

Эмэгтэйчүүдийн нөхөн үржихүйг хадгалах шинэ боломж ба ирээдүйн чиг хандлага

(Тойм өгүүлэл)

Ч.Батсүрэн¹, А.Тунгалагсүвд²

¹АШУҮИС, Эрдмийн сургууль

²АШУҮИС-ийн ЭБЭСТ

Цахим шуудан: batsuren.ch@mnu.edu.mn, Утас: 94044253

Түлхүүр үг:

Нөхөн сэргээх
анагаах ухаан
ПРП
Үүдэл эс
Өндгөвч
Эдшилжүүлэн
суулгах

Товч утга: Нөхөн сэргээх анагаах ухаан гэдэг нь эдийн инженерчлэл, молекул биологийн хөгжилд үндэслэсэн анагаах ухааны шинэ салбар юм. Анх 1992 онд “Нөхөн сэргээх анагаах ухаан” гэдэг эмчилгээний аргыг Leland Kaiser нар тодорхойлсон байдаг. Kaiser нарын илтгэлээр «Regenerative Medicine» гэдэг нь «архаг өвчин, эрхтэн тогтолцооны дутмагшлыг эмчлэх анагаах ухааны шинэ салбар» гэж тодорхойлсон. Нөхөн сэргээх анагаах ухааны зорилго нь өвчин эмгэгт өртсөн, хөгширсөн эд, эсийн үйл ажиллагааг хэвийн болгох, засах, нөхөн сэргээх юм. Нөхөн сэргээх анагаах ухааны эмчилгээний аргуудад ялтас баялаг сийвэнгээс эхлээд үүдэл эс, эдийн эмчилгээний аргуудыг дурьдаж болно. Эмэгтэйчүүдийн амьдралын хугацаанд генетикийн болон аутоиммун эмгэг, хавдар, хавдрын эмчилгээний дараах нөхөн үржихүйн чадвар алдагдал, өндгөвч эрт цуцасны улмаас эрт цэвэршилт, мөн гэр бүл төлөвлөлт хойшилж байгаатай холбоотой хожуу жирэмслэлт, төрөлтийн асуудлыг шийдвэрлэх шаардлага эх барих эмэгтэйчүүдийн салбарт тулгарч байна. Энэхүү тоймын хүрээнд бид нөхөн сэргээх анагаах ухааныг эмэгтэйн нөхөн үржихүйг хадгалах, сайжруулах, үргүйдэл, эрт цэвэршилтийн эмчилгээний практикт ашиглаж болох талаар өгүүлнэ. Та бүхэн нөхөн сэргээх анагаах ухааны суурь ойлголтууд болон тэдгээрийн эмэгтэйчүүдийн практикт ямар их нөөц боломжийг эмч, эмэгтэйчүүдэд нээж байгааг ойлгоно гэж найдаж байна.

Үндэслэл: Сүүлийн жилүүдэд олон шалтгааны улмаас эмэгтэйчүүдэд үр тогтолтыг хадгалах хэрэгцээ шаардлага гарч байна. Тухайлбал эмэгтэйчүүд өндгөн эсийн нөөц буурсан (>37-38) насанд өөрийн генетикийн эх болох хүсэлтэй эмэгтэйчүүдийн тоо нэмэгдэх хандлагатай байна. Гэтэл орчин цагийн анагаах ухааны өндгөвчний нөөц өндгөн эсийг эмээр хадгалах аргын хувьд хүчин мөхөсдөж байна. Нөгөө талаас Анагаах ухааны давшингуй хөгжилтэй хамт хавдрын эрт илрүүлэлт, эмчилгээ жил ирэх тутам сайжирч, эмэгтэйн амьдрах хугацаа уртасч байна¹. Гэвч хавдрын эмчилгээний дараах эмэгтэйчүүдийн өндгөвч гэмтэх, үргүйдэл, дааврын дутмагшил, эрт цэвэрших зэрэг үйл ажиллагаа сэргэшгүйгээр өөрчлөгдөх хүндрэл үүсч болдог. Монгол улсад хавдрын өвчлөл ихсэх хандлагатай байгаа ба 2016 оны байдлаар, нийт өвчлөл

хүйс харгалзахгүй 20203 байгаагаас, хавдрын шинэ өвчлөл эмэгтэйчүүдэд 2854 тохиолдол бүртгэгдсэн байна². Ялангуяа 20-39 насны эмэгтэйчүүдийн дунд хавдрын тохиолдол дэлхийн хэмжээнд жилд 1.000.000 шинэ тохиолдол бүртгэгдэж байгаагаас хөх ба умайн хүзүүний хавдрын тохиолдол тэргүүлэх байрыг эзлэж байна³. Бид 0-30 насны хүүхэд, залуучуудын дунд хавдрын өвчлөлийн талаар статистик үнэлгээ хийж үзэхэд сүүлийн 5 жилд нийт 1042 хавдрын өвчлөл бүртгэгдсэн байлаа. Үүний 51.72% нь эмэгтэй хүйсэнд тохиолдсон байна⁴. Хүүхэд, залуучуудын хорт хавдрын эдгэрэлтийн хувь нэмэгдэхийн хамт нөхөн үржихүйн асуудлыг шийдвэрлэх нь цаашдын амьдралын чанар, эмэгтэйн сэтгэлзүйд маш чухал байдаг.

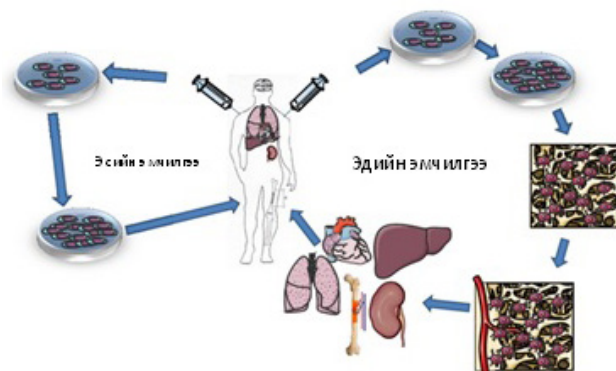
Нөгөө талаас хавдар төдийгүй, ревматоид артрит, системийн улаан чоно яр, удамшлын шалтгаант

өндгөвчийн үйл ажиллагаа эрт цуцах хам шинж, Тернерийн хам шинж зэрэг олон өвчний үед өндгөвчийн үйл ажиллагаа сэргэшгүй гэмтэснээс үүдэлтэй үргүйдэл, эрт цэвэршилтийн асуудал эмэгтэйчүүд судлалын практикт бас л шийдвэр хүлээсэн асуудал болж байна.

Нөхөн сэргээх анагаах ухааны эмчилгээний аргууд:

Хүн ба амьтны эс, эд, эрхтэнийг засварлах, үйл ажиллагааг сэргээх зорилготой анагаах ухааны салбар нь нөхөн сэргээх анагаах ухаан буюу regenerative medicine юм.

Нөхөн сэргээх анагаах ухааны зарим эмчилгээний аргуудад өвчилсөн болон ерөнхий цусны эргэлтэд үүдэл эсийг тарих, биологийн идэвхитэй молекулыг хэрэглэж, нөхөн сэргээлтийг хурдасгах, иммуномодуляци эмчилгээ, ин витро ургуулсан эд, эрхтэнийг шилжүүлэн суулгах зэрэг орно (Зураг 1).

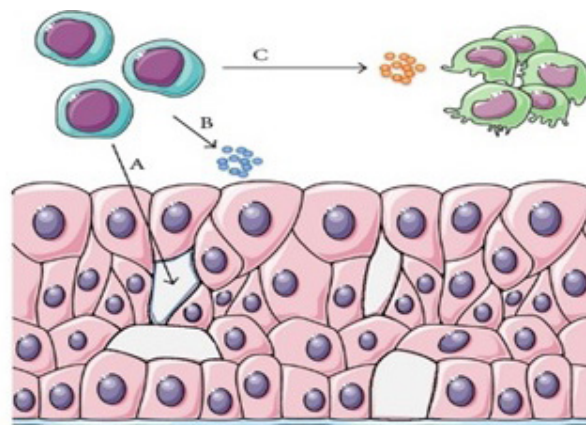


Зураг 1. Нөхөн сэргээх анагаах ухаан.

Хүний биемахбодын өвчин эмгэгтэй хэсэгт эс, эдийн эмчилгээ хийх замаар эмчилгээ хийх.

Анх 1992 онд “Нөхөн сэргээх анагаах ухаан” гэдэг эмчилгээний аргыг Leland Kaiser нар анх тодорхойлсон байдаг. Kaiser нарын илтгэлээр «Regenerative Medicine» гэдэг нь «Архаг өвчин, эрхтэн тогтолцооны дутмагшлыг эмчлэх анагаах ухааны шинэ салбар» гэж тодорхойлсон⁵. Анагаах ухааны бүхий л салбарт ашиглагддаг нөхөн сэргээх анагаах ухааны эмчилгээний аргын нэг нь ялтас баялаг сийвэн буюу platelet rich plasma бөгөөд олон тооны өсөлтийн хүчин зүйлсийг агуулдаг⁶.

1999 онд William A. Haseltine нар үүдэл эс гэсэн нэршлийг дэлгэрүүлсэн байдаг. Haseltine хүний үр хөврөлийн эс ба үр хөврөлийн үүдэл эсийг Geron Corporation ба Wisconsin-Madison-ий их сургууль, Johns Hopkins -ийн анагаах ухааны сургуультай хамтран тодорхойлсон⁵. Тэрээр эдгээр эсийг бүх төрлийн эс рүү ялгаран хөгжих боломжтой бөгөөд, нөхөн сэргээх анагаах ухааны эмчилгээний арга болох боломжтой гэжээ⁷ (Зураг 2).



Зураг 2. Үүдэл эсийн эмчилгээний зарчим.

А. Үүдэл эс нь өөрөө гэмтсэн эсийн оронд ялгаран хөгжиж эмчилэх.

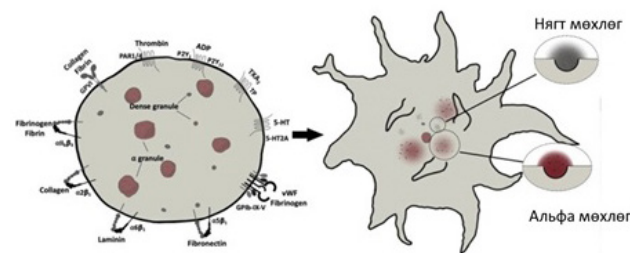
В. Эдийн нөхөн сэргээлтийг уусдаг хүчин зүйлсийг ялгаруулах замаар нөхцөлдүүлэх.

С. Үрэвслийн болон дархлааны эмгэгийг модуляц хийх.

2008 онд Hospital Clínic de Barcelona-ийн эмнэлгийн Профессор Paolo Macchiarini ба түүний баг, Барселонийн их сургуульд гаргаж авсан цагаан мөгөөрсөн хоолойн эдийг анх удаа хүнд суулгасан⁸. Насанд хүрсэн хүний ясны чөмөгний үүдэл эсийг ялгаж авч, мөгөөрс ба хондрцитын чиглэл рүү ялгаран хөгжүүлж, хүнд суулгасан анхны туршил байсан юм. Суулгаснаас хойш 1 сарын дараа хэсэг газарт цус гарсан ба энэ нь судасны эсүүд амжилттай ургаж, төлжснийг нотлох үзүүлэлт болж байжээ^{5,9}. Түүнээс хойш, олон улсад лабораторийн нөхцөлд гаргаж авсан эс, эд, эрхтэнийг өөрт ба реципентэд шилжүүлэн суулгах эмчилгээ амжилттай хэрэгжиж байна.

Өндгөвчний ПРП эмчилгээ: Ялтас баялаг сийвэн буюу Platelet rich plasma (ПРП) нь олон тооны өсөлтийн хүчин зүйлс, цитокиныг агуулсан байдаг тул эс, эдийг нөхөн сэргээх үйлдэлтэй. Ялтасын доторх альфа мөхлөг дотор олон тооны өсөлтийн хүчин зүйлс болон цитокинүүд байдаг ба эдгэрэлт удаашралтай эдийн нөхөн сэргээлтийн сайжруулдаг.

Примордиал фолликулууд нь завсрын эдийн цусан хангамжаар тэтгэгддэг ба боловсрох үедээ тека эсийн завсрын судасны сүлжээгээр тэжээгддэг. Идэвхижсэн ялтсын дотор альфа ба нягт мөхлөгүүд (Хүснэгт 1) байх ба аль аль нь судасны гэмтлийг засахад шаардлагатай хүчин зүйлсийг агуулдаг (Зураг 3)¹⁰.



Зураг 3. Ялтас эсийн идэвхижилтээс ялгарах мөхлөгүүд

Ялтас эсээс маш олон тооны гликопротеин, интегрин, G-уургийн рецептороор дамжсан маш олон тооны уусдаг, матрикс уургууд, молекулыг эсийн доторх сигналийн явагдснаас ялгаруулдаг. Энэхүү эсийн доторх сигналингийн зам нь цитоплазмын кальцийн хэмжээг нэмэгдүүлж, ялтасын араг ясны өөрчлөлтийг эхлүүлснээр олон тооны эвэртэй ялтас эс болж хувирдаг. Энэ явцад ялтасын төв хэсэг рүү мөхлөгүүд шилжин байрших ба цаашид эсийн гадна тал руу гадагшилдаг.

Альфа мөглөгт агуулагдах VEGF буюу судасжилтыг дэмжих хүчин зүйлийн нөлөөгөөр өндгөвч доторх судасжилт үүсэлт хурдасдаг¹¹. Шар бие үүсэхэд VEGF -ийн экспресслэлт үргэлжлэн хадгалагддагаас энэхүү процессыг батлаж болно¹²⁻¹⁵. Ялтас эсээс ялгардаг бас нэг гол хүчин зүйл бол PDGF буюу ялтасын гаралтай өсөлтийн хүчин зүйл юм. Pascual, N нар хархны өндгөвчинд PDGF-ийн эсрэг биеийг тарьж шинжлэхэд судасны үүсэлт ба фолликулын боловсролтын зохицуулга алдагдаж, фолликулын боловсролт буурч, фолликулын атрези болж байжээ.

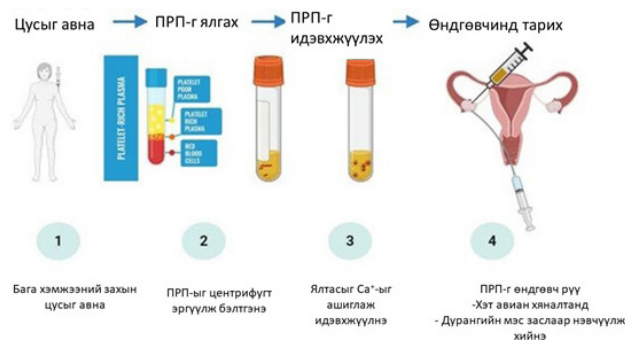
Хүснэгт 1. Альфа ба нягт мөхлөгт агуулагдах элемент

Альфа мөхлөг		Нягт мөхлөг
Наалдамтгай рецептор	Фибриноген	АДФ
vWF	Тромбоспондин	Гистамин
IL-8	CCL5	Цайрын ион
SDF-1a	S1P	Серотонин
GM-CSF	PDGF	Кальцийн ион
EGF	FGF	Магнийн ион
TGFβ ₁	VEGF	

PARI/4, протеаз идэвхжсэн рецептор I/4; GVPI, VI гликопротеин; TXA2-тромбоксан A2; TP тромбоксаны простанойд рецептор; 5-HT 5 гидрокситриптомин; P2Y пуринерг рецептор 2Y; vWF-вон Виллебрандын хүчин зүйл; IL-8 интерлейкин -8; CCL-5 – хемокин лиганд; SDF-1a, стромын эсийн гаралтай 1-альфа хүчин зүйл; FGF фибробластын өсөлтийн хүчин зүйл; EGF эндотелийн өсөлтийн хүчин зүйл; GM-CSF гранулоцит-макрофаг колон-идэвхжүүлэгч хүчин зүйл; TGFβ1 трансформацийн өсөлтийн хүчин зүйл бета 1.^{10,58}

ПРП-д агуулагдах sphingosine-1-phosphate (SIP) нь фолликулын боловсролтыг CCN2 гэдэг холбогч эдийн өсөлтийн хүчин зүйлээр дамжуулж дэмждэг гэсэн нотолгоонууд байна¹⁷⁻²⁰.

Өндгөвчинд ПРП эмчилгээг хийхэд түүний өсөлтийн хүчин зүйлсийн нөлөөгөөр судасжилт үүсч, үйл ажиллагаагүй болсон байсан примордиал фолликулыг идэвхжүүлдэг. (Зураг 4) Өндгөвчний нөөцийн бууралттай эмэгтэйчүүдэд өндгөвчинд ПРП-г нэвчүүлж тарьснаар шинэ ооцитыг гаргаж авчээ^{21,22}.



Зураг 4. Өндгөвчинд ПРП эмчилгээ хийх.

Өндгөвчинд ПРП эмчилгээ хийх протокол. Эхлээд захын цуснаас авч, центрифугт хийж эргүүлээд ПРП-г ялгаж авна. Тгээд ялтас эсийг идэвхжүүлнэ. Өндгөвчинд ихэвчлэн хэт авиан хяналтанд тарина. Зарим хүнд хэлбэрийн ӨЭЦХШ-ийн үед дурангийн мэс заслаар ПРП эмчилгээг хийнэ⁶⁰.

35-с дээш настай өндгөвч эрт цуцах хам шинжтэй (ӨЭЦХШ) эмэгтэйчүүдэд хэт авиан хяналтанд ПРП -г өндгөвч рүү нэвчүүлж хийсэн²³. Farimani нар өндгөвчинд ПРП эмчилгээ хийхэд АМД-ын үзүүлэлт 0.64-с 2.1 болж нэмэгдсэн гэсэн бол өндгөн эсийн дотор авахаас татгалзсан эмэгтэйчүүдэд өндгөвчинд ПРП эмчилгээ хийсний дараа 2-6 сарын дараа аяндаа жирэмслэсэн тохиолдлыг танилцуулсан байсан.²¹ Өндгөвч олон уйланхайжих хам шинжтэй хархны өндгөвчинд ПРП эмчилгээ хийхэд фолликулын өсөлт сайжирсан байсан²⁴.

Shahin нарын ӨЭЦХШ-тэй харханд ПРП-г тарьсны дараа өндгөвчний фолликулын атрези болон үрэвслийн процесс буурсан байсан ба ANGPT2, KDR гэх мэт судасжилт хамааралтай транскриптүүдийн нийлэгжилт илэрхий нэмэгдсэн байсан. Түүнээс гадна фолликул сэдэгч дааврын хэмжээ ПРП -г тарьсны дараа буурсан байсан нь эстроген дааврын ялгарал нэмэгдсний баталгаа болж байна²⁵.

Энэ бүхнээс үзэхэд ПРП эмчилгээний PDGF, VEGF зэрэг хүчин зүйлс ANGPT2, KDR транскриптээр дамжуулж өндгөвчний судасжилтыг идэвхжүүлэх, тогтворжуулах, цаашилбал примордиал эс болон фолликулын боловсролтыг хангаж, эстрогений нийлэгжилтийг дэмжих, өндгөн эс боловсрох боломжийг хангадаг байна.

Эндометрийн ПРП эмчилгээ: Үр тогтолтын үед умайн салстын хүлээн авах чадвар маш чухал байдаг. Үүнд салстын тодорхой хэмжээний зузаарал болсон байх шаардлагатай²⁶. Үр хөврөлийг шилжүүлэн суулгахад эндометрийн зузаан 7 мм-с багагүй байх ёстой гэсэн шалгуур байдаг²⁷. Chang нар анх 2015 онд умайн хөндийд ПРП эмчилгээг нэвтрүүлсэн ба одоогоор ПРП эмчилгээний салстын зузаарлыг нөхцөлдүүлж байгаа механизм тодорхойгүй байна.

Умайн салстын шалтгаант үргүйдэл нь үрэвсэл, умайн хөндийг цэвэрлэсний дараах салстын нимгэрэл, хатингаршил, наалдацын үр дүн бөгөөд Ашерманы хам шинж гэж эмэгтэйчүүдийн практикт нэрлэдэг.

Хархны умайн салстыг гэмтээж ПРП эмчилгээ хийсэн суурь судалгаанд ПРП-д агуулагдах PDGF хүчин зүйл хамгийн чухал үүрэгтэй ба эндометрийн эсийн хуваагдлыг нөхцөлдүүлж байна гэжээ²⁸. Kim нар 2019 онд умайн салстын нимгэрэлтэй эмэгтэйчүүдэд ПРП эмчилгээ хийх протоколыг гаргасан байдаг²⁹. ПРП эмчилгээ нь эндометрийн ба фолликулын өсөлтөд эерэг үр дүнтэй байж, үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдийн эмчилгээний алтернатив сонголт буюу нэмэлт эмчилгээ болж байна³⁰.

Үүдэл эсийн эмчилгээ: Үүдэл эс гэдэг нь өөрийгөө дахин шинэчлэх, олон чиглэлд хуваагдах чадвартай эсийн төрлийг хэлдэг. Мезинхимийн, үр хөвөрлийн бус эдээс авсан үүдэл эсүүд, сэдээсэн плюрипотент үүдэл эс (induced pluripotent stem cell; iPS) ба өндгөвчний үүдэл эс зэрэг олон үүдэл эсийн төрөл байдаг. Эдгээр олон төрлийн үүдэл эсийг өндгөвч эрт цуцах хам шинжийн эмчилгээнд олон улсад хэрэглэхийг зорьж шинжилгээ судалгааны ажил өрнөж байна.

ӨЭЦХШ-ийн дийлэнх шалтгаан нь генетикийн ба аутоиммуны эмгэгүүд байдаг ба үргүйдэлд хүргэдэг. Энд бид үүдэл эсийн эмчилгээний тухай өгүүлэхийн өмнө өндгөвч ба умайн салстын үүдэл эсийн судалгаанаас заримыг сонирхуулж байна. (Хүснэгт 2)

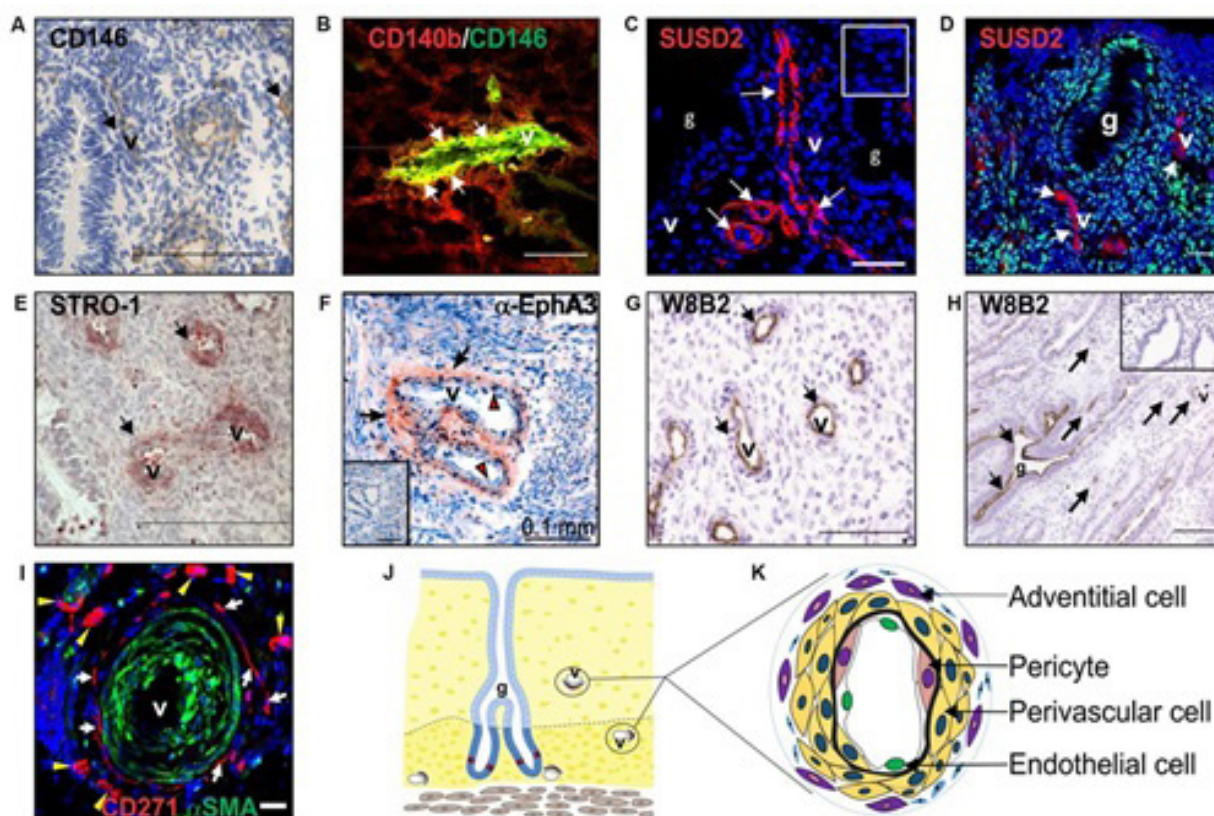
Хүснэгт 2. Өндгөвчний эрт цуцах хам шинжийн шалтгаан

ӨЭЦХШ-ийн шалтгаан	Жишээ
Удам зүй	Тернерийн хам шинж BMP15 (ясны морфогенетик уураг 15) ЛД, ФСД рецепторын мутац Галактоземи ба ингибиний мутац FOXL2, PMM2, GDF9
Ферментийн	17 -альфа гидроксилаза, ароматаза
Аутоиммуны эмгэг	Аддисоны хам шинж Витилиго Миастени гравис Системийн улаан яр Целиомын өвчин Аутоиммуны олон булчирхайн хам шинж Өндгөвчний аутоэсрэг бие Дархлааны эсийн тэнцвэр алдагдал: CD4+ Т эс, В эсийн ихсэлт
Хими ба туяа эмчилгэ	Циклофосфамид Нитроген гич
Орчны	Вирусын халдвар Тамхидалт

Тайлбар: ӨОУХШ өндгөвч олон уйланхайжих хам шинж; BMP15 ясны морфогенетик уураг 15; ЛД лютейнжүүлэгч даавар; ФСД фолликул сэдээгч даавар; PMM2 фосфомаммомутаз 2; GDF9 өсөлт/ялгаран хөгжлийн хүчин зүйл 9;

Мезинхимийн буюу стромын эсүүд нь хуваагдах чадвар маш сайн бөгөөд энэ эсүүдийн дунд клони үүсгэн олшрох чадвартай эндометрийн онцлог эсүүдийг олж Олон улсын эсийн эмчилгээний шалгуурыг хангасан гэж зарласан байна³¹. CD140b ба CD146 -г зэрэг экспресслэдэг, эсвэл дан ганц SUS2

-ийг экспресслэдэг эсүүд нь эдгээр шинж чанарыг хадгалсан ба эндометрийн судасны ойролцоо байршиж байна (Зураг 5). Эдгээр эсүүд нь эмэгтэйн биений юмтай хамт гуужиж унаж байсан ба биений юмны мезинхимийн үүдэл эс (МУЭ) буюу стромын эсүүд гэж нэрлэгдэж байна.



Зураг 5. Эндометрийн колони үүсгэх чадвартай МҮЭ-ийг олон янзын гадаргуугийн маркер ашиглаж илрүүлсэн байдал.

A. CD14, B. CD146/CD140b, SUSD2 (улаан). C. Цэвэршилтийн өмнө, D. Цэвэршсний дараах эндометрт ERA (ногоон) агуулсан колонизац байхгүй. E. STRO-1, EphA3 (улаан, хар сум) нь колони үүсгэх чадвартай судасны ойролцоо байрлалтай МҮЭ. G. MSCA-1 (TNAP) нь W8B2 эсрэг бие ашиглаж судасны ойролцоо ба H. Хучуур эсийн ойролцоо байршиж байгааг баталсан. I. Үхрийн эндометрийн колони үүсгэх чадвартай МҮЭ-д CD271 (улаан) -р будагдсан судасны ойролцоо байршиж байна. J. Эндометрийн МҮЭ-ийн ойролцоо судаснууд байрлалдгийг харуулсан схем зураг. K. J зурагны дагуу эндометрийн дотор өөр өөр судасны эсүүд байдгийг харуулсан. Хүний CD140b+CD146+ эсүүд нь перицитүүд бөгөөд, SUSD2, STRO-1, EphA3 эсүүд нь бас л перицит эсүүд (шар цитоплазмтай) юм. Үхрийн CD27+ (нил ягаан цитоплазм) эсүүд нь адвенциал эсүүд. Харин хулганын CD34+KLF4+ ба LRC эсүүд нь перицит (шар цитоплазм) эсүүдийг төлөөлж байна.

Биений юмны МҮЭ нь мезинхимийн үүдэл эс болон клон үүсгэгч эндометртэй ижилхэн шинж чанартай бөгөөд дархлааны дотоод ба дасан зохицолын дархлаанд нөлөөлөх иммуномодулятор, үрэвслийн эсрэг үйлчилгээтэй байсан. Өөрөөр хэлбэл, макрофаг, Т эс, NK эсүүдэд үйлчлэх чадвартай байсан. Энэ нь нөхөн сэргээх анагаах ухааны МҮЭ-үүд нь дархлааны урвалаар дамжсан эмгэг, үрэвслийн эмгэгт ч нөлөөлөх чадвартай болохыг харуулж байна.

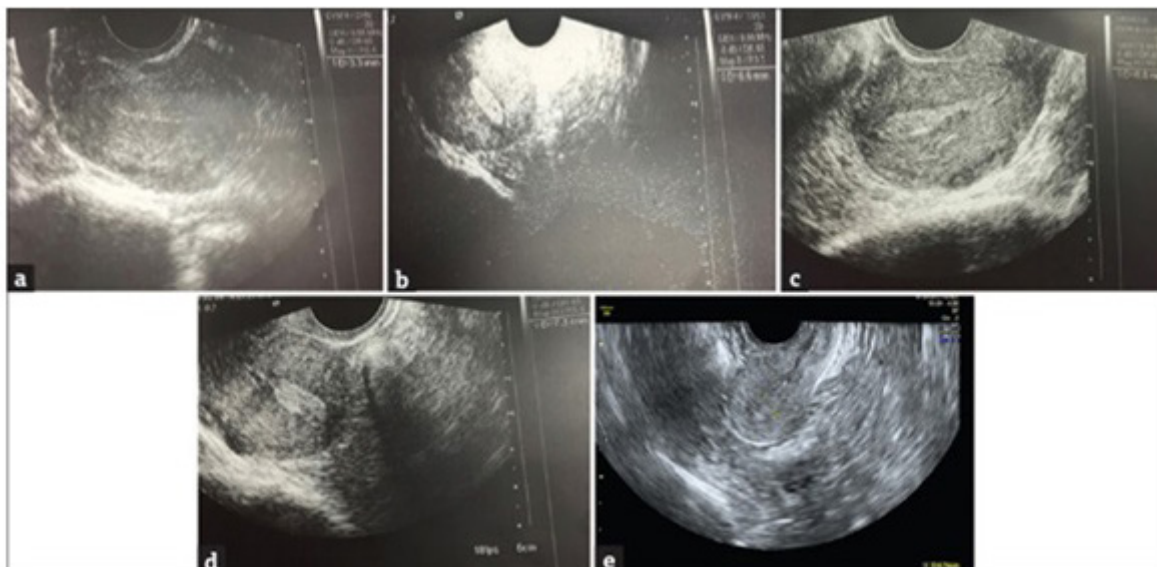
Клиникт эдгээр эсийн эмчилгээг нэвтрүүлэхэд сийвэнгүй өсгөвөр болон бага хэмжээний TGFβ рецепторын ингибиторыг нэмж өгсөнөөр эсийн гэнэтийн ялгаран хөгжил, апоптоз, үхлээс сэргийлэх, SUSD2+ популяцыг удаан хадгалж байсан нь эсийн эмчилгээ, нөхөн сэргээх анагаах ухаанд ашиглах боломжтойг харуулж байна.

Эндометрийн үүдэл эсийг хүний эндометрийн нөхөн сэргээх эмчилгээнд ин витро ба ин vivo-д ашиглаж үр дүнтэй болохыг баталсан³²⁻³⁷.

Эндометрийн нөхөн сэргээлт шаардлагатай эмгэгийн гол төлөөлөгч нь Ашерманы хам шинж буюу эндометрит, умайн хөндийг цэвэрлүүлсний дараах салстын хатингаршил, наалдац өөрчлөлт бөгөөд эсийн эмчилгээ ихээхэн найдвар төрүүлж байна (Зураг 6). Хулганад хийсэн ясны чөмөгний үүдэл эсийн нэвчүүлэлт нь эндометрийг нөхөн сэргээж

байсан³⁸⁻⁴³. Харин захын цусны үүдэл эсийн нэвчүүлэлт эмчилгээ үр дүнгүй байжээ⁴⁴. Харин өгүүлсэн эндометрийн үүдэл эсийн эмчилгээ нь үр дүнтэй байх магадлалтай боловч одоогоор практикт бүрэн хүлээн зөвшөөрөгдөөгүй, асуудлууд ихтэй байна^{45,46}.

Үүдэл эсийн эмчилгээг ӨЭЦХШ-ийн эмчилгээнд хэрэглэсэн зарим нэг судалгааны үр дүнгээс танилцуулахад хүний ясны чөмөгний үүдэл эсээс ялгарсан хүчин зүйлс, хүн судасны цусны сийвэн зэргийг хавдрын хими эмчилгээнд ашигладаг эм хэрэглэж өндгөвчийг гэмтээсэн хулганын өндгөвчинд тарьж хэрэглэсний дараа өндгөвчний эдийн завсар микро-судасжилт үүсч, эсийн хуваагдал явагдаж, апоптоз болж байгаа эсийн тоо буурсан байсан. Ингэснээр фолликулын хөгжил хадгалагдаж, үр тогтоох чадвар сэргэсэн байжээ. Хулгана ба хүний өндгөвчний эдийн завсар гранулоцит колон-идэвхжүүлэгч хүчин зүйл агуулсан сийвэнг тарьхад хамгийн үр дүнтэйгээр өндгөвчний эдийг хамгаалсан байсан. Хүн ба хулгана аль алинд өндгөвчний эдэд протеомын шинжилгээ хийхэд эсийн мөчлөг, апоптоз, генийн экспресслэлт, сигнал дамжуулалт, эсийн колонизац, стрессийн хариу урвал, хос утаслагийн гэмтлийн ДНХ-г засварлах, насны хамааралт ооцитын гэмтэл зэрэгт нөлөөлөх сигнал дамжуулах замын хүчин зүйлст нөлөөлж байжээ^{47,48}.



Зураг 6. МҮЭ-ийн эмчилгээг хийлгэсэн хүний эндометрийн нөхөн сэргэлтийг харуулсан хэт авиан зураглал.

- (a) МҮЭ-г хийхийн өмнө эндометрийн зузаан–3.3 мм
- (b) 3-сарын дараах эндометрийн зузаан–6.6 мм
- (c) 6-сарын дараах эндометрийн зузаан–6.8 мм
- (d) 9-сарын дараах эндометрийн зузаан–7.3 мм
- (e) 5-жилийн дараах эндометрийн зузаан–7.4 мм

Хүний хүйн судасны мезихимийн үүдэл эсийн өсгөврийн шингэнээс авч цисплатинаар гэмтээсэн өндгөвчний эдийн загварт тарьхад ооцит ба гранулоза эсийн апоптозыг бууруулсан. РНХ-ийн секвинсингийн шинжилгээгээр цисплатинаар гэмтээсний дараах өндгөвчний генийн экспресслэлтийн өөрчлөлт ба эмчилгээний дараах өөрчлөлтийг шинжлэхэд эсийн апоптоз хамааралтай генийн идэвхжилтийг шалгасан. Эндээс гранулоцит клони үүсэлтийг идэвхжүүлэгч хүчин зүйл/фосфатидилинозитол 3-киназ (PI3K)/В киназа уураг (Akt) сингалийн зам нь цисплатинаар гэмтээсэн өндгөвчний гранулоза эсийн апоптозоос хамгаалахад чухал үүрэгтэй болохыг тодорхойлсон⁴⁹. Цаашилбал, микроРНХ, уургийг ашиглах эс-эс хоорондын харилцаанд чухал үүрэгтэй эсийн мембраны мөхлөгийн экзосом нь апоптозоос сэргийлэхэд чухал үүрэг гүйцэтгэж байгааг тодорхойлсон ба үүдэл эсээс ялгарсан эсийн өсгөврийн уусмалыг өндгөвчинд тарьхад өсгөвөрт агуулагдаж байгаа экзосомыг гранулоцит эс нэвчүүлж авч байсан. Ингэснээр амьд эсийн тоо нэмэгдэж байсан. Вестерн блоттинг шинжилгээгээр Bcl-2, caspase-3-ын экспресслэлт нэмэгдсэн байсан ба Bax, cleaved caspase-3, cleaved PARP -ийн сигнал буурсан байсан. Ингэснээр химийн эмчилгээгээр сэдээгдсэн өндгөвчний эсийн апоптозыг бууруулсан гэж үзжээ⁵⁰.

Өндгөвчний эдийг хөлдөөж хадгалах ба шилжүүлэн суулгах: Үр тогтоох чадварыг хадгалах эмчилгээний практикт сүүлийн 10 жилд нэвтэрсэн эмчилгээний нэг арга нь өндгөвчний эдийг хөлдөөж хадгалах ба шилжүүлэн суулгах юм. Энэхүү аргыг хэрэглэх болсон шалтгааны нэг нь хөлдөөж хадгалсан өндгөн эсийн гэмтэх, эргэж сэргэх, өндгөн эсийг суулгахад илүү нарийн ажилбараар үр тогтоох (ICSI), жирэмслэх хувь

бага, 1-5% байсан⁵¹⁻⁵³.

Түүнээс гадна өндгөвчийг хөлдөөж хадгалах нь зөвхөн хорт хавдартай disease эмэгтэйчүүдэд биш, хавдрын бус эмгэгүүд болон хоргүй цусны эмгэгүүд (хадуур эст анеми, талассеми, апластик анеми), аутоиммун өвчнүүд (системийн улаан чонон яр, аутоиммунийн тромбоцитопени), дахилтат өндгөвчний эндометриоз, дахилтат өндгөвчний муцинт уйланхай болон хожуу гэр бүл төлөвлөлттэй эмэгтэйчүүдэд ч хэрэглэх боломжтой эмчилгээний арга юм⁵⁴⁻⁵.

Rosendahl (2008) нарын судлаачдынхаар энэхүү арга урьдчилсан эмчилгээ нөхцөл шаарддаггүй бөгөөд сарын тэмдгийн мөчлөгийн аль үед байгаагаас үл хамааран хийж болох, мөн өвчтөнд хөнөөл багатай, өвчтөнд хөнөөл багатай мэс заслаар өндгөвчний эдийг авч хөлдөөн хадгалах, эргүүлэн суулгах боломжтой тухай бичсэн байдаг.

Мөн түүнчлэн Dolmans (2005) нарын судлаачдынхаар хими эмчилгээ эхэлсэн байсан ч өндгөвчөөс эд авч хөлдөөж, хадгалах боломжтой талаар дурьджээ. Rosendahl нарынхаар эргэж шилжүүлэн суулгах хувь 4.6% байгаа бол Jadoul нарын судлаачдынхаар гонадотоксик эмчилгээний дараа 31.5%-д өндгөвч цуцах хам шинж үүсч, эргэн шилжүүлэн суулгалт 31%, түүнчлэн амьд төрөлтийн хувь 3.9% байсан байна. Hoeskman нарын судлаачдынхаар эргэн шилжүүлэн суулгалт 8.7% байгаа бол амьд төрөлийн хувь 57% болж өссөн байна. Өндгөвчний эдийг хөлдөөж хадгалах, шилжүүлэн суулгах эмчилгээний арга нь үргүйдлийн эмчилгээний үр дүн багатай байгаа боловч, эрт цэвэршилтийн асуудлыг шийдвэрлэх түлхүүр байж болох юм.

Дүгнэлт: Нөхөн сэргээх анагаах ухааны олон тооны эмнэлзүйн туршилтууд нь анхан шатны түвшинд үр дүнтэй байна. Үүнд, өндгөвчний эдэд ПРП, үүдэл

эсийг тарих болон өндгөвчний эдийг хөлдөөж хадгалах эмчилгээ нь ирээдүйд янз бүрийн эмгэгийн шалтгаант өндгөвч эрт цуцах хам шинж, үргүйдэл, эстроген дааврын дутмагшлыг эмчлэх боломжийг нэмэгдүүлж байна. АШУҮИС-ийн эрдэмтэд нөхөн үржихүйн ба нөхөн сэргээх анагаах ухааны чиглэлийн судалгааны ажлыг цаашид төлөвлөн ажиллаж байна.

Ном зүй:

1. Siegal, R., K. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2012. *Ca Cancer J Clin*, 2014. 64(1): p. 9-29.
2. WHO, 2016.
3. Miranda, P.Y., et al., Breast cancer screening trends in the United States and ethnicity. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2012. 21(2): p. 351-357.
4. Batsuren Chojamts, S.D., Bolorchimeg Baldandorj., Statistical data of cancer among individuals aged between 0-30 years Figo 2021 2021. 131(S5): p. 412.p0700.
5. Sampogna, G., S.Y. Guraya, and A. Forgione, Regenerative medicine: Historical roots and potential strategies in modern medicine. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, 2015. 3(3): p. 101-107.
6. Lichtenfels, M., Efeito do plasma rico em plaquetas e de plaqueta rica em fibrina na regeneração de lesões com perda de substância do nervo ciático em ratos. 2012.
7. Milton, J., Tramp: The Life of Charlie Chaplin. 2014: Open Road Media.
8. Macchiarini, P., et al., Adelaide/Rees, Louisa E. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet*, 2008. 372: p. 2023-2030.
9. Mao, A.S. and D.J. Mooney, Regenerative medicine: current therapies and future directions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015. 112(47): p. 14452-14459.
10. Atkinson, L., F. Martin, and R.G. Sturme, Intraovarian injection of platelet-rich plasma in assisted reproduction: too much too soon? *Human Reproduction*, 2021. 36(7): p. 1737-1750.
11. Kakudo, N., et al., Platelet-rich plasma releasate promotes angiogenesis in vitro and in vivo. *Medical molecular morphology*, 2014. 47(2): p. 83-89.
12. Gordon, J.D., et al., Vascular endothelial growth factor localization in human ovary and fallopian tubes: possible role in reproductive function and ovarian cyst formation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996. 81(1): p. 353-359.
13. Barboni, B., et al., Vascular endothelial growth factor production in growing pig antral follicles. *Biology of Reproduction*, 2000. 63(3): p. 858-864.
14. Danforth, D.R., et al., Vascular endothelial growth factor stimulates preantral follicle growth in the rat ovary. *Biology of reproduction*, 2003. 68(5): p. 1736-1741.
15. Pauli, S.A., et al., The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor 2 pathway is critical for blood vessel survival in corpora lutea of pregnancy in the rodent. *Endocrinology*, 2005. 146(3): p. 1301-1311.
16. Pascual, N., et al., Inhibition of platelet-derived growth factor (PDGF) receptor affects follicular development and ovarian proliferation, apoptosis and angiogenesis in prepubertal eCG-treated rats. *Molecular and cellular endocrinology*, 2015. 412: p. 148-158.
17. Hara, E.S., et al., Novel chondrogenic and chondroprotective effects of the natural compound harmine. *Biochimie*, 2013. 95(2): p. 374-381.
18. Urtz, N., et al., Sphingosine 1-phosphate produced by sphingosine kinase 2 intrinsically controls platelet aggregation in vitro and in vivo. *Circulation research*, 2015. 117(4): p. 376-387.
19. von Otte, S., et al., Follicular fluid high density lipoprotein-associated sphingosine 1-phosphate is a novel mediator of ovarian angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 2006. 281(9): p. 5398-5405.
20. Cheng, J.-C., et al., TGF- β 1 up-regulates connective tissue growth factor expression in human granulosa cells through Smad and ERK1/2 signaling pathways. *PLoS One*, 2015. 10(5): p. e0126532.
21. Farimani, M., et al., A report on three live births in women with poor ovarian response following intra-ovarian injection of platelet-rich plasma (PRP). *Molecular biology reports*, 2019. 46(2): p. 1611-1616.
22. Pantos, K., et al., A case series on natural conceptions resulting in ongoing pregnancies in menopausal and prematurely menopausal women following platelet-rich plasma treatment. *Cell transplantation*, 2019. 28(9-10): p. 1333-1340.
23. Dawood, A.S. and H.A. Salem, Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 2018. 45(2): p. 67.
24. Anvari, S.S., G. Dehgan, and M. Razi, Preliminary findings of platelet-rich plasma-induced ameliorative effect on polycystic ovarian syndrome. *Cell Journal (Yakhteh)*, 2019. 21(3): p. 243.
25. Ahmadian, S., et al., Intra-ovarian injection of platelet-rich plasma into ovarian tissue promoted rejuvenation in the rat model of premature ovarian insufficiency and restored ovulation rate via angiogenesis modulation. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2020. 18(1): p. 1-13.
26. Colombo, G., et al., Use of platelet rich plasma in human infertility. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 2017. 31(2 Suppl. 2): p. 179-182.
27. Noyes, N., et al., Implantation: Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Human Reproduction*, 1995. 10(4): p. 919-922.
28. Jang, H.-Y., et al., Effects of autologous platelet-rich plasma on regeneration of damaged endometrium in female rats. *Yonsei medical journal*, 2017. 58(6): p. 1195-1203.
29. Kim, H., et al., Effect of autologous platelet-rich plasma treatment on refractory thin endometrium during the frozen embryo transfer cycle: a pilot study. *Frontiers in endocrinology*, 2019. 10: p. 61.
30. Ferrari, A.R., et al., Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma on Follicular and Endometrial Growth: A Literature Review. *JBRA Assisted Reproduction*, 2021. 25(4): p. 601.
31. Bozorgmehr, M., et al., Endometrial and menstrual blood mesenchymal stem/stromal cells: biological properties and clinical application. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020. 8: p. 497.
32. Morales-Garcia, J.A., et al., Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands regulate neural stem cell proliferation and differentiation in vitro and in vivo. *Glia*, 2011. 59(2): p. 293-307.
33. Matsuda, H. and Y.B. Shi, An essential and evolutionarily conserved role of protein arginine methyltransferase 1 for adult intestinal stem cells during postembryonic development. *Stem Cells*, 2010. 28(11): p. 2073-2083.
34. Du, H. and H.S. Taylor, Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem cells*, 2007. 25(8): p. 2082-2086.
35. Mints, M., et al., Endometrial endothelial cells are derived from donor stem cells in a bone marrow transplant recipient. *Human reproduction*, 2008. 23(1): p. 139-143.
36. Ikoma, T., et al., Bone marrow-derived cells from male donors can compose endometrial glands in female transplant recipients. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2009. 201(6): p. 608.e1-608.e8.
37. Cervello, I., et al., Bone marrow-derived cells from male donors do not contribute to the endometrial side population of the recipient. *PLoS One*, 2012. 7(1): p. e30260.
38. Alawadhi, F., et al., Bone marrow-derived stem cell (BMDSC) transplantation improves fertility in a murine model of Asherman's syndrome. *PLoS One*, 2014. 9(5): p. e96662.
39. Kilic, S., et al., Effect of stem cell application on Asherman syndrome, an experimental rat model. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2014. 31(8): p. 975-982.
40. Jing, Z., et al., Rat bone marrow mesenchymal stem cells improve regeneration of thin endometrium in rat. *Fertility and Sterility*, 2014. 101(2): p. 587-594. e3.
41. Zhao, J., et al., Uterine infusion with bone marrow mesenchymal stem cells improves endometrium thickness in a rat model of thin endometrium. *Reproductive Sciences*, 2015. 22(2): p. 181-188.
42. Singh, N., et al., Autologous bone marrow-derived stem cell therapy for Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a 5-year follow-up study. *Journal of human reproductive sciences*, 2020. 13(1): p. 31.
43. Santamaria, X., et al., Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Human Reproduction*, 2016. 31(5): p. 1087-1096.
44. Wolff, E.F., et al., Peripheral blood stem cell transplants do not

- result in endometrial stromal engraftment. *Fertility and sterility*, 2013. 99(2): p. 526-532. e2.
45. Deane, J.A., R.C. Gualano, and C.E. Gargett, Regenerating endometrium from stem/progenitor cells: is it abnormal in endometriosis, Asherman's syndrome and infertility? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 2013. 25(3): p. 193-200.
 46. Singh, N., et al., Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: A novel cell based therapy. *Journal of human reproductive sciences*, 2014. 7(2): p. 93.
 47. Skaznik-Wikiel, M.E., et al., Granulocyte colony-stimulating factor with or without stem cell factor extends time to premature ovarian insufficiency in female mice treated with alkylating chemotherapy. *Fertility and sterility*, 2013. 99(7): p. 2045-2054. e3.
 48. Buigues, A., et al., Stem cell-secreted factor therapy regenerates the ovarian niche and rescues follicles. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2021.
 49. Zhang, A., M. Xu, and Y.Y. Mo, Role of the lncRNA-p53 regulatory network in cancer. *J Mol Cell Biol*, 2014. 6(3): p. 181-91.
 50. Sun, L., et al., Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced ovarian granulosa cell stress and apoptosis in vitro. *Scientific reports*, 2017. 7(1): p. 1-13.
 51. Stachecki, J.J. and J. Cohen, An overview of oocyte cryopreservation. *Reproductive biomedicine online*, 2004. 9(2): p. 152-163.
 52. Borini, A., et al., Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART. *Human reproduction*, 2006. 21(11): p. 2876-2881.
 53. Levi Setti, P., et al., Cryopreservation of supernumerary oocytes in IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*, 2006. 21(2): p. 370-375.
 54. Donnez, J., et al., Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Human reproduction update*, 2006. 12(5): p. 519-535.
 55. Slavin, A.J., et al., Requirement for endocytic antigen processing and influence of invariant chain and H-2M deficiencies in CNS autoimmunity. *The Journal of clinical investigation*, 2001. 108(8): p. 1133-1139.
 56. Mattle, V., et al., Female fertility after cytotoxic therapy-protection of ovarian function during chemotherapy of malignant and non-malignant diseases. *European Journal of Haematology*, 2005. 75: p. 77-82.
 57. Wølner-Hanssen, P., et al., Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue to the right forearm 4½ years after autologous stem cell transplantation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2005. 84(7): p. 695-698.
 58. Branchett, W.J., et al., Airway macrophage-intrinsic TGF-β1 regulates pulmonary immunity during early-life allergen exposure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021. 147(5): p. 1892-1906.
 59. Schmitt, A., et al., Application of stem cells in orthopedics. *Stem cells international*, 2012. 2012.
 60. Vo, T.K.C., Y. Tanaka, and K. Kawamura, Ovarian Rejuvenation Using Autologous Platelet-Rich Plasma. *Endocrines*, 2021. 2(1): p. 15-27.
 61. Schwab, K.E., P. Hutchinson, and C.E. Gargett, Identification of surface markers for prospective isolation of human endometrial stromal colony-forming cells. *Human reproduction*, 2008. 23(4): p. 934-943.
 62. Schwab, K.E. and C.E. Gargett, Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Human reproduction*, 2007. 22(11): p. 2903-2911.
 63. Yang, C., G. Song, and W. Lim, Effects of extracellular vesicles on placental and pregnancy disorders. *Reproduction*, 2019. 158(5): p. R189-R196.
 64. Ulrich, D., et al., Mesenchymal stem/stromal cells in post-menopausal endometrium. *Human reproduction*, 2014. 29(9): p. 1895-1905.
 65. To, C., et al., Hypoxia-controlled EphA3 marks a human endometrium-derived multipotent mesenchymal stromal cell that supports vascular growth. *PloS one*, 2014. 9(11): p. e112106.
 66. Sobiesiak, M., et al., The mesenchymal stem cell antigen MSCA-1 is identical to tissue non-specific alkaline phosphatase. *Stem cells and development*, 2010. 19(5): p. 669-677.
 67. Letouzey, V., et al., Isolation and characterisation of mesenchymal stem/stromal cells in the ovine endometrium. *PloS one*, 2015. 10(5): p. e0127531.

Female fertility preservation new option and future opportunity

(Review article)

Batsuren Ch^{1,2}, Tungalagsuvd A²

¹Health Research Department, Graduate school, MNUMS

²Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, MNUMS

E-mail: batsuren.ch@mnumns.edu.mn

Tel: +976 94044253

Regenerative medicine is a new branch of medicine based on the development of tissue engineering and molecular biology. Leland Laister was the first to describe the treatment called 'Regenerative medicine' in 1992. According to Kaiser et al, regenerative medicine is a brand new medicine which treats the chronic disease and organ system deficiencies through their natural healing ability of cell and tissue. The goal of the treatment is to normalize, repair, and restore the function of diseased, aged tissue and cells. Regenerative therapies range from platelet rich plasma injection to stem cell and tissue engineering therapies. Last years, the increased need of fertility preservation due to ovarian and endometrial insufficiency due to genetic and autoimmune disorders, cancer, reproductive loss after cancer treatment, early menopause due to premature ovarian insufficiency and delayed family planning, Asherman syndrome and thin endometrium. In this review, we discuss how regenerative medicine can be used to maintain and improve female fertility and treat infertility and early menopause. We hope you would understand the basic concepts of regenerative medicine and how much of their potential opens up in women's practice for physicians and women.

Keywords: Regenerative medicine, PRP, stem cell, ovary, tissue transplantation