

УДК: 618.14-002.2

DOI: 10.37800/RM.1.2023.25-28

ЭКСПРЕССИЯ LIF У ЖЕНЩИН С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ИМПЛАНТАЦИИ И ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Е. Аскар^{1,2}, А.Н.Рыбина^{1,2}, А.Т. Абшекенова^{1,2}, В.Н. Локишин¹, Ш.К. Карибаева^{1,2}, Р.К. Валиев¹

¹ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»,
Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»,
Алматы, Республика Казахстан

Аннотация

Актуальность: В последние годы наблюдается особый интерес к хроническому эндометриту (ХЭ), так как данная патология является возможной причиной бесплодия, привычного невынашивания и повторных неудач имплантации (ПНИ). Одной из существенных причин снижения фертильности и неудачных попыток ВРТ является недостаточная эндометриальная функция, обусловленная изменениями структуры самого эндометрия, наступающими чаще всего в результате воспаления. На сегодняшний день бесплодие, ассоциированное с ХЭ, является актуальным предметом исследования в области репродуктологии.

Цель исследования – изучить влияние комплексного лечения хронического эндометрита у женщин с повторными неудачами имплантации на экспрессию лейкомиа-ингибирующего фактора в период «окна имплантации».

Материалы и методы: Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое вошли 88 пациенток с ПНИ, которым была сделана диагностическая офисная гистероскопия с биопсией эндометрия в пролиферативную фазу менструального цикла, на 6 день приема прогестерона или на 7 день после пика лютеинизирующего гормона с гистологией эндометрия, в «Международном клиническом центре репродуктологии PERSONA» с января 2021 по сентябрь 2022 г.

Результаты: После проведенного комбинированного лечения хронического эндометрита экспрессия CD 138+ после лечения достоверно снизилась ($0,941 \pm 0,176$ против $8,02 \pm 1,25$, $p = 0,0001$), а экспрессия лейкомиа-ингибирующего фактора (LIF) – достоверно повысилась ($6,53 \pm 1,56$ против $4,56 \pm 0,67$, $p < 0,001$). По результатам контрольной биопсии в 74,5% случаях ХЭ не был выявлен, а у 25,5% пациенток отмечена персистенция ХЭ.

Заключение: ХЭ является причиной неудач имплантации в связи с нарушением рецептивности в период окна имплантации. Результаты данного ретроспективного исследования показывают взаимосвязь между ХЭ и нарушением рецептивности эндометрия, что может приводить к неудачным попыткам ВРТ. Аномальная экспрессия LIF в эндометрии может быть одной из причин неудач имплантации.

Ключевые слова: Лейкемия-ингибирующий фактор (LIF), повторные неудачи имплантации (ПНИ), хронический эндометрит (ХЭ).

Введение: Одной из причин репродуктивных неудач после программ ВРТ является эндометриальный фактор [1]. Эндометрий человека восприимчив к эмбриону в течение определенного периода времени, известного как окно имплантации [2]. Окно имплантации длится 3-6 дней в секреторной фазе у большинства женщин. При определенных воспалительных или анатомических состояниях это окно сужается или сдвигается, что может привести к бесплодию или невынашиванию беременности [3]. Имплантация – это высокоорганизованный процесс, который включает взаимодействие между рецептивностью эндометрия бластоцисты. Для успешной имплантации матка должна подвергнуться структурному и функциональному ремоделированию [4]. После лечения хронического эндометрита (ХЭ) для оценки способности эндометрия к успешному прикреплению эмбриона во время «окна имплантации», наряду с рецепторами к эстрадиолу и прогестерону, следует провести исследования на экспрессию представителя семейства интерлейкина-6 – лейкомиа-ингибирующего фактора (LIF) и пиноподии [5]. LIF связывается с гетеродимерным рецептором, состоящим из рецептора LIF (LIFR) и гликопротеина 130 (GP130), для передачи сигналов в клетку [6]. В эндометрии здоровых женщин LIF экспрессируется в эндометриальных железах и на протяжении всего менструального цикла максимально увеличивается в средней секреторной фазе, совпадающей с предполагаемым окном имплантации [7]. Хронический воспалительный процесс в эндометрии реализуется на клеточном уровне в виде следующих нарушений: нарушение обмена веществ, нарушение иммунокомпетентного звена и развитие аутоиммунных процессов, ухудшение микроциркуляции, нарастающая гипоксия, дисбаланс оксидантно-антиоксидантной системы [8, 9]. В нашем исследовании впервые было изучено влияние комплексного лечения (антибактериальное, противовирусное, физиотерапия – кавитация полости матки) ХЭ на рецептивность эндометрия в период окна имплантации с определением уровня экспрессии LIF у пациенток с бесплодием, связанным с ХЭ и повторными неудачами имплантации (ПНИ).

Цель исследования – изучить влияние комплексного лечения хронического эндометрита у женщин с повторными неудачами имплантации на экспрессию лейкомиа-ингибирующего фактора в период «окна имплантации».

Материалы и методы: Ретроспективное сплошное исследование, проводимое с января 2021 г. по сентябрь

2022 г., включало 88 женщин с ПНИ, которым было сделана диагностическая офисная гистероскопия с биопсией эндометрия в пролиферативную фазу менструального цикла, на 6 день приема прогестерона или на 7 день после пика лютеинизирующего гормона с гистологией эндометрия. Также было проведено иммуногистохимическое исследование на CD 138, LIF- состояние рецепторного аппарата эндометрия. Критерии включения: возраст до 38 лет или донорские ооциты, перенос эмбриона высокого качества ≥ 4 АВ по Гарднеру [10], необъяснимое бесплодие, 2 и более неудачных переноса эмбрионов в анамнезе, планирование попытки ВРТ в течение 6 месяцев.

Критерии исключения: возраст старше 38 лет и собственные ооциты, суррогатное материнство, тяжелый мужской фактор, качество эмбриона < 4 АВ по Гарднеру, другие патологии эндометрия (миома матки, полипы эндометрия).

Результаты: По результатам первичной гистологии и иммуногистохимии 37 пациенток были исключены из исследования, так как экспрессия CD138+ была в пределах нормы. У 51 женщины был выявлен ХЭ. Всем пациенткам проведено комплексное лечение: фторхинолоны,

офлоксацин 400мг 7-10 дней, валацикловир 1000 мг в сутки в течение 10 дней, кавитация полости матки с хлоргексидином (5 процедур). Через месяц после окончания лечения проведена аспирационная биопсия эндометрия с теми же условиями с целью контроля лечения. По результатам контрольной биопсии в 74,5% случаях ХЭ не был выявлен, а у 25,5% отмечена персистенция хронического эндометрита. Экспрессия CD138+ достоверно снизилась ($0,941 \pm 0,176$ против $8,02 \pm 1,25$, $p = 0,0001$), а экспрессия LIF достоверно повысилась ($6,53 \pm 1,56$ против $4,56 \pm 0,67$, $p < 0,001$) после лечения.

Заключение: Результаты этого ретроспективного исследования показывают взаимосвязь между ХЭ и нарушением рецептивности эндометрия, что может привести к неудачным попыткам ВРТ. ХЭ часто встречается у женщин с ПНИ и является причиной аномальной экспрессии LIF в эндометрии, что приводит к неудачам имплантации. Лечение ХЭ приводит к нормализации рецептивности эндометрия и повышению вероятности наступления беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110(3). – P. 344-350. 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012
2. Enciso M., Aizpurua J., Rodríguez-Estrada B., Jurado I., Ferrández-Rives M., Rodríguez E., Pérez-Larrea E., Climent A.B., Marron K., Sarasa J. The precise determination of the window of implantation significantly improves ART outcomes // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11. – Art. ID: 13420. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92955-w>
3. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111(4). – P. 611-617. 10.1016/j.fertnstert.2019.02.009
4. Wilcox A.J., Baird D.D., Weinberg C.R. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340(23). – P. 1796-1799. 10.1056/NEJM199906103402304
5. Yoo I., Chae S., Han J., Lee S., Kim H.J., Ka H. Leukemia inhibitory factor and its receptor: expression and regulation in the porcine endometrium throughout the estrous cycle and pregnancy // *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* – 2019. – Vol. 32(2). – P. 192-200. PMC632538410.5713/ajas.18.0429
6. Margioulas-Siarkou C., Prapas Y., Petousis S., Miliadis S., Ravanos K., Dagklis T., Kalogiannidis I., Mavromatidis G., Haitoglou C., Prapas N., Roussos D. LIF endometrial expression is impaired in women with unexplained infertility while LIF-R expression in all infertility sub-groups // *Cytokine.* – 2017. – Vol. 96. – P. 166-172. 10.1016/j.cyto.2017.04.009
7. Rosario G.X., Stewart C.L. The Multifaceted Actions of Leukaemia Inhibitory Factor in Mediating Uterine Receptivity and Embryo Implantation // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 75(3). – P. 246-255. 10.1111/aji.12474
8. Яковчук Е.К., Сулима А.Н., Рыбалка А.Н., Дижма М.А., Аникин С.С., Симачева С.А. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию // *Росс. вестник акушера-гинеколога.* – 2016. – №16(5). – С. 37-41 [Yakovchuk E.K., Sulima A.N., Rybalka A.N., Dizhma M.A., Anikin S.S., Simacheva S.A. Xronicheskij e'ndometrit: sovremennoe sostoyanie problemy, osnovnye aspekty patogeneza, vliyanie na reproduktivnuyu funkciyu // *Ross. vestnik akushera-ginekologa.* – 2016. – №16(5). – S. 37-41 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616537-41>
9. Аскар Е., Валиев Р., Рыбина А., Ауелбекова А. Хронический эндометрит – современные представления, принципы ведения: Обзор литературы // *Репродуктивная медицина.* – 2021. – №4 (45). – С. 16-24 [Askar E., Valiev R., Rybina A., Auelbekova A. Xronicheskij e'ndometrit – sovremennyye predstavleniya, principy vedeniya: Obzor literatury // *Reproduktivnaya medicina.* – 2021. – №4 (45). – С. 16-24 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-31>
10. Gardner DK., Lane M., Stevens J., Schlenker T., Schoolcraft W.B. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol. 73. – P. 1155-1158. 10.1016/s0015-0282(00)00518-5

ҚАЙТАЛАНАТЫН ИМПЛАНТАЦИЯ СӘТСІЗДІГІ ЖӘНЕ СОЗЫЛМАЛЫ ЭНДОМЕТРИТИ БАР ӘЙЕЛДЕРДЕГІ LIF ЭКСПРЕССИЯСЫ

Е. Асқар^{1,2}, А.Н. Рыбина^{1,2}, А.Т. Абшекенова^{1,2}, В.Н. Локишин¹, Ш.К. Карибаяева^{1,2}, Р.К. Валиев¹.

¹«PERSONA» Халықаралық репродуктология клиникалық орталығы» ЖШС,

Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ,

Алматы, Қазақстан Республикасы

Андатпа

Өзектілігі: Бедеулік пен түсік мәселесі гинекологиядағы ең өзекті мәселелердің бірі болып табылады, өйткені оның тек медициналық ғана емес, сонымен қатар үлкен әлеуметтік мәні бар. Жүктілік қабілетінің төмендеуінің маңызды себептерінің және ҚРТ-ның сәтсіз әрекеттерінің бірі - эндометрияның құрылымының өзгеруіне байланысты эндометрия функциясының жеткіліксіздігі, көбінесе қабыну нәтижесінде пайда болады.

Зерттеудің мақсаты – «Имплантация терезесі» кезінде қайталанатын имплантация сәтсіздігі бар әйелдерде созылмалы эндометритті кешенді емдеудің LIF (лейкемия-ингибиторлық факторы) экспрессиясына әсерін зерттеу.

Материалдар мен әдістері: Етеккір циклінің пролиферативті фазасында, прогестеронды қабылдаудың 6-шы күні немесе ЛГ шыңына жеткеннен кейін 7-ші күні эндометриялық биопсиямен эндометрий гистологиясы және диагностикалық гистероскопиядан (ОГ) өткен қайталанатын имплантация сәтсіздігі бар 88 пациент қамтылған, ретроспективті когорттық зерттеу 2021 жылдың қаңтарынан 2022 жылдың қыркүйегіне дейін «PERSONA халықаралық репродуктология клиникалық орталығында» жүргізілді.

Нәтижелері: Созылмалы эндометритті кешенді емдеуден кейін CD 138+ экспрессиясы айтарлықтай төмен болды, $8,02 \pm 1,25$ және $0,941 \pm 0,176$, сәйкесінше р-мәні - 0,0001. LIF өрнегі айтарлықтай жоғары болды, $4,56 \pm 0,67$ және $6,53 \pm 1,56$, тиісінше р-мәні $< 0,001$. Бақылау биопсиясының нәтижесі бойынша созылмалы эндометрит 74,5% жағдайда теріс болды, ал созылмалы эндометриттің персистенциясы 25,5%-да анықталды.

Қорытынды: Созылмалы эндометрит имплантация терезесі кезінде эмбрионды қабылдау қабілетінің бұзылуына байланысты, имплантация сәтсіздігінің себебі болып табылады. Осы ретроспективті зерттеудің нәтижелері созылмалы эндометрит және эндометридың рецепторлық қабілетінің бұзылуы арасындағы байланысты көрсетеді, бұл қосымша репродуктивті технологиялардың сәтсіз нәтижесіне әкелуі мүмкін. Зерттеу созылмалы эндометриті және қайталанатын имплантация сәтсіздігі бар әйелдерде жиі кездесетінін көрсетеді. Эндометриядағы LIF-тің қалыптан тыс экспрессиясы имплантация сәтсіздігінің себебі болуы мүмкін.

Түйінді сөздер: Лейкемия-тежеуші фактор (LIF), қайталанатын имплантация сәтсіздіктері (RIF), созылмалы эндометрит.

LIF EXPRESSION IN WOMEN WITH REPEATED IMPLANTATION FAILURES ASSOCIATED WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

Y. Askar^{1,2}, A.N. Rybina^{1,2}, A.T. Abshekenova^{1,2}, V.N. Lokshin¹, Sh.K. Karibayeva^{1,2},

R.K. Valiev¹

¹“International clinic of the reproductive health “PERSONA,” LLP,

Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²“Asfendiyarov Kazakh National Medical University” NCJSC,

Almaty, the Republic of Kazakhstan

Abstract

Relevance: The problem of infertility and miscarriage is one of the most urgent in gynecology since it has both medical and great social significance. One of the significant reasons for the decline in fertility and unsuccessful attempts at ART is insufficient endometrial function due to changes in the structure.

The study aimed to study the effectiveness of combined treatment of chronic endometritis in women with RIF on LIF expression during the “window of implantation.”

Materials and Methods: A retrospective cohort study conducted from January 1, 2021, to September 31, 2022, at the private fertility unit PERSONA International Clinical Center for Reproductive Health (Almaty, Kazakhstan) involved 88 patients who underwent hysteroscopy with endometrial biopsy and immunohistochemical stain for the CD138-positive plasma cells (Syndecan-1) and LIF on the 6th day of progesterone in an artificial or on day seven after the peak of LH in the natural cycle.

Results: After the combined treatment of chronic endometritis, the expression of CD 138+ after treatment was significantly lower, 8.02 ± 1.25 and 0.941 ± 0.176 , respectively, with a p-value of 0.0001. LIF expression was significantly higher, 4.56 ± 0.67 and 6.53 ± 1.56 , respectively, with a p-value < 0.001. Control biopsy revealed no chronic endometritis in 74.5% and the persistence of chronic endometritis in 25.5% of patients.

Conclusion: Chronic endometritis is the cause of implantation failure due to impaired receptivity during the implantation window. The results of this retrospective study show the association between CE and defective endometrial receptivity that may lead to failed ART attempts. The study demonstrates that CE is common in women with RIF. Abnormal expression of LIF in the endometrium may be the cause of implantation failure.

Keywords: LIF, repeated implantation failure, chronic endometritis.

Данные авторов:

Локшин В.Н. – академик НАН РК, профессор, главный репродуктолог МЗРК, президент Казахстанской Ассоциации Репродуктивной Медицины, Генеральный директор МКЦР «Persona», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87017558209, e-mail: v_lokshin@persona-ivf.kz, ORCID ID: 0000-0002-4792-5380

Аскар Е. – акушер-гинеколог ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», докторант НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87075670670, e-mail: yenglik.askar@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-2538-3728

Абшекенова А.Т. – репродуктолог, акушер-гинеколог ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», докторант НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87078305002, email: abshekenova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3138-6650

Рыбина А.Н. (корреспондирующий автор) – репродуктолог, акушер-гинеколог ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», докторант НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87772636715, email: oedema@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9368-66837

Карибаева Ш.К. – к.м.н., доцент кафедры акушерство и гинекологии НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», репродуктолог, акушер-гинеколог, директор по стратегическому развитию ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87017550675, email: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5691-8652

Валиев Р.К. – к.м.н., репродуктолог, акушер-гинеколог, ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87772258189, email: rvaliev75@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-2526-42917

Адрес для корреспонденции: Аскар Е., ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA», ул. Утепова 32А, Алматы 050060, Казахстан.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – **Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е.**

научный дизайн – **Локшин В.Н., Рыбина А.Н., Аскар Е.**

исполнение заявленного научного исследования – **Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е., Карибаева Ш.К., Валиев Р.К.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Локшин В.Н., Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н.,**

Аскар Е., Карибаева Ш.К., Валиев Р.К.

создание научной статьи – **Локшин В.Н., Абшекенова А.Т., Рыбина А.Н., Аскар Е., Карибаева Ш.К., Валиев Р.К.**

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.