

# Предикторы неудач ЭКО при имплантационной несостоятельности эндометрия

В.Е.Радзинский<sup>1</sup>, М.Р.Оразов<sup>✉1</sup>, Л.М.Михалева<sup>2</sup>, Е.С.Силантьева<sup>3</sup>, П.А.Семенов<sup>1</sup>, Е.В.Лагутина<sup>1</sup>, Р.Е.Орехов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>РУДН, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБНУ НИИ морфологии человека, Москва, Россия

<sup>3</sup>Клинический госпиталь «Лапино», Лапино, Московская область, Россия

✉ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, Россия, 117198. omekan@mail.ru

## Резюме

Восприимчивость эндометрия является такой же важной в прогнозировании успешности имплантации и исходов беременности, как и диагностика генетических заболеваний эмбриона, постольку частота продолжающихся беременностей с переносом зуплоидных blastocyst составляет лишь 50%. Ключом к реализации успешной имплантации является каскад молекулярных механизмов, регулируемых эндокринными, паракринными и аутокринными модуляторами эмбрионального и материнского происхождения. Несмотря на значительный прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий, неудачи имплантации по-прежнему встречаются часто, и, к сожалению, всего около 10% эмбрионов имплантируются успешно. Классический морфологический отбор эмбрионов, новые стратегии, такие как генетический анализ эмбриона, морфокинетика или ультразвуковое датирование эндометрия, недостаточны для прогнозирования успешности имплантации. Для улучшения исходов беременности необходимы более надежные биологические маркеры. HOXA-10 и MUC1 были предложены в качестве морфологических и молекулярных маркеров эндометриальной рецептивности. Однако их роль в процессе имплантации эмбриона весьма сложна. Необходимо больше достоверных, обстоятельных исследований для выяснения молекулярной функции MUC1 и HOXA-10 в имплантационной состоятельности эндометрия.

**Ключевые слова:** неудачи ЭКО; имплантационная несостоятельность; неудачи имплантации.

**Для цитирования:** Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Силантьева Е.С., Семенов П.А., Лагутина Е.В., Орехов Р.Е. Предикторы неудач ЭКО при имплантационной несостоятельности эндометрия. Трудный пациент. 2021; 19 (1): 23–26. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-23-26

## Predictors of IVF Failures in Implantation Failure of the Endometrium

Viktor E.Radzinsky<sup>1</sup>, Mekan R.Orazov<sup>✉1</sup>, Lyudmila M.Mihaleva<sup>2</sup>, Elena S.Silantyeva<sup>3</sup>, Pavel A.Semenov<sup>1</sup>, Elena V.Lagutina<sup>1</sup>, Roman E.Orehov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>RUDN University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Lapino Clinical Hospital, Lapino, Moscow Region, Russia

✉6 Miklukho-Maklaya str, Moscow, 117198 Russia. omekan@mail.ru

## Abstract

Endometrial susceptibility is as important as the diagnosis of embryonic genetic diseases in predicting implantation success and pregnancy outcomes, as the rate of ongoing pregnancies with euploid blastocyst transfer is only 50%. The key to successful implantation is a cascade of molecular mechanisms regulated by endocrine, paracrine, and autocrine modulators of embryonic and maternal origin. Despite significant advances in assisted reproductive technologies, implantation failures are still common and, unfortunately, only about 10% of embryos are successfully implanted. Classical morphological selection of embryos, new strategies such as genetic analysis of the embryo, morphokinetics or ultrasound dating of the endometrium are not sufficient for predicting the success of implantation. More reliable biological markers are needed to improve pregnancy outcomes. HOXA-10 and MUC1 have been proposed as morphological and molecular markers of endometrial receptivity. However, their role in the process of embryo implantation is very complex. More detailed studies are needed to clarify the molecular function of MUC1 and HOXA-10 in the implantation viability of the endometrium.

**Keywords:** IVF failures; implantation failure; implantation failures.

**For citation:** Radzinsky V.E., Orazov M.R., Mihaleva L.M., Silantyeva E.S., Semenov P.A., Lagutina E.V., Orehov R.E. Predictors of IVF failures in endometrial receptivity dysfunction. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (1): 23–26. doi: 10.24412/2074-1995-2021-1-23-26

Бесплодием страдают миллионы людей репродуктивного возраста, в связи с чем изучение данной проблемы является весьма актуальной и важной задачей современной репродуктивной медицины, при этом частота бесплодных пар, к сожалению, неуклонно растет и тенденции к снижению не имеет. Бесплодие встречается у 8–12% супружеских пар репродуктивного возраста во всем мире [1]. В связи с высоким показателем распространенности Всемирная организация здравоохранения признала бесплодие социальным заболеванием. Для преодоления бесплодия активно используются вспомогательные репродуктивные

технологии (ВРТ), однако эффективность их применения не превышает 40% как в России, так и за рубежом [2].

Этиология бесплодия многофакторна и может быть связана с нарушением репродуктивной функции женщины в 39% случаев, мужским фактором – в 20% случаев или сочетанными нарушениями у обоих супругов – в 26%, и у 15% инфертильных пар не удается установить причину бесплодия [3].

В структуре женского бесплодия маточный фактор, обусловленный нарушением процесса имплантации, играет одну из ключевых ролей. По последним данным, в Европе и Соединенных Штатах Аме-

рики каждая девятая супружеская пара страдает от дефектов имплантации и неудачных исходов беременности [4]. При этом распространенность повторных неудач имплантации (ПНИ) при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) составляет 15–20% [5]. В данном контексте хронический эндометрит (ХЭ) и «тонкий» эндометрий чаще всего рассматриваются как независимые негативные прогностические факторы достижения беременности у женщин [6, 7].

Как известно, для успешной имплантации и достижения беременности важное значение имеют качество эмбриона, структура и состояние эндометриального паттерна. Следовательно, любые изменения в эндометрии, эмбрионе, гормональном профиле и даже иммунной системе матери могут привести к неудачам имплантации. Нарушения морфологических, ультраструктурных, гемодинамических, меломолекулярно-генетических параметров эндометрия приводят к снижению его рецептивности, что объясняет высокие показатели репродуктивных потерь в изучаемой когорте пациенток. В мире насчитывается 42% случаев патологических изменений эндометрия при повторных неудачах имплантации [2, 8].

Ключевыми предикторами неудач имплантации являются нарушения основных маркеров рецептивности и адгезивности эндометриального паттерна. При этом эндометрий пациенток с маточной формой бесплодия, ассоциированной с имплантационной несостоятельностью, отличается иммуноморфологическими особенностями, вот почему так важно выполнять иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эндометрия, позволяющее определить его функциональный статус для прогнозирования и улучшения результатов при использовании ВРТ [9]. В последние годы изучение экспрессии определенных генов и их влияние на транскрибируемые ими белки служит предметом активных научных дискуссий, однако, несмотря на пристальное изучение проблемы имплантационной несостоятельности эндометрия, сохраняется трудность диагностики данного состояния, обусловленная отсутствием единых морфологических и ИГХ критериев.

В случаях, когда у пациенток, страдающих от бесплодия, в программах ЭКО используются эмбрионы хорошего качества, и все равно продолжают ПНИ, вероятной причиной в данной клинической ситуации можно предположить эндометриальный фактор бесплодия, причиной которого может оказаться ХЭ и, как его следствие, синдром «тонкого» эндометрия.

Интересным и активно исследуемым в последние годы маркером рецептивности является гликопротеин MUC1, молекула, регулирующая адгезию в эндометрии. MUC1 рассматривается исследователями как анти-адгезивный белок из-за его физико-химических свойств, опосредованных его длинным эктодоменом, который может ингибировать прикрепление между бластоцистой и эндометрием [10]. Исследования на животных показали, что MUC1 подавляется до имплантации [11], однако клинические исследования на пациентах показали, что в норме у здоровых пациенток экспрессия MUC1 активируется в окне имплантации [12]. Хотя точная роль, которую играет MUC1 в имплантации, до сих пор не ясна, некоторые исследования показали, что экстремально низкий уровень MUC1 может быть связан с нарушением рецептивности эндометрия [13, 14]. Согласно недавно проведенному исследованию, в котором

сравнивали экспрессию MUC1 в эндометрии во время «окна имплантации» у пациенток с повторными неудачами имплантации и контрольной группой, анализ H-score показал, что экспрессия MUC1 как в люминальном, так и в железистом эпителии в группе ПНИ была значительно ниже, чем в контрольной группе [10]. Таким образом многочисленные исследования зарубежных коллег, показывают, что чрезвычайно низкая экспрессия MUC1 во время «окна имплантации» ассоциирована с ПНИ по сравнению с фертильными женщинами. Кроме того, резко сниженная экспрессия MUC1 нарушает регуляцию местного иммунного ответа в «окне имплантации», тем самым отрицательно влияя на сам процесс имплантации эмбриона. MUC1 экспрессируется в Т-клетках и действует, как иммуномодулятор, защищая бластоцисты во время имплантации [15]. Таким образом, экстремальное снижение экспрессии MUC-1 может снизить протективный эффект, оставляя бластоцисты незащищенными от материнского иммунитета, что также может приводить к бесплодию и ПНИ.

Другим перспективным маркером рецептивности эндометрия является НОХА-10, хорошо известный регулятор транскрипции, принадлежащий к подсемейству генов гомеобокса. Он играет важную роль в органогенезе матки во время эмбрионального развития и функциональной дифференцировке эндометрия у взрослых [16]. Известно, что экспрессия НОХА-10 в эндометрии необходима для успешной имплантации [17, 18]. Во время окна имплантации экспрессия НОХА10 активируется в железистых и стромальных клетках эндометрия в ответ на эстроген и прогестерон [19]. В исследованиях на мышцах целенаправленное разрушение НОХА-10 приводило к неудаче имплантации, тогда как их эмбрионы могли имплантироваться суррогату дикого типа [18, 20]. Эксперименты по профилированию экспрессии генов показывают, что НОХА-10 является важным регулятором двух критических событий в пролиферации клеток стромы и локальной иммуносупрессии во время имплантации [21]. Множество исследований также показали связь дефектной экспрессии НОХА-10 в эндометрии в «окне имплантации» с различными воспалительными и пролиферативными заболеваниями, ассоциированными с аномальной имплантацией [22, 23]. В еще одном недавнем исследовании экспрессия НОХА-10 была значительно снижена у пациенток с ПНИ по сравнению с фертильными женщинами контрольной группы как в железистом эпителии, так и в клетках стромы [24].

## Заключение

Одной из основных причин неудачных результатов лечения ЭКО у пациенток с бесплодием являются ПНИ эмбриона, которые могут быть вызваны факторами, связанными как с эмбрионом, так и эндометрием или сочетанием этих причин. Доказано, что негативные репродуктивные исходы, среди которых ПНИ и повторные потери беременностей, ассоциированы, в том числе с ХЭ, которому приписывают этиологическую и патогенетическую роли в развитии синдрома «тонкого» эндометрия при отсутствии других доказанных патологических процессов, вызывающих первичное и вторичное бесплодие. Таким образом, рецептивность эндометрия и способность воздействовать на нее в настоящее время является главным объектом интереса исследователей. Анализ биомаркеров – современный подход к определению молекулярного базиса им-

плантационной состоятельности эндометриальной ткани человека [25].

Несмотря на то что современные методы визуализации дают врачам возможность производить оценку рецептивности эндометрия неинвазивно, достоверно оценить этот параметр по-прежнему возможно лишь по морфологическим признакам, которые в свою очередь также на сегодняшний день зачастую предоставляют лишь ограниченную клиническую информацию [26, 27]. Этот факт приводит к тому, что необходимо разработать неинвазивные диагностические инструменты, которые способны либо дополнить существующие методы оценки, либо полностью заменить их, позволяя полноценно прогнозировать неудачи имплантации в программах ЭКО.

Невзирая на значимость эндометриального фактора бесплодия, тактика ведения женщин, страдающих им, все еще представляет собой серьезную проблему для врачей. На данном этапе доказательная медицина не имеет ответа на вопрос о том, какие именно диагностические и терапевтические методы являются «золотым» стандартом, так как существующие в мире способы далеко не всегда приводят к желаемым результатам. По этой причине диагностика и терапия маточного фактора infertility, ассоциированного с ХЭ и "тонким эндометрием", до сих пор сложная задача и требует более тщательного и обстоятельного изучения, нужного для разработки эффективной стратегии преодоления бесплодия у женщин данной когорты.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

- Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018; 62: 2-10.
- Vartanyan E, Tsaurova K, Devyatova E. Thin endometrium problem in IVF programs. *Gynecol Endocrinol.* 2020; 36 (Supp 1): 24-27. doi: 10.1080/09513590.2020.1816724
- Радынова С., Лодырева М., Кенякина А., Горбунова К. Характеристика основных причинных факторов развития бесплодия. *Colloquium-journal.* 2019; 10 (34). doi: 10.24411/2520-6990-2019-10274. [Radynova S., Lodyreva M., Kenjakina A., Gorbunova K. Harakteristika osnovnyh prichinnih faktorov razvitiya besplodija. *Colloquium-journal.* 2019; 10 (34). doi: 10.24411/2520-6990-2019-10274 (in Russian)]
- Pourmoghadam Z, Abdolmohammadi-Vahida S, Pashazadeh F, Aghebati-Maleki L, Ansari F, Yousefibi M. Efficacy of intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells on the pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2020 Feb; 137: 103077. doi: 10.1016/j.jri.2019.103077
- Tersoglio A.E, Tersoglio S., Salatino D. R., Castro M., Gonzalez A., Hinojosa M., Castellano O. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. *JBRA Assist Reprod* 2020 May 1; 24 (2): 118-127. doi: 10.5935/1518-0557.20190061
- Du J., Lu H., Yu X., Lü Z., Mi L., Zhang X. Efficacy and safety of platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jan; 99 (3): e18848. doi: 10.1097/MD.00000000000018848
- Bu Z., Yang X., Song L., Kang B., Sun Y. The impact of endometrial thickness change after progesterone administration on pregnancy outcome in patients transferred with single frozen-thawed blastocyst. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019 Nov 25; 17 (1): 99. doi: 10.1186/s12958-019-0545-0
- Краснопольская К.В., Ершова И.Ю., Федоров А.А. Тонкий эндометрий. Лечение бесплодия у женщин с гипоплазией эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 112.
- [Krasnopol'skaja K.V., Ershova I.Ju., Fedorov A.A. Tonkij jendometrij. Lechenie besplodija u zhenshin s gipoplaziej jendometrija. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 112. (in Russian)]
- Крутова В.А., Коваленко Я.А. Современные представления о маточной форме бесплодия. *Современные проблемы науки и образования* 2018; 3. [Krutova V.A., Kovalenko Ja.A. Sovremennye predstavlenija o matочноj forme besplodija. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* 2018; 3. (in Russian)]
- Wu F., Chen X., Liu Y., Liang B., Xu H., Li T.C., Wang C.C. Decreased MUC1 in endometrium is an independent receptivity marker in recurrent implantation failure during implantation window. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Jun 21; 16 (1): 60. doi: 10.1186/s12958-018-0379-1
- DeSouza M.M., Mani S.K., Julian J., Carson D.D. Reduction of mucin-1 expression during the receptive phase in the rat uterus. *Biol Reprod.* 1998 Jun; 58 (6): 1503-7. doi: 10.1095/biolreprod58.6.1503
- Hey N.A., Li T.C., Devine P.L., Graham R.A., Saravelos H., Aplin J.D. MUC1 in secretory phase endometrium: expression in precisely dated biopsies and flushings from normal and recurrent miscarriage patients. *Hum Reprod.* 1995 Oct; 10 (10): 2655-62. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135762
- Xu B., Sun X., Li L., Wu L., Zhang A., Feng Y. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- $\beta_3$ , and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2012 Aug; 98 (2): 389-95. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.032
- Bastu E., Mutlu M.F., Yasa C., Dural O., Nehir Aytan A., Celik C., Buyru F., Yeh J. Role of Mucin 1 and Glycodelin A in recurrent implantation failure. *Fertil Steril.* 2015 Apr; 103 (4): 1059-1064.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.025
- Agrawal B., Gupta N., Konowalchuk J.D. MUC1 Mucin: A Putative Regulatory (Checkpoint) Molecule of T Cells. *Front Immunol.* 2018; 9: 2391. Published 2018 Oct 22. doi:10.3389/fimmu.2018.02391
- Taniguchi Y. Hox transcription factors: modulators of cell-cell and cell-extracellular matrix adhesion. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 591374. doi: 10.1155/2014/591374
- Bagot C.N., Troy P.J., Taylor H.S. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Ther.* 2000 Aug; 7 (16): 1378-84. doi: 10.1038/sj.gt.3301245
- Bagot C.N., Kliman H.J., Taylor H.S. Maternal Hoxa10 is required for pinopod formation in the development of mouse uterine receptivity to embryo implantation. *Dev Dyn.* 2001 Nov; 222 (3): 538-44. doi: 10.1002/dvdy.1209
- Sarno J.L., Kliman H.J., Taylor H.S. HOXA10, Pbx2, and Meis1 protein expression in the human endometrium: formation of multimeric complexes on HOXA10 target genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan; 90 (1): 522-8. doi: 10.1210/jc.2004-0817
- Satokata I., Benson G., Maas R. Sexually dimorphic sterility phenotypes in Hoxa10-deficient mice. *Nature.* 1995 Mar 30; 374 (6521): 460-3. doi: 10.1038/374460a0
- Yao M.W., Lim H., Schust D.J., Choe S.E., Farago A., Ding Y., Michaud S., Church G.M., Maas R.L. Gene expression profiling reveals progesterone-mediated cell cycle and immunoregulatory roles of Hoxa-10 in the preimplantation uterus. *Mol Endocrinol.* 2003 Apr; 17 (4): 610-27. doi: 10.1210/me.2002-0290
- Celik O., Unlu C., Otlu B., Celik N., Caliskan E. Laparoscopic endometrioma resection increases peri-implantation endometrial HOXA-10 and HOXA-11 mRNA expression. *Fertil Steril.* 2015 Aug; 104 (2): 356-65. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.041
- Rackow B.W., Taylor H.S. Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2010 Apr; 93 (6): 2027-34. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.029
- Yang Y., Chen X., Saravelos S.H., Liu Y., Huang J., Zhang J., Li T.C. HOXA-10 and E-cadherin expression in the endometrium of women with recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2017 Jan; 107 (1): 136-143.e2.
- Casper R.F. Frozen embryo transfer: evidence-based markers for successful endometrial preparation. *Fertil Steril.* 2020 Feb; 113 (2): 248-251. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.008
- Coutifaris C., Myers E.R., Guzik D.S., Diamond M.P., Carson S.A., Legro R.S., McGovern P.G., Schlaff W.D., Carr B.R., Steinkamp M.P., Silva S., Vogel D.L., Leppert P.C.; NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril.* 2004 Nov; 82 (5): 1264-72. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.069
- Murray M.J., Meyer W.R., Zaino R.J., Lessey B.A., Novotny D.B., Ireland K., Zeng D., Fritz M.A. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil Steril.* 2004 May; 81 (5): 1333-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.11.030

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Радзинский Виктор Евсеевич** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-1101-4419

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-1767-5536

**Михалева Людмила Михайловна** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕ, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательского института морфологии человека», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-2052-914X

**Силантьева Елена Сергеевна** – д.м.н., заместитель главного врача по реабилитации клинического госпиталя «Лапино», Лапино, Московская область, Россия. ORCID: 0000-0002-7667-3231

**Семенов Павел Александрович** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2775-9362

**Орехов Роман Евгеньевич** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-2775-9266

**Лагутина Елена Владимировна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-3895-8359

**Viktor E. Radzinsky** – D.Sc. in Medicine, Professor, Corresponding Member RAS, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-1101-4419

**Mekan R. Orazov** – D. Sc. in Medicine, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1767-5536

**Lyudmila M. Mikhaleva** – D.Sc. in Medicine, Professor, Corresponding Member of RANH, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2052-914X

**Elena S. Silantyeva** – D. Sc. in Medicine, Lapino Clinical Hospital, Lapino, Moscow Region, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7667-3231

**Pavel A. Semenov** – Post-graduate student, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2775-9362

**Roman E. Orekhov** – Assistant, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-2775-9266

**Elena V. Lagutina** – Post-graduate student, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3895-8359

Статья поступила / The article received: 22.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.02.2021