*Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine)* **Original Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2023; Vol. 47; No. 4

# The Role of Vitamin D in the Expression of Endometrial Decidualization Factors in Women with Recurrent Implantation Failure

**Zahra Kuroshli[1], Zahra Shams Mofarahe[1*], Shahrzad Zademodarres[2], Fateme Hajati[3], Hamid Nazarian[1]**

1. Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Obstetrics and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Mahdiyeh Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: July 31, 2023; Accepted: November 28, 2023

## Abstract

**Background and Aim:** One of the concerns in assisted reproduction technology is recurrent implantation failure. The receptivity of uterine endometrium is considered as the main factor of implantation failure in assisted reproductive cycles. Decidua is a tissue originating from endometrial stromal cells, which main function is the initiation and maintenance of embryo implantation. Since the role of vitamin D has been shown in the processes of implantation and pregnancy maintenance, the present study aims to determine the serum level of vitamin D and its relationship with the expression and protein levels of the decidualization factors in women with recurrent implantation failure.

**Methods:** In this historical cohort study, among 36 eligible women with recurrent implantation failure, 12 women with vitamin D deficiency (less than 20 ng/ml) as the case group and 24 women with sufficient vitamin D (more than 30 ng/ml) ml) as the control group were included in the study. In the middle of the luteal phase, the endometrial biopsy was collected and assessed in both groups. The data are reported as mean ± standard deviation. Student's Man U Witny was used to compare the studied groups. P value less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results:** The results of Mann-Whitney-U test showed that the expression of IGFBP-1 (P = 0.0016), PRL (P = 0.004) and HOXA10 (P = 0.001) genes in the sufficient vitamin D group (1 ± 0.05, 1 ± 0.05, 1 ± 0.1 respectively) were significantly higher than the vitamin D deficiency group (0.5 ± 0.1, 0.5 ± 0.1, 0.4 ± 0.1 respectively). Also, the levels of IGFBP1 (P = 0.0001), PRL (P = 0.004) and HOXA10 (P = 0.036) proteins in the sufficient vitamin D group (3.436 ± 0.05, 6.127 ± 1, 3.778 ± 1 respectively) were significantly higher than the vitamin D deficiency group (0.1196 ± 0.01, 2.185 ± 0.5, 0.4717 ± 0.01 respectively).

**Conclusion:** It seems VD deficiency may cause disturbances in gene expressions and protein levels of decidualization factors that are critical for embryo implantation.

**Keywords:** Implantation factors; Vitamin D deficiency; RIF; Decidualization; Endometrium

**Please cite this article as:** Kuroshli Z, Shams Mofarahe Z, Zademodarres S, Hajati F, Nazarian H. The Role of Vitamin D in the Expression of Endometrial Decidualization Factors in Women with Recurrent Implantation Failure. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(4):1-8.

[*]**Corresponding Author:** Zahra Shams Mofarahe; **Email:** z_shams@sbmu.ac.ir
Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-09 ]

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۷، شماره ۴، سال ۱۴۰۲ شمسی، صفحات ۱ تا ۸

# بررسی نقش ویتامین D بر میزان بیان فاکتورهای دسیدوایی شدن آندومتر در زنان مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی

**زهرا کوروشلی[۱]، زهرا شمس مفرحه[۱*]، شهرزاد زاده‌مدرس[۲]، فاطمه حاجتی[۳]، حمید نظریان[۱]**

۱- گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲- گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳- بیمارستان مهدیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۰۷

## چکیده

**سابقه و هدف:** یکی از موارد بالینی نگران‌کننده در روش‌های کمک باروری شکست مکرر لانه گزینی است. پذیرش آندومتر رحم به عنوان عامل اصلی محدودکننده میزان لانه‌گزینی در سیکل‌های کمک باروری مطرح است. دسیدوا بافتی با منشاء سلول‌های استرومای اندومتر است که عملکرد اصلی آن شروع و حفظ لانه گزینی جنین است. از آنجا که نقش ویتامین D در فرایندهای لانه گزینی و حفظ بارداری نشان داده شده است، بنابراین مطالعه حاضر برای بررسی میزان سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به شکست مکرر لانه گزینی و ارتباط بین آن و میزان بیان و سطوح پروتئینی فاکتورهای دسیدوایی شدن آندومتر در این بیماران طراحی شد.

**روش کار:** در این مطالعه هم‌گروهی تاریخی، از میان ۳۶ زن واجد شرایط و مبتلا به شکست مکرر لانه‌گزینی، تعداد ۱۲ زن با کمبود ویتامین D (کمتر از ۲۰ نانوگرم در میلی لیتر) به عنوان گروه مورد و ۲۴ زن با ویتامین D مکفی (بیش از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. در هر دو گروه بیوپسی اندومتر در اواسط مرحله لوتئال تهیه و بررسی شد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش و از آزمون من یو ویتنی برای مقایسه گروه‌های مورد مطالعه استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج آزمون من یو ویتنی نشان داد که بیان ژن‌های IGFBP-1 (P = 0.0016)، PRL (P = 0.004) و HOXA10 (P = 0.001) در گروه ویتامین D مکفی (به ترتیب ۰/۰۵ ± ۱، ۰/۰۵ ± ۱ و ۰/۱ ± ۱) به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D بود (به ترتیب ۰/۱ ± ۰/۵، ۰/۱ ± ۰/۵ و ۰/۱ ± ۰/۴). میزان پروتئین‌های IGFBP1 (P = 0.0001)، PRL (P = 0.004) و HOXA10 (P = 0.036) به صورت معناداری در گروه دارای ویتامین D مکفی (به ترتیب ۰/۰۵ ± ۳/۴۳۶، ۱ ± ۶/۱۲۷ و ۱ ± ۳/۷۷۸) بیشتر از گروه کمبود ویتامین D بود (به ترتیب ۰/۰۱ ± ۰/۱۱۹۶، ۰/۵ ± ۲/۱۸۵ و ۰/۰۱ ± ۰/۴۷۱۷).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد کمبود ویتامین D می‌تواند با اختلال در بیان ژن‌ها و پروتئین‌های فاکتورهای دسیدوایی شدن که در روند لانه گزینی بسیار حیاتی است، روند دسیدوایی شدن آندومتر را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

**واژگان کلیدی:** فاکتورهای لانه‌گزینی؛ ویتامین D؛ شکست مکرر لانه گزینی؛ دسیدوایی شدن؛ آندومتر

**به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:**

Kuroshli Z, Shams Mofarahe Z, Zademodarres S, Hajati F, Nazarian H. The Role of Vitamin D in the Expression of Endometrial Decidualization Factors in Women with Recurrent Implantation Failure. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(4):1-8.

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** زهرا شمس مفرحه؛ **آدرس پست الکترونیکی:** z_shams@sbmu.ac.ir
گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-09 ]

## مقدمه

با وجود پیشرفت‌های زیادی که در زمینه درمان ناباروری به وقوع پیوسته، هنوز هم میزان لانه گزینی پس از انتقال جنین رشد چشمگیری نداشته است. به طوری‌که ۸۱ درصد جنین‌های حاصل از تکنیک‌های کمک باروری پس از انتقال، لانه گزینی پیدا نمی‌کنند. بنابراین امروزه مشکل بالینی نگران کننده‌ای به نام شکست مکرر لانه‌گزینی یا RIF (Recurrent Implantation Failure) مطرح است. اصطلاح RIF به بیمارانی اطلاق می‌شود که با وجود انتقال جنین با کیفیت مطلوب در سه دوره انتقال جنین متوالی باردار نشده و با شکست مکرر لانه گزینی روبه‌رو شده‌اند. یکی از علل مطرح در این بیماران اختلال در لانه گزینی جنین است (۱).

تاکنون مشخص شده است که لانه‌گزینی رویان انسان در دیواره آندومتر رحم شش یا هفت روز بعد از لقاح انجام می‌گیرد. لانه‌گزینی موفق نیازمند «اندومتر پذیرنده» است که باید توسط استروژن و پروژسترون به‌طور مناسبی آماده شود. افزایش سطح استروژن سبب بازسازی اندومتر شده و پروژسترون سبب ایجاد تغییرهای دسیدوایی در آندومتر رحم و القای لانه‌گزینی می‌شود. دسیدوایی‌شدن نشان‌دهنده تحولی است که در استرومای اندومتر برای پذیرش جنین و تطابق با بارداری انجام می‌گیرد (۴-۲). پروژسترون با اتصال به گیرنده‌های خود روی سلول‌های استرومای اندومتر منجر به بیان فاکتورهای HAND2، IHH، COUP-TFII، BMP2، HOXA10 و LEFTY-2 می‌شود، که علاوه بر نقش مهم در دسیدوایی شدن سلول‌های استروما، به صورت پاراکراین روی سلول‌های اپی‌تلیال، برای پذیرش اندومتر، تأثیر می‌گذارند (۵، ۶). بیان ژن HOXA10 در رحم انسان در اواسط مرحله لوتئال به‌دنبال افزایش سطح پروژسترون، به میزان قابل توجهی افزایش یافته و در فرآیند دسیدوایی شدن و افزایش لانه‌گزینی دخالت می‌کند (۷). محصولات اصلی سلول‌های استرومای دسیدوا شامل پرولاکتین (PRL) و IGFBP-1 (Insulin- like Growth Factor Binding Protein-1) هستند که به عنوان نشانگرهای دسیدوایی‌شدن درنظر گرفته می‌شوند (۵).

از طرفی امروزه مشخص شده است که فرم فعال ویتامین D نقش مؤثری در روند باروری دارد. به طوری‌که گیرنده ویتامین D و همچنین آنزیم ایجادکننده فرم فعال آن (CYP27B1) در بافت‌های تولید مثلی از جمله آندومتر شناسایی شده است. فرم فعال ویتامین D با مکانیسم‌های مختلف از جمله تمایز سلول‌های استرومایی به سلول‌های دسیدوایی و همچنین تعدیل فاکتورهای ایمنی سبب افزایش لانه گزینی جنین در آندومتر رحم می‌شود. مطالعه‌های مختلف همچنین نشان داده‌اند تجویز این ویتامین می‌تواند با تأثیر روی اندومتر و بهبود تعامل متقابل بین جنین و اندومتر سبب افزایش نتایج بارداری در بیماران نابارور که تحت درمان تکنیک‌های کمک باروری قرار می‌گیرند، شوند (۹، ۱۰). بنابراین با توجه به مطالعه‌های انجام شده در نقش ویتامین D و اهمیت آن در دسیدوایی‌شدن و لانه‌گزینی رحم و همچنین با توجه به اختلال در لانه‌گزینی که در بیماران نابارور مبتلا به RIF مطرح است، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین سطح ویتامین D سرم و میزان بیان نشانگرهای دسیدوایی‌شدن شامل PRL وIGFBP-1 و HOXA10 در اندومتر بیماران نابارور مبتلا به RIF مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری بیمارستان مهدیه در سال ۱۴۰۰ انجام شد.

## روش کار

### اخذ نمونه اندومتر

در این مطالعه هم‌گروهی از میان ۳۶ بیمارRIF واجد شرایط، تعداد ۱۲ زن با کمبود ویتامین D (کمتر از۲۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) به عنوان گروه مورد و ۲۴ زن با ویتامین D مکفی (بیش از۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. بیماران RIF از بین زنان نابارور مراجعه‌کننده به مرکز درمان ناباروری بیمارستان مهدیه که سابقه سه بار شکست در لانه‌گزینی جنین بعد از IVF و یا ICSI به دنبال انتقال جنین‌های با کیفیت A را داشتند، انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه برای بیماران RIF عبارت بودند از قاعدگی منظم (۳۵-۲۵ روزه)، عدم استفاده از روش‌های ضد بارداری هورمونی، IUD و عدم مصرف مکمل ویتامینD به مدت سه ماه قبل از زمان اخذ بیوپسی اندومتر، سن زیر ۴۰ سال.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-09 ]

بیماران با علل مشخص RIF از جمله بیماری فعال خودایمن، اختلال هورمونی، بیماران دارای ترومبوفیلی، مشکلات آناتومیکال رحمی مثل میوم، فیبروم، پولیپ، چسبندگی داخل رحمی، اختلال‌های مادرزادی رحمی، اندومتریوز، هیدروسالپنکس، سابقه سقط، حاملگی خارج رحمی، ناباروی با فاکتورهای مردانه و مصرف ویتامین D در سه ماه گذشته از مطالعه خارج شدند.

زمانبندی چرخه قاعدگی در زمان دریافت نمونه با کمک سونوگرافی و طبق محاسبه چرخه‌های قاعدگی منظم تعیین شد، به گونه‌ای که در تمامی بیماران نمونه آندومتر در میانه فاز ترشحی (روز ۲۰ یا ۲۱ سیکل قاعدگی) دریافت شد.

پس از دریافت رضایتنامه آگاهانه کتبی از بیماران، نمونه‌گیری از لایه عملکردی آندومتر و با استفاده از کورت نواک (Novak's)، از چند نقطه و توسط متخصصین نازایی انجام شد.

**ارزیابی بیان ژن به روش qRT-PCR**

پس از طراحی پرایمر (جدول ۱)، سنجش بیان PRL و IGFBP-1 به عنوان نشانگرهای دسیدوایی‌شدن و HOXA10 به عنوان ژن هدف پروژسترون با روش qRT-PCR انجام شد.

**جدول ۱- توالی پرایمرهای مورداستفاده در qRT-PCR برای ارزیابی بیان ژن‌های مورد مطالعه**

| Primer | Primer sequence (5′ –3′) |
|---|---|
| **HOXA10-F** | CACACCACAATTCTCCCTATCT |
| **HOXA10-R** | CCAAACAATGTCTCCCTTCTCT |
| **IGFBP-F** | GGAGATAACTGAGGAGGAG |
| **IGFBP-R** | TGATGTTGGTGACATGGAGAG |
| **PRL-F** | TGCAGATGGCTGATGAAGAGT |
| **PRL-R** | GAAATAGATGAAATGGATGTGG |
| **H-GAP-F** | CGCCAGCCGAGCCACATC |
| **H-GAP-R** | CGCCCAATACGACCAAATCCG |

**ایمونوهیستوشیمی**

اندازه‌گیری پروتئین‌های PRL و IGFBP-1 و HOXA10 با روش ایمنوهیستوشیمی انجام شد و به‌دنبال آن عکس‌برداری از نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری LABOMED انجام شد. درصد سلول‌های مثبت (به رنگ قهوه‌ای که دارای پروتئین مورد نظر بودند) محاسبه شد.

**تجزیه و تحلیل آماری**

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند. از آزمون من یو ویتنی برای مقایسه گروه‌های مورد مطالعه استفاده گردید. P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنادار آماری درنظر گرفته شد.

## یافته‌ها

مشخصات ۳۶ بیمار در دو گروه با کمبود ویتامین D (گروه مورد) و ویتامین D مکفی (گروه شاهد) در جدول ۱ ارائه شده است.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-09 ]

**جدول ۲- خصوصیات افراد مورد بررسی بر حسب گروه‌های مورد مطالعه**

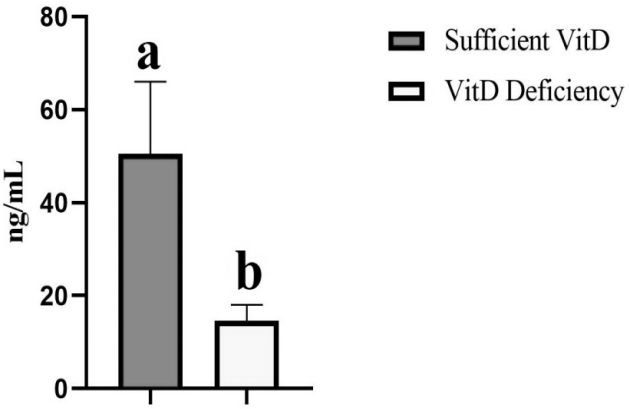
| مشخصات | گروه ویتامین D مکفی mean ± SD | گروه کمبود ویتامین D mean ± SD | P-value |
|---|---|---|---|
| تعداد نمونه | ۲۴ | ۱۲ | |
| سن | ۳/۸ ± ۳۴ | ۴/۷ ± ۳۴ | ۰/۹ |
| BMI | ۳/۲ ± ۲۵/۳ | ۲/۳ ± ۲۵/۴ | ۰/۹ |
| (pmol/l) AMH | ۴۰/۳ ± ۲۵/۳ | ۴۸/۶ ± ۲۹/۶ | ۰/۷ |
| استرادیول روز ۳ (pg/mL) | ۱۸/۵ ± ۴۶/۰ | ۱۷/۵ ± ۴۶ | ۰/۹ |
| FSH روز ۳ (IU/l) | ۱۴/۶ ± ۵/۵ | ۱/۸ ± ۵/۶ | ۰/۹ |
| VD (ng/ml) | ۵۰/۵ ± ۱۵/۵ | ۱۴/۶ ± ۵/۵ | ۰/۰۰۲ |

**برای مقایسه دو گروه از آزمون Mann- Whitney U و سطح اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد.**

**BMI: Body Mass Index; AMH: Anti Mùllerian Hormone; FSH: Follicle Stimulating Hormone; VD: Vitamin D**

### ارزیابی سطح سرمی ویتامین D در بیماران RIF

پس از گزینش بیماران RIF از لحاظ معیارهای ورود و خروج از مطالعه، سطح سرمی ویتامین D در آنها اندازه‌گیری شد و بر اساس آن نتایج زیر به دست آمد (نمودار ۱).

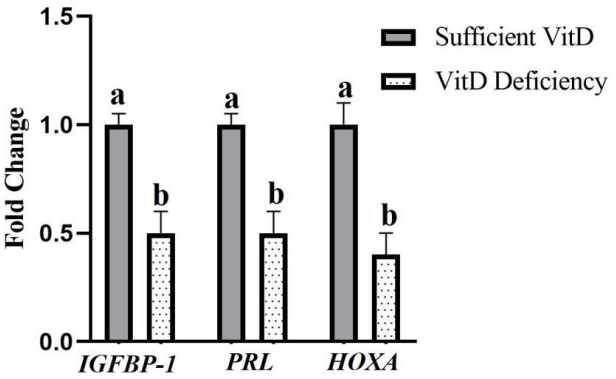



**نمودار ۱- میزان سرمی ویتامین D در بیماران RIF مورد مطالعه. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند. مقایسه بین دو گروه با آزمون Mann- Whitney U انجام شد. حروف انگلیسی متفاوت a و b نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه‌ها است (P = 0.002). تعداد بیماران در گروه کمبود ویتامین ۱۲ نفر و در گروه دارای ویتامین کافی، ۲۴ نفر بود.**

### نتایج حاصل از بیان ژن های مورد مطالعه:

سطوح بیان ژنی در گروه‌ها در نمودار ۲ نشان داده شده است. نتایج نشان داد که بیان ژن IGFBP-1 در گروه ویتامین D مکفی ۰/۰۵ ± ۱ و در گروه کمبود ویتامین D به میزان ۰/۱ ± ۰/۵ گزارش شد. مقایسه‌های حاصل از تحلیل‌های آماری با آزمون Mann- Whitney U وجود اختلاف معنی‌دار آماری را در بین دو گروه نشان داد به طوری که این میزان در گروه ویتامین D مکفی به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D بود (P = 0.0016). همچنین میزان بیان ژن PRL بین دو گروه ویتامین D مکفی و کمبود ویتامین D به ترتیب ۰/۰۵ ± ۱و ۰/۱ ± ۰/۵ بود که که از نظر آماری این میزان در گروه ویتامین D مکفی به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D بود (P = 0.004). بیان ژن HOXA10 در گروه ویتامین D مکفی ۰/۱ ± ۱ و در گروه کمبود ویتامین D ۰/۱ ± ۰/۴ بود که از نظر آماری این میزان در گروه ویتامین D مکفی به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان درگروه کمبود ویتامین D بود. (P = 0.001).

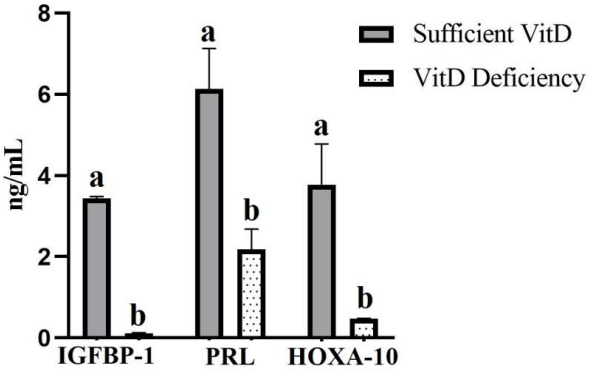
[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-09 ]




**نمودار ۲- مقایسه بیان ژن‌های IGFBP1، PRL و HOXA-10 در روش qRT- PCR با استفاده از آزمون Mann- Whitney U. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند. در هر ژن، حروف انگلیسی متفاوت نشان‌دهنده اختلاف معنادار آماری هستند (P < 0.05). تعداد بیمار در گروه‌های کمبود ویتامین و دارای ویتامین کافی به ترتیب ۱۲ و ۲۴ نفر است.**

**نتایج حاصل از میزان پروتئین‌های مورد مطالعه:**

نتایج حاصل از مقایسه تولید پروتئین در گروه‌ها، از طریق تحلیل‌های آماری با آزمون Mann- Whitney U در نمودار ۳ نشان داده شده است. میزان پروتئین IGFBP1 بین دو گروه ویتامین D مکفی و کمبود ویتامین D به ترتیب ۰/۰۵ ± ۳/۴۳۶ و ۰/۰۱± ۰/۱۱۹۶ بود. مقایسه‌های حاصل از تحلیل‌های آماری با آزمون Mann- Whitney U وجود اختلاف معنادار آماری را در بین دو گروه نشان داد به طوری که این میزان در گروه ویتامین D مکفی به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D بود (P = 0.0001). میزان پروتئین PRL درگروه ویتامین D مکفی ۱ ± ۶/۱۲۷ و در گروه کمبود ویتامین D ۰/۵ ± ۲/۱۸۵ بود که از نظر آماری این میزان در گروه ویتامین D مکفی به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D به صورت معناداری بالاتر بود (P = 0.004). میزان پروتئین HOXA10 نیز در گروه ویتامین مکفی ۱ ± ۳/۷۷۸ و در گروه کمبود ویتامین D ۰/۰۱ ± ۰/۴۷۱۷ بود که از نظر آماری این میزان در گروه ویتامین D مکفی به صورت معناداری بالاتر از سطح بیان در گروه کمبود ویتامین D بود (P = 0.036).




**نمودار ۳- میزان تولید پروتئین IGFBP1، PRL و HOXA-10. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند. مقایسه بین دو گروه با آزمون Mann- Whitney U انجام شد. در هر پروتئین حروف انگلیسی متفاوت نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه‌ها است (P < 0.05). تعداد بیماران در گروه کمبود ویتامین ۱۲ نفر و در گروه دارای ویتامین کافی، ۲۴ نفر بود.**

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیان ژن‌های دخیل در دسیدوایی شدن و لانه گزینی از جمله IGFBP1، PRL در بیماران با ویتامین D مکفی به‌طور معنی‌داری نسبت به بیماران با کمبود ویتامین D بیشتر است.

ویتامین D مشابه سایر هورمون‌های استروئیدی به گیرنده خود در داخل سلول هدف متصل شده و از این طریق بیان طیف وسیعی از ژن‌ها را در هسته سلول تحت تاثیر قرار می‌دهد. امروزه مطالعه‌ها نشان داده‌اند که کمبود ویتامین D ممکن است تأثیر منفی بر نتیجه ART داشته باشد. مکانیسم احتمالی ممکن است به شرح زیر باشد: اولاً، گزارش شده که ویتامین D ممکن است بر رشد فولیکول و جنین تأثیر بگذارد. موش‌هایی که ژن‌های رسپتور ویتامین D (VDR) در آنها حذف شده‌اند،

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-09 ]

اختلال در فولیکولوژنز و تکوین رحم را نشان دادند. همچنین در مطالعه‌ای گزارش شد که ویتامین D تأثیر مفیدی بر استروئیدزایی تخمدان داشته و بیان IGFBP-1 را در تخمدان القا می‌کند و همچنین منجر به تولید استرادیول، استرون و پروژسترون شود. ثانیاً، مشخص شد که گیرنده ویتامین D در اندومتر موش‌ها بیان می‌شود، در حالی که موش‌های ماده جهش‌یافته در ژن گیرنده ویتامین D دارای رحم تکوین نیافته و نابارور هستند (۱۱). یک مطالعه نشان داد که تجویز ۱/۲۵(OH) 2D3 می‌تواند بیان mRNA و پروتئین HOXA10 را در سلول‌های استرومای اندومتر تنظیم کند (۱۲).

در ارزیابی میزان پروتئین IGFBP-1, PRL نیز اختلاف معناداری بین گروه مورد (کمبود ویتامین D) و شاهد (ویتامین D مکفی) مشاهده شد و میزان این فاکتورهای دخیل در لانه گزینی در گروه ویتامین D مکفی به طور معناداری بیشتر گزارش شد. محصول اصلی سلول‌های استرومایی دسیدوا شامل PRL و IGFBP1 است که به عنوان نشان‌گر دسیدوایی‌شدن در نظر می‌گیرند. PRL و IGFBP-1 در اواسط مرحله ترشحی از سلول‌های اندومتر دسیدوایی شده ترشح می‌شوند. میزان ترشح این پروتئین‌ها با حجم بافت دسیدوا در ارتباط است (۵). دسیدوایی‌شدن در پاسخ به ترشح هورمون‌های استروئیدی تخمدان پروژسترون و استروژن رخ می‌دهد. پروژسترون با اتصال به گیرنده‌اش سلول هدف را تحت تاثیر قرار می‌دهد. توالی نوکلوتیدی که محل اتصال پروژسترون و گیرنده آن روی DNA است در محل پروموتر نشان‌گرهای دسیدوای شدن (PRL و IGFBP-1) شناسایی شده است. در ارزیابی میزان پرولاکتین ترشحی در محیط کشت، نقش مؤثر ویتامین D بر میزان دسیدوایی شدن سلول‌های استرومایی اندومتر گزارش شده‌است (۹).

در بررسی بیان ژن و میزان پروتئین HOXA10 در بیماران RIF مورد مطالعه مشخص شد که میزان بیان این ژن در گروه ویتامین D مکفی به‌طور معناداری نسبت به گروه کمبود ویتامین D بیشتر بود. همچنین در بررسی پروتئین HOXA10 تفاوت چشمگیری در میزان این پروتئین در بین گروه‌های مورد مطالعه دیده شد. ویتامین D از طریق اتصال VDR به یک توالی پاسخ‌دهنده به ویتامین D(VDRE) در ناحیه ۵' ژن HOXA10، رونویسی HOXA10 را القا می‌کند. فعال‌سازی مستقیم رونویسی HOXA10 توسط ویتامین D سبب تمایز بافت‌های متنوع از جمله تمایز سلول‌های اندومتر به سلول‌های دسیدوایی می‌شود (۱۳).

مطالعه Rudick و همکاران روی بیماران IVF قفقازی نشان داد که میزان لانه گزینی در زنان دارای ویتامین D مکفی ۱۶درصد بیشتر از زنان با کمبود ویتامین D بود. نتایج این مطالعه نیز با یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر قابل توجیه است و احتمالاً ناشی از تفاوت در دسیدوایی‌شدن آندومتر دربین زنان با مقادیر مکفی و کمبود ویتامین D باشد (۱۴).

## نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که ویتامین D در بیان ژن و پروتئین فاکتورهای دسیدوایی‌شدن آندومتر از جمله IGFBP-1، PRL و نیز HOXA10 نقش دارد و بنابراین احتمالاً می‌تواند در فرایند لانه‌گزینی جنین و دسیدوایی شدن سلول‌های استرومایی اندومتر نقش کلیدی ایفا کند.

## تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان‌نامه خانم زهرا کوروشلی برای دریافت درجه دکترای تخصصی در رشته بیولوژی تولید مثل دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بود.

## ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بررسی و با کد اخلاق IR.SBMU.MSP.REC.1400.330 ثبت شده است.

## تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-09 ]

# References


1. C. Coughlan et al., “Recurrent implantation failure: Definition and management,” Reprod. Biomed. Online, vol. 28, no. 1, pp. 14–38, 2014, doi: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011.

2. S. Zhang et al., “implantation,” vol. 34, no. 5, pp. 939–980, 2014, doi: 10.1016/j.mam.2012.12.011.Physiological.

3. K. Diedrich, B. C. J. M. Fauser, P. Devroey, and G. Griesinger, “The role of the endometrium and embryo in human implantation,” Hum. Reprod. Update, vol. 13, no. 4, pp. 365–377, 2007, doi: 10.1093/humupd/dmm011.

4. M. Patil, “Understanding implantation window, a crucial phenomenon: Retraction,” J. Hum. Reprod. Sci., vol. 8, no. 3, p. 187, 2015, doi: 10.4103/0974-1208.165155.

5. H. Okada, T. Tsuzuki, and H. Murata, “Decidualization of the human endometrium,” Reprod. Med. Biol., vol. 17, no. 3, pp. 220–227, 2018, doi: 10.1002/rmb2.12088.

6. M. Yoshie, K. Kusama, and K. Tamura, “Molecular mechanisms of human endometrial decidualization activated by cyclic adenosine monophosphate signaling pathways,” J. Mamm. Ova Res., vol. 32, no. 3, pp. 95–102, 2015, doi: 10.1274/jmor.32.95.

7. Y. Xu et al., “Hoxa10 co-factor meis1 is required for the decidualization in human endometrial stromal cell,” J. Mol. Endocrinol., vol. 64, no. 4, pp. 249–258, 2020, doi: 10.1530/JME-19-0100.

8. L. Sayegh, G. E. H. Fuleihan, and A. H. Nassar, “Vitamin D in endometriosis: A causative or confounding factor?,” Metabolism., vol. 63, no. 1, pp. 32–41, 2014, doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.012.

9. H. Hosseinirad et al., “Evaluation of Expression and Phosphorylation of Progesterone Receptor in Endometrial Stromal Cells of Patients with Recurrent Implantation Failure Compared to Healthy Fertile Women,” Reprod. Sci., vol. 28, no. 5, pp. 1457–1465, 2021, doi: 10.1007/s43032-020-00428-8.

10. M. M. Pacis, C. N. Fortin, S. M. Zarek, S. L. Mumford, and J. H. Segars, “Vitamin D and assisted reproduction: should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? A systematic review,” J. Assist. Reprod. Genet., vol. 32, no. 3, pp. 323–335, 2015, doi: 10.1007/s10815-014-0407-9.

11. J. Zhao, X. Huang, B. Xu, Y. Yan, Q. Zhang, and Y. Li, “Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis,” Reprod. Biol. Endocrinol., vol. 16, no. 1, pp. 1–7, 2018, doi: 10.1186/s12958-018-0324-3.

12. E. Lerchbaum and B. Obermayer-Pietsch, “Mechanisms in endocrinology - Vitamin D and fertility: A systematic review,” Eur. J. Endocrinol., vol. 166, no. 5, pp. 765–778, 2012, doi: 10.1530/EJE-11-0984.

13. H. Du, G. S. Daftary, S. I. Lalwani, and H. S. Taylor, “Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells,” Mol. Endocrinol., vol. 19, no. 9, pp. 2222–2233, 2005, doi: 10.1210/me.2004-0336.

14. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K. Character-izing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. Hum Reprod 2012;27:3321–7


[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-09 ]