

## ЭМНЭЛ ЗҮЙ

### Умайн салстын нимгэрэлийн үед өндгөвчний дааврын рецептор болон Ki67 пролиферацийн индексийг тодорхойлсон нь

Нарангэрэл Н.<sup>1</sup>, Мөнхцэцэг Д.<sup>1</sup>, Янжинсүрэн Д.<sup>2</sup>, Бум Чае Чой<sup>3</sup>

<sup>1</sup>АШУУИС, АУС, Эх барих эмэгтэйчүүд судлалын тэнхим,

<sup>2</sup>“Ач” АУИС, Эх барих эмэгтэйчүүд судлалын тэнхим,

<sup>3</sup>Үргүйдэл, нөхөн үржихүйн “Си Эль” Эмнэлэг Монгол

e-mail: narangerel99112000@gmail.com

#### Abstract

#### The evaluation of the WOI by using ER, PR, Ki67 proliferation index in thin endometrium patients

Narangerel N.<sup>1</sup>, Munkhtsetseg D.<sup>1</sup>, Yanjinsuren D.<sup>2</sup>, Bum Chae Choi.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of OBG, School of Medicine, MNUMS,

<sup>2</sup>“Ach” Medical University

<sup>3</sup>“CL” Fertility Clinic Mongolia

#### Introduction

The endometrium is to receive the embryo and endometrial receptivity predicts successful implantation during window of implantation (WOI). During implantation and pregnancy ER,PR,Ki67 significant controllers of endometrial decidualization. The PRP is promoting cell proliferation neoangiogenesis and anti-inflammatory effects, facilitating successful implantation indicating the safe as well as a potential therapeutic response to its application in patients with RIF with thin endometrium.

#### Goal

Our aim was to further elucidate the role of WOI as a diagnostic and prognostic tool to RIF with thin endometrium in the fertility field. Also the importance of PRP treatment.

#### Materials and Methods

A prospective study was done of 72 infertile thin endometrium women with history of recurrent implantation failure (RIF). All women underwent hysteroscopy followed by endometrial sampling for histological examination. WOI was studied using the immu-nohistochemical method of determining Ki67, ER, PR, 6 tissue preparations were excluded due to an unsatisfactory amount of tissue. Therefore, data about tissue specimens from 66 patients were included in statistical analysis. Differences in implantation rate between 2 groups were evaluated using the chi square test. Endometrial thickness was calculated by a repeated measures ANOVA test with greenhouse method. This study received approval from the Ethics Committee under the reference number 2021/3-202109 and conducted at the CL fertility clinic.

#### Results

In this study, out of 72 cases, 6 were removed, 42 were synechiae, 24 were polyp. Ki67, ER, PR immunohistochemistry expression was found in 66 and endometrial delay was diagnosed 73.6% (Figure 1). Endometrial thickness was significantly increased with the PRP group. After adjusting the WOI, significant increase in implantation 58% and clinic pregnancy 38% (Figure 2).

#### Conclusion

Adjusting WOI, receiving PRP treatment in infertile women with thin endometrium significantly associated with implantation rate and pregnancy rate prognostic indicators including Ki67 proliferation index, ER,PR.

**Keywords:** infertility, thin endometrium, PRP, windows of implantation, estrogen, progesterone, Ki67 proliferation index

**Pp** 15-19, Table 1, Figures 2, References 16

## Оршил

Үр шилжүүлэн суулгах (ҮШС) ажилбар хийлгэж байгаа эмэгтэйчүүдийн 2.4%-д умайн салстын нимгэрэл тохиолддог [1]. Роберт “Боб” Нойес (Noyes 1919) анх 1950 онд эмэгтэйн өндгөвчний мөчлөгийн үе шат бүрт, умайн салстын үйл ажиллагааны болон суурин давхаргад түүний бүтцийн зураглал өөр өөр байгааг нээжээ [2]. Лиү, Хатрман нарын 2018 оны судалгааны дүн умайн салстын нимгэрэл нь жирэмслэлтийн хувийг 21.2%-33.7%-иар бууруулж, давтан үр суулгалт амжилтгүй болох эрсдлийг нэмэгдүүлж байгааг тогтоожээ [3]. Канадад 43,383 шинэ, 53,377 хөлдөөсөн үр хөврөл шилжүүлэн суулгасан судалгаагаар амьд төрөлтийн хувь умайн салстын зузаан 10-12мм байхад харьцангуй их, харин салтын зузаан <6 мм тохиолдолд мэдэгдэхүйц бага байжээ [4]. Сүүлийн хэдэн арван жилд умайн салстын цонх үе дэх үр тогтолтод оролцдог түлхүүр рецепторууд, цитокинүүд, дархлалыг хамгаалдаг эсүүд, мөн уургийн төлөвүүдийг тодорхойлсон олон судалгаа хийгдсэн байна [5, 6]. Эндометр нимгэн үед шинэ ба хөлдөөсөн үр хөврөл суулгалтын аль алинд жирэмслэх магадлал бага байдаг нь олон судалгаагаар батлагджээ [7, 8]. Мөн эстроген, прогестерон, Ki67 нь

## Материал, арга зүй

Бид 2021 оны 3 дугаар сараас 2023 оны 2 дугаар сар хүртэлх хугацаанд проспектив загвараар “Си Эль” үргүйдлийн эмнэлэгт хийсэн. Умайн салстын зузаан <6.9 см-ээс бага оношилогдсон, өмнө нь ҮШС салстын нимгэрлээс болон 1-2 удаа цуцлагдаж байсан, 72 эмэгтэйгээс умайн хөндийн дурангаар эндометрийн эдээс биопси авч цуглуулсан. Үүнээс эдийн шинжилгээ хангалтгүйн улмаас 6 тохиолдлыг хассан. ЭСҮТ-ийн лавлагаа лабораторийн архивт хадгалагдаж байгаа лааны тосон блокыг судалгаанд хамруулав. Эндометрийн биопсийн шинжилгээг Нойес (Noyes)-ийн протоколын дагуу эстроген ба прогестерон дааврын рецептор, Ki67 пролиферацийн индексийг иммуногистохимийн аргаар БЮМ 16-18 өдөр тодорхойлж эндометрийн цонх үеийг тооцсон. ДЭМБ-ын 2016 оны эндометрийн нягтралын зэргийн ангиллыг хэрэглэсэн. ПРП болон стандарт даавар эмчилгээний гэсэн 2 бүлэг болгон судалсан. Умайн салстын зузааныг хэт авиан шинжилгээгээр эмчилгээний өмнө биений юм (БЮМ)-ны 2 ба 10 дахь өдөр үнэлж, 10, 12 дахь өдөр ПРП эмчилгээг хийж, эмчилгээний дараа БЮМ-ны 15–16 дахь өдөр үнэлсэн. Хоёр бүлэгт даавар орлуулах эмчилгээг Кайпманнийн стандарт протоколын дагуу 6мг-аар уулган салстын зузаарал  $\geq 7,5$ мм тохиолдолд

эндотелийн ангиогенезжилт ба умайн агшилтад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг ба бүгд шүүрлийн эрт үе, пролиферацийн шатанд тод илэрдэг. Иймээс эдгээр маркеруудын тусламжтайгаар эндометрийн цонх үеийг нарийвчлан тогтоох боломжтой [9]. Мөн умайн салстын хөгжлийг сайжруулах гранулоцит колони стимуляц фактор, ялтас эсээр баялаг сийвэн, умайн салстын үүдэл эсүүд зэрэг шинэ технологиуд бий болсоор байна. Ялтас эсээр баялаг сийвэн нь (ПРП) бүхэл цустай харьцуулахад өсөлтийн хүчин зүйлийн концентрац 5-10 дахин их учир эндометрийн хариу урвалыг илүү дэмждэг байна [10]. ПРП эмчилгээ нь энгийн, хэрэглэхэд хялбар, үр дүнтэй зэрэг давуу талтай бөгөөд гаж нөлөөгүй, инвазив бус эмчилгээний арга бөгөөд хөгжиж буй орнуудад өргөн хэрэглэж байна [11]. Гистероскопи нь умайн хөндийг үнэлэх үр дүнтэй арга тул дүрс оношилгооны бусад аргуудаар сэжиглэгдсэн өөрчлөлтийг бататгахын тулд хэрэглэнэ [12]. Бид эндометрийн цонх үеийг тохируулан ПРП ба стандарт даавар эмчилгээний нөлөөллийг эндометрийн зузаан ба үр тогтолтын хувиар харьцуулан судлах зорилгоор энэхүү судалгааг хийлээ.

эндометрийн цонх үеийг тохируулан, хөлдөөсөн үр хөврөлийг удирдамж (ICMS, 2013)–ийн дагуу гэсгээж умайн хөндийд шилжүүлэн суулгасан [13]. Стандарт даавар эмчилгээ болон ПРП эмчилгээний дараах салстын зузаарал, клиник жирэмслэлтийг харьцуулан судлаж эмчилгээний үр дүнг тодорхойлохыг зорилго. Жирэмснийг үнэлэхдээ ХГ дааврыг суулгаснаас хойш 8-9 дэх өдөр үзээд 10mIU/ml дээш тохиолдолд үр тогтсон байна гэж үзсэн. Судалгааны мэдээ материалыг өвчний түүх, лаборатори ба багажийн шинжилгээнээс MsExcel программд шивж оруулав. Статистик боловсруулалтыг IBM SPSS 26.0 програмыг ашиглан хийж гүйцэтгэв. Тоон хувьсагчдын тархалтыг судалгааны бүлэг тус бүрт Шапировилкийн тестээр үнэллээ Р утга 0.05-аас их тохиолдолд тархалтыг хэвийн гэж тооцов. Тоон хувьсагчдын дескриптив статистикийг тархалт хэвийн тохиолдолд дундаж, стандарт хазайлтаар, хэвийн бус тохиолдолд медиан, интерквартилаар илэрхийлэв. Категори хувьсагчдыг тоо ба хувиар илэрхийллээ. Хувьсагч хоорондын хамаарлыг хи-квадрат тестээр шалгав. Хоёр бүлгийн дунджийн ялгааг Т тестээр тодорхойлсон. Анализад итгэх интервалыг 95.0%, статистик ач холбогдлыг түвшинг 5% байхаар тохируулав.

### Ёсзүйн зөвшөөрөл

АШУУИС-ийн Судалгааны ёсзүйн хяналтын хорооны 2021 оны 3 дугаар сарын 15-ны өдрийн хуралд (№ 2021/3-202109) судалгааны ажлын

аргазүй, ёсзүйг хэлэлцүүлэн, зөвшөөрөл авсаны дагуу судалгааг хийж гүйцэтгэв.

### Үр дүн

Бид судалгаандаа 26-45 насны 66 үргүйдэлтэй эмэгтэйг хамруулсан, дундаж нас  $37.0 \pm 4.8$  байв. Умайн хөндийн дурангийн шинжилгээгээр 42 (56.5%) нь умайн салстын наалдац, 24 (31.57%) нь ургацаг, 6 нь леиомиома оношилогдсон ба эдийн шинжилгээгээр 1 аденомиома, 1 умайн салстын хатингаршил, 1 сүрьеэ илэрсэн. Умайн салстын нимгэрэлд хүргэж болох хүчин

зүйлийг судлахад Микоплазмын халдвар 12.9%, Уреаплазмын халдвар 6.5% байна. 61.3% нь хоёрдогч, 38.7% нь анхдагч үргүйдэлтэй байна. Үргүйдэлтэй байсан хугацаа 1-4 жил 19.3%, 5-9 жил 58.1% буюу хамгийн их хувийг эзэлж байна. Умайн салстын нимгэрлийн үеийн нөлөөлөх хүчин зүйлс (Хүснэгт 1).

Table 1. Factors influencing endometrial thickness

| Influencing factors            | n(%)     | Endometrium thickness |                     | p value |
|--------------------------------|----------|-----------------------|---------------------|---------|
|                                |          | Pre mean $\pm$ std    | Post mean $\pm$ std |         |
| Mycoplasma infection           |          |                       |                     |         |
| No                             | 56(87.1) | 6.11 $\pm$ 0.81       | 9.79 $\pm$ 10.63    | 0.0001  |
| Yes                            | 10(12.9) | 6.65 $\pm$ 1.34       | 8.69 $\pm$ 0.8      | 0.0001  |
| Ureaplasma infection           |          |                       |                     |         |
| No                             | 60(93.5) | 6.09 $\pm$ 0.82       | 9.71 $\pm$ 10.25    | 0.0001  |
| Yes                            | 6(6.5)   | 7.43 $\pm$ 1.23       | 8.75 $\pm$ 0.5      | 0.0001  |
| Infertility causes             |          |                       |                     |         |
| Primary                        | 26(38.7) | 6.18 $\pm$ 0.8        | 8.29 $\pm$ 1.05     | 0.0001  |
| Secondary                      | 40(61.3) | 6.2 $\pm$ 0.96        | 10.58 $\pm$ 12.79   | 0.0001  |
| Infertility times              |          |                       |                     |         |
| 1-4 years                      | 14(19.3) | 6.44 $\pm$ 0.67       | 8.81 $\pm$ 1.79     | 0.0001  |
| 5-9 years                      | 36(58.1) | 6.25 $\pm$ 0.87       | 8.41 $\pm$ 0.9      | 0.0001  |
| 10< years                      | 16(22.6) | 5.86 $\pm$ 1.07       | 13.63 $\pm$ 20.84   | 0.0001  |
| Recurrent implantation failure |          |                       |                     |         |
| 1-2 times                      | 31(51.6) | 6.3 $\pm$ 0.7         | 8.6 $\pm$ 1.2       | 0.0001  |
| 3-4 times                      | 26(35.5) | 6 $\pm$ 0.8           | 11.8 $\pm$ 16.6     | 0.0001  |
| 5< times                       | 9(12.9)  | 6.4 $\pm$ 1.8         | 7.7 $\pm$ 0.7       | 0.0001  |

Иммунохистохимийн шинжилгээнд эстроген, прогестероны нийлэгжлийн түвшин, Ki67 пролиферацийн индекс ач холбогдол бүхий

ялгаатай байна. Умайн салстын цонх үе (WOI) 73,6 % зөрүүтэй байна. Умайн салстын цонх үеийн гистологийн үнэлгээ (Зураг 1).

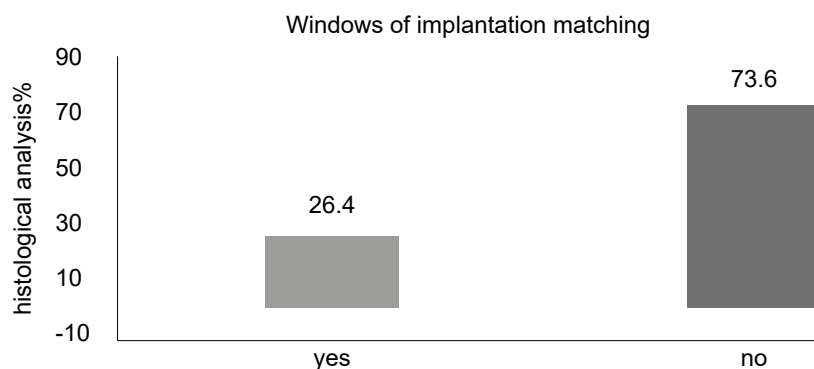


Figure 1. WIO determined by histological analysis, Yes - Histological analysis and menstrual cycle dating matched, No - Histological analysis and menstrual cycle dating did not match, the date of ART plan was resetting for this group.

Судалгаанд хамрагдагсдын үр тогтолтын цонх үеийг тохируулан, умайн салстын нимгэрэлд ялтас эсээр баялаг сийвэн эмчилгээ хийсний дараа үр тогтолтын хувь PRP групп 69.2%,

стандарт даавар эмчилгээний групп 51.9% болжээ. Үр тогтолтын үр дүн PRP ба стандарт даавар эмчилгээний үр дүн (Зураг 2).

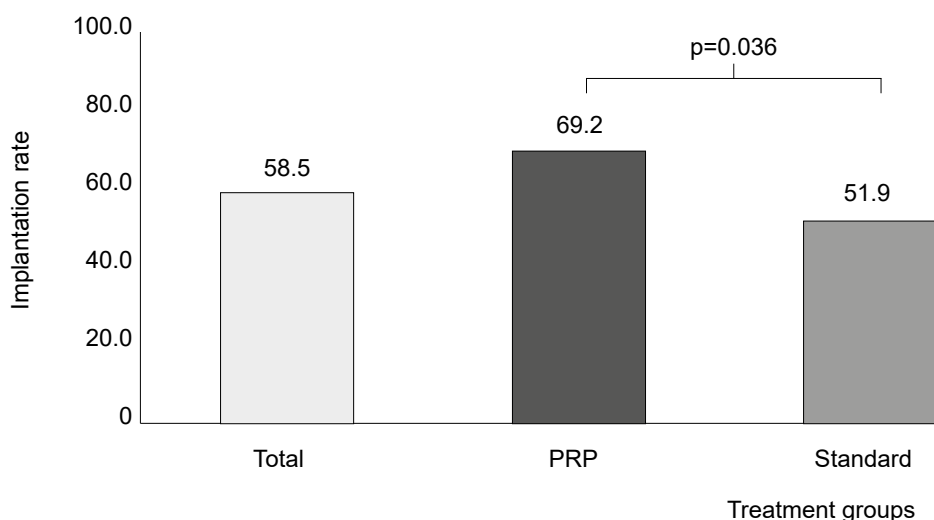


Figure 2. Implantation rates by two groups

### Хэлцэмж

Бидний судалгааны зорилго умайн салтын нимгэрэлтэй үед дурангаар оношилож салстаас эдийн шинжилгээ аван эндометрийн зураглалыг нарийвчлан тогтоох юм. Умайн хөндийг гистероскопийн тусламжтайгаар үнэлэхэд салстын наалдац, ургацаг 5-50% эмгэг зураглалтай харагдаж байна гэсэн Makrakis et al. нар (2014)-ын дүгнэлттэй адил байна [14]. Joachim Alfer нар (2017)-ын шалгуураар үнэлэхэд БЮМ-ийн хоног Ki67 пролиферацийн индекси 22.5%-д тохирсон, 77.5%-д зөрсөн буюу эндометрийн цонх үеийг тохируулах шаардлагатай байв [9]. Шүүрлийн шилжилтийн

үе нь дунджаар 2 ба түүнээс дээш хоногоор саатсан, хожуу үеийн өөрчлөлттэй, цонх үе зөрсөн байгаа нь ҮШС амжилтгүй болж байгаа шалтгаан болж байна гэж Valdes нар дүгнэсэнтэй дүйж байна [16]. Эстроген, прогестероны нийлэгжлийн түвшин, Ki67 пролиферацийн индексийн тусламжтайгаар цонх үеийг үнэн зөв тодорхойлох нь давтан үр суулгалт амжилтгүй болох хувийг бууруулах ач холбогдолтой байлаа. Мөн умайн салстын нимгэрлийг сүүлийн үеийн дэвшилтэт арга болох PRP аар эмчлэх нь ҮШС үр дүнг сайжруулж байна гэсэн судлаачдын дүгнэлттэй ижил байв [15].

## Дүгнэлт

Үргүйдэлтэй эмэгтэйн умайн салстын нимгэрлийн үед эндометрийн биопси авч эстроген, прогестероны нийлэгжлийн түвшин, Ki67 пролиферацийн индексийн тусламжтайгаар

цонх үеийг тогтоон, умайн салстын нимгэрэлд ПРП эмчилгээ хийх нь ҮШС ажилбарын үр дүнг нэмэгдүүлж байна.

## Номзүй

1. Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? J Hum Reprod Sci. Jan-Mar 2016;9(1):3-8.
2. Noyes RW. The fertilizing capacity of spermatozoa. West J Surg Obstet Gynecol 1953; 61:342–9.
3. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. Hum Reprod. 2018 Oct 1;33(10):1883-1888. doi: 10.1093/humrep/dey281. PMID: 30239738; PMCID: PMC6145412.
4. Mahutte N, Hartman M, Meng L, Lanes A, Luo ZC, Liu KE. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. Fertil Steril 2022; 117:792–800.
5. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C. et al. Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. J Clin Invest 1992; 90: 188-195
6. Classen-Linke I, Alfer J, Hey S. et al. Marker molecules of human endometrial differentiation can be hormonally regulated under in-vitro conditions as in-vivo. Hum Reprod Update 1998;4:539-549
7. Liao Z, Liu C, Cai L, Shen L, Sui C, Zhang H, et al. The effect of endometrial thickness on pregnancy, maternal, and perinatal outcomes of women in fresh cycles after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol(Lausanne) 2022;12:814648.
8. Shalom-Paz E, Atia N, Atzmon Y, Hallak M, Shrim A. The Effect of Endometrial Thickness and Pattern on the Success of Frozen Embryo Transfer Cycles and Gestational Age Accuracy. Gynecol Endocrinol (2021) 37:428–32. doi: 10.1080/09513590.2020.1821359
9. Alfer J, Happel L, Dittrich R, et al. Insufficient Angiogenesis: Cause of Abnormally Thin Endometrium in Subfertile Patients? Geburtshilfe Frauenheilkd. Jul 2017;77(7):756-764. doi:10.1055/s-0043-111899
10. Everts PA, Hoogbergen MM, Weber TA, Devilee RJ, van Montfort G, de Hingh IH. Is the use of autologous platelet-rich plasma gels in gynecologic, cardiac, and general, reconstructive surgery beneficial? Current pharmaceutical biotechnology. Jun 2012;13(7):1163-1172.
11. Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadeh Modarres S, Ajori L. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: A pilot study. Int J Reprod Biomed (Yazd). Oct 2016;14(10):625-628.
12. Valle RF. Hysteroscopy. Curr Opin Obstet Gynecol. 1991 Jun;3(3):422-6. PMID: 1813009.
13. Kaufmann C(1934) Therapeutics with hormones of the ovary(section of therapeutics and pharmacology). Proc R Soc Med 27:849-863
14. Makrakis et al. 2010, Curr Opin Obstet Gynecol, 22 (4): 339-343.
15. Zadehmodarres, S., Salehpour, S., Saharkhiz, N., & Nazari, L. (2017). Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. JBRA assisted reproduction, 21(1), 54–56. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170013>
16. Valdes CT, Schutt A, Simon C. Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. Fertil Steril. 2017 Jul;108(1):15-18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.033. PMID: 28668151.

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:*

*Анагаахын шинжлэх ухааны доктор, профессор Т.Эрхэмбаатар*