

UOT: 571.27

HAMİLƏLİYİN İMMUNOGENETİK PARADOKSU

¹Graefen B.R., ^{1,2}Xəlilova A.V., ²Allahverdiyeva L.İ. ²Quliyeva N.M.,
¹Ələkbərova M.Q.

Azərbaycan Tibb Universiteti.

¹Elmi Araşdırmalar Mərkəzi. İmmunologiya şöbəsi.

²Allerqologiya və immunologiya kafedrası.

Müəssisənin ünvanı: AZ.1022 Azərbaycan, Bakı şəhəri, Ə.Qasımsadə küçəsi 14

Graefen B.R. Elektron poçt ünvanı: bahar.graefen@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6407-2949>

Xəlilova A.V. Elektron poçt ünvanı: afakhililova@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4452-1516>

Allahverdiyeva L.İ. . Elektron poçt ünvanı: allahverdiyeva-lala@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-6838-5088>

Quliyeva N.M. Elektron poçt ünvanı:

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4578-8002>

Ələkbərova M.Q. Elektron poçt ünvanı: mehribanalaknarova6@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-9100-5709>

Məqalədə immun tolerantlığın hamiləlikdəki rolunu araşdırmaq, hamiləliyin başlanğıcında immun hüceyrələrin implantasiyadakı əhəmiyyətini və bununla bağlı pozğunluqların hamiləliyə təsiri araşdırılmışdır.

Peter Medavar toxuma transplantasiyasındakı qabaqcıl işləri sayəsində fetal genlərin yarısının atadan ötürüldüyü, ananın immun sisteminin fetusu yad kimi tanımalı olduğunu və donordan alınan böyrək transplantasiyasında olduğu kimi, fetus da ana orqanizmi tərəfindən rədd olunmalıdır fikrinə gəldi. Ancaq normal hamiləlikdə belə hadisələr müşahidə olunmadığı üçün Medavar dölün rədd edilməsinin qarşısını almaqda rol oynaya bilən mexanizmlərin ola biləcəyini bildirdi. Beləliklə, 1953-cü ildə reproduktiv immunologiyanın əsas sualını ortaya qoydu: fetal genlərin yarısının atadan irsi ötürülməsini nəzərə alsaq, inkişaf etməkdə olan embrion və plasenta "yarı allotransplantat" kimi qəbul edilir. Belə halda, ananın immun sistemi dölə və plasentaya necə tolerantlıq göstərir və

onların ana orqanizmindən rədd edilməsinin qarşısını necə alır? Bu immunoloji paradoksu araşdırmaq üçün bugünə qədər immunoloqlar, genetiklər və reproduktiv bioloqlar bir çox araşdırmalar aparmışdılar [1].

Uşaqlıqdakı immun mühit implantasiya anından sonra hamiləliyin qorunması üçün kəskin şəkildə dəyişir. Dölün rədd edilməsini supressiya edən Treg, NK hüceyrələri allojenik hamiləliyin implantasiyası və qorunması üçün vacibdir. İmplantasiya uğursuzluğu və fetal itki, Treg və digər immun hüceyrələrində kəmiyyət və ya keyfiyyət anormallıqları və ya bu hüceyrələrin azalması ilə əlaqələndirilir [2].

Uğurlu implantasiya və plasentasiya hamiləliyin baş verməsi üçün zəruri olan ən vacib hadisələrdir. Bu prosesi uğurla başa çatdırmaq üçün blastosistlə endometrium arasındakı qarşılıqlı əlaqəni təşviq edən bir çox hüceyrə prosesi baş verir. Hamiləlik dövründə uşaqlıqda baş verən, nəticədə fetusun və plasentanın immun sistem tərəfindən qəbul olunmasını təmin edən dəyişikliklərin bəziləri

aşağıda təsvir edilmişdir. Bu amillərin qarşılıqlı təsiri hamiləliyin uğurlu gedişi üçün vacibdir və pozulduqları halda Təkrarlanan Hamiləlik İtkisinin (THİ) inkişafına gətirib çıxara bilər [3].

İmmun sistemindəki bioloji təsirlərin əksəriyyəti sitokinlər tərəfindən həyata keçirilir. T limfositləri CD4 və ya CD8 kimi tanınan səthi molekulaların növünə görə iki qrupa bölünür. Bu limfositlər eyni zamanda sitokinlərin əsas mənbəyidir. CD4 ifadə edən T lenfositlərinə köməkçi T hüceyrələr deyilir. Bu hüceyrələr öz növbəsində Th1 və Th2 alt populyasiyalara bölünür və istehsal etdikləri sitokinlərə də sırasıyla Th1 və Th2 tipli sitokinlər deyilir. Th1-sitokinlər iltihab reaksiyalarına səbəb olur. Th1 sitokinlərinə IL2 və IFN- γ aiddir. Həddindən artıq iltihab reaksiyaları tənzimlənməyən toxuma zədələnməsinə səbəb olur [4]. Nəticədə laxtalanma sistemi aktivləşir və vaskulitə, tromboza səbəb ola bilər, embrionlara qan tədarükünə təsir edə bilər. Th2-tipli sitokinlər iltihab əleyhinə reaksiyalara səbəb olur. Bu sitokinlərə IL3, IL4, IL5, və IL10 aid etmək olar. Th2 reaksiyaları Th1 vasitəçiliyi ilə zədəliyiçi reaksiyalara qarşı çıxır. Sitokinlərin hamiləliyin inkişafındakı rolu ilk dəfə 1987-ci ildə Wegmann tərəfindən "İmmunotrofik nəzəriyyəsi"irəli sürülmüşdür. 1993-cü ildə Wegmann hamiləlik dövründə Th1/Th2 tarazlığının da vacib olduğunu fikrini irəli sürdü. Hamiləlik dövründə Th1/Th2 nisbətində də dəyişiklik olur. Bu o deməkdir ki, Th2 tipli hüceyrələrə Th1 tipli hüceyrələr üzərində üstünlük təşkil edir. Bu vəziyyət, embrion üçün faydalıdır, çünki plasentanın böyüməsini və fəaliyyətini sürətləndirir və trofoblast reaksiyasının qarşısını alır. Trofoblastdakı bəzi molekulalar (HLA-G) və trofoblastın istehsal etdiyi bəzi zülallar (istilik şoku zülalları (Heat Shock Protein- HSP), Hamiləliyə spesifik beta-qlikoprotein) hamiləlik zamanı Th2 reaksiyasının üstünlük təşkil etməsinə doğru dəyişikliyinə dəstək verir. Trofoblastın sintez

etdiyi İnsan xorionik gonadotropin də (Human chorionic Gonadotropin HCG) Th2 reaksiyasının artırılmasında mühüm rol oynayır. HCG, sarı cisim tərəfindən progesteron istehsalını stimullaşdırır. Progesteron, progesteronu induksiya edən bloklayıcı faktor (progesterone induced blocking factor- PIBF) adlı bir zülalın sintezinə səbəb olur [5]. Bu immunitenzimləyici zülal T limfositlərindən IL-4 istehsalına və sərbəst buraxılmasına gətirib çıxarır və bununla da Th2 reaksiyasını artırır. Tenzimləyici T hüceyrələri (Treg) və iltihab Th hüceyrələri (Th17) konsepsiyası, fetal-ana interfeysindəki Th1/Th2 tarazlığını qorumağa kömək edən daha iki vacib immunitaktordur. T reg hüceyrələri immunitenzimləyici T-limfositlərin alt qrupu kimi təsvir edilə bilər. Bunlar CD4+CD25+FOXP3+ limfositlər kimi təsvir edilmişdir. Bu hüceyrələr T limfositlər tərəfindən sitokin istehsalını və hüceyrə proliferasiyasını, o cümlədən B hüceyrələrin anticişim istehsalını inhibisiya edərək immunitolerantlığı artırır. Onlar eyni zamanda dendritik hüceyrələrin yetişməsinə və təbii killer hüceyrələrin (natural killer-NK) inhibisiya edirlər.

Limfositlərin hamiləliyin qorunmasında rolu. Ananın embriona immunoloji uyğunlaşmasının ilk histoloji cəhətdən açıq təzahürü, uşaqlıqdakı leykosit subpopulyasiyalarının nisbətindəki kəskin dəyişiklikdir. Blastosist endometrial epitelə yapışdıqda, endometrial stromal toxumada ana limfositlərin aqreqasiyası müşahidə olunmur. Lakin, embrion endometrial epitelin bazal membranını yararaq endometrial stromaya nüfuz etdikdə, embrionun ətrafında çox sayda limfosit toplanır. Bu, xərçəng hüceyrələrinin epitelin bazal membranına keçərək stromaya nüfuz etdiklərində, ətrafına limfositlərin infiltrasiyası ilə ortaya çıxan fenomenə çox bənzəyir [6]. Desidual limfositlərin ölçülərinin aktivləşdirilmiş limfositlərdə olduğu kimi böüməsi qeydə alınmışdır. Beləliklə, Desidual limfositlərin həqiqətən də aktivləşmiş

olub-olmadıqlarını yoxlamaq üçün, axın sitometriya üsulu ilə tədqiqat aparılmışdır. Nəticələr CD69 və insan leykosit antigeni (HLA)-DR antigenləri kimi aktivasiya markerlərinin desidual CD4+ T hüceyrələrində sırasıyla 60% və 70% (periferik qanda təxminən 1% və 10%), desidual CD8+ T hüceyrələrinin sırasıyla təxminən 70% və 80%-i (periferik qanda təxminən 3% və 20%), və təxminən 70% və 80% sırasıyla CD16⁺-CD56⁺parlaq desidual NK fenotipində (periferik qanda təxminən 10% və 20%) [7]. Bu göstəricilər desidual limfositlərin aktivləşmiş olduğunu göstərdi. Bu aktivləşmiş limfositlər aşağıdakı mediatorları hasil edir: angiogenezdə iştirak edən damar endotelial böyümə faktoru (VEGF α), angiopoetin və interleykin (IL)-8; spiral arteriyanın yenidən qurulmasında iştirak edən interferon- γ (IFN- γ); trofoblastın böyüməsində və fərqlənməsində və hamiləliyin inkişafında fəal iştirak edən makrofaq-koloniya stimullaşdırıcı amil (M-CSF), qranulosit-makrofaq-koloniya stimullaşdırıcı amil (GM-CSF) və qranulosit-koloniya stimullaşdırıcı amil (G-CSF). Dölün və ananın immun hüceyrələri bir-biri ilə birbaşa təmasda deyil. Ananın immun hüceyrələri embrion mənşəli plasental epitel hüceyrələri (Sinsititro-foblast) ilə birbaşa təmasdadır [8]. T hüceyrə reseptorları əsas toxuma uyğunluğu kompleksi (MHC) ilə birləşmiş antigenləri tanıyır. Bu səbəbdən ana CD4+ və CD8+ T hüceyrələri villöz trofoblastlarda ifadə olunan antigenləri tanıya bilmir, çünki nə MHC sinif I, nə də MHC sinif II molekulaları Sinsititrofoblast ifadə olunmur. Əksinə, desidual stromal hüceyrələrə nüfuz edən ekstravillöz trofoblastlar (EVT-extravillous trophoblasts) yalnız MHC sinif I molekulu olan HLA-C-ni ifadə edir. Nəticədə, ana CD8 + T hüceyrələri EVT-də ifadə olunan ata mənşəli HLA-C antigenlərinə reaksiya göstərə bilər. Desiduadakı limfositlərin fetal antigenlərin və ya atadan alınan HLA-C antigenlərinin tanınması nəticəsində aktivləşdiyi tam sübut olunmayıb. Lakin, bəzi

məlumatlara əsaslanaraq düşünmək olar ki, ana T limfositləri fetal və ya ata antigenlərini tanıya bilər [9].

Uşaqlıqda limfositlərin aktivasiyasına baxmayaraq fetus niyə ana orqanizmi tərəfindən rədd edilmir? Tənzimləyici T hüceyrələrin (Treg) sayının artması hamiləliyin qorunmasına dəstək olur. Hamiləlik dövründə estrogen və progesteron səviyyəsinin yüksəlməsi desiduada, immun sistemin aktivasiyasını və rədd prosesini supressiya edən, Treg hüceyrələrinin sayının artmasına səbəb olur. Eyni zamanda, Sarı cisim (Corpus luteum) tərəfindən istehsal olunan progesteron, Treg hüceyrələrinin sayını və implantasiya funksiyasını artırmaqla yanaşı, fetusun rədd edilməsinin qarşısını alır və bundan əlavə, uşaqlıq spiral arteriyasının yenidən qurulmasını təşviq edərək fetusun inkişafına kömək edir. [10]. Treg hüceyrələri, fetal spiral arteriyanın yenidən qurulmasını təşviq edərək, intervelioz boşluğa ana qan axınını artıraraq fetusun inkişafına da kömək edir. Başqa sözlə, Treg hüceyrələri fetusu və plasentanı ana immun hüceyrələrinin hücumlarından qoruyur [11]. Hamiləlik başladıqdan sonra Treg hüceyrələr plasentasiya prosesinə cəlb olunur. Treg hüceyrələri antigen-spesifik fetal/ata Treg hüceyrələrinə və self- antigenlərin istehsalından məsul olan yaddaş Treg hüceyrələrinə sinifləndirmək olar. Treg hüceyrələri eyni zamanda timusda inkişaf edən təbii Treg hüceyrələr və periferiyada inkişaf edən induksiya Treg hüceyrələr olaraq sinifləndirilir. İmplantasiya zamanı və erkən hamiləlik dövründə desidudadakı təbii və yaddaş Treg hüceyrələrinin sayı artır, hamiləliyin üçüncü trimestrində induksiya Treg hüceyrələri və antigen-spesifik fetal/ata Treg hüceyrələrinin sayı artır. Treg hüceyrələrinin sayı hamiləliyin üçüncü trimestrində artır. Hamiləliyin erkən dövründə onkoloji xəstəliklərdə olduğu kimi, antigenə qeyri-spesifik immunosuppressiv yaddaş Treg hüceyrələri fetusu rədd edilməkdən qoruyur. Hamiləliyin sonlarında isə fetusun

rədd edilməkdən qoruyur. Hamiləliyin sonlarında isə fetusun antigen-spesifik Treg hüceyrələrinin fetusu rədd edilməkdən qoruduğu düşünülür. Antigenə spesifik fetal/ata Treg hüceyrələri doğuşdan sonra da mövcuddur və növbəti hamiləlikdə sayı sürətlə artır, plasentasiyanı və hamiləliyin qorunmasını təşviq edir [12]. Allogenik hamiləliyin qorunmasını təmin edən Treg hüceyrələrdən başqa digər immun hüceyrələr NK (təbii öldürücü) hüceyrələridir. Desiduada mövcud olan uNK (uşaqlıq NK) növünün sitotoksik aktivliyi CD16+ NK hüceyrələri ilə müqayisədə aşağıdır və onlar birbaşa trofoblastlara hücum etmirlər. Bu xüsusiyyətlər, hamiləlik dövründə immun sistemin tənzimlənməsindəki rolunu vurğulayır. uNK hüceyrələri, fetusu qorumaqla yanaşı, plasentanın inkişafını və trofoblastların invazivliyini dəstəkləmək üçün tənzimləyici funksiyaları yerinə yetirir. Bu şəkildə, maternal immun sistem, fetusun sağlam inkişafını təmin etmək üçün zəruri olan tarazlığı saxlayır. Lakin, IL-2 və ya IFN- γ tərəfindən stimulasiya edildikdə, onların sitotoksik aktivliyi artır və bu da düşüklərə səbəb olur. uNK hüceyrələri VEGF, G-CSF, M-CSF, IL-8, IFN- γ sintez edir və angiogenezdə iştirak edirlər. Bu sitokinlər angiogenezis və trofoblastın proliferasiyası və differensiasiyası üçün lazımlıdır. [13]. Bundan əlavə, daha əvvəl doğum etmiş qadınların endometri-umundakı uNK hüceyrələri NKG2C və LILRB1-i yüksək səviyyədə ifadə edir, EVT üzərində ifadə olunan HLA-E və HLA-G-ni tanıyır, angienez üçün VEGF α və spiral arteriyaların yenidən qurulması üçün IFN- γ istehsal edir və plasentanın əmələ gəlməsində mühüm rol oynayır. Beləliklə, Treg hüceyrələri kimi uNK hüceyrələri əvvəlki hamiləlikləri xatırlamaq üçün yaddaş funksiyasına malikdir. Bu, ilk hamiləlikdə preeklampsia riskinin artdığını və daha əvvəl doğuş etmiş olan qadınlarda preeklampsianın daha az olduğunu izah edir [14;15].

Yekun. Immunogenetik faktorlar, qadının embrionu yad orqanizm kimi qəbul edərək ona qarşı immun reaksiyalar göstərməsinə səbəb ola bilər ki, bu da hamiləliyin qorunmasına mane olur və yuxarıda da qeyd etdiyimiz kimi TH1-lərə səbəb olur. Immunogenetik faktorların TH1-də rolu ilə bağlı yeni tədqiqatlar TH1-nin diaqnostikası və müalicəsində immunoloji əsaslı müdaxilələrin vacibliyini göstərdi və bu sahədə yeni tədqiqatların aparılmasına ehtiyac olduğunu ortaya qoydu.

Ədəbiyyat siyahısı

1. Billington W.D. The immunological problem of pregnancy: 50 years with the hope of progress. A tribute to Peter Medawar // *J Reprod Immunol* – 2003. 60, – p. 1-11.
2. Colucci F., Moffett A., Trowsdale J. Medawar and the immunological paradox of pregnancy: 60 years on // *Eur J Immunol* – 2014. 44, – p. 1883-1885. doi: 10.1002/eji.201470065.
3. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi Chinese expert consensus on diagnosis and management of recurrent spontaneous abortion // *Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology; Chinese Medical Association; Chinese Expert Consensus Group on Diagnosis and Management of Recurrent Spontaneous Abortion.* – 2022. 57(9), – p. 653-667. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20220421-00259.
4. Bender Atik R. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss / R.Bender Atik, O.B.Christiansen, J.Elson [et al.] // *Hum Reprod Open.* – 2018. Apr 6;2018(2), hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
5. Derbala Y., Mast cell-induced immunopathology in recurrent pregnancy losses / Y.Derbala, H.Elazzamy, M.Bilal [et al.] // *J. Am J Reprod Immunol.* – 2019. 82, – p. e13128.
6. Nakamura T. Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase and the recruitment of Foxp3-expressing regulatory T cells in the development and progression of uterine cervical cancer / T.Nakamura, T.Shima, A.Saeki [et al.] // *Cancer Sci.* – 2007, 98, – p. 874-881. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.

7. Chen L., Han X. Anti-PD-1/ PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future // J Clin Invest. – 2015. 125, – p. 3384-3391. doi: 10. 1172/ JCI80011
8. Saito S. Expression of activation antigens CD69, HLA-DR, interleukin-2 receptor-alpha (IL-2R alpha) and IL-2R beta on T cells of human decidua at an early stage of pregnancy / S.Saito, K.Nishikawa, T.Morii [et al.] // Immunology. – 1992. 75, – p. 710-712.
9. Əliyeva J.T, Hamiləlikdə təkrarlanan düşüklərlə maternal trombofiliya mutasiyaları arasında əlaqə, Tibb və Elm Jurnalı №4 (30) 2022, 44-48
10. Fu B. Natural killer cells promote fetal development through the secretion of growth-promoting factors // B.Fu, Y.Zhou, X.Ni [et al.] // Immunity. – 2017. 47, – p. 1100-1113. doi: 10. 1016/j.immuni.2017.11.018
11. Li Q. Human uterine natural killer cells regulate differentiation of extravillous trophoblast early in pregnancy / Li Q., Sharkey A., M.Sheridan [et al.] // Cell Stem Cell. – 2024. 31, – p. 181-195. doi: 10. 1016/j. stem. 2023. 12. 013
12. Care A.S. Reduction in regulatory T cells in early pregnancy causes uterine artery dysfunction in mice / A.S.Care, S.L Bourque, J.S.Morton [et al.] // Hypertension. – 2018. 72, – p. 177–187. doi: 10. 1161/ HYPERTENSI ONAHA. 118. 10858
13. Morita K. Analysis of TCR repertoire and PD-1 expression in decidual and peripheral CD8+ T cells reveals distinct immune mechanisms in miscarriage and preeclampsia / K.Morita, S.Tsuda, E.Kobayashi [et al.] // Front Immunol. – 2020. 11, – p. 1082. doi: 10. 3389/ fimmu. 2020. 01082
14. Muralidhara P. Pregnancy and tumour: the parallels and differences in regulatory T cells / P.Muralidhara, V.Sood, V.V. Vinayak [et al.] // Front Immunol. – 2022. 13, – p. 866937. doi: 10. 3389/ fimmu.2022. 866937
15. Li Q. Human uterine natural killer cells regulate differentiation of extravillous trophoblast early in pregnancy / Q.Li, A.Sharkey, M.Sheridan, [et al.] // Cell Stem Cell. – 2024. 31, – p. 181-195. doi:10. 1016/j. stem. 2023. 12. 013

РЕЗЮМЕ

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАРАДОКС БЕРЕМЕННОСТИ

¹Граефен Бахар Расим кызы, ^{1,2}Халилова Афаг Владимировна, ²Аллахвердиева Лала Исмаил кызы, ²Кулиева Наиля Мешди кызы, ¹Алекперова Мехрибан Гани кызы

¹Азербайджанский медицинский университет. Научно-исследовательский центр. Иммунологическое отделение. Баку, Азербайджан

²Азербайджанский медицинский университет. Кафедра аллергологии и иммунологии. Баку, Азербайджан

Взаимодействие между плодом и иммунной системой матери представляет собой динамичный и развивающийся процесс. Это взаимодействие характеризуется высокой степенью пластичности, которое позволяет адаптироваться к постоянным изменениям, происходящим с плодом на протяжении всей беременности. Иммунная система беременных находится под строгим контролем, чтобы защитить организм от инфекций и способствовать принятию эмбриона. Воспалительные процессы, возникающие в период беременности, имеют важное значение для роста, ремоделирования и дифференцировки децидуальной ткани. Иммуногенетические нарушения могут вызывать репродуктивные проблемы, такие как неудача имплантации, привычное невынашивание, преждевременные роды, задержка развития плода и преэклампсия. В последние годы появились новые сведения о роли иммунной системы в беременности, особенно на ранних сроках. Она играет ключевую роль в защите различных физиологических процессов в детском возрасте и способствует имплантации, плацентации и развитию плода. Нарушение толерантности к отцовским антигенам рассматривается как причина потери беременности и других клинических осложнений. Понимание иммунологического процесса беременности важно для успешного течения беременности (преодоления бесплодия), защита матери и плода и обеспечение здоровья матери и ребенка в будущем.

Ключевые слова: иммунные структуры репродуктивной системы, неудача имплантации, T регуляторные клетки, NK клетки матки.

SUMMARY

THE IMMUNOGENETIC CONTRADICTION OF PREGNANCY

¹Bahar Graefen Rasim, ^{1,2}Khalilova Afag Vladimir, ²Allahverdiyeva Lala Ismail,

²Guliyeva Naila Mashdi, ¹Alekperova Mehriban Gani.

¹Azerbaijan Medical University. Scientific Research Center. Department of immunology. Baku, Azerbaijan

²Azerbaijan Medical University. Department of allergy and immunology. Baku, Azerbaijan

The relationship between the fetus and the mother's immune system is a dynamic and evolving process. This interaction shows a considerable degree of plasticity, allowing it to adapt to the continual changes experienced by the fetus during pregnancy. The immune system in pregnant women is meticulously regulated to protect against infections and facilitate embryo acceptance. Inflammatory processes during pregnancy are vital for the growth, remodeling, and differentiation of decidual tissue. Immunogenetic disorders can lead to reproductive difficulties, such as implantation failure, recurrent miscarriage, preterm labor, fetal growth restriction, and preeclampsia. Recent research has highlighted the immune system's role during pregnancy, particularly in the early stages, emphasizing its importance in safeguarding various physiological processes essential for early development, as well as supporting implantation, placentation, and fetal growth. A breakdown in tolerance to paternal antigens is considered a potential cause of miscarriage and other clinical complications.

Key words: *immune structures of the reproductive system, implantation failure, T regulatory cells, uterus NK, immunogenetic risk factors.*