის პროგნოზული ღირებულება ორსულობის პროგრესირებასთან მიმართებით, როგორც ფიზიოლოგიური გზით, ისე ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგად მიღებული ორსულობების დროს;
- ✚ პირველად ჩვენი კვლევით დადგინდა, რომ პრეკლინიკურ სტადიაზე პროგნოსტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის დაბალი მაჩვენებელი უფრო ინფორმაციულია პროგნოსტერონის მაჩვენებელთან შედარებით ორსულობის შეწყვეტის პროგნოზირების თვალსაზრისით, როგორც ფიზიოლოგიური გზით, ისე ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგად მიღებული ორსულობების დროს.

პრაქტიკული ღირებულება

- ჩვენი კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით, შესაძლებელია პერსპექტიულად იქნეს განხილული პროგნოსტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის მაჩვენებლის განსაზღვრა პრეკლინიკურ სტადიაზე ქალებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით, ორსულობის პროგრესირების შეფასების მიზნით;
- პროგნოსტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის დაბალი მაჩვენებელი პრეკლინიკურ სტადიაზე შეიძლება განხილულ იქნეს როგორც ორსულობის ადრეული შეწყვეტის პრედიქტორი როგორც ფიზიოლოგიური გზით, ისე ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგად მიღებული ორსულობების დროს, რაც უნდა გახდეს ორსულობის დროს იმუნოსუპრესიული თერაპიის დროულად დაწყების საფუძველი.

დასაცავად გამოტანილი დებულებები

1. პროგნოსტიკით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორი ორსულობის ადრეულ ვადაზე სპონტანურად შეწყვეტის პროგნოზული მარკერია, როგორც ფიზიოლოგიური გზით, ისე ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგად მიღებული ორსულობების დროს ქალებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფოებით;
2. პროგნოსტიკით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის მაჩვენებელი უფრო ინფორმაციულია პროგნოსტიკის მაჩვენებელთან შედარებით ორსულობის არაკეთილსაიმედო გამოსავალის პროგნოზირებასთან მიმართებაში.

II. ლიტერატურის მიმოხილვა

ორსულობა ქალის ფიზიოლოგიური მდგომარეობა და ამავდროულად, რთულ ნეირო-ენდოკრინულ და იმუნოლოგიურ პროცესთა ერთობლიობაა. დედა-ნაყოფის ურთიერთკავშირი ჩამოყალიბებას იწყებს განაყოფიერების პირველივე დღეებიდან. ორსულობის ყველა ეტაპზე - იმპლანტაციიდან მშობიარობამდე, ნაყოფი, როგორც დედისთვის უცხო სხეული, შესაძლოა აღმოჩნდეს დედის იმუნური რეაქციის ზემოქმედების ქვეშ. თუმცა, საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ნორმალური ორსულობის დროს დედის იმუნური სისტემა ხდება ტოლეროგენული ნახევრად უცხო ნაყოფის მიმართ. უფრო მეტიც, ირთვება ისეთი იმუნური მექანიზმები, რომლებიც მიმართულია ნაყოფის დაცვისკენ სხვა მავნე აგენტთა ზემოქმედებისგან.

იმპლანტაციის იმუნოლოგიური ასპექტები

ბლასტოციტა, რომელიც გარედან დაფარულია ტროფექტოდერმით, განაყოფიერებიდან მე-8-9 დღეს, საშვილოსნოს ღრუში მოხვედრის შემდეგ, თავისუფლდება მბრწყინავი გარსისგან და იმპლანტირდება საშვილოსნოს კედლის ეპითელიუმში (Aplin & Ruane, 2017). იმპლანტაციას თან ახლავს ადგილობრივი ანთებითი რეაქცია, რაც მოიცავს ანთებითი ციტოკინების - IL-6, IL-1 და ლეიკემიის

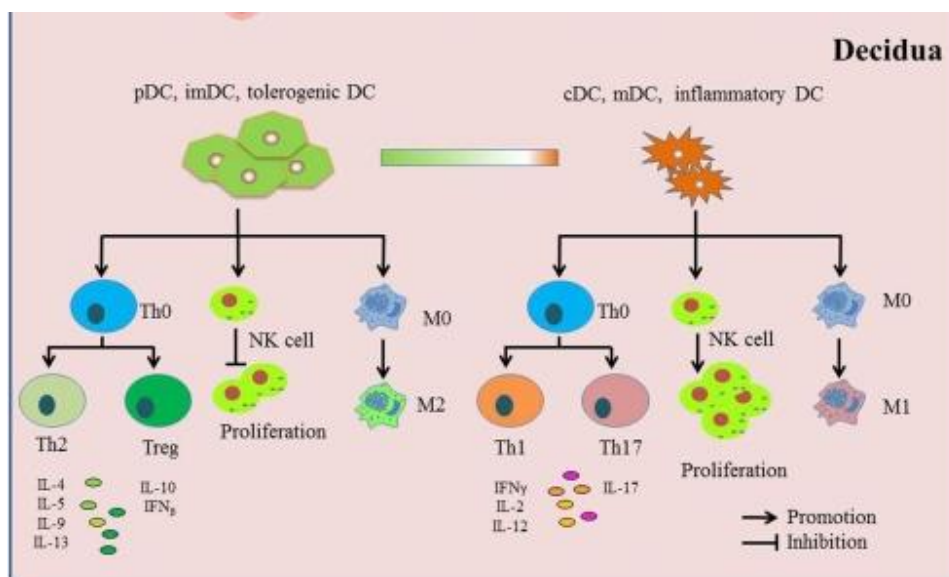
მაინჰიბირებელი ფაქტორის (LIF) დონის მატებას. სხვადასხვა ტიპის ლეიკოციტი აღმოჩენილ იქნა დეციდუალურ გარსში, მათ შორის NK უჯრედები, დენდრიტული უჯრედები (DCs), მაკროფაგები და ლიმფოციტები (Liu et al., 2017). თავგებში ჩატარებული ცდებით დადგინდა, რომ აღნიშნული უჯრედები ურთიერთქმედებენ ტროფობლასტთან, რის შედეგადაც ყალიბდება პლაცენტა.

მაკროფაგები შეადგენენ დეციდუალური ლეიკოციტების 20-25% (Bulmer et al., 1988). მაკროფაგები, კერძოდ CD11b⁺, ხელს უწყობენ ყვითელი სხეულის ფუნქციონირებას, შესაბამისად, დედის სისხლში პროგესტერონის ნორმალური დონის შენარჩუნებას. გარდა ამისა, იმ ვიტრო ცდებში გამოვლინდა მაკროფაგებისა და ტროფობლასტის მჭიდრო ურთიერთკავშირი: მაკროფაგები ხელს უწყობს ტროფობლასტის დიფერენცირებას და ფუნქციონირებას. ტროფობლასტი, თავის მხრივ, არეგულირებს მონოციტებისა და ციტოკინების პროდუცირებას (Fest et al., 2007; Rozner et al., 2016). ენდომეტრიუმის მაკროფაგები მონაწილეობენ ტროფობლასტის ინვაზიაში, ემბრიონის იმპლანტაციაში, ქსოვილებისა და სისხლძარღვების რემოდელირებაში (Ander et al., 2019). შესაბამისად, მაკროფაგების ფუნქციის დარღვევა შესაძლოა გახდეს ისეთი გართულებების მიზეზი, როგორებიცაა: იმპლანტაციის დარღვევა, ორსულობის თვითნებითი შეწყვეტა, პრეეკლამპსია და სხვა სამეანო გართულებები. მაკროფაგები იყოფა ორ ფენოტიპად: კლასიკურად გააქტიურებული მაკროფაგები (M1) და ალტერნატიულად გააქტიურებული მაკროფაგები (M2). მათი დიფერენცირება დამოკიდებულია ქსოვილებსა და ორგანოებში მიკროგარემოს სტიმულაციაზე (Palma et al., 2018). ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ციტოკინები. როგორც წესი, Th1 ციტოკინი ასტიმულირებს M1 მაკროფაგებს, რომელთაც აქვთ გამოხატული ანთებითი და ფაგოციტური თვისებები. მეორეს მხრივ, Th2 ციტოკინი ახდენს მაკროფაგების დიფერენცირებას განსახვავებული ფენოტიპის და იმუნური სისტემის მარეგულირებელ M2 მაკროფაგებად (Martinez & Gordon, 2014). არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, რომ M1 მაკროფაგები აქტიურად მონაწილეობენ პრეიმპლანტაციურ პერიოდში ემბრიონის დეციდუალურ გარსთან მიმაგრების პროცესში (Jiang et al., 2018). მაკროფაგების პროფილის გადართვა ანტინფლამაციური M2 მაკროფაგისკენ, ხელს უწყობს ემბრიონის იმპლანტაციასა და პლაცენტაციას (Zhang et al., 2017). ბოლო მონაცემებით შემოთავაზებულ იყო მაკროფაგების ალტერნატიული

კლასიფიკაცია მათ ზედაპირზე ექსპრესირებული მოლეკულების, მათი ლოკაციის და გენების ექსპრესიის მიხედვით. აღსანიშნავია, რომ მაკროფაგების დაუნრეგულაცია ხდება პროფილინ 1-ის მოქმედებით, რაც სავარაუდოდ, მიანიშნებს პროფილინ 1-ის ფუნქციაზე, აკონტროლოს ციტოკინების სეკრეცია და იმუნური სისტემის ტოლერანტობა (Gamliel et al., 2018).

დენდრიტული უჯრედები (დეციდუალური ლეიკოციტების 1.7%) (Bulmer et al., 1988) ასევე მნიშვნელოვანია ორსულობის ადრეულ სტადიაზე. აღნიშნულ უჯრედებში გამომუშავდება ორსულობის ნორმალური მიმდინარეობისთვის აუცილებელი ორი ფაქტორი: TGF β და ხსნადი Fms მსგავსი თიროზინ კინაზა 1 (sFlt1), რომლებიც მონაწილეობენ სპირალური არტერიების რემოდელირებაში. თავგებში მათი უკმარისობა იწვევს ემბრიონის რეზორბციას დეციდუალური გარსის განუვითარებლობის გამო, რაც მოიცავს ანგიოგენეზის და დეციდუალური უჯრედების პროლიფერაციის დარღვევას (Plaks et al., 2008). დენდრიტული უჯრედები აქტიურად მონაწილეობენ ორსულობაში. ორსულობის პროგრესირებისთვის ერთ-ერთი აუცილებელი წინაპირობაა დენდრიტული უჯრედების დიფერენცირება ტოლეროგენულ (რომელიც ხელს უწყობს ორსულობის განვითარებას) ან ეფექტორულ (რომელიც იწვევს ორსულობის სხვადასხვა გართულებას) დენდრიტულ უჯრედებად (სურათი 1) (Wei et al., 2021).

სურათი 1. დენდრიტული უჯრედების დიფერენცირება დეციდუალურ გარსში და მათი ეფექტები ორსულობის დროს.

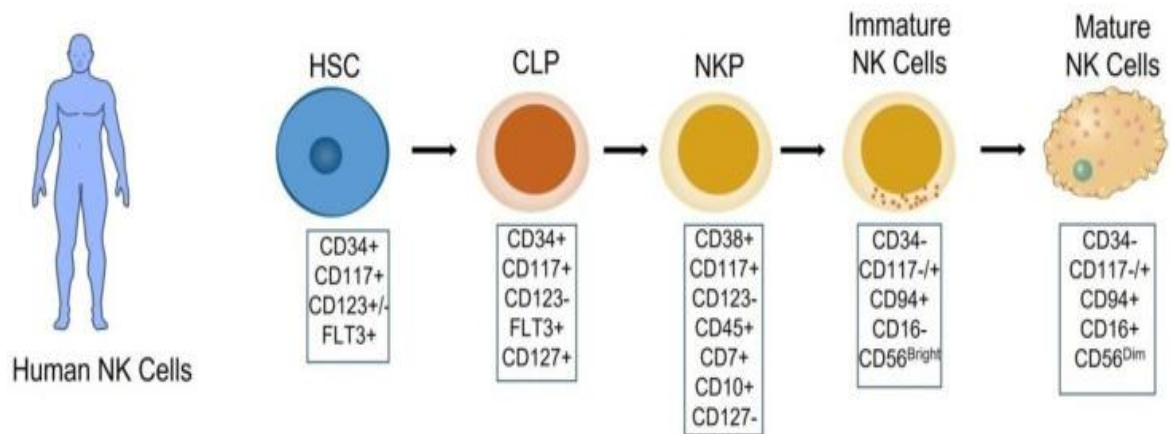


დედის იმუნოტოლერანტობის ჩამოყალიბებაში, ასევე, მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია NK უჯრედებს, რომლებიც შეადგენენ ადამიანთა დეციდუალურ გარსში არსებული ლეიკოციტების დიდ ნაწილს (70%) (Bulmer et al., 1988) და მონაწილეობენ ტროფობლასტის იმპლანტაციაში (Liu et al., 2017). დღეისთვის არსებული ბოლო მონაცემებით, დედის და ნაყოფის იმუნური უჯრედები მაკროფაგებისა და T რეგულატორული უჯრედების გარდა, მოიცავენ შინაგან ლიმფოიდურ უჯრედებს (ILCs). ILC უჯრედები წარმოადგენენ მრავალფეროვან უჯრედთა ჯგუფს, რომლებიც გვხვდება თითქმის ყველა ლიმფოიდურ ქსოვილში. T და B ლიმფოციტებისგან განსხვავებით, ILCs ზედაპირზე არ ექსპრესირდება სხვადასხვა ტიპის ანტიგენური რეცეპტორი. ისინი მონაწილეობენ ვირუსული ინფექციის ან სხვა მორფოლოგიურად შეცვლილი უჯრედების სწრაფ ამოცნობაში. ტრანსკრიპციული ფაქტორის ტიპსა და ციტოკინების პროდუცირების მიხედვით ILCs იყოფა ხუთ ქვეჯგუფად: ILC1, ILC2, ILC3 უჯრედები, ლიმფოიდური ქსოვილის ინდუქტორი (Lti) უჯრედები და ჩვეულებრივი ნატურალური კილერი უჯრედები. ILC1 აპროდუცირებენ ტიპი 1 ციტოკინებს, მათ შორის IFN- γ , TNF- α , GM-CSF. ILC2 უჯრედები არიან GATA3+ და ახდენენ ტიპი 2 ციტოკინების პროდუცირებას, რაც მოიცავს IL-5, IL-13. ILC3 უჯრედები აპროდუცირებენ IL-17. Lti უჯრედები მონაწილეობენ მეორადი ლიმფოიდური ქსოვილის ფორმირებაში. რაც შეეხება NK უჯრედებს, ისინი გამოიმუშავენ IFN- γ , თუმცა ILC-1-გან განსხვავებით, აქვთ ძლიერ გამოხატული ციტოტოქსიკური ეფექტები (Vivier et al., 2018).

NK უჯრედები წარმოადგენენ მაღალ სპეციალიზებულ გრანულურ ლიმფოციტებს, რომელთაც აქვთ უნარი ამოიცნონ ვირუსით ინფიცირებული და სიმსივნური უჯრედები ჯანმრთელი უჯრედებისგან ყოველგვარი წინასაწარი სენსიბილიზაციის გარეშე. სწორედ ამ უნარის გამო ეწოდათ მათ „ნატურალური“ ან „ბუნებრივი“ კილერი უჯრედები. IFN- γ და TNF- α არიან ყველაზე მძლავრი ანთებითი ციტოკინები, რომლებიც პროდუცირდება NK უჯრედების მიერ. ისინი განაპირობებენ მძლავრ ციტოტოქსიკურ რეაქციასა და დიდი რაოდენობით სხვა ანთებითი ციტოკინების გამოყოფას (Hashemi & Malarkannan, 2020).

NK უჯრედები გამომუშავდება ძვლის ტვინში და მათი მომწიფება დამოკიდებულია უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირებულ აქტივაციურ და ინჰიბიციურ რეცეპტორებზე. აღნიშნული პროცესი მოიცავს 5 საფეხურს. მომწიფებული NK უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირდება $CD34^-CD117^{-/+}CD94^+CD16^+$ რეცეპტორები და მათ ასევე უწოდებენ $CD56^{dim}$ NK უჯრედებს (სურათი 2). აღსანიშნავია, რომ არალიმფოიდურ ქსოვილებში - კანში, ფილტვებსა და საშვილოსნოში გვხვდება NK უჯრედების ორი ქვეჯგუფი, სახელდობრ: რეზისტენტული ქსოვილოვანი NK უჯრედები (trNK) და მოცირკულირე NK უჯრედები (cNK) (Sojka et al., 2014). თავებში არანამშობიარე საშვილოსნოში აღმოჩენილ იქნა დიდი რაოდენობით trNK და მცირე რაოდენობით cNK უჯრედები. თუმცა, ორსულობის დროს სასქესო ჰორმონების ციკლური ცვლილებების და ექსტრავილური ტროფობლასტის ექსპრესიის გამო საშვილოსნოში იზრდება ILCs, cNK

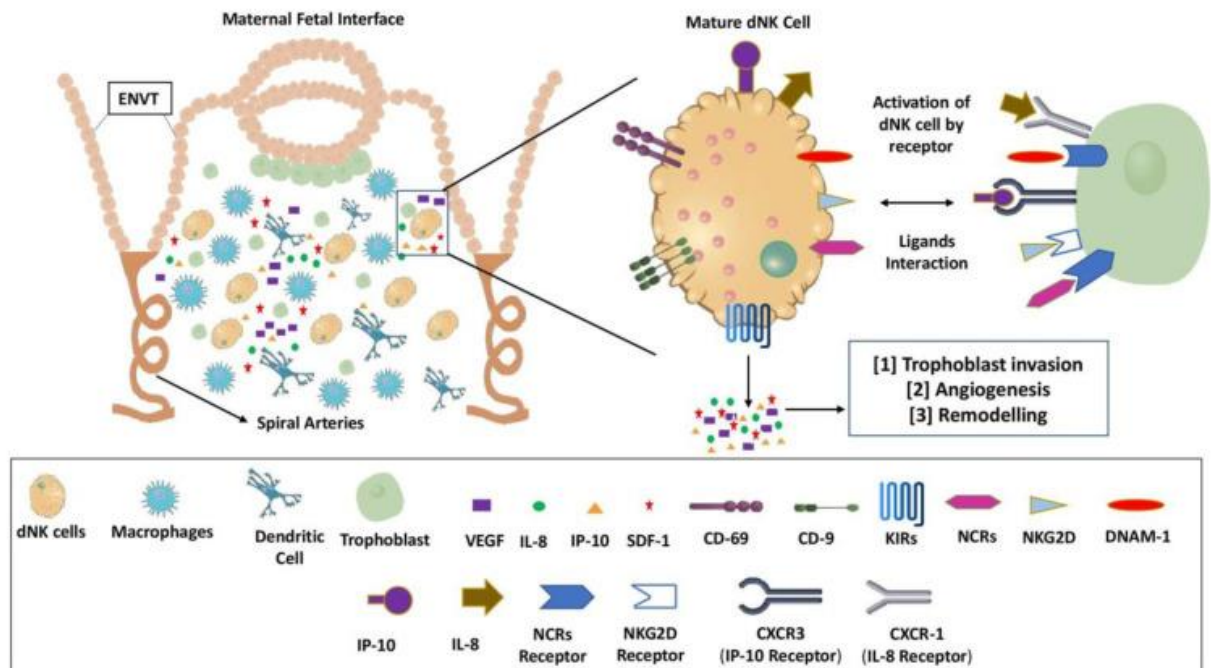
სურათი 2. ნატურალური კილერი (NK) უჯრედების მომწიფების პროცესი. HSC- ჰემოპოეზური ღეროვანი უჯრედი; CLP- საერთო ლიმფოიდური წინამორბედი უჯრედი; NKP - წინამორბედი ნატურალური კილერი უჯრედი.



და trNK უჯრედების რაოდენობა, რომლებსაც ზოგადად უწოდებენ საშვილოსნოს NK (uNK) უჯრედებს (Sojka et al., 2019). თავდაპირველად მიიჩნეოდა, რომ საშვილოსნოს ლეიკოციტური პოპულაცია წარმოდგენილია CD49a+DX5-trNK უჯრედებით, რომლებიც განსხვავდება სხვა ქსოვილოვანი trNK უჯრედებისგან, რადგან მოკლებულნი არიან ზედაპირზე T-bet ტრანსკრიპციულ ფაქტორს (Sojka et al., 2014). თუმცა, ბოლო პერიოდის მონაცემებით, ორსულობის დროს საშვილოსნოში აღმოჩენილ იქნა პერიფერიული სისხლიდან აკუმულირებული cNK უჯრედებიც (Boulenouar et al., 2016). შედეგად, ავტორებმა შემოგვთავაზეს trNK და cNK უჯრედების დეციდუალურ გარსში მიგრირების „ორი ტალღის“ თეორია. პირველი ტალღა იწყება დეციდუალიზაციის პროცესთან ერთად, როდესაც ხდება ენდომეტრიუმის რემოდელირება, რასაც ხელს უწყობს ადგილობრივი trNK უჯრედების გამრავლება და cNK უჯრედების მცირე რაოდენობით მიგრაცია. მეორე ტალღა კი მოიცავს cNK უჯრედების გამრავლებას და ჩართვას პლაცენტაციის პროცესში, მათ შორის სისხლძარღვთა რემოდელირების პროცესში.

დეციდუალური NK უჯრედები (dNK) (uNK უჯრედების სუბპოპულაცია) წარმოადგენენ პერიფერიული სისხლის კილერი უჯრედებისგან განსხვავებულ პოპულაციას, გამომდინარე მათი ფენოტიპური მახასიათებლებიდან და ფუნქციებიდან ორსულობის პირველ ტრიმესტრში. uNK უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირდება CD56^{bright}CD16⁻ რეცეპტორები და მათ აქვთ პერიფერიული სისხლის იგივე უჯრედების ფენოტიპური მახასიათებლები. თუმცა, პერიფერიული სისხლის უჯრედებისგან განსხვავებით საშვილოსნოს NK უჯრედებს არ აქვთ ციტოტოქსიკური აქტივობა ტროფობლასტის და აქვთ მხოლოდ სუსტი ციტოტოქსიკური აქტივობა სიმსივნური უჯრედების მიმართ. ტროფობლასტური უჯრედები ექსპრესირებენ ლიგანდებს, რომლებიც ააქტიურებენ uNK უჯრედებს. ეს უკანასკნელნი კი გამოიმუშავენ სისხლძარღვთა ენდოთელურ ზრდის ფაქტორს (VEGF) და სტრომული უჯრედების ფაქტორს 1 (SDF-1), რომელთაც აქვთ უმნიშვნელოვანესი როლი ანგიოგენეზში (სურათი 3) (Vacca et al., 2011).

სურათი 3. დეციდუალური NK უჯრედების და ტროფობლასტური უჯრედების ურთიერთკავშირი ორსულობის დროს.



dNK უჯრედები გამოყოფენ ანგიოგენურ ფაქტორებს - VEGF და ანგიოპოეტინ-2, ასევე ციტოკინებს და ზრდის ფაქტორებს: TNF- γ , IL-10, GM-CSF, PIGF, IL-1, TGF-1, CSF-1, LIF, IFN- γ . მათი უმრავლესობა მონაწილეობს ნორმალური ანგიოგენეზისა და დეციდუალიზაციის პროცესში. თუმცა, ზოგიერთი მათგანის როლი (მაგ: IFN- γ) დღეისთვის ბოლომდე გარკვეული არ არის (Mahajan et al., 2022). კვლევებით დადგინდა, რომ dNK უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირდება IL-8 და IFN-ინდუცირებული ცილა (IP-10) და ასევე, მათივე შესაბამისი რეცეპტორები - CXCR1 (IL-8-ის რეცეპტორი) და CXCR3 (IP-10-ის რეცეპტორი). ორსულობის დროს ტროფობლასტის მიგრაცია დამოკიდებულია dNK უჯრედებზე, თუმცა ამავდროულად, კვლევებმა აჩვენეს, რომ IL-8 და IP-10 ამცირებენ ტროფობლასტის ინვაზიას დეციდუალურ ქსოვილში (Hanna et al., 2006a), რაც, მეორეს მხრივ, არსებითია პლაცენტის განვითარებასა და ორსულობის ნორმალური მიმდინარეობისთვის. ყოველივე აღნიშნულს აქვს მეორე, ნაწილობრივ დადებითი, მხარე: dNK უჯრედები ახდენენ დედის ორგანიზმის ტროფობლასტური უჯრედებით ინფილტრაციის პრევენციას, რაც ხორციელდება ექსტრავილური ტროფობლასტური

უჯრედების აპოპტოზის გაძლიერებით და ტროფობლასტური მატრიქსული მეტალოპროტეინაზა 2-ის (MMP-2) სინთეზის შემცირებით (Lash et al., 2006).

სპირალური არტერიების რემოდელირება არსებითია ნორმალური პლაცენტაციისა და ნაყოფის ნორმალური ზრდა-განვითარებისთვის. რემოდელირება გულისხმობს დეციდუალური სპირალური არტერიების ჩანაცვლებას უფრო დიდი დიამეტრის მქონე სისხლძარღვებით, რომელთაც უნდა ჰქონდეთ დაბალი რეზისტენტობა ნაყოფის ყველა საჭირო ნივთიერებით და ჟანგბადით მოსამარაგებლად. აქედან გამომდინარე, რემოდელირების პროცესის დარღვევა იმპლანტაციის დროს, რაც შეიძლება მოიცავდეს მედიის გასქელებას ან/და ენდოთელიუმის დაზიანებას, შეიძლება გახდეს ორსულობის შეწყვეტის მიზეზი გესტაციის ადრეულ ვადაზე, თუნდაც მე-10 დღეს. Guimond M.J. და თანაავტორების მიერ თავგებზე ჩატარებულ კვლევაში დემონსტრირებული იყო, რომ იმუნოკომპრომეტირებული თავგებიდან (თავგები, რომელთაც აღნიშნებოდათ T და B ლიმფოციტების მწვავე დეფიციტი) NK უჯრედების დეფიციტის მქონე თავგებში ძვლის ტვინის გადანერგვის შედეგად რეციპიენტებში აღდგენილ იქნა uNK უჯრედების უკმარისობა, შემცირდა სისხლძარღვთა დაზიანება, გაიზარდა პლაცენტის ზომა და ნაყოფის სიცოცხლისუნარიანობის ხარისხი. აღნიშნულმა კვლევამ ცხადყო dNK უჯრედების მნიშვნელოვანი როლი ნაყოფის ზრდა-განვითარებაში (Guimond et al., 1998).

ზემოთ აღნიშნულიან გამომდინარე, ნებისმიერი დარღვევა ამ პროცესებში, უჯრედთა რაოდენობის ცვლილება ან მათი ფუნქციის დარღვევა, შესაძლოა მომავალში გახდეს ორსულობის შეწყვეტის, პრეეკლამპსიის, ნაყოფის ზრდის შეფერხების და ნაადრევი მშობიარობის მიზეზი (Hanna et al., 2006b; Zenclussen & Hammerling, 2015). გარდა ამისა, მსგავსი დარღვევები შესაძლოა იყოს ორსულობის ადრეული დანაკარგების და ასევე, აუხსნელი გენეზის უნაყოფობის გამომწვევიც.

ზოგიერთი ავტორის მიერ გამოითქვა მოსაზრება, რომ ორსულობის დროს საშვილოსნოს დენდრიტული უჯრედების და T უჯრედების პასუხი ნაყოფზე, როგორც უცხო სხეულზე, ბევრად განსხვავდება, ერთი შეხედვით მისი მსგავსი, ტრანსპლანტაციის დროს განვითარებული იმუნური პასუხისგან. იმუნური უჯრედების არსებობა იმპლანტაციის არეში ასოცირებულია არა „ნაყოფის მოცილებასთან“ არამედ, ორსულობის ხელშეწყობასა და დაცვასთან. იმუნური

სისტემა ორსულობის დროს არამცთუ ითრგუნება, პირიქით, აქტიურდება კიდეც. ამგვარად, დედა-ნაყოფის ურთიერთკავშირი უფრო კომპლექსურია ტრანსპლანტატის საწინააღმდეგოდ მიმართულ იმუნურ რეაქციასთან შედარებით (Collins et al., 2009).

60-ზე მეტი წლის პიტერ მედავარის მიერ შემოთავაზებული იყო პარადიგმა, რომ ორსულობის დროს არ ხდება ნაყოფის, როგორც უცხო სხეულის მოცილება დედის იმუნური სისტემის მიერ, რასაც ადასტურებს იმპლანტაციის ადგილას დედის იმუნიტეტის აქტივობა. თუმცა, ბოლო პერიოდში გამოითქვა მოსაზრება, რომ ტროფობლასტი და დედის იმუნიტეტი ორსულობის დროს ქმნიან ერთიან სისტემას, რომელიც ხელს უწყობს ორსულობის პროგრესირებას (Mor & Cardenas, 2010a). იმპლანტაციის და პლაცენტაციის პროცესები წარმოადგენენ ერთგვარ „ჭრილობას“, სადაც ვითარდება ძლიერი ანთებითი რეაქცია. ორსულობის დასაწყისშივე ბლასტოცისტა არღვევს საშვილოსნოს ეპითელიუმს, აღწევს ენდომეტრიულ ქსოვილში, რასაც მოჰყვება ენდოთელიუმის და დედის სისხლძაღვების გლუვი კუნთების ჩანაცვლება ტროფობლასტით ნაყოფის სისხლით მომარაგების შენარჩუნების მიზნით (Dekel et al., 2010). ყველა ეს პროცესი ქმნის ერთგვარი „ბრძოლის ველს“, რომელზეც ერთდროულად თავმოყრილია ინვაზიური უჯრედები, მკვდარი უჯრედები. შესაბამისად, ანთებითი რეაქცია აუცილებელია აღნიშნული უჯრედების მოსაცილებლად. ამდენად, ორსულობის პირველი ტრიმესტრი წარმოადგენს პროანთებით ფაზას (Mor G, n.d.).

ზოგადად, იმუნური სისტემის ფუნქცია დამოკიდებულია შინაგანი იმუნიტეტის შესაძლებლობაზე მოახდინოს პათოგენის იდენტიფიცირება და შემდეგ მისი გაუვნებელოება. ნორმალური ორსულობის დროს ადამიანის დეციდუალური გარსი შეიცავს დიდი რაოდენობით იმუნურ უჯრედებს, როგორებიცაა: მაკროფაგები, ნატურალური კილერები, რეგულატორული T უჯრედები (Zenclussen, 2005). B ლიმფოციტები არ მონაწილეობენ ადაპტაციურ იმუნურ პასუხში, მაგრამ T ლიმფოციტები შეადგენენ დეციდუალური იმუნური უჯრედების 3-10 პროცენტს (Wicherek et al., 2009). პირველ ტრიმესტრში დეციდუალური გარსი ინფილტრირებულია NK უჯრედებით, დენდრიტული უჯრედებითა და მაკროფაგებით. ისინი აკუმულირდებიან ტროფობლასტური უჯრედების გარშემო (Shimada et al., 2006). საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ჩამოთვლილი იმუნური უჯრედების

დეფიციტი ან არარსებობა ორსულობის შენარჩუნების ნაცვლად, იწვევს მის შეწყვეტას. ამდენად, მაკროფაგების, NK უჯრედების ან დენდრიტული უჯრედების განადგურება შესაძლოა გახდეს დეციდუალური გარსის ფორმირების, იმპლანტაციის და პლაცენტაციის დარღვევის მიზეზი (Abrahams et al., 2004). კვლევებში გამოვლინდა, რომ NK უჯრედების არარსებობის შემთხვევაში ტროფობლასტური უჯრედები ვერ აღწევენ ენდომეტრიუმის სისხლძარღვებს, რაც იწვევს ორსულობის შეწყვეტას (Hanna et al., 2006b). აღნიშნულიდან გამომდინარე შეიძლება დავასკვნათ, რომ uNK უჯრედებს, კერძოდ dNK უჯრედებს, აქვთ არსებითი მნიშვნელობა ტროფობლასტის ინვაზიაში. ასევე, დენდრიტული უჯრედების არარსებობა აზიანებს ბლასტოციტის იმპლანტაციის და დეციდუალური გარსის ფორმირების პროცესებს (Plaks et al., 2008). Collins და თანაავტორებმა მოახდინეს დემონსტრირება იმისა, რომ T უჯრედებთან ერთად საშვილოსნოს დენდრიტული უჯრედების პასუხი ნაყოფის მიმართ ეწინააღმდეგება მათ ფუნქციას ორგანოს ტრანსპლანტაციის მექანიზმში (Collins et al., 2009).

საშვილოსნოსა და დეციდუალურ გარსში წარმოდგენილია T უჯრედების სხვადასხვა ტიპი, რომელთა ზედაპირზე ექსპრესირებულია განსხვავებული რეცეპტორები. შესაბამისად, განისაზღვრება T უჯრედების რამდენიმე ქვეტიპი: CD4⁺ T, CD4⁺ Treg, CD8⁺ T უჯრედები (Bartmann et al., 2014; Lissauer et al., 2017). CD4⁺ T უჯრედები უკავშირდებიან MHC II-თან შეკავშირებულ ანტიგენებს და ანტიგენ წარმდგენ უჯრედებს, გამოიმუშავენ IFN- γ -სა და IL-17-ს, რითაც ხელს უწყობენ ტროფობლასტის ინვაზიას, სისხლძარღვთა და ქსოვილების რემოდელირებას (Zeng et al., 2018). აღნიშნული დინამიური ცვლილებები და ციტოკინების სეკრეცია განაპირობებს ანთებითი პროცესის განვითარებას და ორსულობის გართულებულ გამოსავალს (Saito et al., 2016).

CD4⁺ Treg უჯრედები განისაზღვრება როგორც T სუპრესორები და ისინი ხელს უწყობენ დედის იმუნური სისტემის მოდულირებას, რაც მოიცავს ტოლეროგენულ აქტივობას აუტოანტიგენებისა და ემბრიონის მიმართ. შესაბამისად ახდენენ აუტოიმუნური დაავადებებისა და ორსულობის გართულებების პრევენციას (Ticconi et al., 2019).

ორსულობის ადრეულ ვადაზე T უჯრედები შეადგენენ დეციდუალური გარსის ლიმფოციტების 5-20%, მათი შემცველობა იზრდება ორსულობის პროგრესირებასთან ერთად და ორსულობის დასასრულისთვის აღწევს 40-80%-ს (Tilburgs, Claas, et al., 2010). CD4+ T უჯრედებისგან განსხვავებით, რომლებიც დიდი რაოდენობითაა პერიფერიულ სისხლში, დეციდუალური ლიმფოციტების უმეტესობას შეადგენენ CD8+ T უჯრედები, რომელთა დიდი ნაწილი წარმოდგენილია მეხსიერების ეფექტორი T უჯრედებით. აღნიშნული T ლიმფოციტების ზედაპირზე ექსპრესირდება ციტოლიზური მოლეკულები - პერფორინი და გრანზიმი B (Romero et al., 2007). თუმცა, საინტერესოა ის ფაქტი, რომ დეციდუალური CD8+ T უჯრედების ზედაპირზე ვლინდება მცირე რაოდენობით ციტოლიზური მოლეკულები და გრანულიზინი და დიდი რაოდენობით Fas ლიგანდი (FasL) რაც ამცირებს T უჯრედების ციტოტოქსიკურ ეფექტს (Scaife et al., 2006; Tilburgs, Schonkeren, et al., 2010).

ორსულობის დროს ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი როლი უკავია ექსტრავილური ტროფობლასტის (EVT) უჯრედებს. მათ ზედაპირზე მცირე რაოდენობით ვლინდება HLA-A და HLA-B მოლეკულები, რომლებიც წარმოადგენენ CD8+ T უჯრედებით განპირობებულ ტრანსპლანტატის მოცილების უმთავრეს მიზეზს. აღნიშნული უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირდება არაპოლიმორფული HLA-E და HLA-G მოლეკულები რომლებიც ზრდიან T უჯრედების ტოლერანტობას და, ასევე, აინჰიბირებენ NK უჯრედების ციტოტოქსიკურ ეფექტს (სურათი 4) (Hunt et al., 2005a; LeMaoult et al., 2004; Moffett-King, 2002; Tsuda & Saito, 2021).

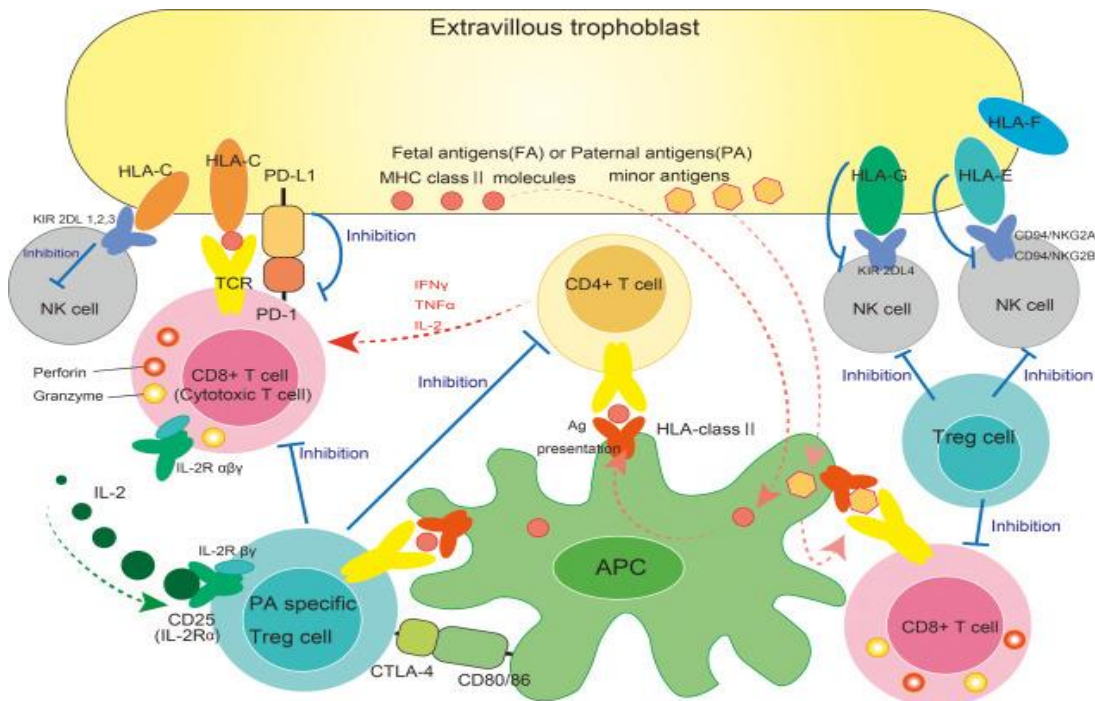
ზემოთ აღნიშნულის გარდა, T უჯრედების დაბალი ინფლუქსი დეციდუალურ ქსოვილში განპირობებულია დეციდუალური სტრომული უჯრედების ზედაპირზე ქემოკინების - CXCL9 და CCL5 მცირე რაოდენობით ექსპრესიით (Nancy et al., 2012). ასევე, დეციდუალურ გარსში ანთების საწინააღმდეგო ანტიგენწარმდგენი უჯრედების (APC) არსებობა ააქტიურებს T უჯრედების დიფერენციაციას Treg უჯრედებად (Houser et al., 2011). ანთების საწინააღმდეგო ქემოკინის TGF- β -ს არსებობა ზრდის T უჯრედების აქტივაციის ზღურბლს (Rubtsov & Rudensky, 2007). ყოველივე აღნიშნული მიმართულია დედის CD8+ T უჯრედების ციტოტოქსიკური ეფექტის შემცირებისკენ.

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს უამრავი კვლევა, რომელშიც აღწერილია დედის იმუნიტეტის დამთრგუნველი უამრავი ფაქტორი (რომელთა შორისაა პროგესტერონი

როგორც იმუნიტეტის ბუნებრივი სუპრესორი), ზოგიერთი ასპექტი ეწინააღმდეგება იმუნიტეტის სუპრესიის კონცეპციას. ორსულობა არის უმნიშვნელოვანესი პერიოდი, რომლის განმავლობაში ყალიბდება დედა-ნაყოფის რთული ურთიერთობა და რომელიც მიმართულია, როგორც დედის, ისე ნაყოფის დაცვისკენ. ამდენად, მიზანშეწონილია ორსულობა მივაკუთვნოთ იმუნურ მდგომარეობას, რომელიც განიცდის გარკვეულ მოდიფიცირებას, მაგრამ არა სუპრესიას (Cardenas et al., 2010; Mor & Cardenas, 2010b).

თუ გავითვალისწინებთ იმ ფაქტს, რომ ორსულობის დანაკარგების უმეტესობა ვლინდება ორსულობის პირველ ტრიმესტრში, მეტად მნიშვნელოვანია იმუნოლოგიური ფაქტორების შეფასება და მათი როლის დადგენა სწორედ ორსულობის პირველივე ტრიმესტრში.

სურათი 4. HLA-C, HLA-G, HLA-F მოლეკულების ექსპრესია ექსტრავილური ტროფობლასტის უჯრედების ზედაპირზე. CD4+, CD8+, რეგულატორული T (Treg), საშვილოსნოს ნატურალური კილერი (uNK) უჯრედების ეფექტები ორსულობის დროს.



კომპლემენტის სისტემა ორსულობის დროს

კვლევებში დადასტურდა კომპლემენტის სისტემის აქტივობის ზრდა ორსულობის დროს, კერძოდ, იზრდება C3a, C4a, C5a, C4d, C3, C9-ის და შრატის კომპლემენტის მემბრანის შემტევი კომპლექსის (SC5b9) დონე (He et al., 2020). საბოლოოდ, აღნიშნული კომპლემენტის სისტემის გამხლევი პროტეაზების მატება მიანიშნებს კომპლემენტის ზრდად აქტივაციაზე, მაგრამ ბალანსის შენარჩუნება ხდება ისეთი რეგულატორი ცილის მაღალი დონით, როგორიცაა H ფაქტორი, რომელიც ბლოკავს C3 კონვერტაზას აქტივობას (Sarma & Ward, 2011). საბოლოოდ, ითვლება კომპლემენტის აქტივაცია. გარდა ამისა, C3 კომპლემენტის აქტივობა მცირდება ორსულობასთან ასოცირებული პლაზმური პროტეინი A-ს (PAPPA) დონის მატებით ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრებში. ამასთან ერთად, დაშლის დამაჩქარებელი ფაქტორის (DAF) ინჰიბიტორის დონე, ცნობილი როგორც CD55, იზრდება ორსული ქალის პერიფერიულ სისხლში (Nowicki et al., 2009). აღმოჩნდა, რომ კომპლემენტის აქტივობის გაზრდა დაკავშირებულია პრეეკლამპსიასთან და ნაადრევ მშობიარობასთან (Salmon et al., 2011), რითაც კიდევ ერთხელ დასტურდება კომპლემენტის სისტემაში ბალანსის შენარჩუნების აუცილებელობა ორსულობის ნორმალური მიმდინარეობისთვის.

ორსულობა ხასიათდება ჰიპერკოაგულაციური მდგომარეობით, რომლის დროსაც ოთხჯერ არის გაზრდილი ღრმა ვენების თრომბოზის რისკი (Heit et al., 2005). არსებობს კავშირი მწვავე ფაზის ცილებს, კოაგულაციურ ფაქტორებსა და კომპლემენტის სისტემას შორის. C რეაქტიული ცილა (CRP) ააქტიურებს C1, C4, C2 და C3 კომპლემენტის სისტემას (Bíró et al., 2007). ფიბრინოგენი და VII ფაქტორი წარმოადგენენ კოაგულაციური კასკადის ნაწილს და დამოუკიდებლად ააქტიურებენ კომპლემენტის სისტემას. გამომდინარე იქიდან, რომ ფიბრინოგენის და VII ფაქტორის დონე სისხლში მატულობს ორსულობის დროს, შესაბამისად აქტიურდება კომპლემენტის სისტემა.

ციტოკინების როლი ორსულობის დროს

ორსულობის დროს დედის იმუნური პასუხის მოდულაციაში ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფუნქცია აქვთ ციტოკინებს, რომლებიც სწრაფად ახდენენ ქსოვილების

რემოდულირებას და ცვლიან უჯრედულ პასუხს. ციტოკინებს, რომლებიც მონაწილეობენ დედა-ნაყოფს შორის ტოლეროგენული იმუნური ურთიერთკავშირის ჩამოყალიბებაში მიეკუთვნება: ინტერფერონები (IFN), სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი (TNF), ინტერლეიკინ 1 ბეტა (IL-1 β), ინტერლეიკინ 2 (IL-2), ინტერლეიკინ 4 (IL-4), ინტერლეიკინ 6 (IL-6), ინტერლეიკინ 8 (IL-8), ინტერლეიკინ 10 (IL-10), ინტერლეიკინ 12 (IL-12), ინტერლეიკინ 13 (IL-13), ინტერლეიკინ 17 (IL-17), ინტერლეიკინ 18 (IL-18), ინტერლეიკინ 33 (IL-33), TGF- β (Spence et al., 2021).

მეტად საინტერესოა ინტერფერონების მონაწილეობა ამ პროცესში. დადგენილია ინტერფერონების სამი ძირითადი ტიპი: IFN ტიპი I (მოიცავს IFN- α , β , ϵ , τ და δ), IFN ტიპი II (IFN- γ) და IFN ტიპი III (IFN- λ 1, λ 2, λ 3) (Sadler & Williams, 2008). ჩამოთვლილი ციტოკინები პროდუცირდება სხვადასხვა უჯრედების მიერ და მათი მოქმედება ასევე ვრცელდება განხვავებულ უჯრედებზე, რაც განპრობებულია სამიზნე უჯრედების ზედაპირზე ექსპრესირებული რეცეპტორებით (Schneider et al., 2014). აღნიშნული ინტერფერონების უმეტესობა აქტიურდება ორსულობის დროს და ხელს უწყობს ორსულობის ნორმალურ მიმდინარეობას. შესაბამისად, ნებისმიერი ცვლილება ან აგრესიული იმუნური პასუხის აქტივაცია, როგორც წესი, არის ორსულობის გართულებების მიზეზი. ორსულობის დროს ყველაზე აქტიურია IFN- γ , რომელიც პროდუცირდება NK და Th1 უჯრედების მიერ (Mogensen, 2009). გააქტიურებული ციტოკინი უკავშირდება სამიზნე უჯრედების ზედაპირზე არსებულ რეცეპტორებს (IFN- γ R1 და IFN- γ R2). შედეგად აქტიურდება სიგნალის გადამცემი გზები (Janus Kinase და Signal transducer and activator transcription (JAK-STAT), რომლებიც გადართავენ დედის იმუნურ პასუხს ტოლეროგენული იმუნიტეტისკენ. ამასთან, გააქტიურებული IFN- γ ახდენს ენდომეტრიუმის სისხლძარღვების მოდულირებას და ხელს უწყობს ნორმალურ ანგიოგენეზს (Murphy et al., 2009). რამდენიმე კვლევაში დადგინდა IFN- γ -ის კონცენტრაციები, თუმცა შედეგები არ არის ერთგავროვანი, რადგან სხვადასხვა კვლევაში მაჩვენებლები განსხვავდებოდა ტრიმესტრების მიხედვით (Doria et al., 2012; Iaccarino et al., 2012; Subha et al., 2016). თუმცა, ის ფაქტი, რომ IFN- γ -ის კონცენტრაცია ნორმალური ორსულობის დროს იზრდება, უდავოა.

არანაკლებ მნიშვნელოვანია სიმსივნის ნეკროზის ალფა ფაქტორის (TNF- α) როლი ორსულობაში. მისი კოდირება ხდება მე-6 ქრომოსომით და სამიზნე უჯრედებს

უკავშირდება TNF რეცეპტორებით (TNFR1 და TNFR2) (Alijotas-Reig et al., 2017). TNF- α განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ტროფობლასტური უჯრედების პროლიფერაციასა და აპოპტოზში. აღნიშნული პროცესი საფუძვლად უდევს ნორმალურ პლაცენტაციას და შესაბამისად, ორსულობის ნორმალურ მიმდინარეობას (Straszewski-Chavez et al., 2005). IFN- γ -ის მსგავსად, ნორმალური ორსულობის შემთხვევაში TNF- α კონცენტრაცია, ასევე, იზრდება ორსულობის პროგრესირებასთან ერთად (Azar & Mercer, 2013; Farah et al., 2012; Mitchell et al., 2018).

IL-6 წარმოადგენს პროანთებით პლეოტროპულ ციტოკინს, რომელიც გამომუშავდება მონოციტების, მაკროფაგების, ასევე, სხვა იმუნური და არაიმუნური უჯრედების მიერ, მათ შორის T ლიმფოციტების და ენდოთელური უჯრედების მიერ. მაკროფაგები უკავშირდებიან რა პათოგენ-ასოცირებულ მოლეკულებს (PAMPs), აპროდუცირებენ IL-6, რომელიც ასტიმულირებს ღვიძლში მწვავე ანთებითი ფაზის - C რეაქტიული ცილის (CRP) გამომუშავებას (Tanaka et al., 2014). სწორედ ამ ცილის სეკრეციის სტიმულირებითაა განპირობებული IL-6-ის პროანთებითი თვისება. მისი ფუნქცია მნიშვნელოვანია ორსულობის დროს ემბრიონის იმპლანტაციასა და პლაცენტის განვითარებაში (Prins et al., 2012). ორსულობის დროს IL-6-ის კონცენტრაციასთან მიმართებაში კვლევების შედეგები არაერთგვაროვანია. ზოგიერთ კვლევაში გამოვლინდა მისი მაჩვენებლის შემცირება პირველ ტრიმესტრში (Azar & Mercer, 2013), მაშინ როდესაც რამდენიმე კვლევაში არ აღინიშნა IL-6-ის კონცენტრაციის მნიშვნელოვანი ცვლილება (Atta et al., 2016; Kuźmicki et al., 2014; Ross et al., 2016; Walsh et al., 2014).

IL-17 გამომუშავდება Th17 უჯრედების მიერ და იგი მიეკუთვნება პროანთებითი ციტოკინების ოჯახს. მისი როლი ორსულობის დროს არ არის შესწავლილი თუმცა, არსებობს მონაცემი, რომ Th17/Treg ფარდობის გაზრდა (Treg უჯრედების შემცირების ხარჯზე) შესაძლოა იყოს პრეეკლამპსიის განვითარების ერთ-ერთი მიზეზი (Figueiredo & Schumacher, 2016).

მონაცემები IL-1 β , IL-2, IL-8-სა და IL-12-თან მიმართებით საკმაოდ მწირია, რაც არ იძლევა ორსულობის დროს მათი როლის შეფასების შესაძლებლობას.

IL-10 წარმოადგენს ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინს, რომელიც კოდირდება პირველი ქრომოსომით. მისი პროდუცირება ხდება მაკროფაგების, პოხიერი

უჯრედების, Th2 და Treg უჯრედების მიერ და იგი აინჰიბირებს პროანთებითი ციტოკინების, მათ შორის IFN- γ -ის აქტივობას. IL-10-ის აღნიშნული უნარი მეტად მნიშვნელოვანია ორსულობის შენარჩუნებისა და ნორმალური განვითარებისთვის. Stokkeland L. და თანაავტორებმა დაადგინეს IL-10-ის მაღალი კონცენტრაცია ორსულობის პირველ ტრიმესტრში, მეორე და მესამე ტრიმესტრებთან შედარებით (Stokkeland et al., 2019).

საინტერესო აღმოჩნდა IL-4-ის ფუნქცია ორსულობის დროს. იგი ახდენს T უჯრედების დიფერენციაციას Th2 უჯრედებად და შესაბამისად, აქვს ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება. IL-4 საკუთარ რეცეპტორთან (IL-4R α) შეკავშირების შემდეგ ააქტიურებს STAT6 სიგნალის გადამცემ გზას, რაც იწვევს ანთების საწინააღმდეგო Th2 უჯრედების გააქტიურებას და შესაბამისად, ხელს უწყობს ორსულობის პროგრესირებას (Chatterjee et al., 2014).

ამგვარად, ორსულობის განვითარება განაყოფიერების პირველივე დღიდან მშობიარობამდე მნიშვნელოვანწილადაა დამოკიდებული ციტოკინურ პროფილზე. ცხრილში 1 მოცემულია სხვადასხვა ციტოკინის გავლენა ორსულობასა და ნაყოფზე.

ცხრილი 1. სხვადასხვა ციტოკინის დადებითი და უარყოფითი ეფექტები ორსულობის მიმდინარეობასა და ნაყოფის განვითარებაზე.

ციტოკინი	დადებითი როლი	ციტირება	უარყოფითი როლი	ციტირება
IFN- γ	საშვილოსნოს სპირალური არტერიების რემოდელირება	(Ashkar et al., 2000)	ხელს უშლის იმპლანტაციას და ხასიათდება ემბრიოტოქსიკურობით	(Robertson et al., 2018)
			აფერხებს თავის ტვინის ნორმალურ განვითარებას თაგვებში	(Wang et al., 2004)
			იწვევს პლაცენტის დაზიანებას თაგვებში	(Niikura et al., 2017)

			მალარიული ინფექციის გადატანის შემდეგ	
			იწვევს ნაყოფის რეზორბციას თავგებში ტოქსოპლაზმური ინფექციის გადატანის შემდეგ	(Senegas et al., 2009)
IL-1β	აქტიურდება იმპლანტაციის დროს	(Griffith et al., 2017)	აფერხებს ფილტვების განვითარებას თავგებში	(Hogmalm et al., 2014)
	ხელს უწყობს მიომეტრიუმის შეკუმშვას მშობიარობის დროს	(Oger et al., 2002; Tribe et al., 2003)	თავგებში ხელს უწყობს ნეირონების დაზიანებას ანთებითი პროცესით გამოწვეული ნაადრევი მშობიარობის დროს	(Leitner et al., 2014)
			შესაძლოა გამოიწვიოს ნაადრევი მშობიარობა პრიმატებში	(Sadowsky et al., 2006)
IL-6	აქტიურდება იმპლანტაციის დროს	(Griffith et al., 2017)	აინდუცირებს აუტისტური სპექტრის მსგავსი ფენოტიპის ჩამოყალიბებას და იწვევს თავის ტვინის განვითარების დარღვევას თავგებში	(Smith et al., 2007)
IL-17			აინდუცირებს აუტისტური სპექტრის მსგავსი ფენოტიპის ჩამოყალიბებას და იწვევს თავის ტვინის	(Choi et al., 2016)

			განვითარების დარღვევას თავგებში	
LIF	აქტიურდება იმპლანტაციის დროს	(Griffith et al., 2017)		
	საჭიროა წარმატებული იმპლანტაციის პროცესისთვის თავგებში	(Stewart et al., 1992)		
TNFα			ხელს უშლის იმპლანტაციას და ხასიათდება ემბრიოტოქსიკურობით	(Robertson et al., 2018)
			შესაძლოა გამოიწვიოს ნაადრევი მშობიარობა პრიმატებში	(Sadovsky et al., 2006)
			თავგებში იწვევს ნაყოფის სიკვდილს	(Carpentier et al., 2011; Thaxton et al., 2013)

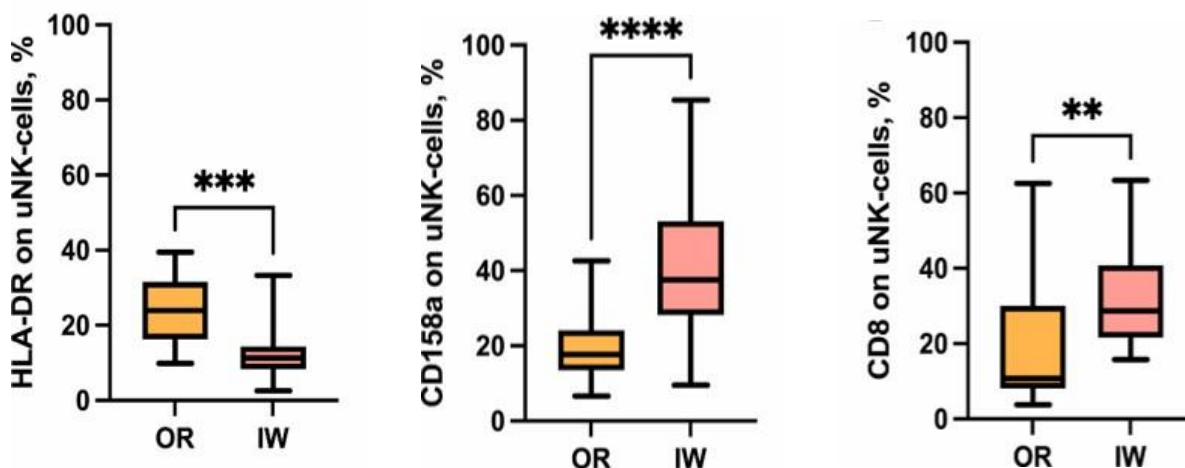
ენდომეტრიუმის იმუნოლოგიური როლი ორსულობის დროს

ენდომეტრიუმის იმუნოლოგიური ფუნქციის შეფასება ორსულობის დროს მეტად მნიშვნელოვანია. Ledee N. და თანაავტორებმა ენდომეტრიუმის ციტოკინური ანალიზის საფუძველზე მოახდინეს ენდომეტრიუმის იმუნოლოგიური პროფილის დისრეგულაციის დემონსტრირება იმპლანტაციის განმეორებითი წარუმატებლობის (RIF) შემთხვევათა 80 პროცენტში (Lédée et al., 2016). გარდა ამისა, ენდომეტრიუმის მნიშვნელობაზე მიაჩნევენ ის ფაქტიც, რომ იმპლანტაციის წარუმატებლობა აღინიშნა

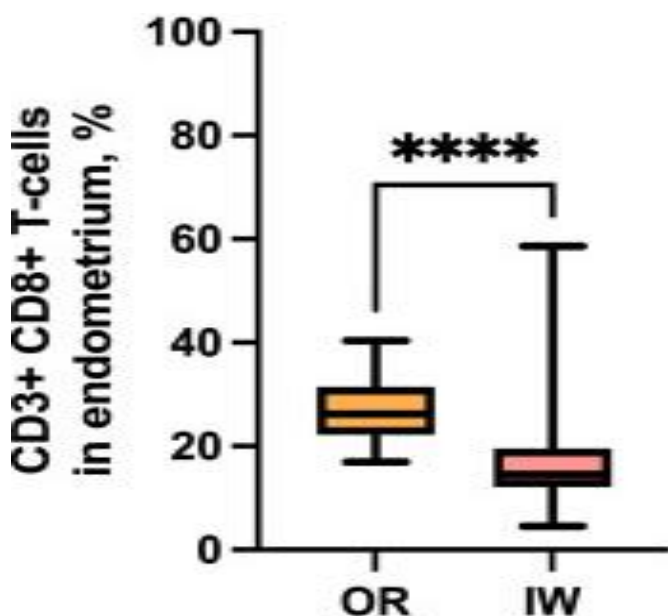
ინ ვიტრო შემთხვევებში, როდესაც ჩატარდა პრეიმპლანტაციური გენეტიკური ტესტირება ანეუპლოიდიაზე (PGT-A) და გამოირიცხა RIF-ის ემბრიონული ფაქტორი (Madero et al., 2023).

ზოგადად, ენდომეტრიუმის ფუნქცია რეგულირდება საკვერცხეების ჰორმონით, თუმცა, ამავედროულად, იმპლანტაციის პროცესისთვის აქტუალურია როგორც ჰორმონული სტატუსი, ისე იმუნური სისტემის ნორმალური ფუნქციონირება (van Mourik et al., 2009). ენდომეტრიუმი მდიდარია ისეთი იმუნური უჯრედებით, როგორებიცაა: დენდრიტული უჯრედები, მაკროფაგები, ნეიტროფილები, T და B ლიმფოციტები, NK უჯრედები (Díaz-Hernández et al., 2021). ერთ-ერთ კვლევაში ჩატარდა IVF ციკლში ენდომეტრიუმის იმუნოფენოტიპის შეფასება. კვლევის შედეგად გამოვლინდა uNK უჯრედების (CD3⁻CD56⁺) რაოდენობის სტატისტიკურად სარწმუნო მატება იმპლანტაციის დროს, პუნქციის მომენტში მათ რაოდენობასთან შედარებით, ამასთანავე გამოვლინდა uNK უჯრედებზე HLA-DR მოლეკულების ექსპრესიის მნიშვნელოვანი შემცირება და CD158a და CD8 მოლეკულების ექსპრესიის სარწმუნო გაზრდა. საინტერესო იყო მონაცემები T ლიმფოციტებთან მიმართებით. კვლევის შედეგად აღინიშნა ენდომეტრიუმში ციტოტოქსიკური T უჯრედების (CD3⁺CD8⁺) მნიშვნელოვანი შემცირება იმპლანტაციის დღეს, პუნქციის დღეს ბიოპსიით მიღებულ ნიმუშთან შედარებით (დიაგრამები 1 და 2) (Anoshko et al., 2023).

დიაგრამა 1. HLA-DR, CD158a და CD8 მოლეკულების ექსპრესია იმპლანტაციის და პუნქციის დღეს ბიოპსიით მიღებულ ენდომეტრიულ ნიმუშებში. **** - სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ($P<0.0001$); ***- სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ($P<0.001$); ** - სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ($P<0.01$).



დიაგრამა 2. ციტოტოქსიკური T ($CD3^+CD8^+$) ლიმფოციტების რაოდენობა იმპლანტაციის და პუნქციის დღეს ბიოპსიით მიღებულ ენდომეტრიულ ნიმუშებში. **** - სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა.



საინტერესო აღმოჩნდა ჭიოკამე მ. და თანაავტორების კვლევის მონაცემები. მათ დაადგინეს CD16⁺ და CD57⁺ uNK-ს მომატებული რაოდენობა ქალებში უცნობი გენეზის ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებით (უოგდ), რაც კიდევ ერთხელ მიუთითებს ორსულობასა (მათ შორის ორსულობის დანაკარგებს) და ენდომეტრიუმის იმუნურ უჯრედთა შორის კავშირის არსებობაზე (Chiokadze et al., 2020).

მსგავსი შედეგები იყო მიღებული Marron K. და თანაავტორების მიერ. ენდომეტრიუმის იმუნური უჯრედების სუბტიპების შეფასების შედეგად გამოვლინდა CD57, B უჯრედების, CD8⁺, CD4⁺, Treg, Th1 უჯრედების სტატისტიკურად სარწმუნო მომატება ქალებში ორსულობის განმეორებითი დანაკარგებით და იმპლანტაციის განმეორებითი წარუმატებლობით (Marron et al., 2019).

იმპლანტაცია და ანთებითი რეაქცია

ემბრიონის იმპლანტაცია იწყება ბლასტოცისტის შერწყმით საშვილოსნოს ენდოთელიუმთან და მხოლოდ რეცეპციულ საშვილოსნოში. საშვილოსნო რეცეპციული (ბლასტოცისტის მიმღები) ხდება შუა სეკრეტორულ ფაზაში (მენსტრუაციული ციკლის მე-19-23 დღეს), რომელსაც იმპლანტაციის ფანჯარასაც (Window of Implantation – WOI) უწოდებენ. ენდომეტრიუმი შედგება ორი განსხვავებული უჯრედული კომპონენტისგან - სტრომული და ეპითელიური უჯრედებისგან. უჯრედული ცვლილებები WOI პერიოდში მოიცავს ფიბრობლასტის მსგავსი ენდომეტრიული სტრომული უჯრედების ტრანსფორმაციას უფრო დიდი ზომის და მრგვალი ფორმის დეციდუალურ უჯრედებად (დეციდუალიზაცია) (Dunn et al., 2003a), აგრეთვე სეკრეტორული ჯირკვლების ზრდა-განვითარებას, დიდი აპიკალური გამონაზარდებისა (პინოპოდების) და მიკროხაოების გაჩენას (Paria et al., 2002). გარდა აღნიშნულისა, ხდება ციტოკინების, ქემოკინების, ზრდის ფაქტორებისა და ადჰეზიური მოლეკულების ექსპრესიის მოდულაცია, რაც ექვემდებარება საკვერცხეების სტეროიდულ ჰორმონებს - 17 ბეტა ესტრადიოლს (17βE2) და პროგესტერონს (PG) (Akbas & Taylor, 2004; Dunn et al., 2003b). უფრო მეტიც, იმპლანტაციური მარკერების გენეტიკურმა ანალიზმა გამოავლინა გენების დიდი

რაოდენობა, რომლებიც ექსპრესირდება ენდომეტრიუმში იმპლანტაციის პროცესში (Carson, 2002; Domínguez et al., 2003; Giudice, 2004; Popovici et al., 2000). საინტერესოა ის ფაქტი, რომ ამ გენთა უმრავლესობა იმუნოლოგიური წარმოშობისაა და მათ ბლასტოცისტის იმპლანტაციისთვის ესენციურ ფაქტორებს (BIEFs) უწოდებენ (Yoshinaga, 2010). თუმცა, მათი ფუნქცია არ არის ბოლომდე შესწავლილი.

კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ ინ ვიტრო განაყოფიერების დროს ჩატარებული ენდომეტრიუმის ბიოპსია მნიშვნელოვნად ზრდის იმპლანტაციის, კლინიკური ორსულობის და მშობიარობის ალბათობას (Barash et al., 2003; Gnainsky et al., 2010). აღნიშნული ფაქტი დასაბამს იღებს ადრეული 1907 წლიდან, როდესაც Loeb-მა პირველად აღწერა ღორებში პროგესტაციურ ფაზაში ენდომეტრიუმის დასერვის შედეგად დეციდუალური უჯრედების სწრაფი ზრდა, რაც შემდგომში დადასტურდა ადამიანებშიც ინ ვიტრო ციკლებში (Zhou et al., 2008). აღნიშნულს ემატება ის ფაქტიც, რომ ენდომეტრიუმის რეცეპციულობა აღინიშნა მასზე ქირურგიული ჩარევის შემდეგ ან საკეისრო კვეთის შემდგომი ნაწიბურის არეში (Dominguez et al., 2005). ყოველივე ზემოხსენებულის შედეგად შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ იმპლანტაციის წარმატება შესაძლოა განპირობებული იყოს დაზიანების შემდგომი ანთებითი რეაქციის განვითარებით, რაც კიდევ ერთხელ გვაფიქრებინებს ორსულობის დროს იმუნური პასუხის აუცილებლობაზე (მოდულაციაზე) და არა მის სრულ დათრგუნვაზე.

იმუნური უჯრედები იმპლანტაციის დროს

როგორ ზემოთ იყო აღნიშნული, ციტოკინები (IL-6, IL-8, TNF α) და პროანთებითი T-1 ჰელპერები (Th-1) ექსპრესირდება ადრეული იმპლანტაციის ფაზაში (Koga & Mor, 2008; Mor & Koga, 2008; Thaxton & Sharma, 2010; Yoshinaga, 2010). ისინი შესაძლოა სეკრეტირდეს როგორც ენდომეტრიული უჯრედების მიერ, ასევე იმუნური სისტემის მიერ. უკანასკნელთა რეკრუტირება ხდება იმპლანტაციის ადგილას. NK უჯრედები მონაწილეობენ ტროფობლასტის ინვაზიის რეგულაციაში IL-8-სა და ინტერფერონის მაინდუცირებელი ქემოკინი 10-ის პროდუქციის გზით. NK უჯრედები, ასევე, არიან ანგიოგენური ფაქტორების მძლავრი მაპროდუცირებლები, რომლებიც ასტიმულირებენ სისხლძარღვთა ზრდას და ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს ნორმალური დეციდუალური გარსის განვითარებაში (Burke et al., 2010; Mor, 2008).

ასევე, კვლევებით გამოვლინდა, რომ დეციდუალური უჯრედების განადგურება მნიშვნელოვნად ზრდის ორსულობის შეყვების მაჩვენებელს თაგვებში (Laskarin et al., 2007), რითაც, იმუნური სისტემის სხვა უჯრედებთან ერთად, ასრულებენ უმნიშვნელოვანეს როლს დედა-ნაყოფის იმუნოლოგიური ურთიერთობის ჩამოყალიბებაში.

არანაკლებ მნიშვნელოვანია მონოციტების როლი ორსულობის დროს. ადამიანებში აღწერილია მონოციტების სამი ქვეტიპი: კლასიკური მონოციტები ($CD14^{high}CD16^{-}$) შეადგენენ ძირითად ნაწილს პერიფერიულ სისხლში (80%) და აქვთ ფაგოციტური ფუნქცია. არაკლასიკური მონოციტები ($CD14^{low}CD16^{high}$) წარმოადგენენ ანთებით უჯრედებს და მათი მაღალი შემცველობა პერიფერიულ სისხლში შეინიშნება ქრონიკული ან მწვავე დაავადებების დროს. შუალედური მონოციტები ($CD14^{high}CD16^{intermediate}$) შესაძლოა წარმოადგენდეს ტრანზიტულ მდგომარეობას და ჰქონდეს ორივე - ანთებითი და ფაგოციტური ფუნქციები (Mukherjee et al., 2015). მონოციტები ასევე, წარუდგენენ ანტიგენებს T ლიმფოციტებს, რითაც ახდენენ ადაპტაციური იმუნური პასუხის მოდულირებას. ორსულობის პირველივე ტრიმესტრიდან მონოციტების რაოდენობა იზრდება (Koldehoff et al., 2013) და მეტწილად მატულობს შუალედური მონოციტების შემცველობა, განსხვავებით კლასიკური მონოციტებისგან, რომელთა კონცენტრაცია პერიფერიულ სისხლში მცირდება, არაკლასიკური მონოციტების ოდენობა კი რჩება უცვლელი (Groen et al., 2015a). შუალედური მონოციტების კონცენტრაციის ზრდით შესაძლებელი იქნებოდა აგვეხსნა მონოციტების მიერ პროდუცირებული IL-12-ის და TNF- α -ს დონის მატება და შემცირებული ფაგოციტოზი ორსულობის დროს. მაგრამ, არაკლასიკური მონოციტების გაზრდილი პროანთებითი აქტივობაც შემდგომში დამატებით დასტურდება ანთებითი მარკერების - CD11a, CD11b, CD14 და CD64-ის და ჟანგბადის რადიკალების დონის მატებით (Naccasha et al., 2001). ამასთანავე, არაკლასიკური მონოციტების მომწიფებაზე და აქტივაციაზე გავლენას ახდენენ პლაცენტიდან მიღებული ექსტრაცელულური ვეზიკულები ex vivo და ჰორმონული ცვლილებები (Göhner et al., 2017; Ziegler et al., 2018). თუმცა, აღნიშნულის საპირისპიროდ, მონოციტები ორსულობის დროს ავლენენ ანთების საწინააღმდეგო ეფექტებს. ერთ-ერთ კვლევაში ორსულობის მესამე ტრიმესტრში ორსულის პერიფერიულ სისხლში

ლიპოპოლისაქარიდით ინდუცირებული IL-12 და TNF- α -ს პროდუცირება მონოციტების მიერ იყო შემცირებული არაორსულთა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (Ziegler et al., 2018). დამატებით, ორსულობის პირველივე ტრიმესტრიდან, მონოციტების ზედაპირზე ექსპრესირდება მხოლოდ რამდენიმე HLA ანტიგენი, არაორსულებისგან განსხვავებით და ასევე, მცირდება MHC II კლასის მოლეკულების ექსპრესია (Groen et al., 2015b). ყოველივე ემსგავსება მდგომარეობას, რომელიც ვითარდება სეპსისის დროს, მაშინ, როდესაც საწყის მძლავრ პროანთებით პასუხს მოსდევს იმუნური პარალიზი (Hotchkiss et al., 2013).

აღწერილი შედეგები ურთიერთგამომრიცხავია, თუმცა, ისინი შესაძლოა მიუთითებენ იმ ფაქტზე რომ ორსულობა იწვევს სპეციფიკურ იმუნოლოგიურ ცვლილებებს, რომლებიც ინარჩუნებენ მონოციტებს ქრონიკულ ანთებით მდგომარეობაში, რომელსაც არ მოსდევს ადეკვატური, მძლავრი იმუნური რეაქცია (Faas et al., 2014).

ეოზინოფილების დ ბაზოფილების დონე სისხლში ორსულობის დროს არ იცვლება და მათი ეფექტები ორსულობის მიმდინარეობაზე უმნიშვნელოა (Abu-Raya et al., 2020).

B უჯრედების როლი ორსულობის დროს

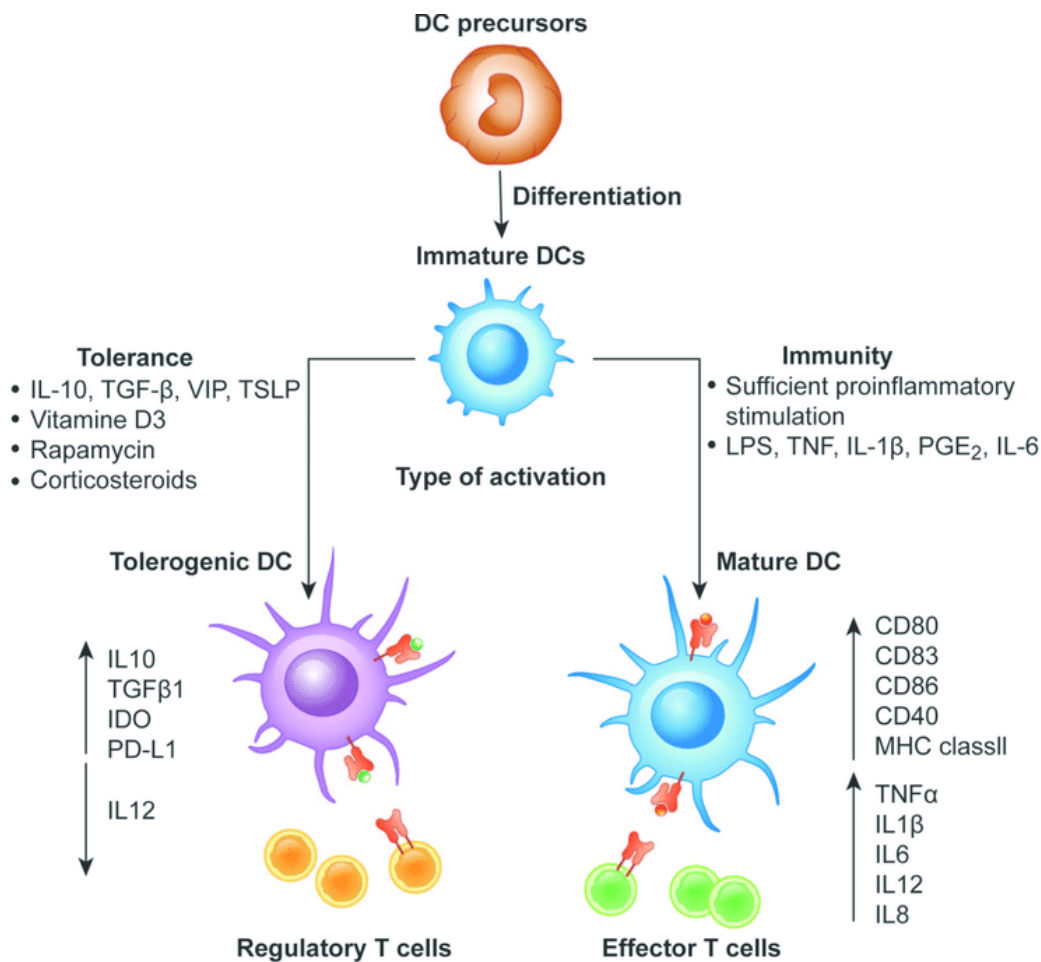
ორსულობის განმავლობაში დედის იმუნური სისტემის როლი რთულდება, რადგან ერთის მხრივ, ის ხდება ტოლერანტული ნახევრად უცხო ნაყოფის მიმართ, მეორეს მხრივ ინარჩუნებს დამცველობით ფუნქციას სხვადასხვა ინფექციისგან. მეტად საინტერესოა B ლიმფოციტების, როგორც იმუნური სისტემის ერთ-ერთი აქტიური უჯრედების როლი ორსულობაში.

B უჯრედები გამოიმუშავენ G კლასის ანტისხეულების (IgG) ტიპს - ასიმეტრიულ ანტისხეულებს (AAB), რომლებსაც აქვთ შედარებით მაღალი აფინურობა ანტიგენის მიმართ, თუმცა არ გამოირჩევიან მძლავრი იმუნური რეაქციის აქტივაციით. შესაბამისად, გაჩნდა მოსაზრება, რომ ასიმეტრიული ანტისხეულები შესაძლოა ასრულებენ ნაყოფის დამცავი ფაქტორების როლს დედის უფრო აგრესიული, სიმეტრიული ანტისხეულებისგან. უფრო მეტიც, ასიმეტრიული ანტისხეულების პროდუცირება მნიშვნელოვნად იზრდება დედის შრატსა და პლაცენტის ქსოვილში ნორმალური ორსულობის დროს, მაშინ როდესაც მათი არარსებობა ასოცირებულია

ორსულობის თვითნებით შეწყვეტასთან (Barrientos et al., 2009; Zenclussen et al., 2001). ასიმეტრიული ანტისხეულები ბლოკავენ პლაცენტურ ანტიგენებს, რითაც იცავენ ნაყოფს დედის NK და ციტოტოქსიკური უჯრედების ზემოქმედებისგან. აღმოჩნდა, რომ დაცვის ეს მექანიზმი ნაწილობრივ ჰორმონდამოკიდებულია (Canellada A. et al., 2002). ასიმეტრიული ანტისხეულების საპირისპიროდ, ნატურალური, სიმეტრიული ანტისხეულები იწვევენ ორსულობის სხვადასხვა გართულებას. შესაბამისად, ნებისმიერი დარღვევა დედის ადაპტაციური იმუნიტეტის ფუნქციაში შესაძლოა გახდეს ორსულობის თვითნებითი შეწყვეტის როგორც სპორადული შემთხვევების, ისე ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების მიზეზი. ორსულობის შეწყვეტის ერთ-ერთი ეტიოლოგიური ფაქტორი, უდავოდ, იმუნოლოგიურია - დედის იმუნური სისტემის მიერ ნაყოფის, როგორც უცხო ცილის ამოცნობა, პროანთებითი იმუნური პასუხის გააქტიურება და ნაყოფის მოცილება (Warning et al., 2011). კონცეპცია იმის შესახებ, რომ B10/B რეგულატორული ლიმფოციტები (B10/Breg lymphocytes) ხელს უწყობენ ორსულობის შენარჩუნებას სპეციფიკური ციტოკინის - IL-10-ის გამომუშავებით, დაედო საფუძვლად მოსაზრებას, რომ B10/Breg უჯრედები შესაძლოა აკონტროლებენ ანთებით რეაქციას ორსულობის დროს და ასრულებენ მნიშვნელოვან როლს იმუნოლოგიურ ადაპტაციაში. კვლევებით დაგინდა, რომ IL-10 არ აქვს გადამწყვეტი მნიშვნელობა ორსულობის მიმდინარეობაში IL-10-ის მაკოდირებელი მუტირებული გენის (IL 10^{-/-}) მქონე თაგვებში (Svensson et al., 2001). თუმცა აღმოჩნდა, რომ IL-10 მნიშვნელოვანია ორსულობის დროს ანთებითი პროცესით გამოწვეული გვერდითი ეფექტების რეგულაციაში. ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევაში გამოვლინდა ორსულობის თვითნებითი შეწყვეტის მაღალი მაჩვენებელი ლიპოპოლისაქარიდების (LPS) გამოყენების შემთხვევაში IL-10^{-/-} ნეგატიურ თაგვებში, მაშინ როდესაც LPS-ის გამოყენებამ იგივე დოზით IL-10 პოზიტიურ თაგვებში არ მოახდინა რაიმე მავნე ზეგავლენა ორსულობაზე (Robertson et al., 2006). გარდა აღნიშნულისა, ერთ-ერთ კვლევაში გამოვლინდა B10 უჯრედების რაოდენობის მატება თაგვებში ნორმალური ორსულობის დროს, რაც არ აღინიშნა არაორსულებში და თაგვებში შეწყვეტილი ორსულობით (Fettke et al., 2014). B10 უჯრედების მნიშვნელობაზე მეტყველებს ის ფაქტიც, რომ მათი გადატანა ნორმალური ორსულობის მქონე თაგვებიდან თაგვებში ორსულობის მოსალოდნელი შეწყვეტით

საკმარისი აღმოჩნდა ორსულობის შენარჩუნებისთვის (Jensen et al., 2013). B10 უჯრედების მოქმედება განპირობებულია დენდრიტული უჯრედებით, რადგან მათ ზედაპირზე ვლინდება დიდი რაოდენობით რეცეპტორი IL-10 მიმართ (IL-10R), რომელიც თავის მხრივ ცვლის სხვა იმუნური უჯრედების ფუნქციას. IL-10 აინჰიბირებს მონოციტური წარმოშობის დენდრიტული უჯრედების მომწიფებას ანტიგენ წარმდგენ უჯრედებად (APCs), რომლებიც აპროდუცირებენ IL-12. შედეგად ითრგუნება ანტიგენების წარდგენა T ლიმფოციტებისთვის და შესაბამისად, მათი დიფერენცირება ეფექტორულ Th1 უჯრედებად (Allavena et al., 1998). Fettke F. და თანავტორებმა დაადგინეს, რომ IL-10 თრგუნავს DC-ის მომწიფებას, მაშინ როდესაც დენდრიტული უჯრედების მომწიფება აქტიურდება ანტი IL-10 ანტისხეულების არსებობისას (Fettke et al., 2014). დენდრიტული უჯრედების დიფერენციაცია მომწიფებულ ან უმწიფარ უჯრედებად საფუძვლად უდევს რეგულატორული ან ეფექტორული T უჯრედების წარმოქმნას და შესაბამისად დედის ტოლეროგენული ან აგრესიული იმუნიტეტის ჩამოყალიბებას (სურათი 5) (Fucikova et al., 2019). უფრო მეტიც, ნორმალურად მიმდინარე ორსულების B10 უჯრედების გადატანა ქალებში ორსულობის მოსალოდნელი შეწყვეტით ასოცირებული იყო მომწიფებული დენდრიტული უჯრედების რაოდენობის შემცირებასა და CD4⁺Foxp3⁺T რეგულატორული უჯრედების ექსპრესიის გაძლიერებასთან, რასაც აქვს ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი როლი ნაყოფის მიმართ დედის იმუნიტეტის ტოლერანტობის ჩამოყალიბებაში (Schumacher et al., 2012).

სურათი 5. დენდრიტული უჯრედების დიფერენციაცია რეგულატორულ ან ეფექტორულ T უჯრედებად.



პროგესტერონით რეგულირებადი გენები და პროგესტერონის ეფექტები

თაგვებში PIBF გენის ტრანსკრიპცია ხდება 16 სხვადასხვა მრნმ-ით, რომელთაგან უგრძესის ზომაა 3,677bp და მოიცავს 18 ეგზონს. აღნიშნული (გრძელი) PIBF ცილა ლოკალიზებულია პერინუკლეარულ სივრცეში და შეადგენს ცენტრიოლების ნაწილს, რაც მიაწოდებს მის მონაწილეობაზე უჯრედული ციკლის რეგულაციაში. ალტერნატიული რამდენიმე მოკლე იზოფორმა ლოკალიზებულია ციტოპლაზმაში (45) და პასუხისმგებელია PIBF-ის იმუნოლოგიურ ეფექტებზე.

ორსულ ვირთხებში ემბრიონის რეზორბცია, ისე როგორც დროული მშობიარობა, ასოცირებულია PIBF მაკოდირებელი გენის ეგზონების N ბოლოს არარსებობასთან ან

მის დაბალ ექსპრესიასთან, რომელიც სავარაუდოდ შეიცავს ფუნქციურ თანამიმდევრობებს. N-ბოლოს ეგზონების დაკარგვა ვლინდება PIBF-ის სრული სიგრძით პროდუქციის შემცირებით და ასევე მცირდება მოკლე იზოფორმების სეკრეცია, რაც გავლენას ახდენს ციტოკინების და NK უჯრედების აქტივობაზე.

პროგესტერონის ეფექტები, უპირველეს ყოვლისა, ვლინდება პროგესტერონის ბირთვულ რეცეპტორთან (nPR) დაკავშირების შემდეგ, მაგრამ აღმონდა, რომ პროგესტერონი, ასევე, სუსტი ბმით უკავშირდება გლუკოკორტიკოიდის ბირთვულ რეცეპტორს (nGR) და ეს კავშირი შესაძლოა იყოს რეპროდუქციული სისტემის ანტიანთებითი პროცესების უმნიშვნელოვანესი ფაქტორი. მიომეტრიუმის უჯრედებში პროგესტერონი მოქმედებს nGR-თან, რაც იწვევს ტრანსკრიპციულ ფაქტორზე - NF- κ B-ზე დამოკიდებული ანთებითი პროცესის სუპრესიას. უფრო მეტიც, გლუკოკორტიკოიდებს გააჩნიათ ანთების საწინააღმდეგო ეფექტები, როგორიცაა მაკროფაგებსა და რეგულატორულ T უჯრედებში პროანთებითი ციტოკინებისა და ქემოკინების ინჰიბირება. გლუკოკორტიკოიდების ჭარბი რაოდენობა ორსულობის ადრეულ ვადაზე ასოცირებულია გვერდით ეფექტებთან პლაცენტის ფუნქციაზე და მან შესაძლოა გამოიწვიოს მიომეტრიუმის კუმშვადობა ორსულობის გვიან ვადაზე, რაც დაკავშირებულია ციკლოოქსიგენაზა 2-ის (COX-2) ექსპრესიასთან ამნიონსა და პლაცენტაში.

სტეროიდულ ჰორმონთა რეცეპტორების ოჯახის სხვა წევრების მსგავსად, გლუკოკორტიკოიდის ბირთვული რეცეპტორები ლიგანდ-დამოკიდებული ტრანსკრიპციული ფაქტორებია, რომლებიც პირველად იდენტიფიცირებულ იქნა თიმუსის უჯრედებში, მაგრამ შემდგომში გამოვლინდა ადამიანის სხვა უჯრედებშიც. თავისუფალი სახით nGR ციტოპლაზმაში შეკავშირებულია შოკურ ცილებთან (HSP), რაც მიანიშნებს მათ არააქტიურ მდგომარეობაზე. აღნიშნული კავშირი წყდება გლუკოკორტიკოიდის დაკავშირებით nGR-თან, რაც განაპირობებს nGR-ის ურთიერთქმედებას დნმ-ის შესაბამის უბანთან ბირთვში. არსებობს nGR-ის უამრავი იზოფორმა, მაგრამ მათგან მნიშვნელოვანია მხოლოდ 2 – GR α და GR β , რომელთა ურთიერთკავშირი PRA (პანელის რეაქტიული ანტისხეული) და PRB-ის (რეტინობლასტომის ცილა) მსგავსია, რადგან მიიჩნევა, რომ GR β არის GR α -ის უარყოფითი რეგულატორი.

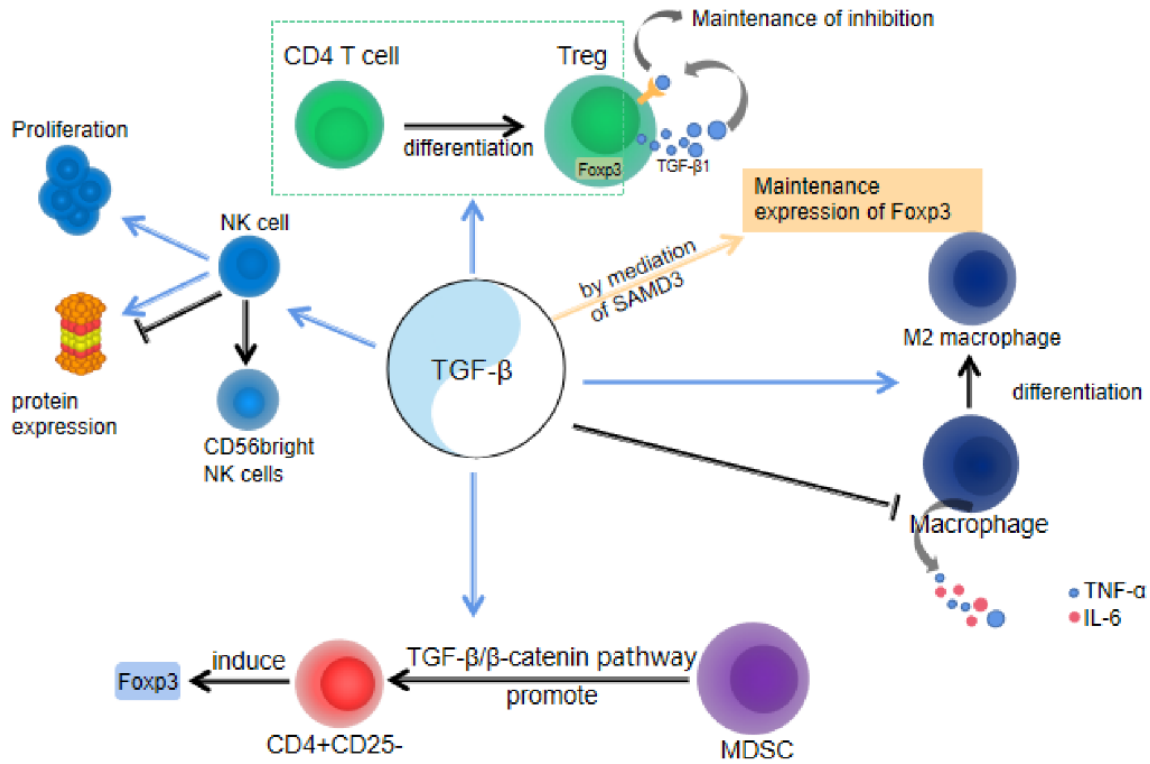
ორსულობასთან ასოცირებული ანთებითი პროცესის სუპრესია პროგესტერონით

პრეგრაიდულ პერიოდში დედის იმუნური სისტემა ადაპტირდება ნახევრად ალოგენურ ნაყოფთან და აღნიშნული ადაპტაცია, ნაწილობრივ, ანტი ანთებითია. ცვლილებები ვლინდება პროსტაგლანდინის, ესტრადიოლის და ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინის კონცენტრაციებში. ფაქტობრივად, ორსულობისთვის მზადება იწყება მენსტრუაციული ციკლის განმავლობაში, როდესაც ესტრადიოლი და პროგესტერონი ქმნიან ხელსაყრელ პირობებს საშვილოსნოსა და საშოში ჩასახვისა და იმპლანტაციისთვის. შედეგად, ეს პერიოდი არის ყველაზე უფრო მოწყვლადი, რადგან პროგესტერონის ანთების საწინააღმდეგო ეფექტები ცვლიან თანდაყოლილ და ადაპტაციურ იმუნურ სისტემას, რაც ვლინდება იმუნიტეტის დაქვეითებით სხვადასხვა ინფექციის, მათ შორის, სქესობრივი გზით გადამდები დაავადებების მიმართ. ლოკალურად, ლუთეინურ ფაზაში პროგესტერონის გაზრდილი აქტივობა განაპირობებს ენდომეტრიუმის დეციდუალიზაციას, რაც უმნიშვნელოვანესია ტროფობლასტის ინვაზიისთვის და პლაცენტაციისთვის ორსულობის ადრეულ ვადაზე. პროგესტერონი, ასევე, ასტიმულირებს რეპროდუქციული სისტემის სხვა ლოკალურ ფაქტორებს, როგორებიცაა: გლიკოდელინ A და ტრანსკრიპციული ზრდის ფაქტორი β (TGF- β). აღნიშნულ ფაქტორებს აქვთ ტოლეროგენული ბიოლოგიური აქტივობა, განსაკუთრებით, ორსულობის ადრეულ ვადაზე.

ძუძუმწოვართა ქსოვილებში ციტოკინების TGF- β სუპეროჯახი მოიცავს პოლიპეპტიდური ლიგანდების ქვეჯგუფს. TGF- β -ის ჰომოლოგიური ფორმები ქმნიან ამ ჯგუფთაგან ერთ-ერთს, რომელიც მოიცავს TGF- β 1, TGF- β 2 და TGF- β 3. დეციდუალურ ქსოვილში TGF- β არეგულირებს ტროფობლასტის ინვაზიას და პლაცენტაციას და ვლინდება სინციტიო-, ქორიონულ და ხოთაშორის ტროფობლასტში. ტროფობლასტის ინვაზიის განმავლობაში TGF- β ავლენს ანტიპროლიფერაციულ, ანტიინვაზიურ და პროაპოპტოზურ ეფექტებს, რაც არეგულირებს ქსოვილების ზრდას და ინვაზიას, ქსოვილთა რემოდელირებას და ანგიოგენეზს, რაც აუცილებელია წარმატებული პლაცენტაციისთვის. ამასთანავე

ზრდის Treg უჯრედების რაოდენობას, თრგუნავს TNF- α და IL-6-ის აქტივობას (სურათი 6).

სურათი 6. ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი β -ს (TGF- β) ეფექტები ორსულობის დროს.



გლიკოდელინ A სეკრეტორული გლიკოპროტეინია, რომელიც სინთეზირდება ენდომეტრიუმის ჯირკვლებში და მისი სეკრეცია დაკავშირებულია პროგესტერონის აქტივობასთან. ცხოველებში ჩატარებულ კვლევებში გამოვლინდა, რომ გლიკოდელინის ჰომოლოგის სეკრეცია შეიძლება გაიზარდოს პროგესტერონით სტიმულაციის შემდეგ. იგი ხასიათდება იმუნომოდულატორული თვისებებით, რაც აძლიერებს დედის ტოლერანტობას და მოიცავს NK ციტოტოქსიკურობის შემცირებას, Th1 ქვეტიპის უპირატეს აპოპტოზს და ტოლერანტული დენდრიტული უჯრედების და Th2 ციტოკინების პროდუქციის ინდუქციას.

იმპლანტაციის შემდეგ პროგესტერონის კონცენტრაცია იზრდება, რის შედეგადაც წყდება პროანთებითი და ციტოტოქსიკური ლეიკოციტების მოზიდვა. ორსულობის შემთხვევაში პროგესტერონის ანტიანთებითი ეფექტები ძლიერდება.

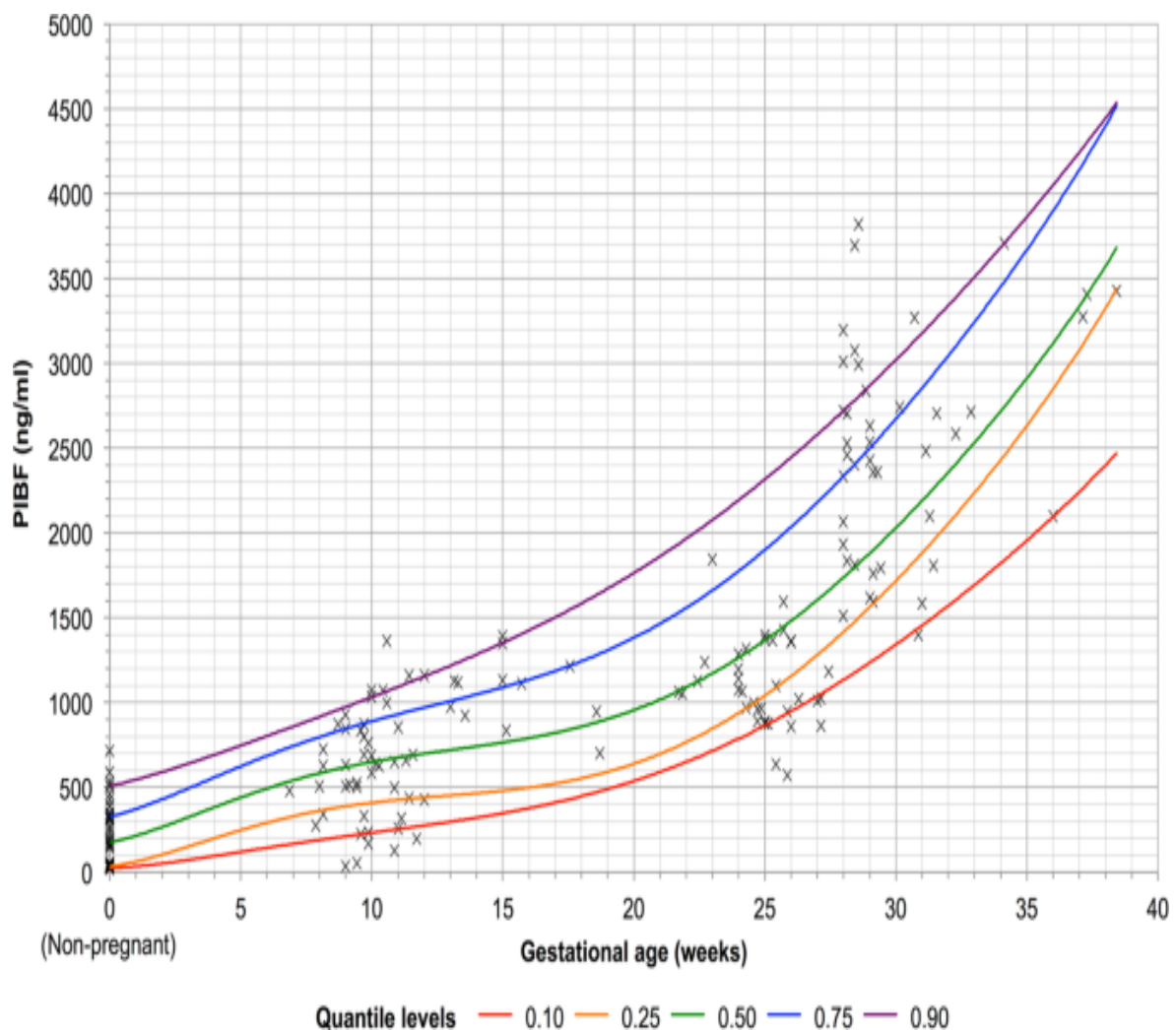
ადამიანებსა და ცხოველებში პროგესტერონი ხასიათდება სისტემური და ქსოვილსპეციფიკური ანთების საწინააღმდეგო ეფექტებით, რასაც ახდენს NF-kB და MAPK-ის რეგრესიის გზით COX-2 ექსპრესიის დაუნრეგულაციით. აღნიშნული ამცირებს პროსტაგლანდინის ლოკალურ პროდუქციას, რაც სხვა შემთხვევაში გაზრდიდა პლაცენტური კორტიკოტროპინ-რილიზინგ ჰორმონის (CRH) გამოყოფას, NF-kB-ის პოტენცირებას, პროანთებითი გენის ექსპრესიას და ლეიკოციტების მოზიდვას. დამატებით, პროგესტერონი აფერხებს IkBa დაშლას, რაც ახდენს NF-kB აქტივაციის პრევენციას და შედეგად ამცირებს მშობიარობასთან ასოცირებული გენების - OTR და CX43 - ექსპრესიას და აინჰიბირებს პროანთებითი ციტოკინების პროდუქციას რეპროდუქციულ ქსოვილებსა და იმუნურ უჯრედებში. თუმცა, პროგესტერონი ნაკლებად ეფექტურია ანთებითი პროცესის განვითარების შემთხვევაში, რაც შესაძლოა დაკავშირებულია რეპროდუქციულ ქსოვილებში PR იზოფორმების ექსპრესიასთან.

PIBF-ის ეფექტები

ბოლო რამდენიმე ათწლეულის მანძილზე გაიზარდა მეცნიერების ყურადღება პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის მიმართ. PIBF შედგება 757 ამინომჟავისგან და მისი მოლეკულური მასა შეადგენს 90kDa. (Cohen et al., 2016). არსებობს უფრო მოკლე ფორმებიც - 30, 43, 57 kDa. მოკლე იზოფორმები ლოკალიზებულია ციტოპლაზმაში. ისინი ასოცირებულია უჯრედსპეციფიკურ ინტრა- და ექსტრაცელულურ ექსპრესიასთან (Lachmann et al., 2004). მიიჩნევა, რომ მოკლე იზოფორმები ასრულებენ PIBF-ის რეცეპტორის ლიგანდის როლს (De La Haba et al., 2014). მაღალპროლიფერაციული უჯრედები, როგორებიცაა ტროფობლასტი, მეზენქიმური ღეროვანი უჯრედი და სიმსივნური უჯრედი, ახდენენ პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის მოლეკულის ექსპრესიას (Gutiérrez-Rodríguez et al., 2017). ვირთხების ონკოპემატოლოგიურ უჯრედებზე ჩატარებულ კვლევაში გამოვლინდა PIBF-ის მრნმ-ის მომატება პროგესტერონის გავლენით და შემცირება RU486-ის გამოყენებისას (Srivastava et al., 2007). PIBF პროდუცირდება γδ T

ლიმფოციტებში ორსულობის ადრეულ ვადაზე (განაყოფიერების შემდეგ) (Check et al., 1997), რომელთა გააქტიურება ხდება ნაყოფი/მამისეული ანტიგენით და მისი შემცველობა სისხლში თანდათან მატულობს ორსულობის ვადის მატებასთან ერთად დიაგრამა 3.

დიაგრამა 3. პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის კონცენტრაციის ზრდა სისხლში ორსულობის ვადის მატებასთან ერთად.

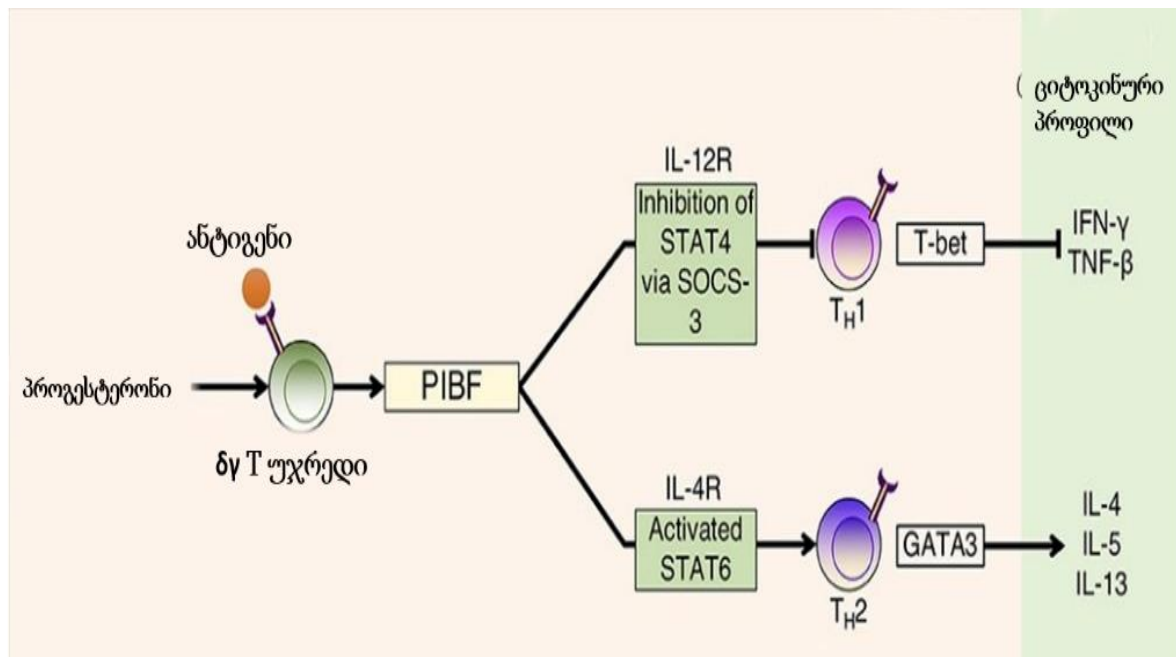


$\gamma\delta^+$ T უჯრედების რაოდენობა ორსულებში მნიშვნელოვნად მაღალია არაორსულთა პერიფერიულ სისხლთან შედარებით, თუმცა, მნიშვნელოვნად ნაკლებია დეციდუასთან შედარებით, სადაც ორსულობის დროს ზოგადად მაღალია ყველა ტიპის T უჯრედის რაოდენობა. აღნიშნული ლიმფოციტების რეცეპტორთან პროგესტერონის შეკავშირების შედეგად სისხლში მატულობს PIBF-ის დონე. PIBF

უკავშირდება რეცეპტორს, რომელიც წარმოადგენს გლიკოზილფოსფატიდილინიზოტოლს (GPI) და ქმნის ჰეტეროდიმერს IL-4-ის რეცეპტორთან, კერძოდ, მის α -ჯაჭვთან. PIBF-ის რეცეპტორთან შეკავშირების შედეგად ხდება Jak1-ის (Janus kinase 1) ფოსფორილირება და აქტიურდება ცილები: სიგნალის გადაცემისა და ტრანსკრიპციის აქტივატორი 6 (STAT6) და ციტოკინების სუპრესორი 3 (SOCS-3). საბოლოოდ ხდება Th2 ციტოკინების პროდუქცია (Kozma et al., 2006). SOCS-3 უკავშირდება IL-12R-ს და აინჰიბირებს STAT4-ის ფოსფორილირებას (Kozma et al., 2006) (სურათი 7). PIBF, ასევე, ახდენს ციტოტოქსიკური T და NK უჯრედების და არაქიდონის მჟავას სინთეზის სუპრესიას (Laškarin et al., 2002).

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ PIBF-ით ინდუცირებული Th2-დომინანტური იმუნური პასუხი საიმედო ნიშანია ორსულობის დროს, მაგრამ შესაძლოა ხელი შეუწყოს სიმსივნური წარმონაქმნის გაზრდას ადგილობრივი ანთების საწინააღმდეგო იმუნური რეაქციების დათრგუნვის გამო (Szekeres-Bartho & Polgar, 2010). ორსულობაში ტროფობლასტი, რომელიც ქმნის გამყოფ შრეს დედა-ნაყოფს შორის, ახდენს უამრავი არაკლასიკური MHC (ჰისტოშეთავასებულობის მთავრი კომპლექსი) I კლასის მოლეკულების ექსპრესიას, მათ შორის HLA-C, HLA-E და HLA-G ცილების. HLA-G-ის ექსპრესია, განსაკუთრებით, ძლიერდება პროგესტერონის თანაობისას, რაც საბოლოოდ თრგუნავს დედის იმუნიტეტს (Hunt et al., 2005b; Ivanova-todorova et al., 2009). კვლევებში დემონსტრირებულ იქნა PIBF კონცენტრაციების მნიშვნელოვანი შემცირება და პროანთებითი ციტოკინების - IL-6 და γ IFN-ის პროდუქციის გაზრდა მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობით ქალების შარდსა და პლაზმაში (Hudić et al., 2009, 2016). პროანთებითი ციტოკინები ასოცირებულია ორსულობის განმეორებით დანაკარგებთან და ნაადრევ მშობიარობასთან. თუმცა, PIBF ავლენს მაინჰიბირებელ ეფექტს უჯრედულ იმუნურ პასუხზე და ზრდის იმუნოსუპრესორული ციტოკინების აქტივობას (Raghupathy et al., 2009). PIBF-ის დონე შარდსა და შრატში მნიშვნელოვნად

სურათი 7. PIBF მოქმედება T უჯრედების დიფერენციაციასა და ციტოკინების პროდუქციაზე

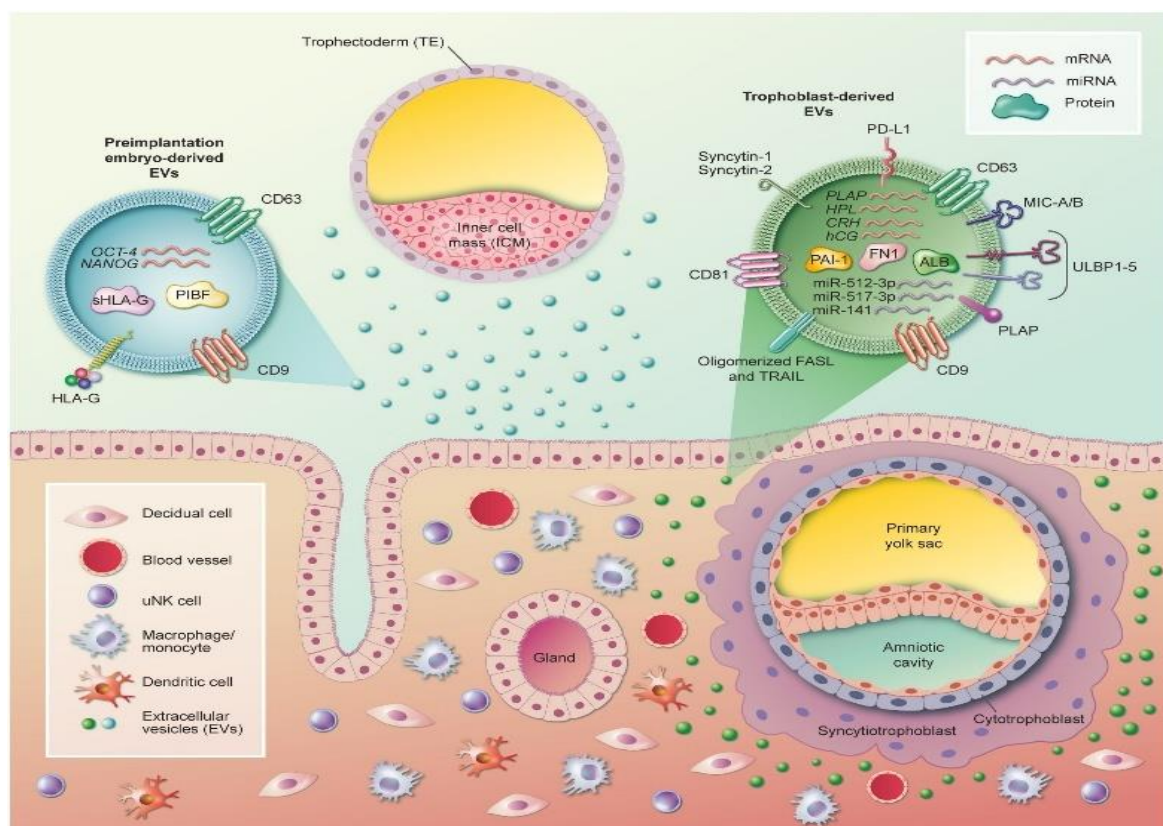


დაბალია ქალებში ორსულობის შეწყვეტის მოსალოდნელი საშიშროებით (Igor Hudić, Zlatan Fatusić, 2009). Szekeres-Bartho და თანაავტ. პირველებმა მოახდინეს დემონსტრირება იმისა, რომ პროგესტერონით ნამკურნალე ქალთა ლიმფოციტებში გამომუშავდება PIBF, რომელიც თრგუნავს PGF2α-ს სინთეზს ფოსფოლიპაზა A2-ის აქტივობის ინჰიბირების გზით. შედეგად მცირდება არაქიდონის მჟავას კონცენტრაცია (Szekeres-Bartho et al., 1985). PGF2α იწვევს მიომეტრიუმის გლუვი კუნთების შეკუმშვას და შესაბამისად, PIBF-ით განპირობებული PGF2α-ის სტიმულაციის რეგულირება ხელს უწყობს საშვილოსნოს ნორმალური ტონუსის შენარჩუნებას. ამასთან, ქალებში მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობით აღინიშნა PIBF-ის სინთეზის დარღვევა (Szekeres-Bartho et al., 1985). PIBF-ის ანტიციტოტოქსიკური მოქმედება ვლინდება მისი ეფექტით NK უჯრედებზე ორსულობის დროს. ინ ვიტრო ცდებში ნაჩვენებია იყო, რომ პროგესტერონი და PIBF ამცირებენ დეციდუალური ლიმფოციტების ციტოტოქსიკურ აქტივობას და თრგუნავენ პერფორინების გამოყოფას (Lařkarin et al., 2002). ამგვარად, აღმოჩნდა, რომ PIBF მნიშვნელოვანია ორსულობის შენარჩუნების თვალსაზრისით,

რადგან ის მონაწილეობს იმუნური პასუხის მოდულაციაში. აღსანიშნავია, რომ PIBF ვლინდება ორსულთა ლიმფოციტებში იმპლანტაციისთანავე (Check et al., 1996), მაგრამ აღმოჩნდა, რომ ყვითელი სხეულის არსებობა არ წარმოადგენს PIBF-ის წარმოქმნის წინაპირობას (Check et al., 2001a).

ზემოთ აღნიშნულის გარდა, დედასა და ნაყოფს შორის ურთიერთობა ეფუძნება ექსტრაცელულურ (უჯრედშორის) ვეზიკულებს (ბუშტუკებს) (EVs). პრეიმპლანტაციური ემბრიონი აპროდუცირებს EVs. აღმოჩნდა, რომ PIBF, ტრანსპორტირდება აღნიშნული ვეზიკულების მიერ ნაყოფიდან დედის ლიმფოციტებში, ასტიმულირებს ლიმფოციტებში IL-10-ის პროდუქციას, რითაც ხელს უწყობს Th2-ით განპირობებულ იმუნურ პასუხს (სურათი 8).

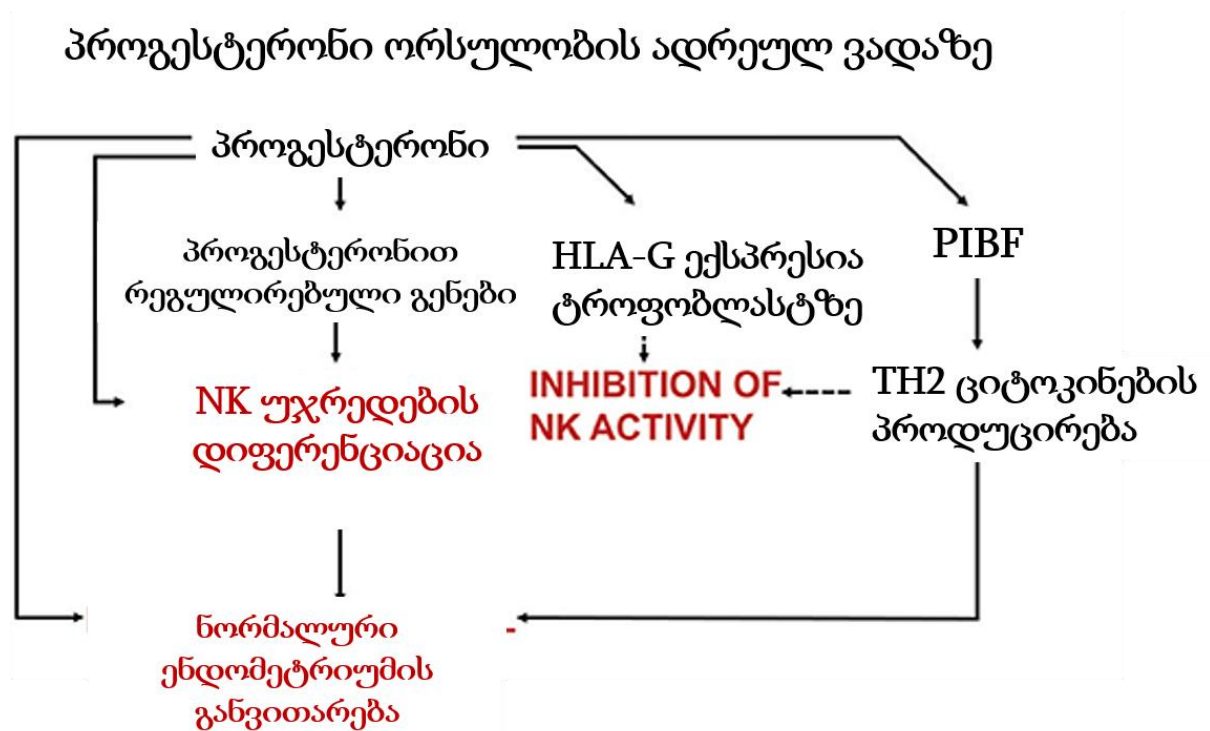
სურათი 8. ტროფობლასტის, ექსტრაცილური ვეზიკულების ურთიერთქმედება დეციდუალური გარსის იმუნურ უჯრედებთან.



ამასთან, აღსანიშნავია, რომ პროცესში მონაწილეობს პროგესტერონი, რომელიც მოქმედებს როგორც „იმუნოსტეროიდი“ (1); განაპირობებს T უჯრედების Th2

დიფერენციაციას (2); არეგულირებს საშვილოსნოს NK უჯრედების აქტივობას (3).
პროგესტერონის მრავალი იმუნოლოგიური ეფექტი გაშუალებულია PIBF-ით
(დიაგრამა 4 და 5).

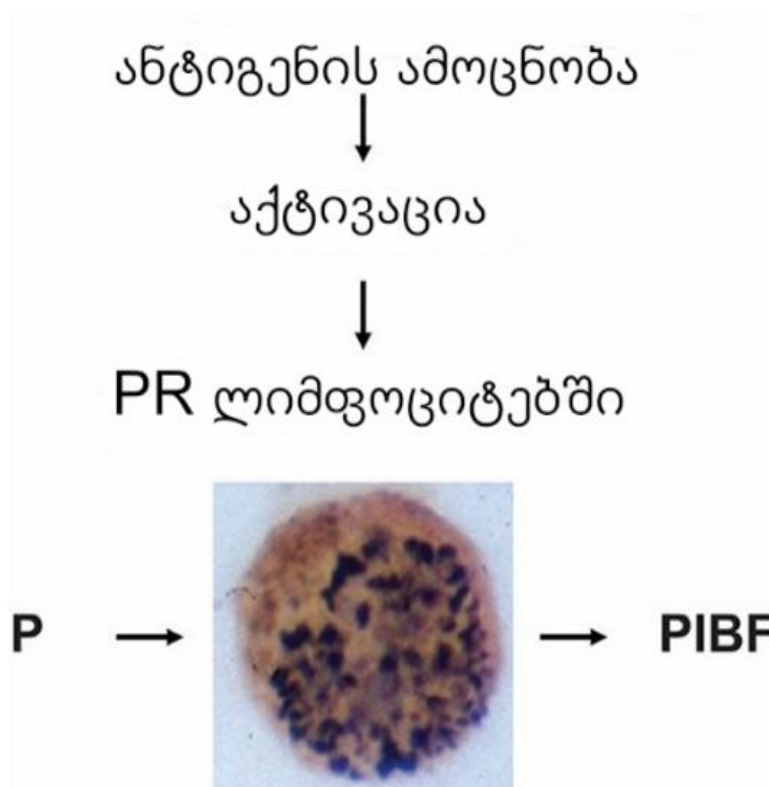
დიაგრამა 4. პროგესტერონის გავლენა ენდომეტრიუმის განვითარებაზე და იმუნურ
სისტემაზე ორსულობის ადრეულ ვადაზე.



PIBF როგორც ორსულობის გამოსავლის პრედიქტორი

პროგესტერონით ინდუცირებული მაბლოკირებელი ფაქტორი პირველად აღიწერა როგორც 34 kda მასის ცილა, რომელიც პროდუცირდება გააქტიურებული ლიმფოციტების მიერ ორსულობის დროს. იგი უფრო ფართოდ ცნობილი გახდა მას შემდეგ, რაც გამოიყო რეპროდუქციული სისტემის სხვადასხვა ქსოვილში და მათ

დიაგრამა 5. ლიმფოციტებში პროგესტერინული რეცეპტორების ინდუქცია და მათი ბიოლოგიური მნიშვნელობა.



შორის ავთვისებიან სიმსივნეებში (Lachmann et al., 2004; Madendag et al., 2018). რამდენიმე კვლევა მიანიშნებს ასოციაციაზე PIBF-ს დონესა და ორსულობის გამოსავალს შორის. პროსპექტულ, კოჰორტულ კვლევაში, რომელშიც ხდებოდა ორსულობის შეწყვეტის რისკ-ფაქტორების იდენტიფიცირება, PIBF იყო ორსულობის შეწყვეტასთან ასოცირებული ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორი. ადამიანის ნორმალური ორსულობის დროს PIBF-ის კონცენტრაციები შრატსა და შარდში იზრდება, მაშინ როდესაც ორსულობის შეწყვეტის ან ნაადრევი მშობიარობის დროს შარდში PIBF დონის გაზრდა არ შეინიშნება (Polgár et al., 2004). გამომდინარე იქიდან, რომ PIBF ასოცირებულია პროგესტერონთან, ერთ-ერთ კვლევაში შესწავლილი იყო დიდროგესტერონის მიღების ეფექტი ადამიანის ჰორმონულ პროფილსა და PIBF კონცენტრაციაზე ქალებში მოსალოდნელი აბორტით. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ PIBF-ის პროდუქციის ინდუცირების გზით დიდროგესტერონმა შესაძლოა გააუმჯობესოს ორსულობის კეთილსაიმედო გამოსავლის მაჩვენებელი ქალებში მოსალოდნელი აბორტის საშიშროებით (Kalinka & Szekeres-Bartho, 2005a). ნორმაზე დაბალი PIBF კონცენტრაცია ნაადრევი მშობიარობის მომასწავებელია 24-28 კვირაზე (Hudić et al., 2015), მაგრამ არა 11-13 კვირის ვადაზე, რაც მიანიშნებს იმაზე, რომ პრედიქციული მაჩვენებელი დამოკიდებულია სისხლის ალბასა და მშობიარობის დაწყებას შორის ინტერვალზე (Beta et al., 2011a). PIBF, ასევე, ექსპრესირდება ტროფობლასტის ზედაპირზე და აქტიურად მონაწილეობს მის ინვაზიაში. აღმოჩნდა, რომ PIBF ვლინდება როგორც ნორმალური პლაცენტის, ისე ნაწილობრივი ბუშტნამქერის ქსოვილში, მაგრამ მისი ექსპრესია მნიშვნელოვნადაა შემცირებული სრული ბუშტნამქერის დროს და საერთოდ არ ექსპრესირდება ქორიოკარცინომის ქსოვილებში (Miko et al., 2011). PIBF-ის შემცველობა იზრდება ორსულობის პირველივე დღეებიდან და მატულობს ორსულობის პროგრესირებასთან ერთად. 2020 წელს ჩატარებულ კვლევაში, რომელშიც ჩართული იყო 183 ქალი, განისაზღვრა პროგესტერონის და PIBF-ის დონე ორსულობის 5-13 კვირებზე. აღმოჩნდა, რომ კვლევაში ჩართულთა 75 პროცენტში ორივე პარამეტრი იზრდებოდა ორსულობის ვადის მატებასთან ერთად (Lim et al., 2020a). უმნიშვნელოვანესია PIBF-ის როლი ინ ვიტრო განაყოფიერების დროს და ორსულობის განმეორებითი დანაკარგების პათოგენეზში. ინ ვიტრო განაყოფიერების შემთხვევებში PIBF-ის განსაზღვრა

ორსულობის ადრეულ ვადებზე შესაძლოა გამოყენებულ იქნეს ორსულობის წარმატებული გამოსავლის წინასწარ განსაზღვრისთვის (Hudic et al., 2020a).

III. კვლევის მეთოდოლოგია

კვლევის დიზაინი

კვლევისთვის შეირჩა პროსპექტული კოჰორტული კვლევის დიზაინი. კვლევის ძალა - 80%, α - 0.05 , P სიდიდე <0.05 მიჩნეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ.

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები:

- ✓ ქალები აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით
- ✓ ქალები ანამნეზში ერთი ან/და მეტი შეწყვეტილი ორსულობით;
- ✓ ნორმალური ოვულაციური მენსტრუაციული ციკლი;
- ✓ დადებითი β hCG (>25 mIU/ml) ოვულაციიდან და ემბრიონის გადატანიდან მე-12-14 დღეს.

კვლევაში არჩართვის კრიტერიუმები:

ორსულობის შეწყვეტის ყველა შესაძლო მიზეზი:

- ✓ მილისმიერი უნაყოფობა;
- ✓ ენდოკრინული დარღვევები;
- ✓ საკვერცხეების დისფუნქცია;
- ✓ ენდომეტრიოზი;
- ✓ მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების თანდაყოლილი პათოლოგიები;
- ✓ მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების შეძენელი პათოლოგიები;
- ✓ დადასტურებული გენეტიკური დაავადებები;
- ✓ ლაბორატორიულად დადასტურებული თანდაყოლილი თრომბოფილია;
- ✓ ლაბორატორიულად დადასტურებული შეძენილი თრომბოფილია;
- ✓ სქესობრივი გზით გადამდები ინფექციური დაავადებები;

- ✓ მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების მწვავე ანთებითი დაავადებები;
- ✓ მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების ქრონიკული ანთებითი დაავადებები;
- ✓ საშვილოსნოს ფიბროიდები;
- ✓ საშვილოსნოს პოლიპები;
- ✓ საშვილოსნოს აციკლური სისხლდენები;
- ✓ მამაკაცის ფაქტორით გამოწვეული უნაყოფობა.

კვლევის მეთოდика

კვლევაში ჩართულ ყველა პაციენტს ჩაუტარდა პერსონალური და ოჯახური ანამნეზის, მენსტრუაციული ციკლის შეფასება და ობიექტური, კლინიკური, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული გამოკვლევა.

შეგროვდა სრული ანამნეზი: ასაკი, მენარხეს ასაკი, მენსტრუაციული ციკლის ხასიათი, რეპროდუქციული ფუნქცია, ფერტილობის პრობლემები.

პაციენტთა ჯგუფებში განაწილების მეთოდика

კვლევაში ჩართული იყო 18-დან 35 წლამდე ასაკის 96 ქალი, რომლებიც გეგმავდნენ ორსულობას. პაციენტთა მენსტრუაციული ციკლი იყო რეგულარული. მათ აბსოლუტურ უმრავლესობას აღენიშნებოდა აუხსნელი გენეზის უნაყოფობის პრობლემა. პირველადი უნაყოფობის დიაგნოზი დაისვა 37.8 პროცენტში ($n=37$), მეორადი უნაყოფობის - 62.2 პროცენტში ($n=61$). პაციენტები განაწილდნენ ორ ჯგუფში: ჯგუფი A – 60 ქალი (საშუალო ასაკით 29.50 ± 5.59), რომელთა ორსულობა დაიგეგმა ფიზიოლოგიური გზით. ჯგუფი B – 36 პაციენტი (საშუალო ასაკით 30.97 ± 3.78), IVF-ის მეთოდის შედეგად მიღებული ორსულობებით. IVF პაციენტებში ოვულაციის სტიმულაციისთვის გამოყენებული იყო მოკლე პროტოკოლი. ოვულაციიდან და ემბრიონის ტრანსფერიდან მე-12-14 დღეს შეფასდა βhCG . კვლევა გააგრძელა 86-მა პაციენტებმა βhCG -ის დადებითი მაჩვენებლით ($\beta hCG > 25 mIU/ml$). A ჯგუფში 10 პაციენტი გამოეთიშა კვლევას βhCG -ის უარყოფითი შედეგის გამო (3.01 ± 1.23). ცხრილებში 2 და 3 მოცემულია კვლევაში ჩართული პაციენტების β ქორიონული გონადოტროპინის საშუალო მაჩვენებლები ქვეჯგუფებში.

ცხრილი 2. ჯგუფი A. β hCG მაჩვენებლები ქვეჯგუფებში. საშუალო $\pm$ SD (სტანდარტული გადახრა).			
	ქვეჯგუფი AI (n=19)	ქვეჯგუფი AII (n=18)	ქვეჯგუფი AIII (n=13)
β hCG (ng/ml)	274.91 $\pm$ 551.45	754.30 $\pm$ 2558.44	48.62 $\pm$ 8.86

ცხრილი 3. ჯგუფი B. β hCG მაჩვენებლები ქვეჯგუფებში. საშუალო $\pm$ SD (სტანდარტული გადახრა).			
	ქვეჯგუფი BI (n=15)	ქვეჯგუფი BII (n=10)	ქვეჯგუფი BIII (n=11)
β hCG (ng/ml)	182.43 $\pm$ 215.52	103.86 $\pm$ 10.70	77.64 $\pm$ 13.92

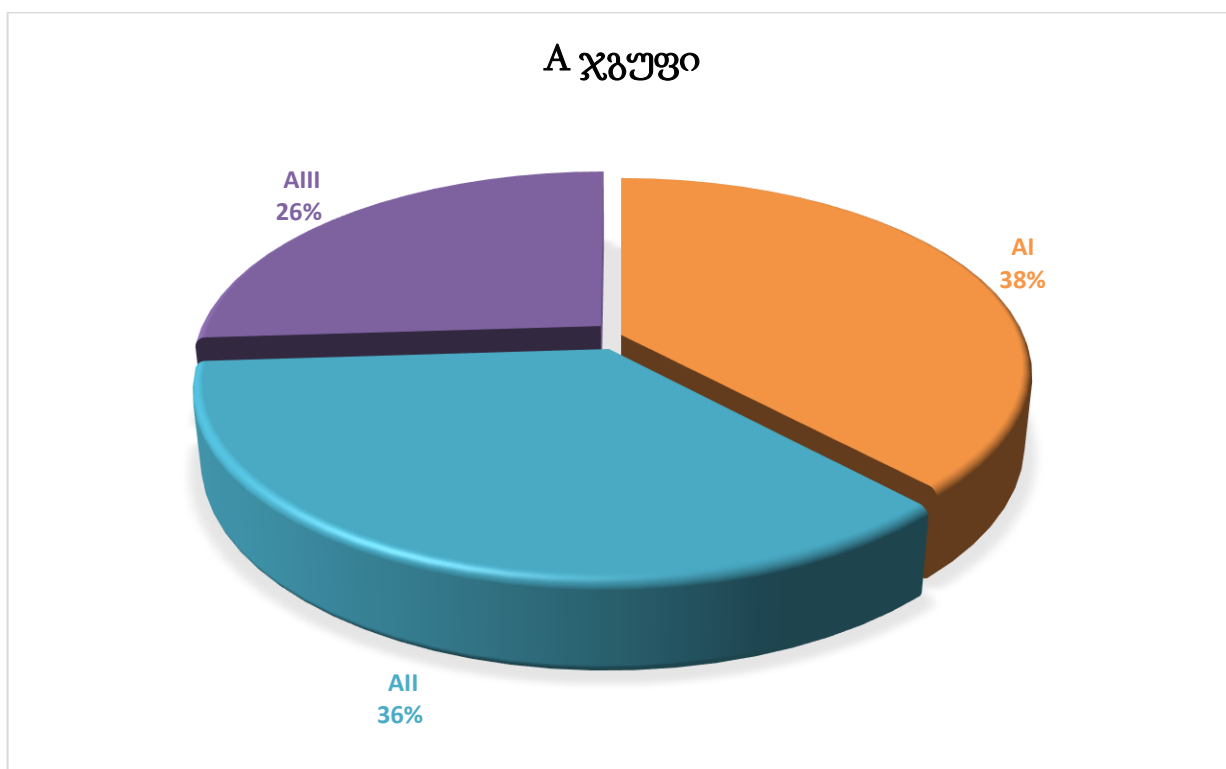
ორსულობის მიმდინარეობაზე დაკვირვების შემდეგ ორივე ჯგუფში დაფიქსირდა ორსულობის განსხვავებული გამოსავალი.

A ჯგუფში 19 პაციენტს აღენიშნა პროგრესირებადი ორსულობა, 18 პაციენტს დაუდასტურდა კლინიკური ორსულობა, მაგრამ შეწყდა ორსულობის სხვადასხვა ვადაზე (გესტაციის 5-9 კვირაზე), 13 ქალს - დაეწყო დროული მენსტრუაცია, შესაბამისად, ასეთი ორსულობა განხილულ იქნა ბიოქიმიურ ორსულობად. ანალოგიურად, B ჯგუფში - 15 პაციენტს აღენიშნა პროგრესირებადი ორსულობა, 10 ქალს - დაუდასტურდა კლინიკური ორსულობა, მაგრამ შეწყდა ორსულობის სხვადასხვა ვადაზე (გესტაციის 5-9 კვირაზე), 11 პაციენტს - დაეწყო დროული მენსტრუაცია, რომლებიც, ასევე, განხილულ იქნა ბიოქიმიურ ორსულობად.

ამგვარად, პაციენტები ორსულობის გამოსავლის მიხედვით თითოეულ ჯგუფში დაიყვანნენ სამ-სამ ქვეჯგუფად. ფიზიოლოგიური ორსულობის ჯგუფის (A ჯგუფის) ქვეჯგუფები (დიაგრამა 6):

- A I – 19 პაციენტი პროგრესირებადი ორსულობით;
- A II – 18 ქალი ორსულობის ნაადრევი შეწყვეტით;
- A III – 13 პაციენტი ბიოქიმიური ორსულობით;

დიაგრამა 6. კვლევაში ჩართული პაციენტების პროცენტული განაწილება A ჯგუფის ქვეჯგუფებში.

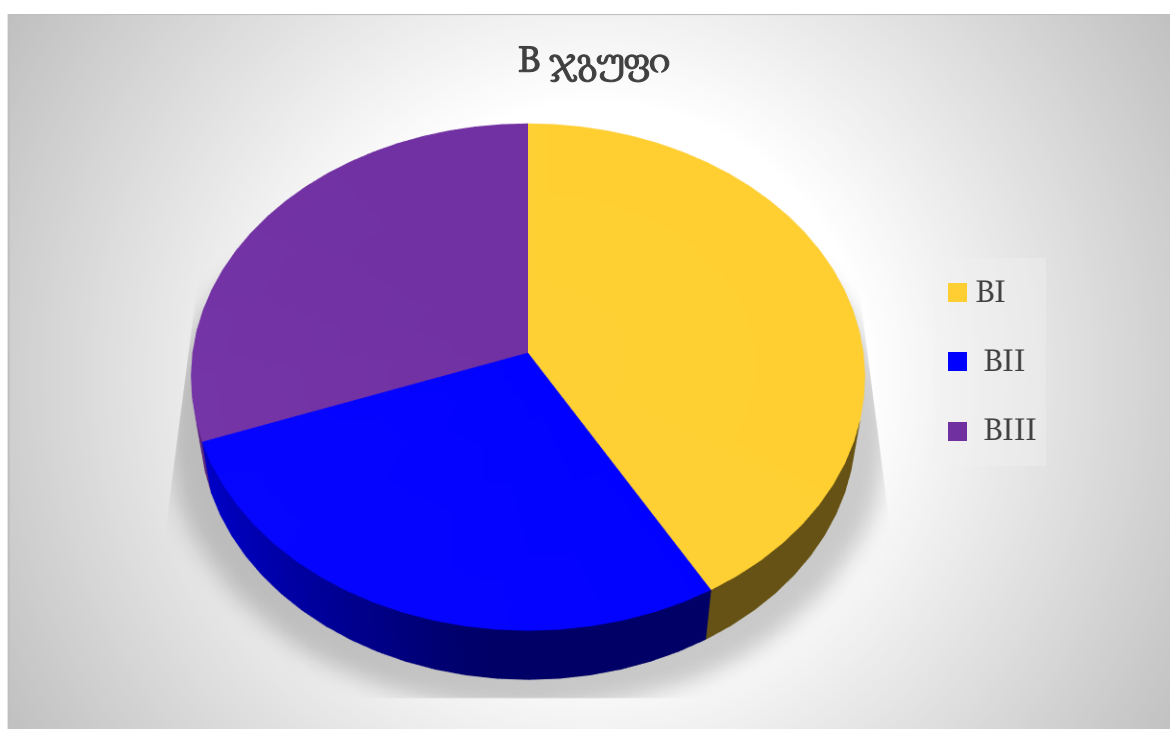


ინ ვიტრო განაყოფიერების მეთოდის შედეგად მიღებული ორსულობების ჯგუფის (B ჯგუფის) ქვეჯგუფები (დიაგრამა 7):

- B I - 15 პაციენტი პროგრესირებადი ორსულობით;
- B II - 10 ქალი ორსულობის ნაადრევი შეწყვეტით;
- BIII - 11 პაციენტი ბიოქიმიური ორსულობით.

ცხრილში 4 მოცემულია პაციენტების განაწილება ჯგუფებში და მათი პროცენტული მაჩვენებელი.

დიაგრამა 7. კვლევაში ჩართული პაციენტების პროცენტული განაწილება B ჯგუფის ქვეჯგუფებში.



ცხრილი 4. პაციენტების განაწილება ჯგუფებში და მათი პროცენტული მაჩვენებელი.

	A ჯგუფი (n=50)			B ჯგუფი (n=36)		
	AI	AII	AIII	BI	BII	BIII
რაოდენობა (n)	19	18	13	15	10	11
% მაჩვენებელი	38	36	26	41.7	27.8	30.6

ჰორმონული მაჩვენებლების განსაზღვრა

ფიზიოლოგიური გზით მიღებული ორსულობების ჯგუფის ქვეჯგუფებში ოვულაციიდან და ინ ვიტრო განაყოფიერების მეთოდის გამოყენებით მიღებული ორსულობების ჯგუფის ქვეჯგუფებში ემბრიონის ტრანსფერიდან მე-12-14 დღეს აღებულ იქნა სისხლის ნიმუშები, რომლებშიც განისაზღვრა ადამიანის β ქორიონული გონადოტროპინის, პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის და პროგესტერონის კონცენტრაციები ფერმენტთან დაკავშირებული იმუნოსორბენტული ანალიზის (ELISA) გამოყენებით. პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის მაჩვენებლის განსაზღვრისთვის გამოყენებულ იქნა Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF) ELISA kit. Catalogue No.: EH1818. ნორმის დიაპაზონი - 0.781-50 ნგ/მლ.

სტატისტიკური ანალიზი

კვლევის დროს შეგროვილი მასალით მომზადდა მონაცემთა ბაზა შემდგომი სტატისტიკური ანალიზისთვის.

შედეგების ინტერპრეტირებისთვის მონაცემები დამუშავდა სტატისტიკური ანალიზის პროგრამების SPSS 26.0 (Statistical Package for Social Sciences, version 26.0) გამოყენებით.

მონაცემთა აღსაწერად გამოყენებული იყო:

1. ცენტრალური ტენდენციის საზომი (საშუალო არითმეტიკული);
2. ვარიაციულობის საზომი (სტანდარტული გადახრა);
3. სიხშირეთა პროცენტული განაწილება;

ჯგუფების შედარებისათვის გამოყენებული იყო:

1. ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზი (one way ANOVA);
2. კროსტაბულაცია, პირსონის Chi-square ტესტი;
3. პირსონის კორელაციური ანალიზი მონაცემებს შორის კორელაციური კავშირის დასადგენად. მიღებული ურთიერთკავშირი აღინიშნებოდა, როგორც „ძლიერი“ დადებითი კავშირი - $r = 0.7-1$, „ზომიერი“ დადებითი კავშირი - $r = 0.4-0.6$ და „სუსტი“ დადებითი კავშირი - $r = 0-0.3$. შესაბამისად, „სუსტი“ უარყოფითი კავშირი - $r = 0- -0.3$, „ზომიერი“ უარყოფითი კავშირი - $r = -0.4 - -0.6$, „ძლიერი“ უარყოფითი კავშირი - $r = -0.7- -1$. ყველგან, სადაც მიღებულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნო შედეგი, მითითებულია შესატყვისი კრიტერიუმის მნიშვნელობა, სარწმუნოების ინტერვალი. მონაცემები შემოწმდა სანდოობის 0.05 დონეზე ($P < 0.05$ მიჩნეული იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ).

რაოდენობრივი ცვლადები წარმოდგენილია საშუალო მაჩვენებელი $\pm$ სტანდარტული გადახრებით, ხოლო კატეგორიული ცვლადები - პროცენტებით.

IV. კვლევის ეთიკის საკითხები

კვლევის ჩატარებაზე მიღებულია „პროფ. ჟორდანას და პროფ. ხომასურიძის რეპროდუქტოლოგიის ინსტიტუტი“-ს ეთიკური კომისიის თანხმობა.

კვლევაში მონაწილე ყველა პირი წინასწარ იქნა ინფორმირებული, განემარტათ კვლევის არსი და მიზანი და მიღებულ იყო წერილობითი თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე.

V. კვლევის შედეგები და მათი ანალიზი

საკვლევი ჯგუფების პაციენტების ზოგადი დახასიათება

კვლევაში მონაწილეთა ასაკის საშუალო მაჩვენებელი სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა როგორც ჯგუფებს შორის (A ჯგუფი - 29.50 ± 5.59 , B ჯგუფი - 30.97 ± 3.78) ($P=0.174$), ასევე ქვეჯგუფებს შორის ($P>0.05$) (ცხრილი 5).

ცხრილი 5. კვლევაში ჩართული ქალების საშუალო ასაკი ქვეჯგუფებში. ქვეჯგუფებს შორის არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ($P>0.05$).

	A ჯგუფი			B ჯგუფი		
	AI	AII	AIII	BI	BII	BIII
საშუალო ასაკი $\pm$ SD	29.37 ± 5.41	30.83 ± 1.28	27.85 ± 5.98	29.40 ± 3.92	31.10 ± 2.56	33.0 ± 3.77

კვლევაში ჩართულ პაციენტთა მენარხეს საშუალო მაჩვენებელმა შეადგინა 12.24 ± 1.31 . მენარხეს საშუალო მაჩვენებლები ქვეჯგუფებში და სხეულის მასის ინდექსის (BMI) საშუალო მაჩვენებლები მოცემულია ცხრილებში 6 და 7. საშუალო მაჩვენებლები არ განსხვავდებოდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ როგორც ჯგუფებს, ისე ქვეჯგუფებს შორის ($P=0.538$).

ცხრილი 6. ბუნებრივი გზით დაორსულებულთა (A ჯგუფი) ქვეჯგუფებში სხეულის მასის ინდექსის (BMI) და მენარხეს მაჩვენებლები. საშუალო ასაკი $\pm$ სტანდარტული გადახრა (SD). სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა არც ერთ ქვეჯგუფში. ($P>0.05$).

A ჯგუფი	N	BMI (კგ/სმ ²)	მენარხე
პროგრესირებადი ორსულობა (AI)	19	21.99 $\pm$ 3.32	12.42 $\pm$ 1.43
ორსულობის შეწყვეტა (AII)	18	22.26 $\pm$ 3.74	12.42 $\pm$ 1.43
ბიოქიმიური ორსულობა (AIII)	13	22.88 $\pm$ 4.17	12.42 $\pm$ 1.43

ცხრილი 7. ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგად დაორსულებულთა (B ჯგუფი) ქვეჯგუფებში სხეულის მასის ინდექსის (BMI) და მენარხეს მაჩვენებლები. საშუალო ასაკის $\pm$ სტანდარტული გადახრა (SD). სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა არც ერთ ქვეჯგუფში($P>0.05$).

B ჯგუფი	N	BMI (კგ/სმ ²)	მენარხე
პროგრესირებადი ორსულობა (BI)	15	22.95 $\pm$ 3.70	12.67 $\pm$ 1.40
ორსულობის შეწყვეტა (BII)	10	20.83 $\pm$ 2.21	12.67 $\pm$ 1.40
ბიოქიმიური ორსულობა (BIII)	11	20.91 $\pm$ 3.40	12.67 $\pm$ 1.40

საკვლევ ჯგუფებში პაციენტების განაწილება BMI-ის მიხედვით შემდეგია: ბუნებრივი გზით დაორსულებულთა ჯგუფის ქალებში სხეულის მასის დეფიციტი აღინიშნებოდა 10% (n=5), ნორმალური სხეულის მასის ინდექსი 62% (n=31), ხოლო სხეულის მასის სიჭარბე 28 (n=14). IVF პაციენტებში მონაცემები შემდეგნაირად განაწილდა: სხეულის მასის დეფიციტი აღინიშნებოდა 19.4% (n=7), ნორმალური

სხეულის მასის ინდექსი 63.9% (n=23), ხოლო სხეულის მასის სიჭარბე - 16.7 (n=6). BMI-ის დეტალური მაჩვენებლები ქვეჯგუფებში მოცემულია ცხრილში 8.

ცხრილი 8. საკვლევ ქვეჯგუფებში პაციენტების (n) განაწილება BMI-ის მიხედვით (%).

BMI კგ/სმ ²	A ჯგუფი (n=50)			B ჯგუფი (n=36)		
	AI n(%)	AII n(%)	AIII n(%)	BI n(%)	BII n(%)	BIII n(%)
<18.5	2 (10.5)	2 (11.1)	1 (7.7)	1 (6.7)	2 (20.0)	4 (36.4)
18.6-24.99	13 (68.4)	12 (66.7)	6 (46.2)	9 (60.0)	8 (80.0)	6 (54.5)
>25	4 (21.1)	4 (22.2)	6 (46.2)	5 (33.3)	--	1 (9.1)

თითოეულ ქვეჯგუფს შორის მაჩვენებლების შეფასების შემდეგ მიღებული მონაცემები იყო: AI ქვეჯგუფში PIBF იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი (15.94±5.0 ნგ/მლ) AII (7.13±5.04 ნგ/მლ) (P=0.000, 95% CI: 3.05 – 14.57) და AIII (5.62±2.76 ნგ/მლ) (P=0.000, 95% CI: 4.02 – 16.62) ქვეჯგუფებთან შედარებით. თუმცა, სარწმუნო სხვაობა არ აღინიშნა შეწყვეტილი ორსულობების და ბიოქიმიური ორსულობების ქვეჯგუფებს შორის, P=0.98, 95% CI: -4.86 – 7.88 (ცხრილი 9).

ცხრილი 9. ჯგუფი A. PIBF, PG, βhCG მაჩვენებლები ქვეჯგუფებში. საშუალო ± SD (სტანდარტული გადახრა). * - სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა AI და AII ქვეჯგუფებს შორის; ^ψ - სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა AI და AIII ქვეჯგუფებს შორის; [‡] - სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა AII და AIII ქვეჯგუფებს შორის.

	ქვეჯგუფი AI (n=19)	ქვეჯგუფი AII (n=18)	ქვეჯგუფი AIII (n=13)
PIBF (ng/ml)	16.94±5.0	7.13±5.04*	5.62±2.76 ^ψ
PG (ng/ml)	25.13±8.93	24.97±12.42	6.55±4.08 ^{‡ψ}
βhCG (ng/ml)	274.91±551.45	754.30±2558.44	48.62±8.86

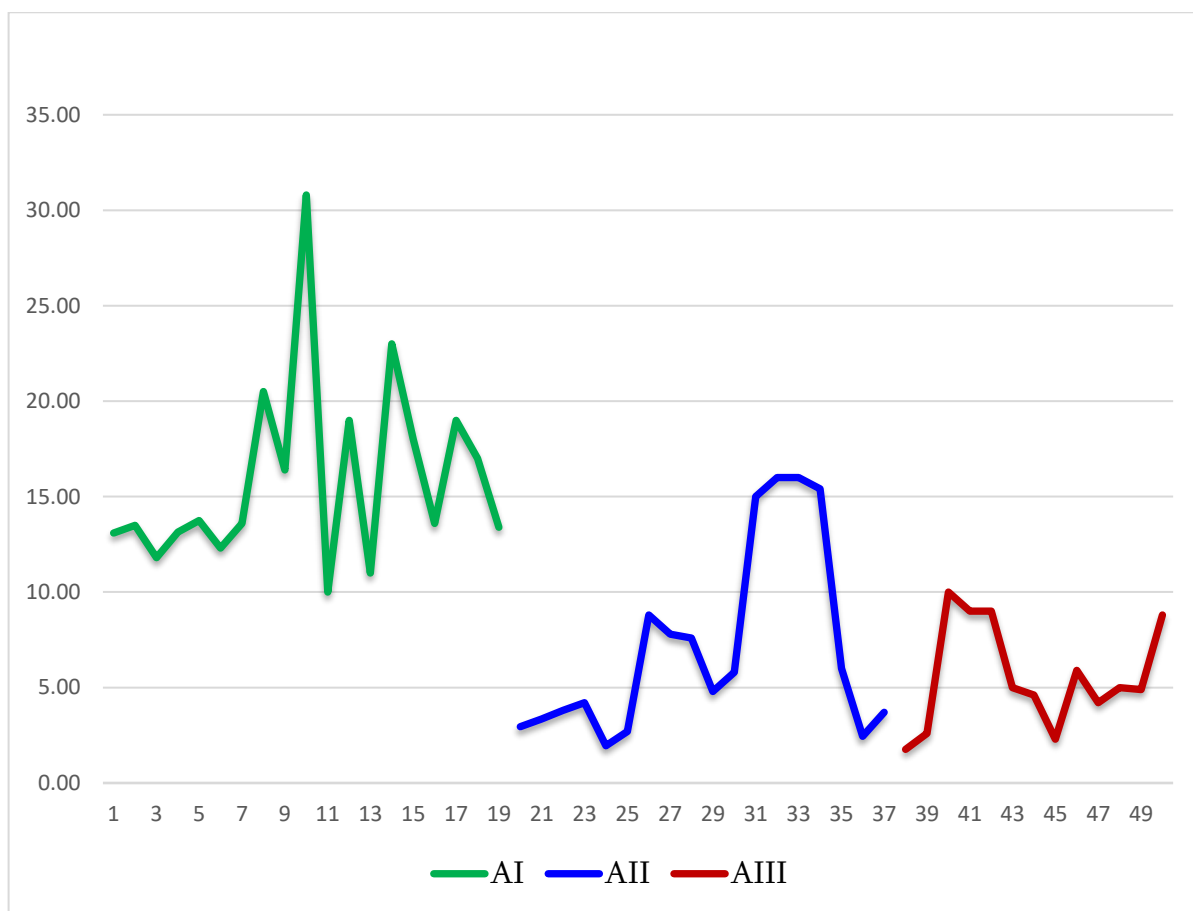
IVF ჯგუფში PIBF იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი პროგრესირებადი ორსულობის ქვეჯგუფში (30.14 ± 10.21 ნგ/მლ) შეწყვეტილი ორსულობის (21.11 ± 5.37 ნგ/მლ) ($P=0.005$, 95% CI: 1.89 – 16.17) და ბიოქიმიური ორსულობის (20.72 ± 4.24 ნგ/მლ) ($P=0.002$, 95% CI: 2.47 – 16.36) ქვეჯგუფებთან შედარებით. თუმცა, სარწმუნო სხვაობა არ აღინიშნა შეწყვეტილი კლინიკური ორსულობების და ბიოქიმიური ორსულობების ქვეჯგუფებს შორის, $P=1.0$, 95% CI: -7.26 – 8.03. (ცხრილი 10). ქვემოთ დიაგრამებზე 8 და 9 ნათლადაა ასახული სხვაობა PIBF-ის მაჩვენებლებს შორის A და B ჯგუფების ქვეჯგუფებში.

ფიზიოლოგიური გზით დაორსულებულთა ჯგუფში PG-ის საშუალო მაჩვენებელი იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი ბიოქიმიურ ორსულობათა ქვეჯგუფში (6.55 ± 4.08 ნგ/მლ) შეწყვეტილ (24.97 ± 12.42 , $P=0.000$, CI: -27.42- -9.42) და პროგრესირებად ორსულობათა (25.13 ± 8.93 ნგ/მლ) ქვეჯგუფებთან შედარებით, $P=0.000$, CI: -27.49- -9.68.

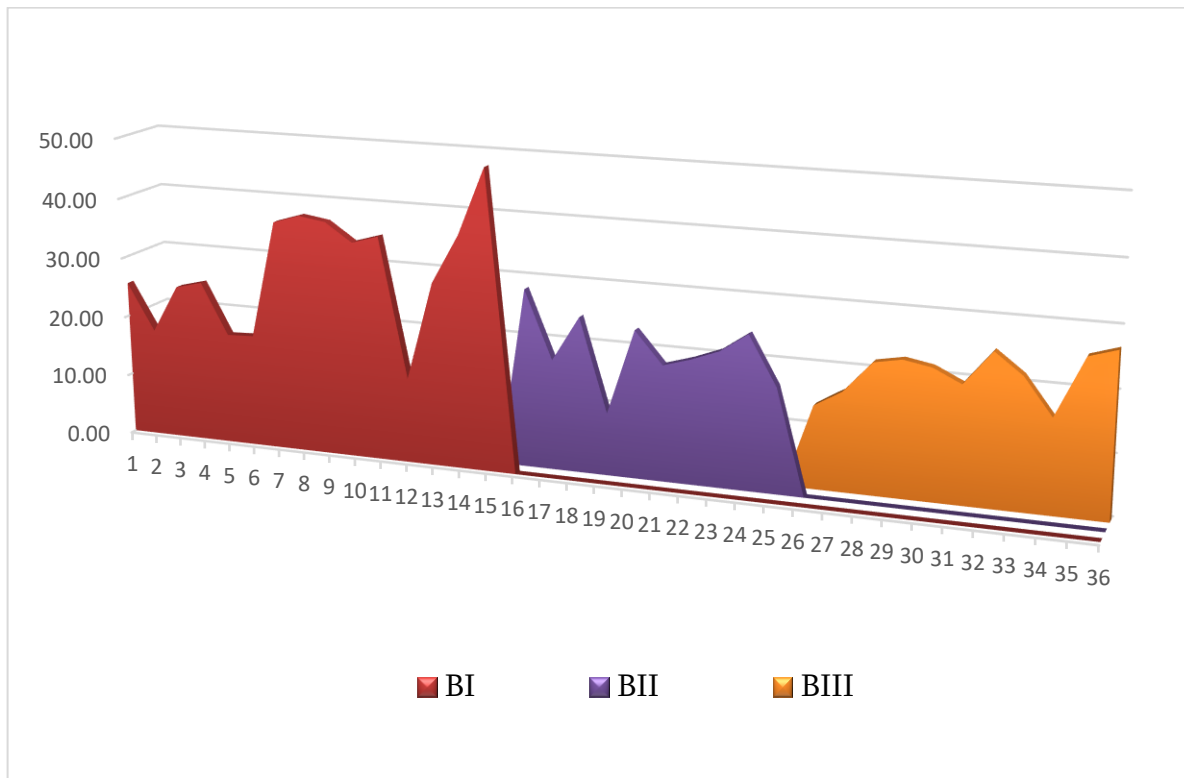
ცხრილი 10. ჯგუფი B. PIBF, PG, β hCG მაჩვენებლები ქვეჯგუფებში. საშუალო $\pm$ SD (სტანდარტული გადახრა). * - სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა BI და BII ქვეჯგუფებს შორის; Ψ - სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა BI და BIII ქვეჯგუფებს შორის; Ψ - სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა BII და BIII ქვეჯგუფებს შორის.

	ქვეჯგუფი BI (n=15)	ქვეჯგუფი BII (n=10)	ქვეჯგუფი BIII (n=11)
PIBF (ng/ml)	30.14 ± 10.21	$21.11 \pm 5.37^*$	$20.72 \pm 4.24^\Psi$
PG (ng/ml)	63.32 ± 7.76	57.76 ± 5.15	$32.30 \pm 6.32^{\Psi\Psi}$
β hCG (ng/ml)	182.43 ± 215.52	103.86 ± 10.70	77.64 ± 13.92

დიაგრამა 8. PIBF მაჩვენებელი A ჯგუფის ქვეჯგუფებში.

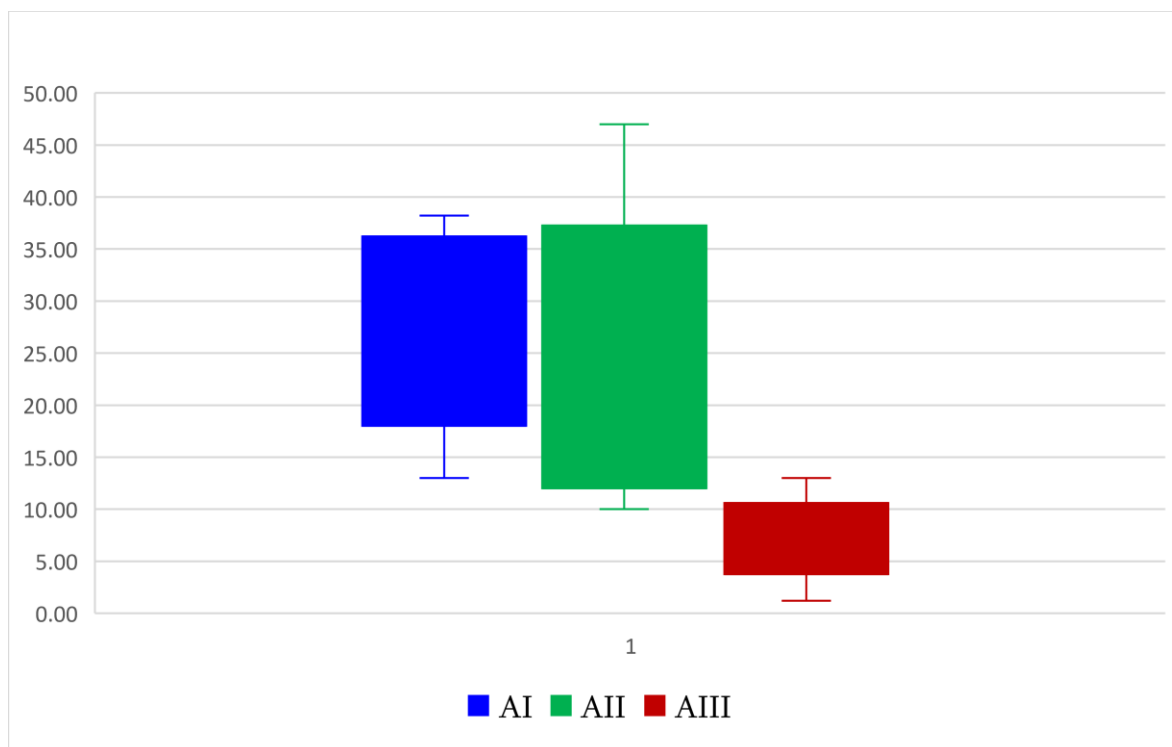


დიაგრამა 9. PIBF მაჩვენებელი B ჯგუფის ქვეჯგუფებში.

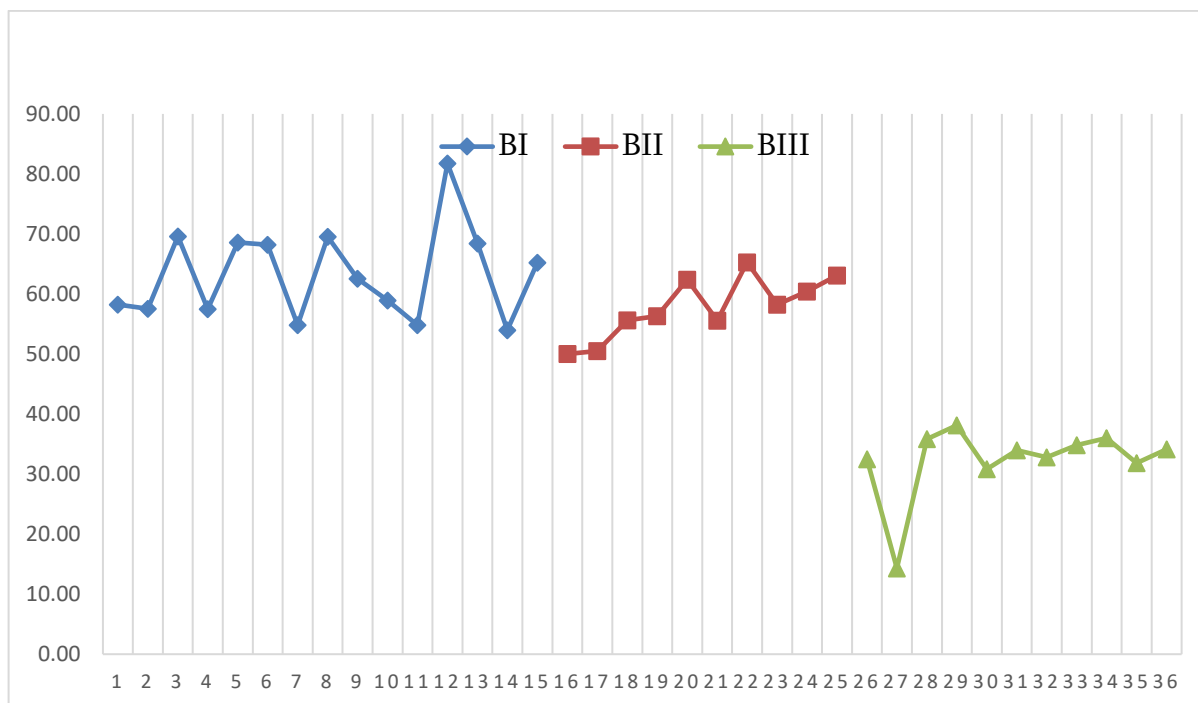


ასევე IVF ჯგუფში პროგესტერონი იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი ბიოქიმიურ ორსულობათა ქვეჯგუფში (32.30 ± 6.32 ნგ/მლ), პროგრესირებად (63.32 ± 7.76 , $P=0.000$, 95% CI: -40.84 - -21.21) და შეწყვეტილ ორსულობათა (57.76 ± 5.15 , $P=0.000$, 95% CI: -36.27 - -14.66) ქვეჯგუფებთან შედარებით, თუმცა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა პროგრესირებად ორსულობათა (63.32 ± 7.76 ნგ/მლ) და შეწყვეტილ ორსულობათა (57.76 ± 5.15 ნგ/მლ) ქვეჯგუფებს შორის, $P=0.6$, 95% CI: -15.66 - 4.54 (დიაგრამები 10 და 11).

დიაგრამა 10. PG მაჩვენებელი A ჯგუფის ქვეჯგუფებში.



დიაგრამა 11. PG მაჩვენებელი B ჯგუფის ქვეჯგუფებში.



გარდა ზემოთ აღნიშნულისა, ჩვენს კვლევაში PIBF მაჩვენებელი იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი IVF ჯგუფში (24.75 ± 8.69) ფიზიოლოგიური გზით დაორსულებულთა მაჩვენებელთან შედარებით (10.09 ± 6.45 , $P=0.000$, 95% CI: -17.91- -11.42). ანალოგიური ტენდენცია აღინიშნა პროგესტერონთან მიმართებით - PG მაჩვენებელი იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი ფიზიოლოგიური გზით დაორსულებულ ქალებში (20.24 ± 12.42) IVF მეთოდით დაორსულებულთა მაჩვენებელთან შედარებით (52.30 ± 15.12 , $P=0.000$, 95% CI: -37.97- -26.14) (ცხრილი 11).

ცხრილი 11. PIBF და PG მაჩვენებლები A და B ჯგუფებში. საშუალო $\pm$ სტანდარტული მაჩვენებელი (SD). სტატისტიკურად სარწმუნოდ მიჩნეულია $P < 0.05$.

	A ჯგუფი	B ჯგუფი	P value
PIBF	10.09 $\pm$ 6.45	24.75 $\pm$ 8.69	0.000
PG	20.24 $\pm$ 12.42	52.30 $\pm$ 15.12	0.000

იგივე სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა მივიღეთ თითოეული ქვეჯგუფის შედარების დროსაც - PIBF და PG-ის მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო IVF მეთოდით დაორსულებულ პაციენტებში (ცხრილები 12 და 13).

ცხრილი 12. PIBF მაჩვენებლების შედარება ქვეჯგუფებს შორის. საშუალო $\pm$ სტანდარტული მაჩვენებელი (SD). სტატისტიკურად სარწმუნოდ მიჩნეულია $P < 0.05$.

	ქვეჯგუფი	საშუალო $\pm$ SD	95% სარწმუნოების ინტერვალი		P value
			ქვედა	ზედა	
PIBF	AI	16.94 $\pm$ 5.0	-19.64	-8.65	0.000
	BI	30.14 $\pm$ 10.21			
PIBF	AII	7.13 $\pm$ 5.04	-20.54	-12.08	0.000
	BII	21.11 $\pm$ 5.37			
PIBF	AIII	7.13 $\pm$ 5.04	-18.27	-12.38	0.000
	BIII	20.72 $\pm$ 4.24			

ცხრილი 13. PG მაჩვენებლების შედარება ქვეჯგუფებს შორის. საშუალო $\pm$ სტანდარტული მაჩვენებელი (SD). სტატისტიკურად სარწმუნოდ მიჩნეულია $P < 0.05$.

	ქვეჯგუფი	საშუალო $\pm$ SD	95% სარწმუნოების ინტერვალი		P value
			ქვედა	ზედა	
PG	AI	25.13 $\pm$ 8.93	-44.51	-30.44	0.000
	BI	63.32 $\pm$ 7.76			
PG	AII	24.97 $\pm$ 12.42	-15.51	-5.06	0.001
	BII	57.76 $\pm$ 5.15			
PG	AIII	6.55 $\pm$ 4.08	-31.95	-19.66	0.000
	BIII	32.30 $\pm$ 6.32			

ასევე აღსანიშნავია, რომ, ზოგადად, ორსულობის თვითნებითი შეწყვეტის სიხშირე იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი ფიზიოლოგიური ორსულობების ჯგუფში ($n=18$ (36%) IVF ჯგუფთან შედარებით ($n=10$ (27.8%) (Asymptotic Significance 2-sided=0.000). ცხრილში 14 მოცემულია ორსულობის შეწყვეტის ვადები ორივე (AII და BII) საკვლევ ქვეჯგუფში.

ცხრილი 14. ორსულობის შეწყვეტის სიხშირე გესტაციური ვადის მიხედვით საკვლევ ქვეჯგუფებში.

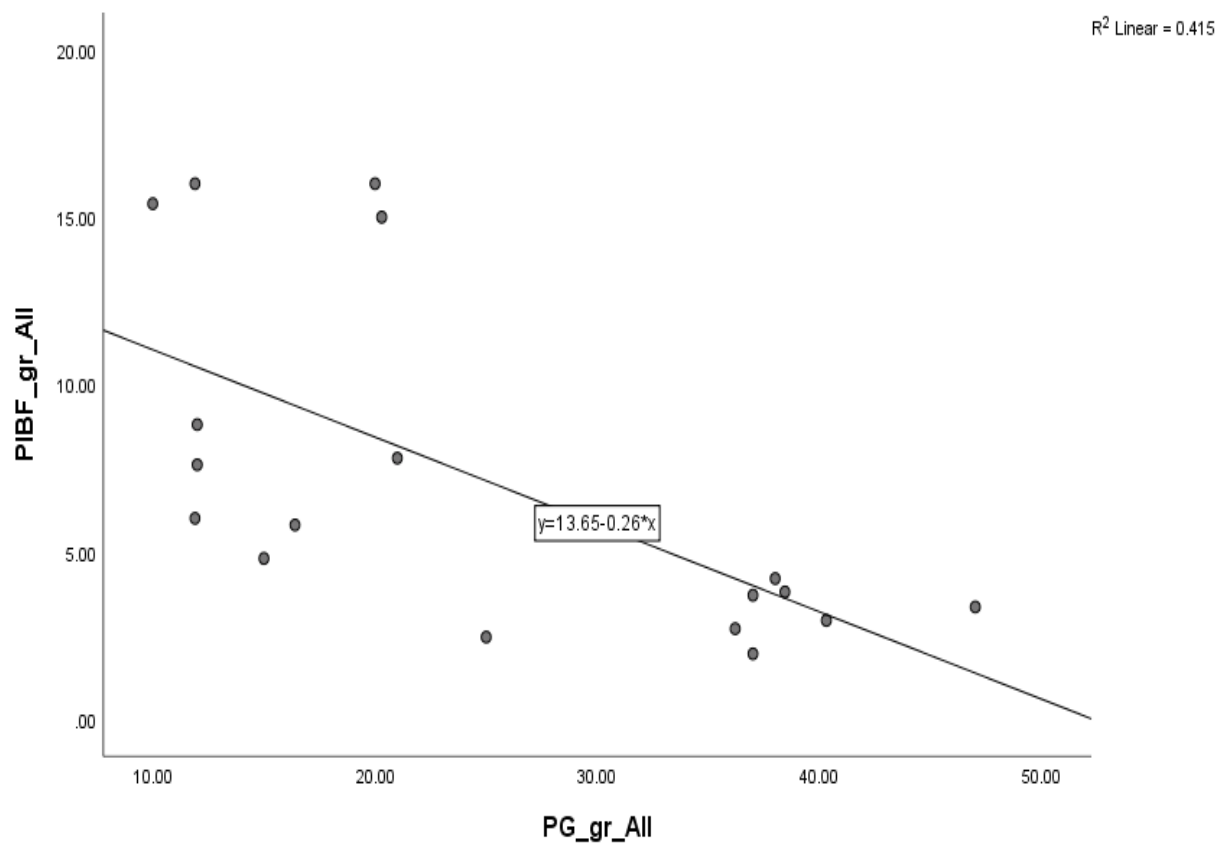
შეწყვეტილი ორსულობის ვადა (კვირები)	ქვეჯგუფი AII n(%)	ქვეჯგუფი BII n(%)
5 (მილის ორსულობა)	1 (5.6%)	----
5	13 (72.2%)	5 (50%)
6	1 (5.6%)	3 (30%)
7	1 (5.6%)	2 (20%)
8	1 (5.6%)	----
9	1 (5.6%)	----

PIBF-სა და PG-ს შორის კორელაციური კავშირის შედეგების მიხედვით გამოვლინდა სუსტი და ზომიერი უარყოფითი კორელაციები ქვეჯგუფებს შორის, თუმცა არც ერთ მათგანში კორელაცია არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო (A I- $r = -0.04$ ($P=0.871$), A III- $r = -0.16$ ($P=0.61$), B I- $r = -0.42$ ($P=0.12$), B II- $r = -0.12$ ($P=0.739$), B III- $r = 0.30$ ($P=0.378$) (ცხრილი 15), გარდა AII ქვეჯგუფისა, სადაც აღინიშნა ძლიერი უარყოფითი კორელაცია ($r = -0.64$, $P=0.004$) (დიაგრამა 12).

ცხრილი 15. კორელაციური კავშირი r (Pearson Correlation) PIBF-სა და PG-ს შორის ქვეჯგუფებში. სტატისტიკურად სარწმუნოდ მიიჩნევა $P<0.05$.

პროგესტერონით ინდუცირებული მაბლოკირებელი ფაქტორი (PIBF)		Progesterone (PG)					
		AI	AII	AIII	BI	BII	BIII
AI	r	-0.04					
	P value	0.871					
AII	r		-0.64				
	P value		0.004				
AIII	r			-0.16			
	P value			0.61			
BI	r				-0.42		
	P value				0.12		
BII	r					-0.12	
	P value					0.739	
BIII	r						0.30
	P value						0.378

დიაგრამა 12. კორელაციური კავშირი PIBF-სა და PG-ს შორის AII ქვეჯგუფში.



დისკუსია

მნიშვნელოვანია ის ფაქტი, რომ უნაყოფობის სიხშირე მსოფლიოში საკმაოდ მაღალია და აღწევს 17,5% (1 in 6 People Globally Affected by Infertility: WHO, n.d., 2023). აღნიშნული მაჩვენებელი გულისხმობს, რომ ყოველ მე-6 ზრდასრულ ადამიანს აქვს უნაყოფობის პრობლემა. ზოგიერთი კვლევის თანახმად, პირველადი უნაყოფობის სიხშირე სხვადასხვა ქვეყანაში უფრო მაღალია, ვიდრე მეორადი უნაყოფობის - 6-16% (საშუალოდ 10,5%) vs 2% (Chaubey et al., 2020; Mascarenhas et al., 2012). თუმცა, 1990-2010 წლებში მეორადი უნაყოფობის მაჩვენებელი იყო უფრო მაღალი - 8,7-32,6%, პირველად უნაყოფობასთან შედარებით 0,6-3,4% (Borumandnia et al., 2022). ზემოთ აღნიშნული მაჩვენებლები შემაშფოთებელია და აღსანიშნავია, რომ განვითარებად ქვეყნებში, სავარაუდოდ, ისინი უფრო მაღალია. ყველა ეს მაჩვენებელი ეხება კლინიკურად დადასტურებულ ორსულობას, მაგრამ თუ გავითვალისწინებთ ორსულობების იმ რაოდენობას, რომელიც წყდება მენსტრუაციამდე, ანუ მანამ, სანამ ქალს ექნება მენსტრუაციის გადაცდენა, ორსულობის შეწყვეტის ინდექსი კიდევ უფრო მნიშვნელოვნად გაიზრდება და ეს ციფრი უკვე საგანგაშო ხდება. აშკარაა ის ფაქტიც, რომ უნაყოფობის მიზეზების დადგენა შემთხვევათა თითქმის ნახევარში ვერ ხერხდება და მას უცნობი გენეზის უნაყოფობას ვუწოდებთ. თეორიულად, ასეთი პაციენტები, შესაძლოა, ორსულდებიან კიდევ, მაგრამ ეს ორსულობები წყდება მენსტრუაციის გადაცდენამდე და, ფაქტობრივად, რჩება არადიაგნოსტირებული. ჩვენი მოსაზრებით, ასეთი შემთხვევების უმეტესობა დაკავშირებულია დედის იმუნურ პასუხთან, რომელიც აქტიურდება განაყოფიერებისთანავე და ამ პროცესის ერთ-ერთი მონაწილეა PIBF, რომლის გამოყოფა იწყება ორსულობის პირველივე დღეებში და იზრდება მის პროგრესირებასთან ერთად (Lim et al., 2020b). PIBF-ის როლი განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია IVF პაციენტებში და იგი განიხილება ორსულობის გამოსავლის ერთ-ერთ პრედიქტორად (Hudic et al., 2020b). ყველა ეს ფაქტი მიანიშნებს PIBF-ის მნიშვნელობაზე ორსულობის მიმდინარეობაში. კვლევაში, სადაც შეფასდა დიდროგესტერონის ეფექტები ჰორმონულ პროფილსა და PIBF-ის კონცენტრაციაზე ქალებში მოსალოდენლი აბორტით, გამოვლინდა, რომ დიდროგესტერონით ინდუცირებული PIBF-ის დონის მატებამ გააუმჯობესა ორსულობის გამოსავალი (Kalinka & Szekeres-Bartho, 2005b). გარდა ამისა, PIBF-ის დაბალი კონცენტრაცია

ორსულობის 24-28 კვირის ვადაზე აღმოჩნდა ნაადრევი მშობიარობის პრედიქტორი (Beta et al., 2011b). და მაინც, პრეიმპლანტაციურ და ადრეულ იმპლანტაციურ სტადიაზე დიაგნოსტიკური მარკერების არარსებობის გამო არადიაგნოსტირებული ორსულობების და შესაბამისად, ორსულობის ადრეული დანაკარგების მაჩვენებელი ისევ რჩება მაღალი. სწორედ აქედან გამომდინარე, მიზნად დავისახეთ შეგვეფასებინა PIBF-ის დიაგნოსტიკური როლი ორსულობის ადრეულ დანაკარგებში ქალებში ფიზიოლოგიური და IVF გზით მიღებული ორსულობებით.

ჩვენი კვლევის შედეგები თანხვდება Lim და თანაავტ. შედეგებს, რომლის მიხედვითაც PIBF და PG-ის დონეები მნიშვნელოვნად მაღალია ბუნებრივი გზით დაორსულებულ ქალებში პროგრესირებადი ორსულობით, ორსულობის ადრეული დანაკარგებისა და ბიოქიმიური ორსულობის მქონე ქალებთან შედარებით. აღნიშნული მონაცემი მიაწინებს ასევე PIBF-ის დონის მატებაზე ორსულობის ვადის გაზრდასთან ერთად (Lim et al., 2020b). Szekeres-Bartho და თანაავტ. ცხადყვეს, რომ PIBF -ის სინთეზი შემცირებულია ქალებში მოსალოდნელი ნაადრევი მშობიარობით (Szekeres-Bartho et al., 1985).

ძალზე მნიშვნელოვანი იყო ჩვენი კვლევის შედეგები PIBF-თან მიმართებაში, რომელიც იყო თანაბრად დაბალი ქალებში ორსულობის ადრეული შეწყვეტით და ბიოქიმიური ორსულობით, შედარებით პროგრესირებადი ორსულობის ქვეჯგუფთან. ეს მონაცემი გვაფიქრებინებს, რომ PIBF-ის დაბალი მაჩვენებელი ორსულობის პრეკლინიკურ სტადიაზე შესაძლოა პოტენციურად იყოს ორსულობის შეწყვეტის მარკერი არა მხოლოდ ბიოქიმიურ სტადიაზე, არამედ კლინიკურად დადასტურებული ორსულობების დროსაც. ჩვენი შედეგები ემთხვევა სხვა კვლევის მონაცემებსაც. Polgar და თანაავტ. კვლევის თანახმად, PIBF იყო ერთ-ერთ მნიშვნელოვანი რისკ-ფაქტორი გამომდინარე იქიდან, რომ მისი კონცენტრაცია შარდსა და პლაზმაში იზრდებოდა ორსულობის პროგრესირებასთან ერთად მაშინ, როდესაც PIBF-ის მაღალი მაჩვენებელი არ დაფიქსირდა ქალებში ორსულობის შეწყვეტით ან ნაადრევი მშობიარობით (Polgár et al., 2004). Sahin ME და თანაავტ. დაადგინეს, რომ PIBF-ის დონე დაბალია ქალებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით, ფერტილურ ჯგუფთან შედარებით (Sahin et al., 2020). აღნიშნული მონაცემები

ემთხვევა ჩვენი კვლევის შედეგებს, რადგან ჩვენს კვლევაში ჩართულნი იყვნენ ქალები აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით და ორსულობის ადრეული შეწყვეტით ანამნეზში.

PIBF-ის საპირისპიროდ, PG-ს კონცენტრაცია სისხლში იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად დაბალი ბიოქიმიური ორსულობის ქვეჯგუფში, ორსულობის ადრეული დანაკარგების ქვეჯგუფთან შედარებით და არ აღინიშნა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა პროგრესირებადი ორსულობისა და ადრეული დანაკარგების ქვეჯგუფების მაჩვენებლებს შორის. აღნიშნული შედეგი მიანიშნებს, რომ PG-ის დონე სისხლში შესაძლოა არ იყოს ინფორმაციული ორსულობის ადრეული დანაკარგების პრედიქციაში, განსაკუთრებით იმ შემთხვევებში, როდესაც ორსულობა წყდება 5-8 კვირის ვადაზე PG-ის შედარებით მაღალი მაჩვენებლის შემთხვევაშიც კი. თუმცა, PG-ის მაღალი დონე მენსტრუაციის გადაცდენამდე, სავარაუდოდ, მიანიშნებს კლინიკური ორსულობის განვითარებაზე. ჩვენი კვლევის შედეგები განსხვავდება Ku და თანავტ. კვლევის მონაცემებისგან, რომლის თანახმადაც შრატში PG-ის დონე ხაზოვნად იზრდება 5-13 კვირის ვადაზე და ამ პერიოდში პროგესტერონის დაბალი დონე მიანიშნებს მოსალოდნელი აბორტის საშიშროებაზე და დასრულებულ აბორტზე 16 კვირის ვადაზე (Ku et al., 2015). ჩვენს კვლევაში PG-ის მაღალი დონის მიუხედავად, დაფიქსირდა ორსულობის შეწყვეტა ადრეულ ვადაზე (5-8 კვირა). გარდა ამისა, თუ მხედველობაში მივიღებთ იმ ფაქტს, რომ PIBF გამომუშავდება ლიმფოციტების მიერ PG-ის გავლენით და ასევე, აღნიშნული ლიმფოციტების პროცენტული მაჩვენებელი იზრდება ლუთეინურ ფაზაში, ორივე მათგანი - PIBF და PG, უნდა იყვნენ ორსულობის პროგრესირების დამაიმედებელი ბიომარკერები, თუმცა, ჩვენს კვლევაში მაღალი PG არ აღმოჩნდა PIBF-ის მაღალი დონის სარწმუნო ნიშანი და მათ შორის არ გამოვლინდა სარწმუნო ხაზოვანი კორელაცია არც ერთ ჯგუფში, რაც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს შერჩევის მცირე ზომასთან. აღნიშნული შედეგი ემთხვევა სხვა კვლევას, სადაც Check JH და თანავტ. აღმოაჩინეს, რომ ყვითელი სხეული არ არის PIBF-ის პროდუქციების სარწმუნო მარკერი (Check et al., 2001b).

იგივე ტენდენცია იყო შენარჩუნებული IVF პაციენტებშიც. PIBF-ის დონე იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი პროგრესირებადი ორსულობის ქვეჯგუფში, ადრეული დანაკარგების და ბიოქიმიური ორსულობის ქვეჯგუფთან შედარებით.

ამდენად, მაღალი PIBF ორსულობის კარგი გამოსავლის მაჩვენებელია IVF პროცედურის შემდეგ. ჩვენი მოსაზრება, ასევე, გამყარებულია სხვა კვლევით, რომელშიც აღმოჩნდა, რომ PIBF-ის მაღალი შემცველობა ფოლიკულურ სითხეში მიაწოდებს IVF-ის წარმატების მაღალ შესაძლებლობაზე (Adamczak et al., 2022). Hudic და თანაავტ. მიიჩნევენ, რომ PIBF-ის განსაზღვრა ადრეულ ვადაზე მნიშვნელოვანია ორსულობის გამოსავლის წინასწარ განსაზღვრისთვის IVF პაციენტებში (Hudic et al., 2020b).

ჩვენი კვლევის პაციენტებში IVF-ის შემდეგ, PG იყო მნიშვნელოვნად დაბალი ბიოქიმიური ორსულობის ქვეჯგუფში ადრეული დანაკარგების ქვეჯგუფთან შედარებით. თუმცა, სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა არ გამოვლინდა პროგრესირებადი ორსულობის და ორსულობის ადრეული დანაკარგების ქვეჯგუფებს შორის. Ku და თაავტ. აღმოაჩინეს, რომ PG-ისა და PIBF-ის დაბალი კონცენტრაციები სისხლის შრატში მოასწავებენ ორსულობის თვითნებით შეწყვეტას 6-10 კვირის ვადაზე ქალებში მოსალოდნელი აბორტის საშიშროებით (Ku et al., 2015). მსგავსი შედეგები მივიღეთ ჩვენს კვლევაში PIBF-თან მიმართებით, რომელიც აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ დაბალი ბიოქიმიური ორსულობის ქვეჯგუფში (AIII) კლინიკური ორსულობის (AI+AII) ქვეჯგუფებთან შედარებით ფიზიოლოგიური გზით დაორსულებულ ქალებში. თუმცა, აღნიშნული ჯგუფის ქვეჯგუფებად დაყოფის შემდეგ სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ბიოქიმიური ორსულობის და ადრეული დანაკარგების ქვეჯგუფებს შორის არ გამოვლინდა.

ჩვენს კვლევაში საინტერესო იყო ის ფაქტი, რომ PIBF-ისა და PG-ის დონეები იყო სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი IVF ქვეჯგუფებში ნატურალური გზით დაორსულებულ პაციენტებთან შედარებით, რაც შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ჰორმონულ თერაპიასთან, რომელიც ტარდება IVF ციკლებში. მაგრამ მიუხედავად აღნიშნულისა, PIBF-ის და PG-ის პროგნოზული ტენდენციები შენარჩუნებული იყო ორივე ჯგუფის პაციენტებში. ამასთან, მნიშვნელოვანია აღინიშნოს ხაზოვანი კორელაციის არარსებობა PIBF-სა და PG-ს შორის. ყოველივე ზემოთ აღნიშნული კიდევ უფრო ამყარებს მოსაზრებას, რომ PIBF-ის რეგულაციასა და მის ეფექტებში მონაწილეობს ბევრად უფრო მეტი ფაქტორი, ვიდრე მხოლოდ პროგესტერონი.

VI. დასკვნები

1. ბუნებრივი გზით მიღებული ორსულობების დროს, ქალებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით, პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის დაბალი მაჩვენებელი ოვულაციიდან მე-12-14 დღეს შესაძლოა განვიხილოთ როგორც ორსულობის ადრეული დანაკარგების, მათ შორის, პრეკლინიკურ სტადიაზე (ბიოქიმიური ორსულობა) ორსულობის შეწყვეტის პროგნოზული მარკერი;
2. ინ ვიტრო მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს, ქალებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით, პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის დაბალი მაჩვენებელი ემბრიონის ტრანსფერიდან მე-12-14 დღეს შესაძლოა განვიხილოთ როგორც ორსულობის ადრეული დანაკარგების, მათ შორის, პრეკლინიკურ სტადიაზე (ბიოქიმიური ორსულობა) ორსულობის შეწყვეტის პროგნოზული მარკერი;
3. ბუნებრივი გზით ჩასახვისას და ინ ვიტრო მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის მაჩვენებელი სარწმუნოდ მაღალია პროგრესირებადი ორსულობის შემთხვევაში ადრეულ, მათ შორის პრეკლინიკურ სტადიაზე შეწყვეტილი ორსულობის ქვეჯგუფთან შედარებით;
4. პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის მაჩვენებლებში არ გამოვლინდა სარწმუნო სხვაობა ბიოქიმიური და სპონტანურად შეწყვეტილი კლინიკურად დადასტურებული ორსულობების ქვეჯგუფებს შორის როგორც ბუნებრივი, ისე IVF მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს ქალებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით;
5. ბუნებრივი გზით და ინ ვიტრო მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს პროგესტერონის მაჩვენებელი სარწმუნოდ მაღალია პროგრესირებადი ორსულობის შემთხვევაში ბიოქიმიური ორსულობის ქვეჯგუფის მაჩვენებელთან შედარებით და სარწმუნოდ არ განსხვავდება სპონტანურად შეწყვეტილი ორსულობის ქვეჯგუფის მაჩვენებლისგან;

6. პროგნოსტიკის მაჩვენებელი არ არის ორსულობის ადრეული, მათ შორის, პრეკლინიკურ სტადიაზე შეწყვეტის პროგნოზული მარკერი როგორც ბუნებრივი, ისე ინ ვიტრო მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს ქალებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით;
7. პროგნოსტიკით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის და პროგნოსტიკის მაჩვენებლები იყო სტატისტიკურად მაღალი ინ ვიტრო მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს ბუნებრივი გზით მიღებულ ორსულობებთან შედარებით;
8. ბუნებრივი გზით ჩასახვისას და ინ ვიტრო მეთოდით მიღებული ორსულობების დროს არ გამოვლინდა სარწმუნო ხაზოვანი კორელაცია პროგნოსტიკით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის და პროგნოსტიკის მაჩვენებლებს შორის.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

- ✓ პროგნოსტიკით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის მაჩვენებლის განსაზღვრა ოვულაციიდან და ემბრიონის გადატანიდან მე-12-14 დღეს შეიძლება ჩაითვალოს მიზანშეწონილად პაციენტებში აუხსნელი გენეზის უნაყოფობით ორსულობის ადრეულ სტადიაზე შეწყვეტის პროგნოზირების და გამოსავლის შეფასების მიზნით;
- ✓ პროგნოსტიკით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის მაჩვენებლის შეფასება მიზანშეწონილია პროგნოსტიკის და βhCG -ის მაჩვენებლებთან ერთად, რაც მოგვცემს ორსულობის ადრეულ ვადაზე დიაგნოსტიკის, კლინიკური ორსულობის განვითარების და მისი სპონტანურად შეწყვეტის წინასწარ პროგნოზირების შესაძლებლობას;
- ✓ აუხსნელი გენეზის უნაყოფობის შემთხვევებში პრეკლინიკურ სტადიაზე ორსულობის სპონტანური შეწყვეტის პროგნოზირება პროგნოსტიკით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის საშუალებით შესაძლოა გახდეს დროულად დაწყებული იმუნოთერაპიის საფუძველი.

VII.გამოყენებული ლიტერატურა

1. 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO. (n.d.). Retrieved August 3, 2023, from <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
2. Abrahams, V. M., Kim, Y. M., Straszewski, S. L., Romero, R., & Mor, G. (2004). Macrophages and Apoptotic Cell Clearance During Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 51(4), 275–282. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00156.x>
3. Abu-Raya, B., Michalski, C., Sadarangani, M., & Lavoie, P. M. (2020). Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575197>
4. Adamczak, R., Ukleja-Sokołowska, N., Lis, K., Bartuzi, Z., & Dubiel, M. (2022). Progesterone-induced blocking factor 1 and cytokine profile of follicular fluid of infertile women qualified to in vitro fertilization: The influence on fetus development and pregnancy outcome. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 36, 039463202211111. <https://doi.org/10.1177/03946320221111134>
5. Akbas, G. E., & Taylor, H. S. (2004). HOXC and HOXD Gene Expression in Human Endometrium: Lack of Redundancy with HOXA Paralogs1. *Biology of Reproduction*, 70(1), 39–45. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.014969>
6. Alijotas-Reig, J., Esteve-Valverde, E., Ferrer-Oliveras, R., Llurba, E., & Gris, J. M. (2017). Tumor Necrosis Factor-Alpha and Pregnancy: Focus on Biologics. An Updated and Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 53(1), 40–53. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8596-x>
7. Allavena, P., Piemonti, L., Longoni, D., Bernasconi, S., Stoppacciaro, A., Ruco, L., & Mantovani, A. (1998). IL-10 prevents the differentiation of monocytes to dendritic cells but promotes their maturation to macrophages. *European Journal of Immunology*, 28(1), 359–369. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199801\)28:01<359::AID-IMMU359>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199801)28:01<359::AID-IMMU359>3.0.CO;2-4)
8. Ander, S. E., Diamond, M. S., & Coyne, C. B. (2019). Immune responses at the maternal-fetal interface. *Science Immunology*, 4(31). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat6114>

9. Andersen, A.-M. N. (2000). Maternal age and fetal loss: population-based register linkage study. *BMJ*, 320(7251), 1708–1712. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7251.1708>
10. Anoshko, Y., Dons'koi, B., Sudoma, I., Khazhylenko, K., Zabara, D., & Goncharova, Y. (2023). Changes in the immunophenotype of endometrium during implantation window receptivity formation in healthy fertile women. *Placenta*, 143, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.10.002>
11. Aplin, J. D., & Ruane, P. T. (2017). Embryo–epithelium interactions during implantation at a glance. *Journal of Cell Science*, 130(1), 15–22. <https://doi.org/10.1242/jcs.175943>
12. Ashkar, A. A., Di Santo, J. P., & Croy, B. A. (2000). Interferon γ Contributes to Initiation of Uterine Vascular Modification, Decidual Integrity, and Uterine Natural Killer Cell Maturation during Normal Murine Pregnancy. *The Journal of Experimental Medicine*, 192(2), 259–270. <https://doi.org/10.1084/jem.192.2.259>
13. Atta, D. S., Girbash, E. F., Abdelwahab, S. M., Abdeldayem, H. M., Tharwat, I., & Ghonaim, R. (2016). Maternal cytokines and disease severity influence pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1127342>
14. Azar, R., & Mercer, D. (2013). Mild Depressive Symptoms Are Associated with Elevated C-Reactive Protein and Proinflammatory Cytokine Levels During Early to Midgestation: A Prospective Pilot Study. *Journal of Women's Health*, 22(4), 385–389. <https://doi.org/10.1089/jwh.2012.3785>
15. Bansal, A. S., Bora, S. A., Saso, S., Smith, J. R., Johnson, M. R., & Thum, M.-Y. (2012). Mechanism of human chorionic gonadotrophin-mediated immunomodulation in pregnancy. *Expert Review of Clinical Immunology*, 8(8), 747–753. <https://doi.org/10.1586/eci.12.77>
16. Barash, A., Dekel, N., Fieldust, S., Segal, I., Schechtman, E., & Granot, I. (2003). Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 79(6), 1317–1322. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00345-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00345-5)
17. Barrientos, G., Fuchs, D., Schröcksnadel, K., Ruecke, M., Garcia, M. G., Klapp, B. F., Raghupathy, R., Miranda, S., Arck, P. C., & Blois, S. M. (2009). Low levels of serum

- asymmetric antibodies as a marker of threatened pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, 79(2), 201–210. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2008.11.002>
18. Bartmann, C., Segerer, S. E., Rieger, L., Kapp, M., Sütterlin, M., & Kämmerer, U. (2014). Quantification of the Predominant Immune Cell Populations in Decidua Throughout Human Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 71(2), 109–119. <https://doi.org/10.1111/aji.12185>
 19. Beta, J., Szekeres-Bartho, J., Skyfta, E., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2011a). Maternal serum progesterone-induced blocking factor at 11-13 weeks' gestation in spontaneous early preterm delivery. *Fetal Diagnosis and Therapy*. <https://doi.org/10.1159/000322388>
 20. Beta, J., Szekeres-Bartho, J., Skyfta, E., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2011b). Maternal serum progesterone-induced blocking factor at 11-13 weeks' gestation in spontaneous early preterm delivery. *Fetal Diagnosis and Therapy*. <https://doi.org/10.1159/000322388>
 21. Bíró, A., Rovó, Z., Papp, D., Cervenak, L., Varga, L., Füst, G., Thielens, N. M., Arlaud, G. J., & Prohászka, Z. (2007). Studies on the interactions between C-reactive protein and complement proteins. *Immunology*, 121(1), 40–50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02535.x>
 22. Borumandnia, N., Alavi Majd, H., Khadembashi, N., & Alaii, H. (2022). Worldwide trend analysis of primary and secondary infertility rates over past decades: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive BioMedicine (IJRM)*, 37–46. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i1.10407>
 23. Boulenouar, S., Doisne, J.-M., Sferruzzi-Perri, A., Gaynor, L. M., Kieckbusch, J., Balmas, E., Yung, H. W., Javadzadeh, S., Volmer, L., Hawkes, D. A., Phillips, K., Brady, H. J. M., Fowden, A. L., Burton, G. J., Moffett, A., & Colucci, F. (2016). The Residual Innate Lymphoid Cells in NFIL3-Deficient Mice Support Suboptimal Maternal Adaptations to Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00043>
 24. Bulmer, J. N., Pace, D., & Ritson, A. (1988). Immunoregulatory cells in human decidua: morphology, immunohistochemistry and function. *Reproduction Nutrition Développement*, 28(6B), 1599–1614. <https://doi.org/10.1051/rnd:19881006>

25. Burke, S. D., Barrette, V. F., Gravel, J., Carter, A. L. I., Hatta, K., Zhang, J., Chen, Z., Leno-Durán, E., Bianco, J., Leonard, S., Murrant, C., Adams, M. A., & Anne Croy, B. (2010). REVIEW ARTICLE: Uterine NK Cells, Spiral Artery Modification and the Regulation of Blood Pressure During Mouse Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 63(6), 472–481. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00818.x>
26. Canellada, A., Farber, A., Zenclussen, A. C., Gentile, T., Dokmettjian, J., Keil, A., Blois, S., Miranda, S., Berod, L., Gutierrez, G., Markert, U. R., & Margni, R. A. (2002). Interleukin Regulation of Asymmetric Antibody Synthesized by Isolated Placental B Cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, 48(4), 275–282. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01125.x>
27. Cardenas, I., Means, R. E., Aldo, P., Koga, K., Lang, S. M., Booth, C., Manzur, A., Oyarzun, E., Romero, R., & Mor, G. (2010). Viral Infection of the Placenta Leads to Fetal Inflammation and Sensitization to Bacterial Products Predisposing to Preterm Labor. *The Journal of Immunology*, 185(2), 1248–1257. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000289>
28. Carpentier, P. A., Dingman, A. L., & Palmer, T. D. (2011). Placental TNF- α Signaling in Illness-Induced Complications of Pregnancy. *The American Journal of Pathology*, 178(6), 2802–2810. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.042>
29. Carson, D. D. (2002). Changes in gene expression during the early to mid-luteal (receptive phase) transition in human endometrium detected by high-density microarray screening. *Molecular Human Reproduction*, 8(9), 871–879. <https://doi.org/10.1093/molehr/8.9.871>
30. Chatterjee, P., Chiasson, V. L., Bounds, K. R., & Mitchell, B. M. (2014). Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00253>
31. Chaubey, L., B. Singh, T, Kaithwas, K., Doharey, N., & Chowdary Peddappolla, S. (2020). Risk factors associated with primary and secondary infertility in the eastern part of north India: A pilot study. *The Journal of Community Health Management*, 5(4), 188–191. <https://doi.org/10.18231/2394-2738.2018.0038>
32. Check, J. H., Arwitz, M., Gross, J., Szekeres-Bartho, J., & Wu, C. H. (1997). Evidence that the expression of progesterone-induced blocking factor by maternal T-lymphocytes is positively correlated with conception. *American Journal of*

- Reproductive Immunology, 38(1), 6–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1997.tb00269.x>
33. Check, J. H., Szekeres-Bartho, J., Nazari, P., Katz, Y., & Check, M. L. (2001a). A corpus luteum is not a prerequisite for the expression of progesterone-induced blocking factor by T-lymphocytes a week after implantation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 18(11), 603–607. <https://doi.org/10.1023/A:1013113022336>
 34. Check, J. H., Szekeres-Bartho, J., Nazari, P., Katz, Y., & Check, M. L. (2001b). A corpus luteum is not a prerequisite for the expression of progesterone-induced blocking factor by T-lymphocytes a week after implantation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 18(11), 603–607. <https://doi.org/10.1023/A:1013113022336>
 35. Check, J. H., Szekeres-Bartho, J., & O'Shaughnessy, A. (1996). Progesterone-induced blocking factor seen in pregnancy lymphocytes soon after implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1996.tb00045.x>
 36. Chiokadze, M., Bär, C., Pastuschek, J., Dons'koi, B. V., Khazhylenko, K. G., Schleußner, E., Markert, U. R., & Favaro, R. R. (2020). Beyond Uterine Natural Killer Cell Numbers in Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: Combined Analysis of CD45, CD56, CD16, CD57, and CD138. *Diagnostics*, 10(9), 650. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090650>
 37. Choi, G. B., Yim, Y. S., Wong, H., Kim, S., Kim, H., Kim, S. V., Hoeffler, C. A., Littman, D. R., & Huh, J. R. (2016). The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*, 351(6276), 933–939. <https://doi.org/10.1126/science.aad0314>
 38. Cohen, R. A., Check, J. H., & Dougherty, M. P. (2016). Evidence that exposure to progesterone alone is a sufficient stimulus to cause a precipitous rise in the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor (PIBF). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*.
<https://doi.org/10.1007/s10815-015-0619-7>
 39. Collins, M. K., Tay, C.-S., & Erlebacher, A. (2009). Dendritic cell entrapment within the pregnant uterus inhibits immune surveillance of the maternal/fetal interface in mice. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI38714>

40. De La Haba, C., Palacio, J. R., Palkovics, T., Szekeres-Barthó, J., Morros, A., & Martínez, P. (2014). Oxidative stress effect on progesterone-induced blocking factor (PIBF) binding to PIBF-receptor in lymphocytes. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1838 (1 PARTB), 148–157.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem>. 2013.08.006
41. Dekel, N., Gnainsky, Y., Granot, I., & Mor, G. (2010). Review article: Inflammation and Implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*, 63(1), 17–21.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00792.x>
42. Denison, F. C., Calder, A. A., & Kelly, R. W. (1999). The action of prostaglandin E2 on the human cervix: Stimulation of interleukin 8 and inhibition of secretory leukocyte protease inhibitor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 180(3), 614–620. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70263-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70263-2)
43. Díaz-Hernández, I., Alecsandru, D., García-Velasco, J. A., & Domínguez, F. (2021). Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction. *Human Reproduction Update*, 27(4), 720–746.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa062>
44. Domínguez, F., Remohí, J., Pellicer, A., & Simón, C. (2003). Human endometrial receptivity: a genomic approach. *Reproductive BioMedicine Online*, 6(3), 332–338. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61853-6](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61853-6)
45. Dominguez, F., Yáñez-Mó, M., Sanchez-Madrid, F., & Simón, C. (2005). Embryonic implantation and leukocyte transendothelial migration: different processes with similar players? *The Faseb Journal*, 19(9), 1056–1060.
<https://doi.org/10.1096/fj.05-3781hyp>
46. Doria, A., Cutolo, M., Ghirardello, A., Zen, M., Villalta, D., Tincani, A., Punzi, L., Iaccarino, L., & Petri, M. (2012). Effect of pregnancy on serum cytokines in SLE patients. *Arthritis Research & Therapy*, 14(2), R66.
<https://doi.org/10.1186/ar3782>
47. Dunn, C. L., Kelly, R. W., & Critchley, H. O. (2003a). Decidualization of the human endometrial stromal cell: an enigmatic transformation. *Reproductive BioMedicine Online*, 7(2), 151–161. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61745-2](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61745-2)
48. Dunn, C. L., Kelly, R. W., & Critchley, H. O. (2003b). Decidualization of the human endometrial stromal cell: an enigmatic transformation. *Reproductive*

- BioMedicine Online, 7(2), 151–161. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61745-2](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61745-2)
49. Egerup, P., Kolte, A. M., Larsen, E. C., Krog, M., Nielsen, H. S., & Christiansen, O. B. (2016). Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? *Human Reproduction*, 31(11), 2428–2434. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew169>
 50. Faas, M. M., Spaans, F., & De Vos, P. (2014). Monocytes and Macrophages in Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Frontiers in Immunology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00298>
 51. Farah, N., Hogan, A. E., O'Connor, N., Kennelly, M. M., O'Shea, D., & Turner, M. J. (2012). Correlation between maternal inflammatory markers and feto-maternal adiposity. *Cytokine*, 60(1), 96–99. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.05.024>
 52. Fest, S., Aldo, P. B., Abrahams, V. M., Visintin, I., Alvero, A., Chen, R., Chavez, S. L., Romero, R., & Mor, G. (2007). Trophoblast–Macrophage Interactions: a Regulatory Network for the Protection of Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 57(1), 55–66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00446.x>
 53. Fettke, F., Schumacher, A., Costa, S.-D., & Zenclussen, A. C. (2014). B Cells: The Old New Players in Reproductive Immunology. *Frontiers in Immunology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00285>
 54. Figueiredo, A. S., & Schumacher, A. (2016). The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology*, 148(1), 13–21. <https://doi.org/10.1111/imm.12595>
 55. Fox, H. S., Bond, B. L., & Parslow, T. G. (1991). Estrogen regulates the IFN-gamma promoter. *The Journal of Immunology*, 146(12), 4362–4367. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.146.12.4362>
 56. Fucikova, J., Palova-Jelinkova, L., Bartunkova, J., & Spisek, R. (2019). Induction of Tolerance and Immunity by Dendritic Cells: Mechanisms and Clinical Applications. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02393>
 57. Gamliel, M., Goldman-Wohl, D., Isaacson, B., Gur, C., Stein, N., Yamin, R., Berger, M., Grunewald, M., Keshet, E., Rais, Y., Bornstein, C., David, E., Jelinski, A., Eisenberg, I., Greenfield, C., Ben-David, A., Imbar, T., Gilad, R., Haimov-Kochman, R., ... Mandelboim, O. (2018). Trained Memory of Human Uterine NK Cells Enhances

- Their Function in Subsequent Pregnancies. *Immunity*, 48(5), 951-962.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.030>
58. Giudice, L. C. (2004). Microarray Expression Profiling Reveals Candidate Genes for Human Uterine Receptivity. *American Journal of Pharmacogenomics*, 4(5), 299–312. <https://doi.org/10.2165/00129785-200404050-00003>
 59. Gnainsky, Y., Granot, I., Aldo, P. B., Barash, A., Or, Y., Schechtman, E., Mor, G., & Dekel, N. (2010). Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertility and Sterility*, 94(6), 2030–2036. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.022>
 60. Göhner, C., Plösch, T., & Faas, M. M. (2017). Immune-modulatory effects of syncytiotrophoblast extracellular vesicles in pregnancy and preeclampsia. *Placenta*, 60, S41–S51. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.06.004>
 61. Griffith, O. W., Chavan, A. R., Protopapas, S., Maziarz, J., Romero, R., & Wagner, G. P. (2017). Embryo implantation evolved from an ancestral inflammatory attachment reaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(32). <https://doi.org/10.1073/pnas.1701129114>
 62. Groen, B., van der Wijk, A.-E., van den Berg, P. P., Lefrandt, J. D., Gerrit van den Berg, Sollie, K. M., de Vos, P., Links, T. P., & Faas, M. M. (2015a). Immunological Adaptations to Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *Scientific Reports*, 5(1), 13618. <https://doi.org/10.1038/srep13618>
 63. Groen, B., van der Wijk, A.-E., van den Berg, P. P., Lefrandt, J. D., Gerrit van den Berg, Sollie, K. M., de Vos, P., Links, T. P., & Faas, M. M. (2015b). Immunological Adaptations to Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *Scientific Reports*, 5(1), 13618. <https://doi.org/10.1038/srep13618>
 64. Guimond, M.-J., Wang, B., & Croy, B. A. (1998). Engraftment of Bone Marrow from Severe Combined Immunodeficient (SCID) Mice Reverses the Reproductive Deficits in Natural Killer Cell-deficient $\text{tg}\epsilon 26$ Mice. *The Journal of Experimental Medicine*, 187(2), 217–223. <https://doi.org/10.1084/jem.187.2.217>
 65. Gutiérrez-Rodríguez, A., Hansberg-Pastor, V., & Camacho-Arroyo, I. (2017). Proliferative and Invasive Effects of Progesterone-Induced Blocking Factor in Human Glioblastoma Cells. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2017/1295087>
 66. Hanna, J., Goldman-Wohl, D., Hamani, Y., Avraham, I., Greenfield, C., Natanson-Yaron, S., Prus, D., Cohen-Daniel, L., Arnon, T. I., Manaster, I., Gazit, R., Yutkin, V.,

- Benharroch, D., Porgador, A., Keshet, E., Yagel, S., & Mandelboim, O. (2006a). Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nature Medicine*, 12(9), 1065–1074. <https://doi.org/10.1038/nm1452>
67. Hanna, J., Goldman-Wohl, D., Hamani, Y., Avraham, I., Greenfield, C., Natanson-Yaron, S., Prus, D., Cohen-Daniel, L., Arnon, T. I., Manaster, I., Gazit, R., Yutkin, V., Benharroch, D., Porgador, A., Keshet, E., Yagel, S., & Mandelboim, O. (2006b). Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human-fetal-maternal interface. *Nature Medicine*, 12(9), 1065–1074. <https://doi.org/10.1038/nm1452>
68. Hashemi, E., & Malarkannan, S. (2020). Tissue-Resident NK Cells: Development, Maturation, and Clinical Relevance. *Cancers*, 12(6), 1553. <https://doi.org/10.3390/cancers12061553>
69. He, Y., Xu, B., Song, D., Wang, Y., Yu, F., Chen, Q., & Zhao, M. (2020). Normal range of complement components during pregnancy: A prospective study. *American Journal of Reproductive Immunology*, 83(2). <https://doi.org/10.1111/aji.13202>
70. Heit, J. A., Kobbervig, C. E., James, A. H., Petterson, T. M., Bailey, K. R., & Melton, L. J. (2005). Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Annals of Internal Medicine*, 143(10), 697. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006>
71. Hogmalm, A., Bry, M., Strandvik, B., & Bry, K. (2014). IL-1 β expression in the distal lung epithelium disrupts lung morphogenesis and epithelial cell differentiation in fetal mice. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 306(1), L23–L34. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00154.2013>
72. Hotchkiss, R. S., Monneret, G., & Payen, D. (2013). Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(3), 260–268. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70001-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70001-X)
73. Houser, B. L., Tilburgs, T., Hill, J., Nicotra, M. L., & Strominger, J. L. (2011). Two Unique Human Decidual Macrophage Populations. *The Journal of Immunology*, 186(4), 2633–2642. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003153>
74. Hudić, I., Fatušić, Z., Szekeres-bartho, J., Balić, D., Polgar, B., Ljuca, D., & Dizdarević-Hudić, L. (2009). Progesterone-induced blocking factor and cytokine

- profile in women with threatened pre-term delivery. *American Journal of Reproductive Immunology*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00699.x>
75. Hudić, I., Stray-Pedersen, B., Szekeres-Bartho, J., Fatušić, Z., Dizdarević-Hudić, L., Tomić, V., Polgar, B., Hadžiefendić, B., & Fatušić, J. (2015). Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth. *Journal of Reproductive Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.02.006>
 76. Hudić, I., Szekeres-Bartho, J., Stray-Pedersen, B., Fatušić, Z., Polgar, B., & Ećim-Zlojutro, V. (2016). Lower Urinary and Serum Progesterone-Induced Blocking Factor in Women with Preterm Birth. *Journal of Reproductive Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.07.003>
 77. Hudic, I., Szekeres-Bartho, J., Vrtacnik, E. B., Klun, I. V., Brkic, S., Frangez, H. B., Jancar, N., Mesalic, L., Bogdan, A., & Hudic, L. D. (2020a). Progesterone-induced blocking factor (PIBF) taken in early pregnancy predicts the pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization procedure. *Journal of Reproductive Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103150>
 78. Hudic, I., Szekeres-Bartho, J., Vrtacnik, E. B., Klun, I. V., Brkic, S., Frangez, H. B., Jancar, N., Mesalic, L., Bogdan, A., & Hudic, L. D. (2020b). Progesterone-induced blocking factor (PIBF) taken in early pregnancy predicts the pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization procedure. *Journal of Reproductive Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103150>
 79. Hunt, J. S., Petroff, M. G., McIntire, R. H., & Ober, C. (2005a). HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *The FASEB Journal*, 19(7), 681–693. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2078rev>
 80. Hunt, J. S., Petroff, M. G., McIntire, R. H., & Ober, C. (2005b). HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *The FASEB Journal*. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2078rev>
 81. Hutter, H., & Dohr, G. (1998). HLA expression on immature and mature human germ cells. *Journal of Reproductive Immunology*, 38(2), 101–122. [https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(98\)00032-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(98)00032-1)
 82. Iaccarino, L., Ghirardello, A., Zen, M., Villalta, D., Tincani, A., Punzi, L., & Doria, A. (2012). Polarization of TH2 response is decreased during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*, 64(5). <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2012.314>

83. Ivanova-todorova, E., Mourdjeva, M., Kyurkchiev, D., Bochev, I., Stoyanova, E., Dimitrov, R., Timeva, T., Yunakova, M., Bukarev, D., Shterev, A., Tivchev, P., & Kyurkchiev, S. (2009). HLA-G expression Is up-regulated by progesterone in mesenchymal stem cells. *American Journal of Reproductive Immunology*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00707.x>
84. Jensen, F., Muzzio, D., Soldati, R., Fest, S., & Zenclussen, A. C. (2013). Regulatory B10 Cells Restore Pregnancy Tolerance in a Mouse Model. *Biology of Reproduction*, 89(4). <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.110791>
85. Jiang, X., Du, M.-R., Li, M., & Wang, H. (2018). Three macrophage subsets are identified in the uterus during early human pregnancy. *Cellular & Molecular Immunology*, 15(12), 1027–1037.
<https://doi.org/10.1038/s41423-018-0008-0>
86. Kalinka, J., & Szekeres-Bartho, J. (2005a). The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2005.00261.x>
87. Kalinka, J., & Szekeres-Bartho, J. (2005b). The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2005.00261.x>
88. Kelly, R. W. (1997). Prostaglandins in primate semen: biasing the immune system to benefit spermatozoa and virus? *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 57(2), 113–118. [https://doi.org/10.1016/S0952-3278\(97\)90000-4](https://doi.org/10.1016/S0952-3278(97)90000-4)
89. Koga, K., & Mor, G. (2008). Expression and Function of Toll-Like Receptors at the Maternal—Fetal Interface. *Reproductive Sciences*, 15(3), 231–242. <https://doi.org/10.1177/1933719108316391>
90. Koldehoff, M., Cierna, B., Steckel, N. K., Beelen, D. W., & Elmaagacli, A. H. (2013). Maternal molecular features and gene profiling of monocytes during first trimester pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, 99(1–2), 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.07.001>
91. Kozma, N., Halasz, M., Polgar, B., Poehlmann, T. G., Markert, U. R., Palkovics, T., Keszei, M., Par, G., Kiss, K., Szeberenyi, J., Grama, L., & Szekeres-Bartho, J. (2006). Progesterone-Induced Blocking Factor Activates STAT6 via Binding to a Novel IL-4 Receptor. *The Journal of Immunology*.

- <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.2.819>
92. Ku, C. W., Allen, J. C., Malhotra, R., Chong, H. C., Tan, N. S., Østbye, T., Lek, S. M., Lie, D., & Tan, T. C. (2015). How can we better predict the risk of spontaneous miscarriage among women experiencing threatened miscarriage? *Gynecological Endocrinology*, 31(8), 647–651.
<https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1031103>
93. Kuźmicki, M., Telejko, B., Lipińska, D., Pliszka, J., Wilk, J., Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Zielińska, A., Sobota, A., Krętowski, A., Górski, M., & Szamatowicz, J. (2014). Stężenie interleukiny-6, receptora dla interleukiny-6 i glikoproteiny 130 oraz cytokin zależnych od limfocytów Th17 u pacjentek z cukrzycą ciążową. *Endokrynologia Polska*, 65(3), 169–175.
<https://doi.org/10.5603/EP.2014.0023>
94. Lachmann, M., Gelbmann, D., Kálmán, E., Polgár, B., Buschle, M., Von Gabain, A., Szekeres-Barthó, J., & Nagy, E. (2004). PIBF (progesterone-induced blocking factor) is overexpressed in highly proliferating cells and associated with the centrosome. *International Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.20326>
95. Larsen, E. C., Christiansen, O. B., Kolte, A. M., & Macklon, N. (2013). New insights into mechanisms behind miscarriage. In *BMC Medicine*. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-154>
96. Lash, G. E., Otun, H. A., Innes, B. A., Kirkley, M., De Oliveira, L., Searle, R. F., Robson, S. C., & Bulmer, J. N. (2006). Interferon- γ inhibits extra villous trophoblast cell invasion by a mechanism that involves both changes in apoptosis and protease levels. *The FASEB Journal*, 20(14), 2512–2518. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6616com>
97. Laskarin, G., Kämmerer, U., Rukavina, D., Thomson, A. W., Fernandez, N., & Blois, S. M. (2007). Antigen-Presenting Cells and Materno-Fetal Tolerance: An Emerging Role for Dendritic Cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, 58(3), 255–267.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2007.00511.x>
98. Laškarin, G., Tokmadži, V. S., Štrbo, N., Bogovi, T., Szekeres-Bartho, J., Randi, L., Podack, E. R., & Rukavina, D. (2002). Progesterone-induced blocking factor (PIBF) mediates progesterone-induced suppression of decidual lymphocyte cytotoxicity. *American Journal of Reproductive Immunology*. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01133.x>

99. Lédée, N., Petitbarat, M., Chevrier, L., Vitoux, D., Vezmar, K., Rahmati, M., Dubanchet, S., Gahéry, H., Bensussan, A., & Chaouat, G. (2016). The Uterine Immune Profile May Help Women With Repeated Unexplained Embryo Implantation Failure After In Vitro Fertilization. *American Journal of Reproductive Immunology*, 75(3), 388–401. <https://doi.org/10.1111/aji.12483>
100. Leitner, K., Al Shammery, M., McLane, M., Johnston, M. V., Elovitz, M. A., & Burd, I. (2014). α 1 Receptor Blockade Prevents Fetal Cortical Brain Injury but Not Preterm Birth in a Mouse Model of Inflammation-Induced Preterm Birth and Perinatal Brain Injury. *American Journal of Reproductive Immunology*, 71(5), 418–426. <https://doi.org/10.1111/aji.12216>
101. LeMaoult, J., Krawice-Radanne, I., Dausset, J., & Carosella, E. D. (2004). HLA-G1-expressing antigen-presenting cells induce immunosuppressive CD4⁺ T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(18), 7064–7069. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401922101>
102. Li, Y. H., & Marren, A. (2018). Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Australian Journal of General Practice*, 47(7), 432–436. <https://doi.org/10.31128/AJGP-01-18-4459>
103. Lim, M. K., Ku, C. W., Tan, T. C., Lee, Y. H. J., Allen, J. C., & Tan, N. S. (2020a). Characterisation of serum progesterone and progesterone-induced blocking factor (PIBF) levels across trimesters in healthy pregnant women. *Scientific Reports*, 10(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59452-y>
104. Lim, M. K., Ku, C. W., Tan, T. C., Lee, Y. H. J., Allen, J. C., & Tan, N. S. (2020b). Characterisation of serum progesterone and progesterone-induced blocking factor (PIBF) levels across trimesters in healthy pregnant women. *Scientific Reports*, 10(1), 3840. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59452-y>
105. Lissauer, D., Kilby, M. D., & Moss, P. (2017). Maternal effector T cells within decidua: The adaptive immune response to pregnancy? *Placenta*, 60, 140–144. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.09.003>
106. Liu, S., Diao, L., Huang, C., Li, Y., Zeng, Y., & Kwak-Kim, J. Y. H. (2017). The role of decidual immune cells on human pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, 124, 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.045>
107. Macklon, N. S. (2002). Conception to ongoing pregnancy: the “black box” of early pregnancy loss. *Human Reproduction Update*, 8(4), 333–343. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.4.333>

- 108.Madendag, Y., Sahin, E., Madendag, I. C., Sahin, M. E., Acmaz, G., & Karaman, H. (2018). High immune expression of progesterone-induced blocking factor in epithelial ovarian cancer. *Technology in Cancer Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1177/1533033818783911>
- 109.Madero, J. I., Manotas, M. C., Garcia-Acero, M., Lopez Caceres, A., & Lopez Jaimes, C. (2023). Preimplantation genetic testing in assisted reproduction. *Minerva Obstetrics and Gynecology*, 75(3). <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.21.04805-3>
- 110.Mahajan, D., Sharma, N. R., Kancharla, S., Kolli, P., Tripathy, A., Sharma, A. K., Singh, S., Kumar, S., Mohanty, A. K., & Jena, M. K. (2022). Role of Natural Killer Cells during Pregnancy and Related Complications. *Biomolecules*, 12(1), 68. <https://doi.org/10.3390/biom12010068>
- 111.Marron, K., Walsh, D., & Harrity, C. (2019). Detailed endometrial immune assessment of both normal and adverse reproductive outcome populations. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36(2), 199–210. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1300-8>
- 112.Martinez, F. O., & Gordon, S. (2014). The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Reports*, 6. <https://doi.org/10.12703/P6-13>
- 113.Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Medicine*, 9(12), e1001356. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>
- 114.Miko, E., Halasz, M., Jericevic-Mulac, B., Wicherek, L., Arck, P., Arató, G., Skret Magierlo, J., Rukavina, D., & Szekeres-Bartho, J. (2011). Progesterone-induced blocking factor (PIBF) and trophoblast invasiveness. *Journal of Reproductive Immunology*, 90(1), 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.03.005>
- 115.Miller, J. F. A. P., Kurts, C., Allison, J., Kosaka, H., Carbone, F., & Heath, W. R. (1998). Induction of peripheral CD8 + T-cell tolerance by cross-presentation of self antigens. *Immunological Reviews*, 165(1), 267–277. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.1998.tb01244.x>
- 116.Miller, L., Alley, E. W., Murphy, W. J., Russell, S. W., & Hunt, J. S. (1996). Progesterone inhibits inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric

- oxide production in murine macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*, 59(3), 442–450. <https://doi.org/10.1002/jlb.59.3.442>
117. Mitchell, A. M., Porter, K., & Christian, L. M. (2018). Examination of the role of obesity in the association between childhood trauma and inflammation during pregnancy. *Health Psychology*, 37(2), 114–124. <https://doi.org/10.1037/hea0000559>
 118. Moffett, A., Regan, L., & Braude, P. (2004). Natural killer cells, miscarriage, and infertility. *BMJ*, 329(7477), 1283–1285. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7477.1283>
 119. Moffett-King, A. (2002). Natural killer cells and pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, 2(9), 656–663. <https://doi.org/10.1038/nri886>
 120. Mogensen, T. H. (2009). Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clinical Microbiology Reviews*, 22(2), 240–273. <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-08>
 121. Mor, G. (2008). Inflammation and Pregnancy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1127(1), 121–128. <https://doi.org/10.1196/annals.1434.006>
 122. Mor, G., & Cardenas, I. (2010a). Review article: The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *American Journal of Reproductive Immunology*, 63(6), 425–433. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x>
 123. Mor, G., & Cardenas, I. (2010b). Review article: The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *American Journal of Reproductive Immunology*, 63(6), 425–433. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x>
 124. Mor, G., & Koga, K. (2008). Macrophages and Pregnancy. *Reproductive Sciences*, 15(5), 435–436. <https://doi.org/10.1177/1933719108317253>
 125. Mor G, A. V. (n.d.). *Immunology of implant Immunology and Allergy Clinics*. Philadelphia.
 126. Mukherjee, R., Kanti Barman, P., Kumar Thatoi, P., Tripathy, R., Kumar Das, B., & Ravindran, B. (2015). Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in Sepsis and Systemic Lupus Erythematosus. *Scientific Reports*, 5(1), 13886. <https://doi.org/10.1038/srep13886>

127. Murphy, S. P., Tayade, C., Ashkar, A. A., Hatta, K., Zhang, J., & Croy, B. A. (2009). Interferon Gamma in Successful Pregnancies 1. *Biology of Reproduction*, 80(5), 848–859. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.073353>
128. Naccasha, N., Gervasi, M.-T., Chaiworapongsa, T., Berman, S., Yoon, B. H., Maymon, E., & Romero, R. (2001). Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(5), 1118–1123. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.117682>
129. Nancy, P., Tagliani, E., Tay, C.-S., Asp, P., Levy, D. E., & Erlebacher, A. (2012). Chemokine Gene Silencing in Decidual Stromal Cells Limits T-Cell Access to the Maternal-Fetal Interface. *Science*, 336(6086), 1317–1321. <https://doi.org/10.1126/science.1220030>
130. Niikura, M., Inoue, S., Mineo, S., Asahi, H., & Kobayashi, F. (2017). IFNGR1 signalling is associated with adverse pregnancy outcomes during infection with malaria parasites. *PLOS ONE*, 12(11), e0185392. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185392>
131. Nowicki, S., Izban, M. G., Pawelczyk, E., Agboto, V. K., Pratap, S., Olson, G., & Nowicki, B. (2009). ORIGINAL ARTICLE: Preterm Labor: CD55 in Maternal Blood Leukocytes. *American Journal of Reproductive Immunology*, 61(5), 360–367. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00702.x>
132. Oger, S., Méhats, C., Dallot, E., Ferré, F., & Leroy, M.-J. (2002). Interleukin-1 β Induces Phosphodiesterase 4B2 Expression in Human Myometrial Cells through a Prostaglandin E₂ - and Cyclic Adenosine 3',5'-Monophosphate-Dependent Pathway. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(12), 5524–5531. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020575>
133. Palma, A., Jarrah, A. S., Tieri, P., Cesareni, G., & Castiglione, F. (2018). Gene Regulatory Network Modeling of Macrophage Differentiation Corroborates the Continuum Hypothesis of Polarization States. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01659>
134. Paria, B. C., Reese, J., Das, S. K., & Dey, S. K. (2002). Deciphering the Cross-Talk of Implantation: Advances and Challenges. *Science*, 296(5576), 2185–2188. <https://doi.org/10.1126/science.1071601>

135. Pierce, N., & Mocanu, E. (2018). Female age and assisted reproductive technology. *Global Reproductive Health*, 3(2), e9–e9. <https://doi.org/10.1097/GRH.0000000000000009>
136. Plaks, V., Birnberg, T., Berkutzki, T., Sela, S., BenYashar, A., Kalchenko, V., Mor, G., Keshet, E., Dekel, N., Neeman, M., & Jung, S. (2008). Uterine DCs are crucial for decidua formation during embryo implantation in mice. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI36682>
137. Polgár, B., Nagy, E., Mikó, É., Varga, P., & Szekeres-Barthó, J. (2004). Urinary progesterone-induced blocking factor concentration is related to pregnancy outcome. *Biology of Reproduction*. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.030437>
138. Polgár, B., Nagy, E., Mikó, E., Varga, P., & Szekeres-Barthó, J. (2004). Urinary Progesterone-Induced Blocking Factor Concentration Is Related to Pregnancy Outcome1. *Biology of Reproduction*, 71(5), 1699–1705. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.104.030437>
139. Popovici, R. M., Kao, L.-C., & Giudice, L. C. (2000). Discovery of New Inducible Genes in in vitro Decidualized Human Endometrial Stromal Cells Using Microarray Technology. *Endocrinology*, 141(9), 3510–3515. <https://doi.org/10.1210/endo.141.9.7789>
140. Prins, J. R., Gomez-Lopez, N., & Robertson, S. A. (2012). Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. *Journal of Reproductive Immunology*, 95(1–2), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.05.004>
141. Quenby, S., Gallos, I. D., Dhillon-Smith, R. K., Podsek, M., Stephenson, M. D., Fisher, J., Brosens, J. J., Brewin, J., Ramhorst, R., Lucas, E. S., McCoy, R. C., Anderson, R., Daher, S., Regan, L., Al-Memar, M., Bourne, T., MacIntyre, D. A., Rai, R., Christiansen, O. B., ... Coomarasamy, A. (2021). Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *The Lancet*, 397(10285), 1658–1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
142. Raghupathy, R., Al-Mutawa, E., Al-Azemi, M., Makhseed, M., Azizieh, F., & Szekeres-Bartho, J. (2009). Progesterone-induced blocking factor (PIBF) modulates cytokine production by lymphocytes from women with recurrent miscarriage or preterm delivery. *Journal of Reproductive Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2009.01.004>

- 143.Reindollar, R. H., Regan, M. M., Neumann, P. J., Levine, B.-S., Thornton, K. L., Alper, M. M., & Goldman, M. B. (2010). A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertility and Sterility*, 94(3), 888–899. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.04.022>
- 144.Robertson, S. A., Chin, P.-Y., Femia, J. G., & Brown, H. M. (2018). Embryotoxic cytokines—Potential roles in embryo loss and fetal programming. *Journal of Reproductive Immunology*, 125, 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.12.003>
- 145.Robertson, S. A., Skinner, R. J., & Care, A. S. (2006). Essential Role for IL-10 in Resistance to Lipopolysaccharide-Induced Preterm Labor in Mice. *The Journal of Immunology*, 177(7), 4888–4896. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.7.4888>
- 146.Romero, P., Zippelius, A., Kurth, I., Pittet, M. J., Tuvrey, C., Iancu, E. M., Cortes, P., Devere, E., Speiser, D. E., & Rufer, N. (2007). Four Functionally Distinct Populations of Human Effector-Memory CD8⁺ T Lymphocytes. *The Journal of Immunology*, 178(7), 4112–4119. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.7.4112>
- 147.Ross, K. M., Miller, G., Culhane, J., Grobman, W., Simhan, H. N., Wadhwa, P. D., Williamson, D., McDade, T., Buss, C., Entringer, S., Adam, E., Qadir, S., Keenan-Devlin, L., Leigh, A. K. K., & Borders, A. (2016). Patterns of peripheral cytokine expression during pregnancy in two cohorts and associations with inflammatory markers in cord blood. *American Journal of Reproductive Immunology*, 76(5), 406–414. <https://doi.org/10.1111/aji.12563>
- 148.Rozner, A. E., Durning, M., Kropp, J., Wiepz, G. J., & Golos, T. G. (2016). Macrophages modulate the growth and differentiation of rhesus monkey embryonic trophoblasts. *American Journal of Reproductive Immunology*, 76(5), 364–375. <https://doi.org/10.1111/aji.12564>
- 149.Rubtsov, Y. P., & Rudensky, A. Y. (2007). TGF β signalling in control of T-cell-mediated self-reactivity. *Nature Reviews Immunology*, 7(6), 443–453. <https://doi.org/10.1038/nri2095>
- 150.Sadler, A. J., & Williams, B. R. G. (2008). Interferon-inducible antiviral effectors. *Nature Reviews Immunology*, 8(7), 559–568. <https://doi.org/10.1038/nri2314>

- 151.Sadowsky, D. W., Adams, K. M., Gravett, M. G., Witkin, S. S., & Novy, M. J. (2006). Preterm labor is induced by intraamniotic infusions of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α but not by interleukin-6 or interleukin-8 in a nonhuman primate model. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195(6), 1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.072>
- 152.Sahin, M. E., Madendag, I. C., Sahin, E., Madendag, Y., & Karakukcu, C. (2020). The role of serum progesterone induced blocking factor on unexplained infertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 252, 15–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.069>
- 153.Saito, S., Nakabayashi, Y., Nakashima, A., Shima, T., & Yoshino, O. (2016). A new era in reproductive medicine: consequences of third-party oocyte donation for maternal and fetal health. *Seminars in Immunopathology*, 38(6), 687–697. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0577-x>
- 154.Salmon, J. E., Heuser, C., Triebwasser, M., Liszewski, M. K., Kavanagh, D., Roumenina, L., Branch, D. W., Goodship, T., Fremeaux-Bacchi, V., & Atkinson, J. P. (2011). Mutations in Complement Regulatory Proteins Predispose to Preeclampsia: A Genetic Analysis of the PROMISE Cohort. *PLoS Medicine*, 8(3), e1001013. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001013>
- 155.Sarma, J. V., & Ward, P. A. (2011). The complement system. *Cell and Tissue Research*, 343(1), 227–235. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-1034-0>
- 156.Scaife, P. J., Bulmer, J. N., Robson, S. C., Innes, B. A., & Searle, R. F. (2006). Effector Activity of Decidual CD8+ T Lymphocytes in Early Human Pregnancy 1. *Biology of Reproduction*, 75(4), 562–567. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.106.052654>
- 157.Schneider, W. M., Chevillotte, M. D., & Rice, C. M. (2014). Interferon-Stimulated Genes: A Complex Web of Host Defenses. *Annual Review of Immunology*, 32(1), 513–545. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120231>
- 158.Schumacher, A., Wafula, P. O., Teles, A., El-Mousleh, T., Linzke, N., Zenclussen, M. L., Langwisch, S., Heinze, K., Wollenberg, I., Casalis, P. A., Volk, H.-D., Fest, S., & Zenclussen, A. C. (2012). Blockage of Heme Oxygenase-1 Abrogates the Protective Effect of Regulatory T Cells on Murine Pregnancy and Promotes the Maturation of Dendritic Cells. *PLoS ONE*, 7(8), e42301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042301>

- 159.Senegas, A., Villard, O., Neuville, A., Marcellin, L., Pfaff, A. W., Steinmetz, T., Mousli, M., Klein, J. P., & Candolfi, E. (2009). Toxoplasma gondii-induced foetal resorption in mice involves interferon- γ -induced apoptosis and spiral artery dilation at the maternofetal interface. *International Journal for Parasitology*, 39(4), 481–487.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2008.08.009>
- 160.Shimada, S., Nishida, R., Takeda, M., Iwabuchi, K., Kishi, R., Onoé, K., Minakami, H., & Yamada, H. (2006). Natural Killer, Natural Killer T, Helper and Cytotoxic T Cells in the Decidua from Sporadic Miscarriage. *American Journal of Reproductive Immunology*, 56(3), 193–200.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00417.x>
- 161.Smith, S. E. P., Li, J., Garbett, K., Mirnics, K., & Patterson, P. H. (2007). Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6. *The Journal of Neuroscience*, 27(40), 10695–10702.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007>
- 162.Sojka, D. K., Plougastel-Douglas, B., Yang, L., Pak-Wittel, M. A., Artyomov, M. N., Ivanova, Y., Zhong, C., Chase, J. M., Rothman, P. B., Yu, J., Riley, J. K., Zhu, J., Tian, Z., & Yokoyama, W. M. (2014). Tissue-resident natural killer (NK) cells are cell lineages distinct from thymic and conventional splenic NK cells. *ELife*, 3.
<https://doi.org/10.7554/eLife.01659>
- 163.Sojka, D. K., Yang, L., & Yokoyama, W. M. (2019). Uterine Natural Killer Cells. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00960>
- 164.Spence, T., Allsopp, P. J., Yeates, A. J., Mulhern, M. S., Strain, J. J., & McSorley, E. M. (2021). Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *Journal of Pregnancy*, 2021, 1–33.
<https://doi.org/10.1155/2021/6649608>
- 165.Srivastava, M. D., Thomas, A., Srivastava, B. I. S., & Check, J. H. (2007). Expression and modulation of progesterone-induced blocking factor (PIBF) and innate immune factors in human leukemia cell lines by progesterone and mifepristone. *Leukemia and Lymphoma*. <https://doi.org/10.1080/10428190701471999>
- 166.Stewart, C. L., Kaspar, P., Brunet, L. J., Bhatt, H., Gadi, I., Köntgen, F., & Abbondanzo, S. J. (1992). Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature*, 359(6390), 76–79.
<https://doi.org/10.1038/359076a0>

- 167.Stokkeland, L. M. T., Giskeødegård, G. F., Stridsklev, S., Ryan, L., Steinkjer, B., Tangerås, L. H., Vanky, E., & Iversen, A.-C. (2019). Serum cytokine patterns in the first half of pregnancy. *Cytokine*, 119, 188–196.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.03.013>
- 168.Straszewski-Chavez, S. L., Abrahams, V. M., & Mor, G. (2005). The Role of Apoptosis in the Regulation of Trophoblast Survival and Differentiation during Pregnancy. *Endocrine Reviews*, 26(7), 877–897.
<https://doi.org/10.1210/er.2005-0003>
- 169.Subha, M., Pal, P., Pal, G. K., Habeebullah, S., Adithan, C., & Sridhar, M. G. (2016). Decreased baroreflex sensitivity is linked to sympathovagal imbalance, low-grade inflammation, and oxidative stress in pregnancy-induced hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 38(8), 666–672.
<https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1200596>
- 170.Svensson, L., Arvola, M., Sällström, M.-A., Holmdahl, R., & Mattsson, R. (2001). The Th2 cytokines IL-4 and IL-10 are not crucial for the completion of allogeneic pregnancy in mice. *Journal of Reproductive Immunology*, 51(1), 3–7.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(01\)00065-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(01)00065-1)
- 171.Szekeres-Bartho, J., Kilar, F., Falkay, G., Csernus, V., Török, A., & Pacsa, A. S. (1985). The mechanism of the inhibitory effect of progesterone on lymphocyte cytotoxicity: I. Progesterone-treated lymphocytes release a substance inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis. *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology*.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1985.tb00334.x>
- 172.Szekeres-Bartho, J., Kilar, F., Falkay, G., Csernus, V., Torok, A., & Pacsa, A. S. (1985). The Mechanism of the Inhibitory Effect of Progesterone on Lymphocyte Cytotoxicity: I. Progesterone-Treated Lymphocytes Release a Substance Inhibiting Cytotoxicity and Prostaglandin Synthesis. *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology*, 9(1), 15–18.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1985.tb00334.x>
- 173.Szekeres-Bartho, J., & Polgar, B. (2010). PIBF: The Double-Edged Sword. Pregnancy and tumour. In *American Journal of Reproductive Immunology*.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00833.x>

174. Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10), a016295–a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
175. Thaxton, J. E., Nevers, T., Lippe, E. O., Blois, S. M., Saito, S., & Sharma, S. (2013). NKG2D Blockade Inhibits Poly(I:C)-Triggered Fetal Loss in Wild Type but Not in IL-10^{-/-} Mice. *The Journal of Immunology*, 190(7), 3639–3647. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203488>
176. Thaxton, J. E., & Sharma, S. (2010). REVIEW ARTICLE: Interleukin-10: A Multi-Faceted Agent of Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 63(6), 482–491. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x>
177. Ticconi, C., Pietropolli, A., Di Simone, N., Piccione, E., & Fazleabas, A. (2019). Endometrial Immune Dysfunction in Recurrent Pregnancy Loss. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5332. <https://doi.org/10.3390/ijms20215332>
178. Tilburgs, T., Claas, F. H. J., & Scherjon, S. A. (2010). Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Unique Properties of Decidual T Cells and their Role in Immune Regulation during Human Pregnancy. *Placenta*, 31, S82–S86. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.01.007>
179. Tilburgs, T., Schonkeren, D., Eikmans, M., Nagtzaam, N. M., Datema, G., Swings, G. M., Prins, F., van Lith, J. M., van der Mast, B. J., Roelen, D. L., Scherjon, S. A., & Claas, F. H. (2010). Human Decidual Tissue Contains Differentiated CD8⁺ Effector-Memory T Cells with Unique Properties. *The Journal of Immunology*, 185(7), 4470–4477. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903597>
180. Tribe, R. M., Moriarty, P., Dalrymple, A., Hassoni, A. A., & Poston, L. (2003). Interleukin-1 β Induces Calcium Transients and Enhances Basal and Store Operated Calcium Entry in Human Myometrial Smooth Muscle¹. *Biology of Reproduction*, 68(5), 1842–1849. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.011403>
181. Tsuda, S., & Saito, S. (2021). Regulatory T cells: Master regulators for the success of pregnancy. In *Reproductive Immunology* (pp. 115–127). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818508-7.00015-4>
182. Vacca, P., Moretta, L., Moretta, A., & Mingari, M. C. (2011). Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy. *Trends in Immunology*, 32(11), 517–523. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.06.013>

- 183.van Mourik, M. S. M., Macklon, N. S., & Heijnen, C. J. (2009). Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *Journal of Leukocyte Biology*, 85(1), 4–19. <https://doi.org/10.1189/jlb.0708395>
- 184.Vivier, E., Artis, D., Colonna, M., Diefenbach, A., Di Santo, J. P., Eberl, G., Koyasu, S., Locksley, R. M., McKenzie, A. N. J., Mebius, R. E., Powrie, F., & Spits, H. (2018). Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell*, 174(5), 1054–1066. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.017>
- 185.Walsh, J. M., Mahony, R. M., Culliton, M., Foley, M. E., & McAuliffe, F. M. (2014). Impact of a Low Glycemic Index Diet in Pregnancy on Markers of Maternal and Fetal Metabolism and Inflammation. *Reproductive Sciences*, 21(11), 1378–1381. <https://doi.org/10.1177/1933719114525275>
- 186.Wang, J., Lin, W., Popko, B., & Campbell, I. L. (2004). Inducible production of interferon- γ in the developing brain causes cerebellar dysplasia with activation of the Sonic hedgehog pathway. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 27(4), 489–496. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2004.08.004>
- 187.Warning, J. C., McCracken, S. A., & Morris, J. M. (2011). A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction*, 141(6), 715–724. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0360>
- 188.Wei, R., Lai, N., Zhao, L., Zhang, Z., Zhu, X., Guo, Q., Chu, C., Fu, X., & Li, X. (2021). Dendritic cells in pregnancy and pregnancy-associated diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110921. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110921>
- 189.Wen, B., Liao, H., Lin, W., Li, Z., Ma, X., Xu, Q., & Yu, F. (2023). The Role of TGF- β during Pregnancy and Pregnancy Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16882. <https://doi.org/10.3390/ijms242316882>
- 190.Wicherek, L., Basta, P., Pitynski, K., Marianowski, P., Kijowski, J., Wiatr, J., & Majka, M. (2009). ORIGINAL ARTICLE: The Characterization of the Subpopulation of Suppressive B7H4 + Macrophages and the Subpopulation of CD25 + CD4 + and FOXP3 + Regulatory T-cells in Decidua during the Secretory Cycle Phase, Arias Stella Reaction, and Spontaneous Abortion – A Preliminary Report. *American Journal of Reproductive Immunology*, 61(4), 303–312. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00696.x>

191. Yang, D., Dai, F., Yuan, M., Zheng, Y., Liu, S., Deng, Z., Tan, W., Chen, L., Zhang, Q., Zhao, X., & Cheng, Y. (2021). Role of Transforming Growth Factor- β 1 in Regulating Fetal-Maternal Immune Tolerance in Normal and Pathological Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689181>
192. Yoshinaga, K. (2010). Review article: Research on Blastocyst Implantation Essential Factors (BIEFs). *American Journal of Reproductive Immunology*, 63(6), 413–424. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00853.x>
193. Zenclussen, A. C. (2005). CD4+CD25+ T regulatory cells in murine pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, 65(2), 101–110.
<https://doi.org/10.1016/j.jri.2005.01.003>
194. Zenclussen, A. C., Gentile, T., Margni, R., Kortebani, G., & Mazzolli, A. (2001). Asymmetric Antibodies and Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 45(5), 289–294.
<https://doi.org/10.1111/j.8755-8920.2001.450504.x>
195. Zenclussen, A. C., & Hämmerling, G. J. (2015). Cellular Regulation of the Uterine Microenvironment That Enables Embryo Implantation. *Frontiers in Immunology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00321>
196. Zeng, W., Liu, X., Liu, Z., Zheng, Y., Yu, T., Fu, S., Li, X., Zhang, J., Zhang, S., Ma, X., Liu, X.-R., Qin, X., Khanniche, A., Zhang, Y., Tian, F., & Lin, Y. (2018). Deep Surveying of the Transcriptional and Alternative Splicing Signatures for Decidual CD8+ T Cells at the First Trimester of Human Healthy Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 9.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00937>
197. Zhang, Y.-H., He, M., Wang, Y., & Liao, A.-H. (2017). Modulators of the Balance between M1 and M2 Macrophages during Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00120>
198. Zhou, L., Li, R., Wang, R., Huang, H., & Zhong, K. (2008). Local injury to the endometrium in controlled ovarian hyperstimulation cycles improves implantation rates. *Fertility and Sterility*, 89(5), 1166–1176.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.064>
199. Ziegler, S. M., Feldmann, C. N., Hagen, S. H., Richert, L., Barkhausen, T., Goletzke, J., Jazbutyte, V., Martrus, G., Salzberger, W., Renné, T., Hecher, K., Diemert, A., Arck, P. C., & Altfeld, M. (2018). Innate immune responses to toll-like receptor

stimulation are altered during the course of pregnancy. Journal of Reproductive Immunology, 128, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.05.009>

VIII. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

1. Davidova N., Pkhaladze L., Khomasuridze A., Progesterone-Induced Factor (PIBF) as a Possible Early Diagnostic Marker of Pregnancy. Literature review. Translational and Clinical Medicine - Georgian Medical Journal, Vol. 7, Issue 3, (2022): 6-8; ISSN: 2346-8491 (online)
2. Davidova N., Pkhaladze L., Kvashilava N., Khomasuridze A., Early Pregnancy Loss – the Role of Progesterone-Induced Factor (PIBF). Translational and Clinical Medicine - Georgian Medical Journal, Vol. 9, No 1 (2024): 7-10. ISSN: 2346-8491 (online)
3. Davidova N., Pkhaladze L., Kvashilava N., Barbakadze L., Khomasuridze A., Early Pregnancy Loss: Investigating the Role of Progesterone-Induced Factor. Georgian Medical News, 2024, No 4 (349).

IX. მოხსენებები ნაშრომის თემაზე

- Davidova N., Pkhaladze L., Khomasuridze A., Repeated Early Pregnancy Loss: The Role of Progesterone Induced Blocking Factor, The 19th World Congress – International Academy of Human Reproduction, Venice, Italy, 2023;
- Davidova N., Pkhaladze L., Khomasuridze A., Repeated Early Pregnancy Loss: The Role of Progesterone Induced Blocking Factor, Current Issues of Reproductive Medicine in Ukraine, Dnepropetrovsk, Ukraine, 2023;
- Davidova N., Pkhaladze L., Khomasuridze A., Progesterone Induced Blocking Factor (PIBF) – The marker of the Early Pregnancy Loss, the 29th Annual International Conference of the Egyptian Fertility and Sterility, Cairo, Egypt, 2023;
- დავიდოვა ნ., ფხალაძე ლ., ხომასურიძე ა., პროგესტერონით ინდუცირებული მახლოკირებელი ფაქტორის დიაგნოსტიკური მნიშვნელობა ორსულობის ადრეულ დანაკარგებში. ევროპის უნივერსიტეტის სამეცნიერო კონფერენცია „მტკიცებულებიდან პრაქტიკამდე“, თბილისი, საქართველო, 2024.