

A perikoncepcionális immun- és hormonstátusz hatása a beágyazódásra és a terhességi kimenetelre

dr Béres László

Egy modern, fogamzóképes korban lévő nő **egészségvédelme** kapcsán az egyik legfontosabb szempont, hogy időben és széles körben meghatározásra kerüljenek azok az anyai **hormonális, metabolikus és immunológiai** eltérések, amelyek kedvezőtlen hatással lehetnek **leendő terhességének kimenetelére illetve születendő gyermekének egészségére**. Számos tanulmány kimutatta, hogy az ismeretlen eredetű infertilitás és a **reprodukciós zavarok**, mint például a **PCOS, az obezitás, az endometriózis, az adenomiózis, a mióma, a pajzsmirigy diszfunkció és a D vitamin-hiány**, jelentősen növelik a szülészeti komplikációk kockázatát és negatív hatást fejtenek ki a **terhesség egész evolúciójára már a beágyazódás első lépésétől kezdődően**. Ezért már **prekoncepcionálisan** célszerű törekedni az **optimális hormonális, metabolikus és inflammatorikus egyensúly** elérésére, hogy a **decidualizáció, az implantáció és a placentáció optimális miliőben** mehessen végbe, mert így lehet leghatékonyabban minimalizálni a terhességi komplikációk kockázatát. Az epigenetikai, immunológiai, metabolikus és endokrinológiai életfolyamatok **bonyolult hálózati rendszert alkotnak**, ezért a velük kapcsolatos patogenetikai mechanizmusok megértését **egy diszciplináris határok nélküli, rendszerbiológiai megközelítés** segítheti legjobban. Az ismeretlen eredetű infertilitás és a reprodukciós zavarok hátterében **hiperinflammációs állapotok, hormonális aberrációk, deciduális diszfunkciók, vaszkuláris abnormalitások** találhatók, amelyek **szignál útvai** szoros kölcsönhatásban vannak egymással és amelyek **közös molekuláris mechanizmusokon** keresztül befolyásolják a terhességi kimenetelt: **emelik a vetélés, a koraszülés, a kis születési súly, a gesztációs diabétesz mellitusz (GDM), a lepényi patológiák, a terhesség indukálta magasvérnyomás és a neonatológiai eltérések kockázatát**. A közös patomechanizmusból adódóan, a terhességi komplikációk együttese **szindrómaként definiálható**. A kivizsgálási és kezelési stratégia az **endometriumra, a miometriumra, a cervixre és a placentára** kell, hogy összpontosuljon, mert ezek azok az anatómiai helyek, ahol az **aberráns hormonális, inflammatorikus és metabolikus miliő** megindíthatja a szülészeti komplikációk kifejlődését.

A klinikai menedzsment szempontjából fontos figyelembe venni, hogy a reprodukzív zavarral érintett nőknek gyakran van **több rizikófaktor** egyszerre és közülük sokan vesznek igénybe **asszisztált reprodukciós technológiát (ART)**, amely a többi kockázati tényezőtől **függetlenül** is befolyásolja a terhességi kimenetelt. Nehéz feladat meghatározni, hogy a specifikus reprodukzív

zavarok illetve a terhesség sikeres lefolyását célul kitűző beavatkozások **milyen mértékben járulnak hozzá** a kedvezőtlen terhességi kimenetelhez. Fontos szempont még, hogy a nők a gyermekvállalást, reprodukív életszakaszuk egyre későbbi periódusában kezdik meg, ami a **magasabb anyai életkornak** köszönhetően, növeli az infertilitás előfordulási arányát, ezért ez is egy hozzáadott **rizikófaktor**nak tekinthető.

A policisztás ovárium szindróma (PCOS) és a terhességi komplikációk összefüggése a számok fényében

A **PCOS-t**, amely a fogamzóképes korban lévő nők leggyakoribb reprodukciós zavara (4-7%), **hiperandrogenizmus és ovariális diszfunkció** jellemzi. A PCOS-es nők közel 50%-a túlsúlyos vagy obesez és csökkent az inzulinszenzitivitása. Azokban a nőkben, akiknél glükózintolerancia is van, 5-40%-ban fejlődhet ki **terhességi cukorbetegség**. **Koraszülés** 6-15%-ban fordul elő, míg **hiperandrogén PCOS-es nőknél kétszeres a koraszülés és a preeklampszia** rizikója, amely az **androgének patogenetikai szerepére** utal, bár ezekben az esetekben is számításba kell venni a **metabolikus abnormalitások** hatását. Ezenkívül meglepően magas a **méhszájelégtelenség** gyakorisága (1,8% v. 0,2%). PCOS-es nők újszülötteinél jelentősen magasabb a **perinatális mortalitás, a koraszülöttség** rizikója és gyakoribb a **NIC-be történő felvétel** szükségessége.

Milyen patogenetikai mechanizmusok vezetnek el PCOS-ben a kedvezőtlen terhességi kimenetelhez?

PCOS-ban az **endometrium aberráns miliője** ill. **szuboptimális receptivitása** meghatározó jelentőségű a **kedvezőtlen terhességi kimenetel** kockázatának fokozódásában (1.ábra). A **hiperandrogenizmus** hatására nő az **androgén- (AR)** és az **ösztrogénreceptorok (ER)**, és csökken a **progeszteronreceptorok (PR) expressziója**, melynek következtében **progeszteronrezisztencia** jön létre. Ebben a progeszteronrezisztens állapotban csökken az **endometrális strómális fibroblasztok decidualizációja** és az endometriumban egy **proinflammatorikus citokinprofil** alakul ki. Ennek következtében **jelentősen csökken a trofoblasztok funkciója**, kiváltképp a **spirális artériákat érintő endovaszkuláris trofoblaszt-invázió**, amely növeli a **koraszülés, a kis születési súly és a terhesség-indukálta magasvérnyomás** kifejlődésének rizikóját.

PCOS-ban tapasztalható **metabolikus diszfunkció** is elsősorban az endometrium **inflammációs szintjének emelkedésén keresztül** rontja a **trofoblasztok és a decidua közötti kölcsönhatást**. A zsírszöveti hormonok közül emelkedik a **leptin** és csökken az antioxidáns **adiponektin szintje**, továbbá nő a **szabad IGF-1** és csökken a **progeszteron-asszociált glikodelin** koncentrációja. Ennek következtében **emelkedik a TNF α , IL-1 β , IL-6, adhézíós molekulák, follistatin és CRP szintje**, továbbá **emelkedik az oxidatív stressz index**. Ezek a hormonális és immunológiai változások aktiválják, a patogenetikailag központi szerepet játszó **gyulladásos transzkripció faktor**, a **nukleáris faktor kappa B-t (NF- κ B)**, amely valósággal berobbantja a **gyulladásos citokinek expresszióját** és ez elvezethet a **trofoblasztok gátlásán keresztül**, a terhesség kedvezőtlen kimeneteléhez: **vetéléshez, koraszüléshez, terhességi cukorbetegséghez, a magzat növekedési restrikciójához, lepényi patológiákhoz illetve preeklampsziához**.

PCOS-nők placentájában megnő a **3 β -OH dehidrogenáz** és csökken a **P450 aromatáz** aktivitása, amely a lepényben is megemeli az **androgén koncentrációt**, és amely összefüggésbe hozható a lepény **kisebb méretével, szabálytalanabb alakjával és csökkent denzitásával**. Ilyen esetben mikroszkóposan **krónikus villitisz és intervillozitisz, deciduitisz és abnormális villusfejlődés** detektálható, melyek a **csökkent immuntolerancia** miatt felerősödött **alloimmunválasz hisztológiai következményei** és amelyek gyakorta láthatók **koraszülésben és preeklampsziában** (2.ábra).

PCOS-ban a metabolikus diszfunkció **vaszkuláris diszfunkciót is okoz**: növekedik a lepény **vazokonstriktorokkal (tromboxán, endotelin) szembeni érzékenysége** és csökken a **vazodilatatív nitrogén-oxid (NO) hatása**. A terhességi **hiperinzulinémia endotel-diszfunkciót, vazokonstrikiót és felszínebb implantációt** okoz, melyek hozzájárulnak a **magzati növekedési restrikció** patogenéziséhez (1.ábra).

A trofoblaszt és a decidua közötti párbeszéd zavara terhességi komplikációba torkollhat

Ahhoz, hogy az endometrium a blastocysta számára receptív váljon, legalább **két feltételnek** kell teljesülni. Egyrészt megfelelő **progeszteron hatásnak** kell érvényesülni, másrészt az **inflammációs szintnek** a normál zónába kell kerülni, melyet a **gyulladásos immunválasz iniciációs és rezolúciós fázisának egyensúlya biztosít**. Ha a fenti feltételek teljesülnek, akkor a beágyazódási folyamat további sikere a **trofoblasztok funkcióján múlik**, melyek **karmesterként irányítják** az

endometriumban található immunsejteket. A trofoblasztok hozzák létre azt az **anyai immuntoleranciát** és azt a **kedvező miliőt az endometriumban**, amelyben egy **intakt implantáció** illetve **placentáció** végbe tud menni. Az általuk szecernált **speciális citokinek és HLA-G** hatására az **NK-sejtek** nem támadják meg az „alloimmun” **trofoblasztsejteket**, hanem **természetbeni missziójuknak ellentmondva**, még segítik is azok **proliferációját, migrációját és invázióját (3. ábra)**. A trofoblasztok hatására **makrofágok pro-inflammatorikus M1 státusza átvált anti-inflammatorikus M2 státuszba** és így azok részt tudnak venni a **spirális artériák remodellingjében**, melynek eredményeképpen **kis nyomású és nagy áteresztőképességű ércsatornák** jönnek létre. Mindazonáltal **hiperinflammatorikus állapotban** az endovaszkuláris trofoblasztok gátlódnak az **endometrium-miometrium junkciós zóna szintjén** és nem képesek bejutni a **spirális artériák miometrális szakaszába**, ami növeli a **vaszkuláris rezisztenciát** és ez a terhesség későbbi szakaszában **koraszülés vagy preeklampszia** klinikai képében nyilvánulhat meg.

Az obezitász és a kedvezőtlen terhességi kimenetel közötti kapcsolat lényege az ún. metaflamációban rejlik

Obezitásban a **zsírszövetből kiáramló telített zsírsavak az endometriumban hiperinflammációs állapotot hoznak létre**, amely **bénítólag hat** a trofoblasztokra. A telített és az egyszeresen telítetlen zsírsavak **hormonszerűen hatva** aktiválják a **toll-like receptor 4-et (TLR4)** és a hozzátartozó **c-jun-N-terminal kináz- (JNK)** és az **NF-κB kináz-inhibitor- (IKK-β) utakat**, melynek hatására a NF-κB alegységei **transzlokálódnak** a nukleuszba és a **proinflammációs citokingének** promoter régiójához kötődnek, megindítva többek között a **TNFalfa, az IL-6 és a pro-IL-1B expresszióját**. Ez a **metaflamáció koncepciója**, mely szerint a **metabolikus diszfunkció hiperinflammációs állapotot** képes létrehozni. Ezzel szemben az étkezési **omega-3 zsírsav** a **GPR120 transzmembránreceptorhoz** kötődve **gátolja a NF-κB-t**, és ezzel nagyon fontos **anti-inflammatorikus** hatást fejt ki (4. ábra). Ebből következik, hogy **obezek terhességelőtti súlycsökkentésének**, továbbá a várandósok **anti-inflammatorikus mikronutriensek** fogyasztásának nagy jelentősége van, mert ezek **alapvetően befolyásolják az endometrium inflammációs állapotát, a beágyazódás sikerességét és a terhesség további sorsát**.

A **metaflamáció** jelenségének további változata, amikor a zsírsav metabolitok és az oxidatív stressz aktiválja a **nod-like receptor 3 (NLRP3)/inflammasoma multiproteinkomplexet**, amely

caspase-1 segítségével átalakítja a NF- κ B által expresszáldott proformát, **érett IL-1 β -ává** (5.ábra). **Ez két ok miatt fontos.** Az egyik az, hogy az **IL-1 β** növeli az **inzulinreceptor szerinfoszforilációját, amellyel tulajdonképpen csökkenti annak aktivitását.** Ezáltal fokozódik az **inzulinrezisztencia,** ami az aminosavtranszporterek **down-regulációját** vonja maga után, azaz csökken a lepény **tápanyagellátó képessége,** ami megnöveli a **magzati növekedési restrikció** veszélyét a terhesség későbbi szakaszában. A másik fontos következmény, hogy az **IL-1 β** nagyon **erős apoptotikus ágens** és ekképpen hat a szinciciotrofoblasztokra is. A lepény magzati felszínéről **leváló, elhalt részecskék** csökkentik az **utero-placentális perfúziót,** ezáltal **hipoxiát,** **endotel-diszfunkciót, trombózist** okoznak, és ezek **együttesen indítják be a preeklampsziához vezető** molekuláris hatások kaszkádját.

Az endometriózis és az adenomiózis az inflammációs szint emelkedésének egyik megnyilvánulási formája

Endometriózisban a **szülészeti komplikációk előfordulása,** történjék a teherbeesés akár spontán, akár ART útján, **nem tisztázott.** Ovariális **endometrióma** mellett, **ART** segítségével fogant terhesség során, kétszer akkora az esélye **a koraszülésnek** vagy **a kis születési súlyú** újszülött világrajövetelének, mint az endometriózis más formái mellett. **Endometriózisban végzett in vitro fertilizáció (IVF)** után magasabb a **placenta praevia** és a **posztparum vérzés** rizikója, **spontán terhességek** esetén pedig magasabb a **vetélés, a koraszülés és a lepényi komplikációk** kockázata. **Adenomiózis** mellett gyakoribb a **koraszülés** és az **idő előtti burokrepedés** előfordulása.

Mindazonáltal egyes munkacsoportok a fenti összefüggések hiányát mutatták ki tanulmányaikban.

Endometriózisban és adenomiózisban **szisztémás és lokális hiperinflammatorikus állapot** alakul ki, amelyben csökken a **progeszteron immunmoduláns hatása** a progeszteronreceptor-A és a progeszteronreceptor-B arányának eltolódása miatt (6.ábra). Fokozódik a **prostaglandin** termelés (PGE2 és PGF2 α), a **ciklooxygenáz 2 (COX-2) expresszió** és az **oxidatív stressz,** melyek **csökkentik az immuntoleranciát, a decidualizációt, a receptivitást, a placentációt** és **befolyásolják a** decidua és a trofoblaszt ill. a decidua és a chorion közötti **interakciót,** ami a terhesség későbbi szakaszában **aktiválhatja a koraszülés hátterében lévő mechanizmusokat.**

D vitamin hiányában sérül a decidualizáció, az implantáció és a placentáció folyamata, melyen keresztül romolhat a terhességi kimenetel

A magyarországinak megfelelő szélességi körön élő nők 54%-ának nem megfelelő a **D vitamin ellátottsága**, november-február időszakban pedig egyáltalán nincs D vitamin szintézis. Márciusban is napi háromórás napon tartózkodással a 7 dehidrokoleszterolnak csak a 4%-a konvertálódik a bőrben D vitaminná. **D vitamin hiányban** megkétszereződik a **preeklampszia** kockázata, ami az endovaszkuláris trofoblasztok csökkent inváziójára, illetve a spirális artériák hiányos remodellingjére és a placentáris perfúzió csökkenésére vezethető vissza.

A patomechanizmus lényeges része, hogy a **1,25 (OH)₂ D₃ vitamin** a progeszteroné hasonló **immunmoduláns hormonhatásokkal** rendelkezik. D vitamin-hiányban egy **aberráns Th1-Th2 profil jön létre**: a Th1 inflammatorikus citokin-szintek túlzottan megemelkednek, a Th2 anti-inflammatorikus citokintermelés pedig nem fokozódik ugyanilyen mértékben és **ez az inflammációs szint emelkedéséhez vezet**, amely **rontja a trofoblasztfunkciót** (7.ábra). Az **NK-sejtek alloimmunreakciója** erősödik a trofoblasztokkal szemben, továbbá az apai antigéneket maszkírozó **aszimmetrikus antitestek termelése is csökken**, amely az **immuntoleranciát** szintén nagymértékben csökkenti. Így aztán **a többi reprodukzív zavarhoz hasonlóan**, a D vitamin-hiánnyal összefüggő **hormonális és metabolikus zavar, illetve hiperinflammatorikus állapot, egymásbafonódó, közös mechanizmusokon** keresztül hozza létre **azt az endometriális és placentális aberráns miliót**, amely kiindulópontja lehet a **vetélés, koraszülés, GDM, kis születési súly és preeklampszia kifejlődésének** (8.ábra).

A D vitamin **anti-inflammatorikus hatása** kiterjed az infekciók elleni védelemre is **antibiotikus hatása** által, mivel fokozza a monociták és a trofoblasztok **katalicidin** termelését, amely a bakteriális sejtfal feloldása révén **Escherichia coli-ölő** képességgel is rendelkezik. **D vitamin hiányban** az endometriumban és a placentában megemelkedik a **kolonizáló baktériumok csíraszám**a, amely a gyulladásos immunválasz fokozódásán keresztül **rontja trofoblasztfunkciót**, az **implantációt és placentációt** és amely megemeli a terhesség későbbi szakaszában az **idő előtti burokrepedés, koraszülés és a méhenbelüli manifeszt fertőzés** kockázatát.

Hogyan illeszkedik ezekhez a patomechanizmusokhoz az ismeretlen eredetű infertilitás és az asszisztált reprodukciós technológia?

Az ismeretlen eredetű infertilitás illetve az ART segítségével fogant terhességek **háttérében is** ugyanazok a hormonális, metabolikus és inflammatorikus folyamatok erősödhetnek fel, mint **a többi reprodukciós zavarban** (9.ábra). Megfigyelték, hogy ART utáni placentában alacsonyabb az **ösztriol** szintje és magasabb a szteroidokat metabolizáló enzimek, az **UDP-glukuroniltranszferáz és szulfotranszferáz** aktivitása, amely felgyorsítja a szteroidok klírenszt. Ezek a változások **fokozzák** a magzat **növekedési restrikciójának rizikóját**. Az **ovulációindukcióval** járó hormonális hatások **tovább perzisztálnak** a periimplantációs és korai placentációs periódusban, **ami ronthatja** a trofoblasztfunkciót és növeli a **későbbi komplikációk rizikóját**. Egér modellekben ART után a **tápanyag transzporterek** (aminosav transporter A , GLUT3, továbbá Ca, Fe, thiamin transzporterei) is **down-reguláltak voltak, melyre válaszul a lepények** gyakran kompenzatórikusan megnagyobbodtak **és ha ez sikeres volt**, a magzat normálisan fejlődött, ha a megnagyobbodás nem volt kielégítő mértékű, az a magzat **növekedési restrikcióját vonta maga után**. Ezekben a lepényekben alacsonyabb volt a **vaszkuláris endotéliális növekedési faktor** (VEGF) szintje is, mely miatt csökkent volt a **vaszkuláris fejlődés és a lepényi funkció**, amely szintén növelte a **koraszülés és a növekedési restrikció rizikóját**. Ezeket a funkciócsökkenéseket magyarázhatja, egyrészt a beavatkozás **génrepressziót okozó hatása**, mivel egérmodelleken igazolták, hogy az embriótranszfer (ET) **epigenetikailag csökkenti** a génextpressziót, akár a transzkriptom 6%-ára, másrészt triggerelheti **olyan inflammatorikus és apoptotikus gének expresszióját**, amelyek döntőfontosságúak a **koraszülés, kis születési súly és a gyermekgyógyászati imprinting betegségek** gyakoriságának emelkedésében.

Zárszó

A múltban a terhességet egy olyan **inkubációs folyamatként** kezelték, mint aminek kizárólag az volna a feladata, hogy a születendő magzatot a túléléshez szükséges érettségi állapotba hozza. Manapság a terhességet egy komplex folyamatként interpretálhatjuk, amely meghatározza az emberi élet első szakaszának közvetlenkörnyezetét és amely **programozza** a magzat **hormonális, metabolikus és immunológiai fejlődésének epigenetikai kibontakozását** illetve azok

kiegyensúlyozott működését felnőttkorban is. Reprodukív működészavarral érintett illetve ART segítségével fogant várandósok **magas rizikójúaknak** tekintendők a terhességi kimenetel szempontjából. Remélhetőleg az elkövetkező évek kutatási eredményei hathatósan segítenek majd a reprodukciós zavarokkal összefüggő **szülészeti szövődmények patogenetikájának** mélyebb megértésében. Nagy szükség lenne továbbá, **a hormonális, metabolikus és immunológiai alapfolyamatokat** összefogó, bizonyítékokon alapuló **prekoncepcionális és perinatális diagnosztikai és terápiás irányelvek** kidolgozására, amely nagymértékben hozzájárulhatna az évtizedek óta stagnáló perinatális morbiditási és mortalitási eredmények javulásához.

Ajánlott irodalom

Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. Human Reproduction Update 2016;22:104-115.

Irving LMH, Lager S, Powell TL. The role of placental inflammasomes in linking the adverse effects of maternal obesity on fetal development. In: Metabolic syndrome and complications of pregnancy. Ferrazzi E, Sears B editors. Springer International Publishing Switzerland 2015;6:77-90.

Norman RJ, Noakes M, Wu R. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. Hum Reprod Update 2004; 10:267-280.

Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis EM. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. Fertil Steril 2009;92:667-677.

Yamamoto M, Feigenbaum SL, Crites Y. Risk of preterm delivery in non-diabetic women with polycystic ovarian syndrome. J Perinatol 2012;32:770-776.

Feigenbaum SL, Crites Y, Hararah MK. Prevalence of cervical insufficiency in polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2012;27:2837-2842.

Gotsch F, Romero R, Chaiworapongsa. Evidence of the involvement of caspase-1 under physiologic and pathologic cellular stress during human pregnancy: a link between the inflammasome and parturition. *J Maternal Fetal Neonatal Med.* 2008;21:605-16.

Sun M, Maliqueo M, Benrick A. Maternal androgen excess reduces placental and fetal weights, increases placental steroidogenesis, and leads to long-term health effects in their female offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303:E1373-85.

Wilczynski JR, Th1/Th2 cytokines balance-yin and yang of reproductive immunology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122:136-43

Fernando S, Breheny S, Jaques AM. Preterm birth, ovarian endometrioma, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 2009;91:325-330.

Takemura Y, Osuga Y, Fujimoto A. Increased risk of placenta previa is associated with endometriosis and tubal factor infertility in assisted reproductive technology pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:113-115.

Juang CM, Chou P, Yen MS. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG* 2007;114:165-169.

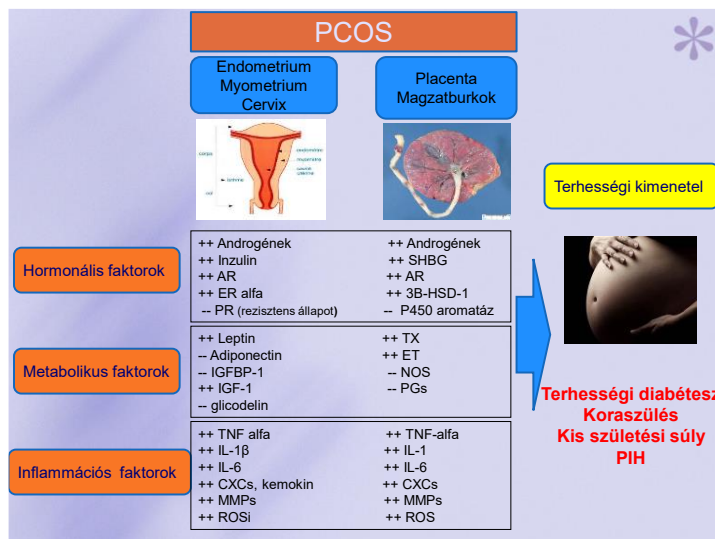
Baca KM, Simhan KM, Platt RW. Low maternal 25-hydroxyvitamin D concentration increases the risk of severe and mild preeclampsia. *Ann Epidemiol* 2016;26(12):853-857.

Grazul-Bilska AT, Johnson ML, Borowicz PP. Placental development during early pregnancy in sheep: effects of embryo origin on vascularisation. *Reproduction* 2014;147:639-648.

Fauque P, Ripoche MA, Tost J. Modulation of imprinted gene network in placenta results in normal development of in vitro manipulated mouse embryos. *Hum Mol Genet* 2010;19:1779-1790.

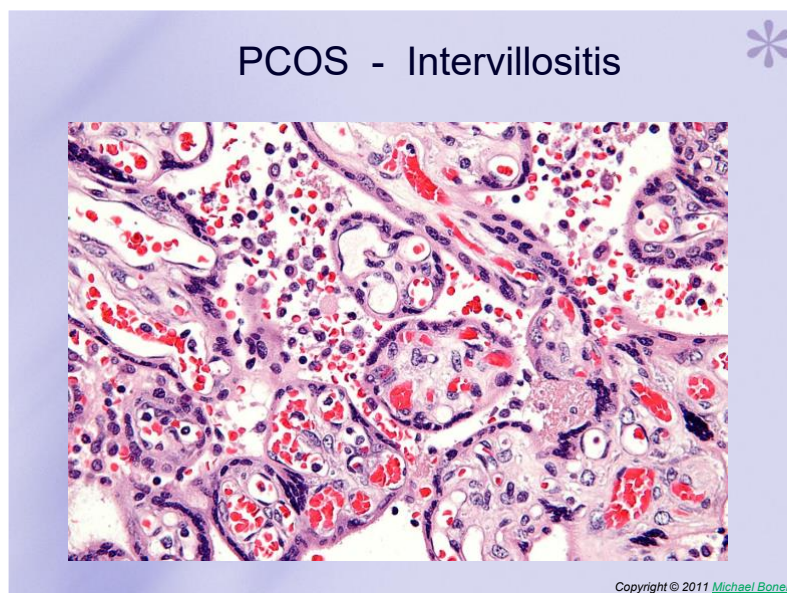
Raunig JM, Yamauchi Y, Ward MA. Placental inflammation and oxidative stress in the mouse model of assisted reproduction. *Placenta* 2011;32:852-858.

1. ábra



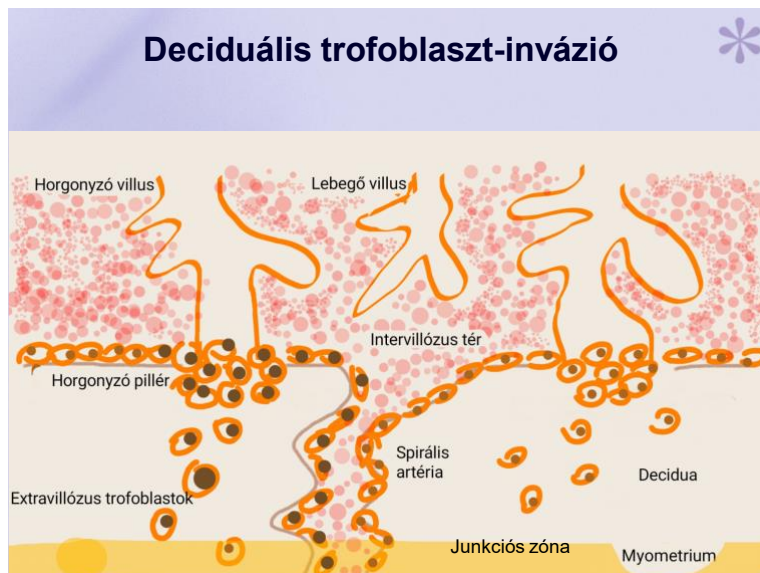
PCOS-ben az endometriumban, miometriumban, cervixben és a lepényi szövetben előforduló hormonális, inflammatorikus és metabolikus faktorkok együttesen befolyásolják a terhességi komplikációk rizikófaktorokhoz vezető biológiai mechanizmusokat. AR, androgénreceptor; ER alfa, ösztrogénreceptor alfa; 3 β -HSD-1, 3béta-hidroxiszteroid dehidrogenáz 1 típus; IGFBP, inzulinszerű növekedéshormon-kötőfehérje; TX, tromboxán; ET, endotelin; NOS, nitrogénoxid szintáz; PGs, prosztoglandinok; TNF alfa, tumor nekrosis faktor alfa; IL-1, interleukin 1; IL-6, interleukin 6; CXCs, kemokinek; MMPs, mátrix metalloproteázok; ROS, reaktív oxigén szabadgyökök.

2. ábra



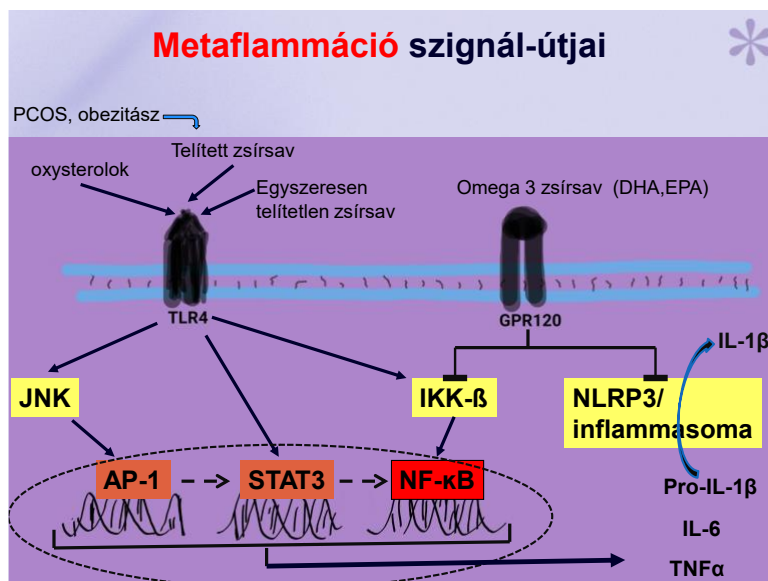
A PCOS-ben tapasztalható intervillositis a csökkent immuntolerancia miatt felerősödött alloimmunválasz hisztológiai következménye

3. ábra



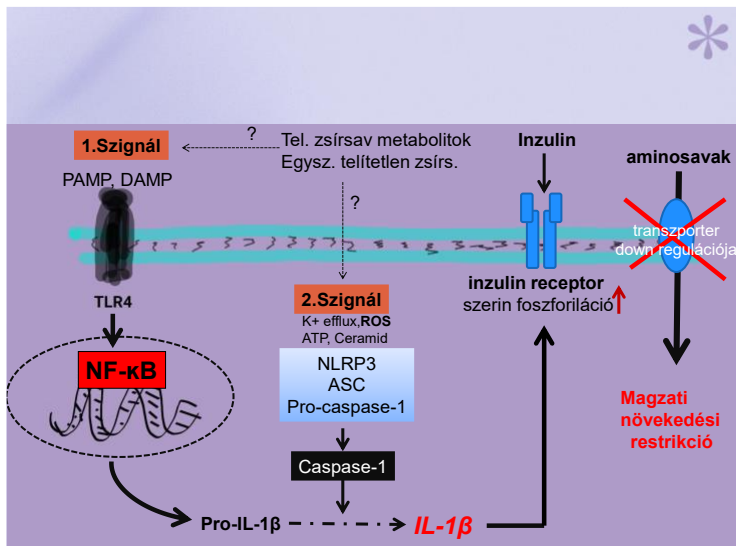
Trofoblasztok inváziója az anyai-magzati határfelületen

4. ábra



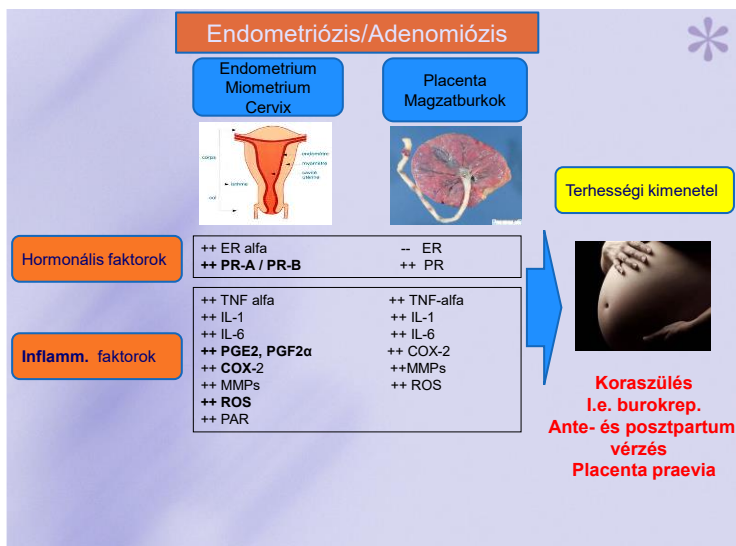
AP-1, aktiváló protein-1; GPR120, G proteinhez kapcsolódó receptor 120; IKK-β, nukleáris faktor kappa β kináz inhibitora; JNK, c-jun-N-terminális kináz; NF-κB, nukleáris faktor kappa B; NLRP3/inflammasoma, nod-like receptor 3 inflammaszóma; STAT-3, transzkripció 3 aktivátora és szignáltranszducere.

5. ábra



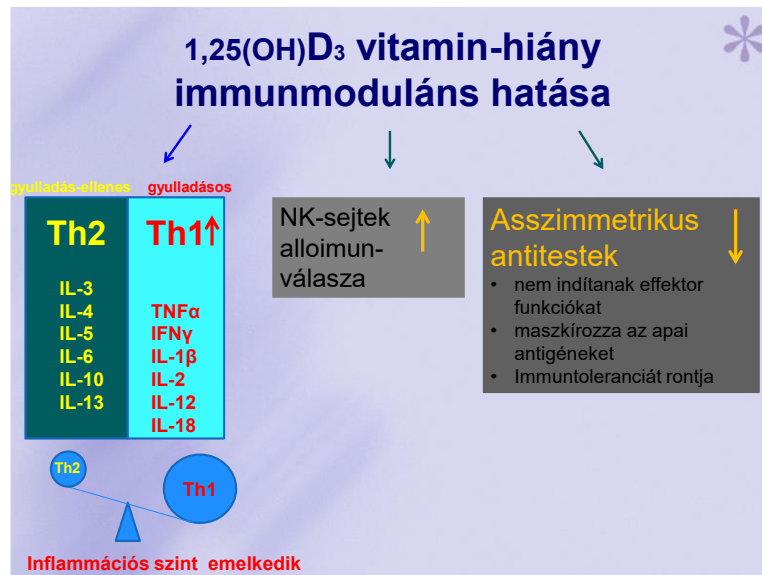
Az inflammaszóma szerepe a lépényi inzulinrezisztencia kialakulásában. PAMP, patogénekkal összefüggő molekulák csoportja; DAMP, oxidatív stresszel összefüggő molekulák; ASC, apoptózissal összefüggő speck-like protein.

6. ábra



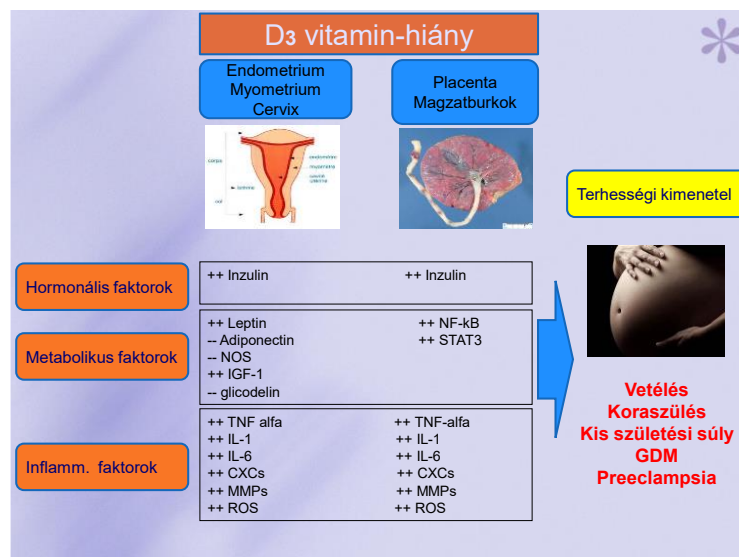
Endometriózis és adenomiózis esetén, az endometriumban, miometriumban, cervixben és lépényi szövetben felszabaduló hormonális, metabolikus és inflammatorikus faktorok közös patogenetikai mechanizmusok útján emelik a terhességi komplikációk kockázatát.

7. ábra



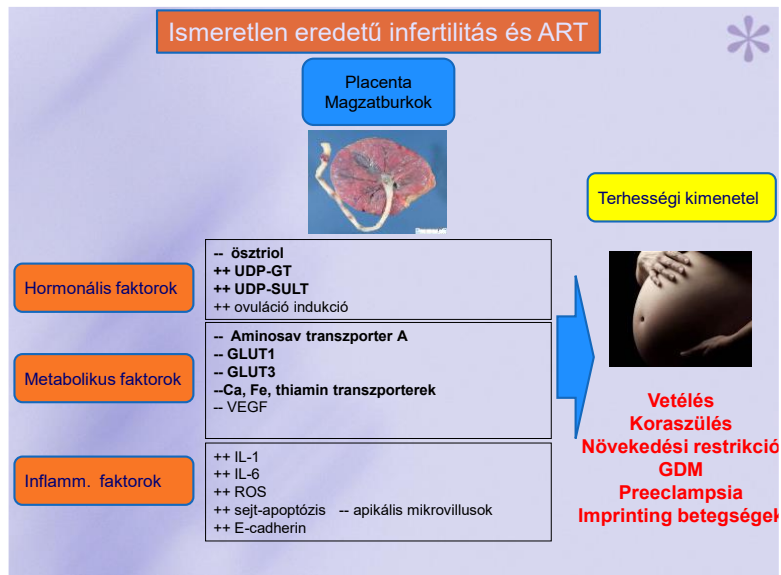
Th1, 1-es típusú T helper sejtek; Th2, 2-es típusú T helper sejtek; NK, természetes ölősejt.

8. ábra



D vitamin-hiánnyal összefüggő hormonális, metabolikus és inflammatorikus faktorok közös molekuláris mechanizmusokon keresztül befolyásolják a terhességi kimenetelt.

9. ábra



Ismeretlen eredetű infertilitásban és asszisztált reprodukciós technológia (ART) segítségével fogant terhességekben a reprodukciós zavarokéhoz hasonló hormonális, metabolikus és inflammatórikus folyamatok emelik a terhességi komplikációk kockázatát.