



## MUDr. Žaneta Dzurillová



MUDr. Žaneta Dzurillová ukončila štúdium v odbore Všeobecné lekárstvo na Jesseniovej lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Martine v roku 2001. Po promocii pracovala na Detskom oddelení Fakultnej nemocnice v Nitre a neskôr na Oddelení klinickej imunológie a alergiológie Fakultnej nemocnice v Nitre. Od roku 2007 pracuje v Ambulancii klinickej imunológie a alergiológie spoločnosti Imunoalergológia Dzurilla s.r.o. v Nitre. V roku 2004 získala atestačnú skúšku 1. stupňa v odbore pediatria na Slovenskej zdravotníckej univerzite v Bratislave. V roku 2010 získala špecializačnú skúšku v odbore Klinická imunológia a alergológia. Na konferenciach doma a v zahraničí prezentuje odborné témy z rôznych oblastí, ako napr. imunológia v humánnej reprodukcii, nové pohľady na imunitný systém počas tehotenstva, imunologické príčiny mužskej neplodnosti, sledovanie CD znakov periférnych NK a regulačných T-lymfocytov u žien s poruchou plodnosti, klinický význam antispermových protilátok, liečba intravenóznymi lipidovými emulziami pri opakovanych implantačných zlyhaniah atď. Od roku 2014 je členkou Európskej spoločnosti reprodukčnej imunológie a Americkej spoločnosti reprodukčnej imunológie.

MUDr. Žaneta Dzurillová completed her studies in the field of General Medicine at the Jessenius Faculty of Medicine Comenius University in Martin in 2001. After graduation, she worked at the Children's Department of the University Hospital in Nitra and later at the Department of Clinical Immunology and Allergology of the same hospital. Since 2007 she has been working at the Outpatient Centre of Clinical Immunology and Allergology for the company Imunoalergológia Dzurilla s.r.o. in Nitra. In 2004 she achieved a board exam in the field of Paediatrics at the Slovak Medical University in Bratislava. In 2010 she achieved a specialization exam in the field of Clinical Immunology and Allergology. At domestic and international conferences she presents professional topics from various areas, such as immunology in human reproduction, new insights into the immune system during pregnancy, immunological causes of male infertility, monitoring CD markers of peripheral NK cells and regulatory T-lymphocytes in women with fertility problems, the clinical significance of antisperm antibodies, treatment with intravenous lipid emulsions for recurrent pregnancy loss, etc. Since 2014 she has been a member of the European Society for Reproductive Immunology and the American Society for Reproductive Immunology.

# Žaneta Dzurillová, Martin Dzurilla

Medicentrum Dzurilla, Nitra, Slovensko  
Medicentrum Dzurilla, Nitra, Slovakia

# Karin Malíčková

Všeobecná fakultní nemocnice 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika  
General University Hospital & 1st faculty of Medicine of Charles University, Prague, Czech Republic



## Liečba intravenóznymi lipidovými emulziami pri opakovanej implantáčnej zlyhaniach

Treatment with intravenous lipid emulsions for recurrent pregnancy loss

Komerčne známe intravenózne lipidové emulzie (IVLE) sú dobre známa súčasťou parenterálnej výživy najmä u kriticky chorých pacientov v intenzívnej starostlivosti. Tieto emulzie obsahujú sójový olej, triacylglyceroly a vaječné fosfolipidy. Ich hydrolyza prebieha v extrahepatálnych endotelálnych bunkách pomocou lipoproteinlipázy (LPL). Prvé terapeutické použitie IVLE u pacientiek s IVF zlyhávaniami je datované do skorých 90-tych rokov (Johnson 1991, Clark 1994). Imunosupresívne a imunomodulačné účinky IVLE sú sprostredkované pomocou inhibície NK buniek, predovšetkým ich zníženia cytotoxicity. Táto vlastnosť je najmä spojená s omega-6 mastnými kyselinami (linolénová kyselina), omega-3 ( $\alpha$ -linolénová kyselina) and PGE2 (metabolit linolénovej kyseliny). Niekoľko štúdií preukázalo rovnaký cytotoxicický efekt IVLE na uteríne NK bunky (uNK). Mastné kyseliny (FA) sa inkorporujú do cytoplazmatickej membrány a ovplyvňujú ich fluiditu. Takisto sú priamymi ligandami pre nuklearne receptory (napr. PPARs - peroxisome proliferator-activated receptors and GPCRs - G-protein-coupled receptors), čím ovplyvňujú intracelulárnu signálnu sústavu. Zlyhávanie implantácie embryo je tiež spojené s abnormálnou angiogenézou/ artériogenézou a práve NK bunky sa podieľajú na remodelácii špirálovitých artérií. Niekoľko nových štúdií potvrdilo efekt IVLE aj na iné bunky ako NK, napr. T lymfocyty. Naivné T lymfocyty využívajú rovnako oxidatívny metabolizmus glukózy aj lipidov. Aeróbna glykolýza je dominantný metabolický spôsob pre efektorové T- lymfocyty (Th1, Th2, Th17). T regulačné lymfocyty využívajú oxidatívny metabolizmus lipidov. Exogenné mastné kyseliny (FA) pomáhajú pri diferenciacii T regulačných lymfocytov, čím napomáhajú v ochrane semialogénneho plodu. IVLE sú spojené aj s možnými vedľajšími nežiadúcimi účinkami u pacientov s obezitou, inzulínovou rezistenciou, diabetom a polymorfizmami LPL. IVLE taktiež môže ovplyvniť účinky vitamínu D3 a heparin/LMWH. V budúcnosti je nutné realizovať randomizované klinické skúšania za účelom odsledovania efektu IVLE a ich možných rôznych formúl, efektívnej dávky a vplyvu angiogenézy počas tehotenstva.

Commercially available intravenous lipid emulsions (IVLE) are well known as the part of parenteral nutrition mainly in critically ill and intensive care patients. These emulsions contain soybean oil, glycerine and egg phospholipids. Degradation takes place at extrahepatic endothelial sites by lipoprotein lipase-mediated hydrolysis. First therapeutic use of IVLE for recurrent pregnancy loss dates back to early 1990's (Johnson 1991, Clark 1994). Immunosuppressive (and immunomodulatory) effects of IVLE are executed mostly through NK cells inhibition, thus reducing their cytotoxicity. Mechanisms appear to be related to omega-6 fatty acids (linoleic acid), omega-3 ( $\alpha$ -linoleic acid) and PGE2 (linoleic acid metabolite). Various studies demonstrated, that suppression of uNK by IVLE seems to be comparable to its effect on peripheral NK cells. Fatty acids (FA) are incorporated into cytoplasmatic membranes and alter their fluidity. They act as direct ligands for nuclear receptors (e.g. peroxisome proliferator-activated receptors - PPARs and G-protein-coupled receptors - GPCRs), thus affecting intracellular signaling pathways. Failures of embryo implantation have been also associated with abnormal angiogenesis/arteriogenesis and NK cells probably participate in spiral artery arteries remodeling and uterine blood flow.

Many papers point out, that there is more to IVLE than just influencing NK cells response. Naive T-lymphocytes show balanced glucose and lipid oxidation metabolism, whereas effector T-cells (Th1, Th2, Th17) use predominantly aerobic glycolysis. Contrary to this observation, Treg cells use lipid oxidation for their metabolic needs. Exogenous FA promote Treg cells differentiation, thus helping to protect semi-allogenic embryo. However, IVLE show also potential adverse events and drug interactions, which seem to affect chiefly higher risk patients with obesity, insulin resistance, diabetes mellitus and LPL polymorphisms. IVLE may also affect vitamin D3 and some heparin/LMWH therapeutic properties.

Future work on IVLE should concentrate in several directions towards controlled larger scale clinical trials, comparative studies between various IVLE formulas, effective dosage determination and role in angiogenesis during pregnancy to name just a few of potential research targets.