

# TƏKRARI DÜŞÜKLƏR VƏ İMPLANTASIYA POZĞUNLUQLARINDA LİPİD EMULSIYA MÜALİCƏSİ

C. F. Qurbanova. İ.İ. Hüseynova

Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

**Açar sözlər:** TİP- təkrari implantasiya pozulmaları, TD-təkrari düşüklər, İFN-interferon, LET-lipid emulsiyası transfuziyası, NK-natural killer, ŞNF-şiş nekrozlaşdırıcı faktor, İLA-insan leykosit antigeni, PİF-preimplantasion faktor, İVİG- intravenoz immunoqlobulin

Zədələnmiş immunoloji və iltihabi cavab təkrari düşüklərə və TİP-a səbəb olur. Çox vaxt səbəbi məlum deyil və ya multifaktorialdır. Xromosom anormallıqları, anatomik faktorlar, trombofiliyalar da rol oynayır (Ford Schust 2009 Pirtea 2021. Rimmer 2021) [1]. Digər səbəblərdən xroniki endometrit, hormonal disbalans, embrion keyfiyyətsizliyi, implantasiya pəncərəsinin qısa olması, implantasiyada rol oynayan reseptor, bunların sintezində iştirak edən genetik faktorlar, adgeziya molekulaları, sitokinlər, epitelial və heparin birləşdirici böyümə faktorları, pinopod ekspressiyası, hüceyrə adgeziya molekulalar ailəsi integrinlər a1b1, a4b1 və avb3. Trofoblastik reseptorlar kadherinlər E (hüceyrədaxili kalsium, selektinlər L və liqandları MECA-79 və HECA-452 və immunoqlobulinlər intrasellulyar adgeziya molekulu-1 (1 CAM və CD54 hansiki qamma İFN interferon ilə reqlulyasiya olunur) – səthi liqandlar adətən qlüko-proteinlər rol oynayır, hüceyrə adgeziyasına xidmət edir. Endometrial leykemiya inhibitor faktoru, epitelial proqesteron reseptoru A(PR-A), alfa v/ beta 3 integrin avb3, HOXA-10 ekspressiyası, m faktor 1-a/ vaskulyar endotelial böyümə faktoru, İL-6, İL-17, hipoksiya induksiya edən faktor 1-a, BCL6 protein, musin 1 və 6, ŞNFa çevirici enzim TACE/ ADAM17, LİF və İL-6 pleiotrofik sitokinlərdir, onkostatin M(OSM), siliar neyrotrofik faktor CNTF və kardirotrofin 1 CT-1 aiddir, böyümə faktorları bunu stimulyasiya edir. Prostaqlandin İ 2-nin də rolu vardır. Prostaqlandin E və TGF-b transferə yaxın, hialuron turşusu embrion kultivasiyasında istifadə olunur [2].

Th1/ Th2 sitokin reproduktiv pozulmalara səbəb olur. Th1 sitokinlər implantasiya və placentanın inkişafa səbəb olur. Th2 sitokinlərin çatmazlığının rolu da şübhə doğurur. LE transfuziyasından əvvəl və sonra sitokin səviyyəsinin təyini haqda tədqiqatlar yoxdur.

İmplantasiyada rol oynayan digər immunoloji faktorlardan irsi limfoid hüceyrələr-1 və 3, dendritik

hüceyrələri göstərmək olar. Anada CD4+, CD25+ Foxp3+ T hüceyrələri reqlulyasiya edərək hamiləlik vaxtı ata antigeninə qarşı alloreaksiyanı supressiya edir.

Bu təbii killer və iltihabi sitokinlərin artması ilə bağlıdır. İmmunosupressorlar və immunomodulyatorlar bu vəziyyətin qarşısını ala bilər. LET-lipid emulsiya transfuziyası embrion üçün optimal reseptiv mühiti təmin edir. Bunun təsir mexanizmləri tam aydın deyil. Tədqiqatın məqsədi NK səviyyəsinə asılı olaraq LET təsirini öyrənməkdir. Təkrari düşüklər 12 həftəyə qədər 3 və daha çox düşüyün ektopik, molar və biokimyəvi hamiləliklər istisna olmaqla baş verməsidir. Daha çox 22 həftədən kiçik 2 və daha çox kliniki hamiləliklərin spontan itirilməsidir. 1-2 % qadınlarda təsadüf olunur. Bu EKM-in də əsas çətinliklərindən biridir. Təkrari implantasiya pozğunluqları 40 yaşdan aşağı qadınlarda 3 və daha çox transfer tsiklində yaxşı keyfiyyətli embrionun implantasiyanın pozulmasıdır. Bu pozğunluqlara qadın yaşı, BKİ, immunoloji faktorlar, sperma keyfiyyəti, uşaqlıq zədələnmələri, fizioloji dəyişikliklər müalicəyə təsir edir. Protokoldan asılı lipid və başqa komponentlər rol oynayır. İltihabonu markerlərin artması, insan leykosit antigenləri, dövrən edən təbii killer hüceyrələr, immunomodulyatorlar buna təsir edir [3].

Başqa immunomodulyator agentlər atadan leykosit immunizasiyası, intravenoz immunoqlobulin, filqrastim intralipid, LET NK-i normal səviyyəyə gətirib qeyri-normal aktivliyini azaltmaqla implantasiya tezliyini artırır.

Təbii killerlər sitotoksin limfositlərdir. Erkən artır, şiş hüceyrələri və viral infeksiyalara qarşı immun cavabdehdir. 13 NK ŞNFa və İNF<sub>γ</sub> kimi sitokinlərin sekresiyasının triqgeridir. 14 NK virus hüceyrələrini lizis edir və ekspressiya edilməyən HLA- insan leykosit antigenini, apoptozla hüceyrə ölümünü stimulyasiya edir. 15 Nk HLA\_G geni ilə əlaqədardır, hansiki trofoblast hüceyrələrindən

ekspressiya olunur, NK hüceyrələrinin aktivliyinin qarşısını alır, fetal antigenlərin tanınması ananın immun sistemi tərəfindən, İLA –G antigeninin abnormal ekspressiyasına qarşı təkrari düşüklərin qarşısını alır və NK hüceyrələr səthi antigen ekspressiya edən CD 16+/CD 56+ dim görə təsnif olunur (Weqman 1979) [1]. Müxtəlif fenotip və funksiyalara malikdir (Kopman 2003, Horowitz 2013) [1] CD 56 iltihabözü marker İFN qamma və ŞNF alfa sintez edir.

TD və TİP T limfosit subpopulyasiyalarının artması ilə də müşahidə olunur (Saks 2012, Tanq 2013, Daxli 2016) [1] [4] [5]. Bu tip leykositlərin çoxu iltihabözü TNF-a İFN qamma, iltihabəleyhinə İL-10 monomerik sitokinlər sintez edir (Jung 1993) [1]. Bunlar CD4+ T hüceyrələrində ekspressiya olunur. Beləliklə Th1 markerlərinin ekspressiyası artır, nəticədə TD və TİP baş verir (Kvak-Kim 2003 Sitokinlər NK hüceyrələrin aktivləşdirməklə KİR) reseptorlarını aktivləşdirirlər və sitotoksik effekt göstərir (Szereday 1997). Trofoblast membran qovucuqlarını öyrənilməsi zamanı yüksək effektivlik qeyd olunmuşdur (Jonson 1991) [1]. Makrofaq antigen prezantasiya funksiyalarını pozmaqla Nk hüceyrələr vasitəsilə immuno modulyasiya effekti göstərir (Tezuka 1988). Limfokin aktivləşdirici killer aktivasiyası LE təyinindən sonra azalır (Sedman 1991). Th1 tərəfindən sintez olunan iltihabözü mediatorlar da azalır (Granato 2000, Zenklussen 2005, Əbdülməhəmməd-Vahid 2016) [1,6]. LET müalicəsini ancaq patogenezdə immunoloji faktorlar rol oynayanlar almalıdır (Koulam 2020) [7]. Digər məqsəd immunoloji markerləri təyin etməkdir.

1949-2020-ci illər arası dərc olunan məqalələr araşdırılmışdır. Ümumi 3032 tədqiqatdan 2369-u seçilmişdir. Sonda 57 tədqiqatdan 45-i xaric olunmuş, 12 tədqiqatda 2676 cəmi, 1592 kontrol qrup, 1084 LE tətbiq olunan qrupa ayrılmışdır [1]. Statistik tədqiqatda ehtimal >1% olması müsbət nəticəni göstərir.

Son illər məlumatlarına görə periferik qan, endometriya və NK hüceyrələrində səthi markerlərin qeyri-normal ekspressiyası təkrari düşüklə və implantasiya pozğunluqlarına səbəb olur. NK hüceyrələri hamiləlikdə mühüm rol oynayır. NK hüceyrələr periferik qanda cins, stress, etnik mənşə və yaşdan asılı olaraq 5-29% arasında dəyişir. Periferik qanda NK hüceyrələri ilə uşaqlıqdakı NK hüceyrələri müqayisə olunmuşdur. Bəzi müəlliflər qeyd edir ki, bunlar müxtəlif fenotip və funksiyalara malikdir. Təkrari implantasiya pozulmalarında kontrol qrupa nisbətən

qanda NK hüceyrələrinin miqdarı artır. Periferik qan və endometriyada CD 56 hüceyrələrinin müsbət korrelyasiyası NK aktivliyi təkrari implantasiya pozulmalarının potensial markeridir.

Mariee tərəfində NK hüceyrələr periferik qanda və birbaşa endometriyada öyrənilmişdir. uNK və stromal hüceyrələrdə interleykin15 arasında müsbət korrelyasiya tapmışdır. İnterleykin 15 uNK nəzarət etməklə endometrial funksiya və hüceyrə proliferasiyasına nəzarət edir. İdiopatik təkrari düşükləri olan qadınlarda uNK patohistoloji rolu sübut olunur [3,8].

İmmunoloji cavabın kontrolu NK sitotoksikliyi azaltmaqla mümkündür. Təbii preimplantasiya faktorları bərabər sintetik PİF NK sitotoksikliyi reduksiya etməklə CD 69 ekspressiyasını qanda intralipid və intravenoz qamma immunoqlobulin müalicələrinə nisbətən azaldır. CD 69 periferik qan NK-da artıqda səbəbi məlum olmayan təkrari düşüklərdə ikinci düşükdən aylar sonra da yüksək qalır və bu immun cavabın zədələnməsini göstərir.

Lipid emulsiyasının komponentləri qarışıq yağ turşularından ibarətdir. Bura daxildir linolik, linolik doymamış yağ turşuları, hansılar ki, orqanizm tərəfindən istehsal olunmur. 1920-ci ildə Yamahakava ilk dəfə venadaxili insanlara təyin etmişdir. 1945-də MkKibbin lipid emulsiyasını parenteral qidalanmaya təklif etmişdir. 1950-ci ildə lipid emulsiyaları kommersiya hüququ qazanmışdır. Onlar n-3, n-6 və n-9 uzun zəncirli triqliseridlər və ya orta zəncirliylə qarışıqlardan ibarətdir. İlk nəsil n-6 polidoymamış yağ turşuları ilə zəngindir. 1980-də ikinci nəsildə bu daha azdır. 1990-da zeytun yağı tərkibə əlavə olundu. 2000-ci ildən 3-cü nəsil n-3 yağ turşuları LE tərkibinə daxil oldu, balıq yağı da əlavə olundu [3].

İzolyasiya olunmuş və qarışıq balıq yağın - omeqa 3 mənbəyidir və iltihabəleyhinə xüsusiyyətlərə malikdir. Başqa metaanalizdə balıq yağlı LE-nin xəstəxanada yatış və ölüm sayını azaltmış qeyd etmişdir. Digər tədqiqatda n-3 yağlı ilə zəngin LE-nin septik ağırlaşmaları olan xəstələrdə müsbət effektini qeyd etmişdir, araxidon turşusu miqdarını azaltmaqla sağ qalma ehtimalını artırır.

İltihabəleyhinə effekt təkrari düşüklə və təkrari implantasiya pozulmalarını azaldır. İntralipid adında istehsal olunan daha çox istifadə olunur. Tərkibində yumurta sarısı fosfolipidləri də vardır, qliserin və su ilə emulsiya olunmuşdur.

Təkrari düşüklə və implantasiya pozulmalarında NK hüceyrə aktivliyi artır. 2008-2020-ci illər arasında dərc olunmuş məqalələrdə tədqiqatlar qeyri-normal NK aktivliyinə malik TD və TİP olan xəstələr

üzərində aparılmışdır. Bu tədqiqatların 3-də LET-da NK aktivliyinin azalması, 2-də elə fərq görülməməsi qeyd edilmişdir.

Nəticə Roussev (2008), Meng (2016) və Ledi (2018) TD və TİP-də NK aktivliyinin enməsinə qeyd etmişdilər. Daxli, 2016-da hamiləlik və canlı doğuşun artmasını müşahidə etmişdir. Kimyəvi hamiləlik tezliyi artmamışdır. Martini, 2018-də 127 xəstə üzərində retrospektiv tədqiqatda canlı doğum tezliyində yaxşılaşma qeyd etməmişdir [3].

Roussev qeyri-normal NK aktivliyi olan 50 xəstə üzərində 20%-li intralipid məhlulu təyin edərək həftəlik NK aktivliyini yoxlamışdır. 78% xəstələrdə NK hüceyrə aktivliyinin azalması ilk həftədə müşahidə olunmuşdur. 22% xəstədə isə 2 və 3 infuziyada NK hüceyrələri normal aktivliyə qayıtmışdır. 47 xəstədə suppressiv effekt 6-9 həftə, 3 xəstədə isə 4-5 həftə davam etmişdir. LET üstünlüyü aşağı qiymətin olması, digər müalicələrə nisbətən uzunmüddətli effektivlikdir. Lipid emulsiyaları NK tərəfindən ekspressiya olunan peroksisom proliferator aktivəedici reseptorları-PPARs-na liqand kimi effek göstərir, aktivliyini reduksiya edir. Bu reseptorların aktivləşməsi NK hüceyrələrinin sitotoksik aktivliyinin azalmasına səbəb olur [9].

Meng dekabr 2010-2012-ci illər arasında prospektiv randomizə tədqiqatlarında intralipidin İVİG-ə nisbətən daha ucuz və immunosuppressiv effektivliyə və daha az əlavə təsirə malik olduğunu qeyd etmişdir. Xəstələr iki qrupa bölünmüşdür. Birinci qrup 20 % intralipid 250 ml fizioloji məhlulda həll edilərək menstrual tsiklin 3-cü günü 2 saat ərzində təyin olunmuşdur. 2 həftədən bir hamiləlikdən əvvəl və hamiləliyin 12 həftəsinə kimi təyin olunmuşdur. Müsbət hamiləlik tezliyi qeyd edilmişdir. Periferik qanda NK hüceyrə miqdarı müalicədən əvvəl və sonra müqaisə olunmuşdur. İVİG qrupu ilə uğurlu hamiləlik tezliyi arasında ciddi fərq görünməmişdir [3].

Ledi randomizə kontrollu tədqiqatlarda 2012-2017-ci illərdə səbəbsiz TİP olan endometrial yüksək immun aktivasiyalı 94 xəstədə ET-dən əvvəl İntralipid təyin etmişdir. NK hüceyrə analizi aspiration Kormier pipeti ilə orta lüteal fazada endometrial biopsiya aparılmışdır. İmmunohistokimyəvi İL-15/ Fn14(Interleukin15/Fibroblast growth factor-inducible molecule) gen ekspressiyası və İL-18 / TWEAK(Interleukin-18 /Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis) kantitativ RT-PCR və uNK CD 56+ müsbət hüceyrələr tədqiq olunmuşdur. 3 biomarker birlikdə uşaqlıq immun profili qiymətləndirilmişdir. İL18/ TWEAK yerli

immunorequlyasiya edilən Th/Th2 balansını və yerli angiogenezi əks etdirir. İL-15/ Fn-14 proporsiyası uNK hüceyrələri yetişkənliyini və CD56 müsbət hüceyrələri əks etdirir. Aktivləşmiş immun profil yüksək faizdə İL-18/ TWEAK və İL15 / Fn-14 nisbəti ilə xarakterizə olunur [3,10].

Embriyon transferindən 8 gün əvvəl müddətində Intralipid 20% - 100 ml + 400 ml fizioloji məhlulda həll edilərək 90 dəq müddətində infuziya olunmuşdur. Hamiləlik baş verdikdə amenoreyanın 5 və 9-cu həftəsində təkrar təyin olunmuşdur. 94 yüksək immun cavablı xəstə arasında 60% də lokal Th-1 sitokinlər (yüksək İL-18 / TWEAK nisbəti) və 37% CD56 artıq ekspressiyası müşahidə olunmuşdur. İntralipid infuziyaya olunanlarda hər 3 biomarkerlərin azaltmaqla endometrial immun cavabın dəyişməsinə səbəb olmuşdur. İntralipid uNK hüceyrələri aktivliyini azaltmaqla iltihabonu sitokinlərin azalmasına xidmət edir.

Daxili iki randomizə kontrollu çalışmalarda Kair Universitetində 2013-fevral -2015-ci il aprelə qədər səbəbsiz sonsuzluq və NK hüceyrə aktivliyi olan EKM aparılan xəstələrdə etmişdir. 144 nəfər İntralipid qrupu və 152 nəfər kontrol qrup təyin olunmuşdur. İntralipid qrupunda 20% - 2ml intralipid + 250 ml fizioloji məhlulda həll edilmiş, embriyon transfer və inseminasiya günü təyin olunmuşdur. Hamiləlik baş verdikdə hamiləliyin ilk trimesterində 2 həftədən bir təkrarlanmışdır. Hamiləlik və canlı doğum tezliyində yaxşılaşma qeyd etmişdilər. Kimyəvi hamiləlik tezliyində ciddi fərq görülməmişdir [3].

Martini retrospektiv tədqiqatında sonsuzluq klinikasında 2012-2015-ci illər arasında 127 TD və TİP, periferi NK hüceyrə aktivliyi olan xəstələri seçmişdir. NK hüceyrə aktivliyi infuziyadan 2 həftə əvvəl və sonra həftədə bir təkrarlanmışdır. NK aktivliyi 19% dən 10%-dən aşağıya enmişdir. 90-120 dəqiqə ərzində 20% - 4 ml intralipid + 250 ml fizioloji məhlulda həll edilərək embriyon transfer və inseminasiyadan 7-10 gün əvvəl təyin olunmuşdur. Hamiləlik baş verdikdə 6 və 10-cu həftələrində təkrarlanmışdır. Konkret nəticələr əldə olunmamışdır [8].

LE müalicəsi alternativ müalicədir. İVİG ilə müqaisədə canlı doğum və İP-da, təkrari düşük, NK yüksək toksikliyiində ciddi fərq görünməmişdir. Oxşar anamnezli 200 xəstədə canlı doğum LE- da 61%, İVİG qrupunda 52% olmuşdur. Qiymət baxından üstünlüyü vardır. Təsir mexanizmi tam aydınlaşdırılmamışdır.

2014 oktyabr - 2016-cı illər iyul ayına kimi Avstraliyada aparılmış tədqiqatda TİP və TD anamnezi olan 93 qadında yeni və dondurulmuş embrion tsikllərində LE transfuziyası aparılmışdır. Kliniki hamiləlik tezliyi 40% olmuşdur. Bu göstərici 651 kontrol qrupunda 35% olmuşdur, ciddi fərq görünməmişdir. İntralipid qrupunda canlı doğum tezliyi 35,7% olmuşdur. Zəif proqnozlu qruplarda daha yaxşı nəticələr alınmışdır [9].

2021-ci ildə dərc olunan məqalədə 2676 pacient iştirak etmişdir. İmplantasiya tezliyi 2, 97, hamiləlik tezliyi 1.64, canlı doğum tezliyi 2, 36, düşük tezliyi 0,2-dir. Müsbət dinamika qeyd olunmuşdur. Bütün xəstələrə rutin tövsiyyə olunmur, effektiv müalicələrdə, immunoloji risk faktorları olduqda q/normal natural killer hüceyrələri marker kimi istifadə olunub, əhəmiyyəti dəyərləndirilə bilər. 12 tədqiqatda öyrənilmişdir ki, standart müalicə effekt vermədikdə LET NK-ya təsir edərək embrion üçün uşaqlıq daxilində reseptiv mühit yarada bilər [10].

2022-ci il oktyabrda dərc olunan məqalədə Kocaeli xəstəxanasında 116 xəstədə qısa antaqonist protokolla kontrol qrupu və 106 xəstədə v/d lipid verilərək müqaisə olunmuşdur. İntralipid embrion transferi günü, hamiləlik testi müsbət olan gün verildi, hamiləliyin 10-cu həftəsinə kimi həftədə bir dəfə davam etdirilmişdir. İmplantasiya, biokimyəvi və kliniki hamiləlik tezliyi və canlı doğum tezliyi dəyərləndirilmişdir. Bu göstəricilər statistik olaraq əhəmiyyətli (p < 0,001). Uyğun olaraq müqaisədə hamiləlik testi müsbət 51% və 22,4%, klinik hamiləlik tezliyi 41,5% və 19,8%, canlı doğum tezliyi 29,2% və 10,3%-lə olmuşdur. İmplantasiya, spontan abort, çoxdöllü hamiləlik, kimyəvi hamiləlik % arasında ciddi fərq yoxdur (p < 0,05). Nəticədə standart protokola nisbətən TİP olan xəstələrdə daha yaxşı hamiləlik nəticələri vardır. Rutin istifadə üçün daha geniş prospektiv tədqiqatlara ehtiyac vardır [11].

40-42 yaşlı qadınlarda canlı doğum tezliyi 11,3% (İnsan fertilizasiya və Embriologiya Cəmiyyəti 2020), bu yaşlarda 58-75% embrionlarda aneploidiya müşahidə olunur (Franasiak 2014) [12].

İmmunoloji pozulmalarda oral kortikosteroid təyini də mübahisəlidir. Əksər cəmiyyətlər tövsiyyə etmir. Prednizolon və başqa qlükokortikoidlərin LE təyini ilə müqaisəsi ilə əlaqədar kifayət qədər tədqiqat yoxdur. Retrospektiv tədqiqatlarda prednizolon müalicəsində 54,5 % effektivlik qeyd olunmuşdur. 29% halda immun profildə zərərli effekt qeyd olunur (Ledi 2018) [3]. Prednizolonun endometrial CD56 hüceyrələrini azaltması haqda məlumatlar vardır

(Quenby 2005). Müqaisə üçün geniş tədqiqatlara ehtiyac vardır [13].

İmmunoloji pozulmalar sonda hamiləlik hipertenziyası, preeklampsiya, dölün bətdaxili ləngiməsi (BDİL) kimi ağırlaşmalara səbəb olur (Savasi 2016). Periferik qanda limfositlər uşaqlığın immun disfunksiyası barədə məlumat verə bilər. Moffett-King və Klark (2010) bu korrelyasiyanı inkar etmişdir. Endometrial mühitə daha çox fokuslanır. TİP-da erkən endometrial analizlərdə CD4 və CD 8 hüceyrələrin müxtəlif nisbəti qeyd olunmuşdur. CD 56 və B limfositlər artmışdır (Laxapelle 1996) [1]. Müxtəlif gen ekspresiyalarının da rolu vardır (Ledi 2016) [3]. Desidualizasiya və implantasiya faktorları FOXO1, GZMB, İL-15, SCNN1A, SGH1, SLC2A1 hesablanması ilə bal verilməsi effektivdir (Volf 2003, Salker 2011, Ruan 2012, Vasquez 2018, Coulam 2020) [14].

İntralipidin NK hüceyrə funksiyasına təsiri tam aydın deyil. Yağ turşuları PPARs reseptorlarına, G-protein GPCP reseptorlara CD1 reseptorlarının differensiasiyasına təsir göstərir. İntralipid hissəcikləri NK hüceyrələrinə daxil olub immun cavabı azaldır. İntralipid retikuloendotelial sistemi stimulyasiya etməklə təhlükəli siqnalları aradan götürərək düşüklərin qarşısını alır [15].

İntralipid müalicənin başlanma vaxtı müxtəlifdir. Oosit toplanma günündən, aybaşının 3-cü günündən, ET-dən və aşılamadan 7-10 gün əvvəl və transferin 8-ci günündən. Çox müəlliflər 3-12 arası infuziya sayını tövsiyyə edirlər. Tək infuziya müddəti 30-120 dəqiqə arasında dəyişir. Hamiləliyə qədər 2 həftədən bir, hamiləlikdən sonra 2-4 həftədən bir arasında dəyişir. 12 həftəyə kimi davam edir. Rutin istifadə üçün müxtəlif populyasiyalara tətbiq edilməlidir. 60 % tədqiqatlarda Nk hüceyrə aktivliyinin azalması TD və TİP-da müsbət effekt görünmüşdür. 20 persentil NK hüceyrələrinin periferik və endometrial aktivliyi ilə əlaqədar kifayət qədər nəticə olmamışdır. LE infuziya aktivliyi 4-9 həftə arasında dəyişir (Roussev 2008) [3]. Autoimmun, sistem xəstəliklər, anatomik problemlər inkar olmalıdır. PGT-A 30 % euploid embrionların implantasiya olmamasını göstərmişdir, böyük ehtimal immunoloji faktorlarla əlaqədardır (Franasiak Skot 2017) [1,13].

Nəticə olaraq, təkrari düşüklər və təkrari implantasiya pozulmaları iltihabi və immunoloji problemlərlə əlaqədardır. Bu haqda çox az tədqiqatlar çap olunmuşdur. Lipid emulsiyası n-6 və n-3 tərkibindən asılı olaraq immun iltihabi cavabı artırır və ya azaldır. Bunun patohistoloji mexanizmlərini daha çox araşdırmağa ehtiyac vardır.

Çoxsaylı tədqiqatlar immunoloji pozğunluqlarla əlaqəli TİP və TD-lərdə LET faydalılığını kimyəvi və kliniki hamiləlik, canlı doğum tezliyi arasında müsbət korrelyasiya aşkarlamışdır. Rutin tətbiq üçün

dozalanma və təyini intervallarının optimallaşdırılması üçün əlavə tədqiqatlara ehtiyac vardır.

## SUMMARY

### Lipid emulsion therapy in recurrent miscarriages and implantation fails

*J.F. Gurbanova, I.I. Huseynova*  
Scientific-Research Institute of Obstetrics and  
Gynecology, Baku, Azerbaijan

**Keywords:** RIF-recurrent implantation fails, RM-recurrent miscarriages, IFN-interferon, LET-lipid emulsion transfusion, NK-natural killer, TNF-tumor necrosis factor, HLA-human leukocyte antigen, PIF-preimplantation factor, IVIG-intravenous immunoglobulin

Numerous studies have found a positive correlation between chemical and clinical pregnancy, live birth frequency, and the benefit of LET in RID and RM associated with immunological disorders. Further studies are needed to optimize dosing and dosing intervals for routine administration.

## РЕЗЮМЕ

### Липидно-эмульсионная терапия при привычном невынашивании беременности и нарушениях имплантации

*Д.Ф. Курбанова, И.И. Гусейнова*  
Научно-Исследовательский Институт  
Акушерства и Гинекологии Баку, Азербайджан

**Ключевые слова:** РНИ-рецидивные нарушения имплантации, ПНБ-привычные невынашивания беременности, ИФН-интерферон, переливание ЛЭ-липидной эмульсии трансфузия, НК-натуральный киллер, ФНО-фактор некроза опухоли, ЛАЧ-лейкоцитарный антиген человека, ПИФ-преимплантационный фактор, ВВИГ- внутривенный иммуноглобулин

Многочисленные исследования выявили положительную корреляцию между биохимической и клинической беременностью, частотой живорождений и преимуществом ЛЭТ при РНИ и ПНБ, связанных с иммунологическими нарушениями. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации дозирования и интервалов дозирования для рутинного применения.

## ƏDƏBİYYAT

1. Parijot Kumar, Kevin Marron and Conor Harrity. Intralipid therapy and adverse reproductive outcome: is there any evidence? in Reproduction and Fertility 28 Jul 2021.
2. Hanna Achache, Ariel Revel. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. 2006 Nov-Dec;12(6):731-46. doi: 10.1093/humupd/dml004. Epub 2006 Sep 18.
3. Paula Renata Bueno Campos Canella 1, Ricardo Barini 2, Patrícia de Oliveira Carvalho 1, Daniela Soares Razolli. Lipid emulsion therapy in women with recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure: The role of abnormal natural killer cell activity. J Cell Mol Med 2021 Mar; 25(5):2290-2296. doi: 10.1111/jcmm.16257. Epub 2021 Feb 5.
4. Dakhly DMR, Bayoumi YA, Sharkawy M, et al. Intralipid supplementation in women with recurrent spontaneous abortion and elevated levels of natural killer cells. Int J Gynaecol Obstet. 2016;135(3):324-327. 10.1016/j.ijgo.2016.06.026 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Tang AW, Alfirevic Z, Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. Hum Reprod. 2011;26(8):1971-1980. 10.1093/humrep/der164 [PubMed]

6. Abdolmohammadi-Vahid S, Danaei S, Hamdi K, Jadidi-Niaragh F, Ahmadi M & Yousefi M 2016 Novel immunotherapeutic approaches for treatment of infertility. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 84 1449–1459. (<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.062>)
7. Coulam CB. Intralipid treatment for women with reproductive failures. *Am J Reprod Immunol*. 2020:e13290. Epub ahead of print. PMID: 32567756. 10.1111/aji.13290 [PubMed]
8. Mariee N., Li T.C., Laird S.M. Expression of leukaemia inhibitory factor and interleukin 15 in endometrium of women with recurrent implantation failure after IVF; correlation with the number of endometrial natural killer cells. *Hum Reprod*. 2012;27(7):1946-1954. 10.1093/humrep/des134 [PubMed].
9. Roussev RG, Dons'koi BV, Stamatkin C, et al. Preimplantation factor inhibits circulating natural killer cell cytotoxicity and reduces CD69 expression: implications for recurrent pregnancy loss therapy. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(1):79-87. 10.1016/j.rbmo.2012.09.017 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Lédée N., Vasseur C., Petitbarat M., et al. Intralipid® may represent a new hope for patients with reproductive failures and simultaneously an over-immune endometrial activation. *J Reprod Immunol*. 2018;130:18-22. 10.1016/j.jri.2018.09.050 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Bertan Akar, Ozan Doğan, Emre Kole, Eray Çalışkan. EFFECT OF INTRAVENOUS LIPID (SMOFLIPID®) USE ALONG IN VITRO.FERTILIZATION (IVF) TREATMENT IN WOMEN WITH FAILED IVF CYCLES DESPITE GOOD QUALITY EMBRYO TRANSFER: CASE-CONTROL STUDY. Department of Obstetrics and Gynecology, Private Kocaeli Hospital, Kocaeli, Istanbul, Turkey. 3 October 2022.
12. Human Fertilisation and Embryology Authority UK Statistics for IVF and DI Treatment, Storage, and Donation 2020. <https://www.hfea.gov.uk/media/3158/fertility-treatment-2018-trends-and-figures.pdf>
13. Franasiak JM & Scott RT 2017 Contribution of immunology to implantation failure of euploid embryos. *Fertility and Sterility* 107 1279-1283. (<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.04.019>)
14. King K., Smith S., Chapman M., Sacks G. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2010;25(1):52-58. 10.1093/humrep/dep349 [PubMed].
15. Bae HJ, Lee G.Y., Seong J.M., Gwak H.S. Outcomes with perioperative fat emulsions containing omega-3 fatty acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Health Syst Pharm*. 2017; 74(12):904-918. 10.2146/ajhp151015
16. Simon A., Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(11):1227-1239. 10.1007/s10815-012-9861-4 [PMC free article] [PubMed].
17. Lipid emulsion therapy in women with recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure: The role of abnormal natural killer cell activity Paula Renata Bueno Campos Canella | Ricardo Barini | Patrícia de Oliveira Carvalho | Daniela Soares R 14 December 2020.
18. Romy Ehrlich, M. Louise Hull, Jane Walkley and Gavin Sacks. *Fertility & Reproduction* Vol. 01, No. 04, pp. 154-160 (2019). Intralipid Immunotherapy for Repeated IVF Failure.
19. Jawharah Al-Zebeidi, Mohammed Agdi, Sahar Lary, Solaiman Al-Obaid, Gamar Salim & Dania Al-Jaroudi. Effect of empiric intravenous intralipid therapy on pregnancy outcome in women with unexplained recurrent implantation failure undergoing intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer cycle: a randomized controlled trial. Pages 131-134 | Received 06 Mar 2019, Accepted 10 Jun 2019, Published online: 21 Jun 2019.
20. Беспалова О.Н., Жернакова Т.С., Сельков С.А., Чепанов С.В. Оценка эффективности внутривенной терапии жировой эмульсией Интралипид у пациенток с ранними репродуктивными потерями. *Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта* Том 71, № 5 (2022).
21. Jawharah Al-Zebeidi\*, Sahar Lary, Dania Al-Jaroudi. The Effect of Fat Emulsion Intralipid 20% in Reproductive Outcome for Patients With Multiple. Implantation Failure. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. Vol. 6, No. 2, April 2018, 144-149.