

## ИНДУКЦИЯ ДЕЦИДУАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ

© А. П. Домнина,<sup>1,\*</sup> П. В. Новикова,<sup>2</sup> И. И. Фридлянская,<sup>1</sup> М. А. Шилина,<sup>1</sup>  
В. В. Зенин,<sup>1</sup> Н. Н. Никольский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064;

и <sup>2</sup> Медицинский факультет С.-Петербургского государственного университета,  
Санкт-Петербург, 199034;

\* электронный адрес: [aldomnina@mail.ru](mailto:aldomnina@mail.ru)

В настоящей работе исследовали способность мезенхимных стволовых клеток человека, выделенных из менструальной крови (эмСК), дифференцироваться *in vitro* в децидуальные клетки. По этому показателю эмСК сравнивали с мезенхимными стволовыми клетками (МСК) другого происхождения. Было показано, что в процессе дифференцировки секрета пролактина и IGFBP-1, основных маркеров децидуальной дифференцировки, возрастает в эмСК, несколько увеличивается в МСК костного мозга (МСК-КМ) и не меняется в МСК жировой ткани (МСК-ЖТ). Таким образом, способность к децидуальной дифференцировке эмСК значительно выше, чем у МСК-КМ или МСК-ЖТ. Это делает их более перспективным субстратом для клеточной терапии бесплодия, вызванного дистрофическими заболеваниями эндометрия.

**Ключевые слова:** эндометриальные мезенхимные стволовые клетки, децидуальная дифференцировка, мезенхимные стволовые клетки костного мозга, мезенхимные стволовые клетки жировой ткани.

**Принятые сокращения:** эмСК — эндометриальные мезенхимные стволовые клетки, МСК-КМ — мезенхимные стволовые клетки костного мозга, МСК-ЖТ — мезенхимные стволовые клетки жировой ткани, IGFBP-1 — протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста.

Регенеративная медицина является одним из наиболее быстро развивающихся направлений терапии. В настоящее время в мире проводятся обширные исследования по разработке технологий использования стволовых клеток для лечения различных заболеваний. Происходит активный поиск подходящих источников стволовых клеток. Наиболее доступными и легко культивируемыми *in vitro* считаются мезенхимные стволовые клетки (МСК). МСК были выделены из многих тканей организма. Согласно последним данным из литературы, кроме костного мозга (КМ), долгое время являвшегося главным источником МСК для научных и клинических исследований, распространенными источниками для выделения МСК являются жировая ткань (Parker, Katz, 2006), пуповинная кровь (Harris et al., 2007), амниотическая жидкость (De Coppi et al., 2007) и ткань эндометрия (Cho et al., 2004; Gargett, 2006). МСК обладают широким дифференцировочным потенциалом. По данным многих авторов, МСК могут дифференцироваться в хрящевую, мышечную, сухожильную и жировую ткани, а также в клетки эктодермального происхождения, глиальные клетки и нейроны (Woodbury et al., 2002; Земелько и др., 2013). МСК обладают ценными терапевтическими свойствами, такими как высокая миграционная способность, секреция биологически активных молекул, иммуномодулирующее действие (Caplan, 2009; Prockop, 2009). В настоящее время МСК

костного мозга эффективно применяются для лечения гематологических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний костно-суставной системы (Bernardo et al., 2007; Wang et al., 2012).

Клетки мезенхимной природы были выделены и из эндометрия, и их биологические свойства были подробно охарактеризованы (Gargett, 2006; Schwab, Gargett, 2007; Земелько и др., 2011; Домнина и др., 2013). Эндометрий — это ткань, выстилающая полость матки, основной особенностью которой является циклическое обновление в течение репродуктивного периода женщин. Ежемесячно ткань подвергается отслоению, а затем регенерирует. Основной функцией эндометрия является обеспечение наступления и поддержание беременности. Под воздействием гормонов клетки эндометрия претерпевают морфологические и функциональные изменения и превращаются в децидуальные клетки, образующие децидуальную ткань. Децидуальная ткань является необходимым компонентом для имплантации и нормального развития эмбриона. В случае недостаточного развития эндометрия и децидуальной ткани при таких патологиях, как синдром Ашермана и дистрофия эндометрия, наступление беременности становится невозможным.

Однако клеточные механизмы регенерации эндометрия в течение менструального цикла изучены недостаточно. Считается, что в ткани эндометрия присутствуют

стволовые клетки, за счет которых и происходит восстановление эндометрия, десквамированного в процессе менструального цикла (Pranishnikov, 1978; Padykula et al., 1989; Padykula, 1991; Gargett, 2006; Schwab, Gargett, 2007). Клетки, выделенные из эндометрия, обладают всеми свойствами мезенхимных стволовых клеток (эМСК). Так, они имеют фибробласто-подобную морфологию, высокую клоногенность, экспрессируют специфические маркеры, мультипотентны. Высказывается и другая точка зрения, согласно которой источником стволовых клеток эндометрия является костный мозг. Есть данные, согласно которым у мышей при замене облученного костного мозга на костный мозг дикого типа, меченный GFP, через 12 мес в матке появляются меченные GFP клетки эндометрия (Morelli et al., 2013). После пересадки костного мозга мужского происхождения в эндометрии реципиентов обнаружены клетки донорского происхождения (Taylor et al., 2004).

Терапевтический потенциал эМСК изучали на моделях разнообразных заболеваний. В одном из таких экспериментов успешно трансплантировали эМСК (интактных и предифференцированных в миогенном направлении) в мышечную ткань мышей с дистрофией Дюшенна (Cui et al., 2007). Было показано, что трансплантация эМСК в участок инфаркта миокарда крыс блокирует апоптоз кардиомиоцитов и усиливает пролиферацию клеток. По мнению авторов, для этих клеток характерна очень высокая паракринная активность (Jiang et al., 2013). О высоком ангиогенном потенциале эМСК свидетельствует успешная трансплантация эМСК мышам с моделированной критической ишемией конечностей (Murphy et al., 2008). Положительные результаты получены при трансплантации эМСК для терапии инсульта (Borlongan et al., 2010). Кроме того, по некоторым данным эМСК проявляют противоопухолевое действие и замедляют рост глиомы у крыс (Han et al., 2009). эМСК апробированы и в клинической практике. Была проведена серия клинических испытаний, подтвердившая безопасность применения эМСК пациентам: отсутствовали эктопический рост и иммунные реакции (Zhong et al., 2009). Есть также сообщение об успешном использовании эМСК в клинике для лечения сердечной недостаточности (Bockeria, 2013). Однако особый интерес представляет возможность использовать эМСК для лечения патологий репродуктивной системы, в частности бесплодия, связанного с дистрофическими заболеваниями эндометрия. Использование эМСК в этих целях наиболее соответствовало бы их биологической роли как одного из естественных источников стволовых клеток для регенерации эндометрия в течение менструального цикла.

Для терапии бесплодия, связанного с недостаточным развитием эндометрия, применяли МСК из разных источников. В клинической практике для лечения дисфункции эндометрия применяли аутологичные МСК костного мозга (КМ) как наиболее апробированные в клинике. Клетки аутологичного КМ больных были отсортированы по экспрессии характерных эндометриальных ангиогенных маркеров (CD9, CD44, CD133 и CD90) и введены в полость матки. Неоваскуляризация стенки матки сопровождалась утолщением эндометрия, достаточным для успешной имплантации эмбриона (Nagori et al., 2011; Zhao et al., 2013). В эксперименте для коррекции подобных патологий на крысах успешно применяли аутологичные клетки, выделенные из жировой ткани (ЖТ) (Kilic et al., 2014). Однако получение клеток из КМ и ЖТ травматич-

но для донора и может иметь серьезные последствия. Получение же клеток эндометрия из менструальной крови не требует хирургических манипуляций и совершенно безопасно для донора.

Ранее нами было показано, что эМСК при трансплантации в матку могут стимулировать развитие децидуальной ткани у крыс (Domnina et al., 2013). Основными свойствами клеток эндометрия являются дифференцировка в децидуальные клетки и поддержание беременности на всех этапах, поэтому кажется интересным оценить разные типы МСК по функциональным возможностям и перспективам применения в клинике. Было показано, что децидуальную дифференцировку можно инициировать *in vitro*. Под влиянием 8-Br-cAMP МСК изменяют свою морфологию и начинают синтезировать специфические маркеры децидуальных клеток, пролактин и IGFBP-1 (insulin-like growth factor-binding protein 1) (Aghajanova et al., 2010; Sugawara et al., 2014).

В настоящей работе мы исследовали способность эМСК человека дифференцироваться в децидуальные клетки *in vitro* и по этому показателю сравнивали эМСК с МСК другого происхождения.

## Материал и методика

Клетки эМСК, выделенные из фрагментов эндометрия, содержащихся в менструальной крови (Земелько и др., 2011), культивировали в среде DMEM/F12, содержащей 10 % коровьей эмбриональной сыворотки, 1 % глутамина и 1 % смеси антибиотиков. Клетки пересевали с помощью 0.05%-ного раствора трипсина и EDTA (Invitrogen, США) в соотношении 1 : 3. Для культивирования использовали флаконы T25 и T75 (Fisher Scientific, США). Клетки из КМ и ЖТ человека были любезно предоставлены биобанком СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова Министерства здравоохранения РФ (Санкт-Петербург). Их культивировали так же, как эМСК.

Иммунофенотипический анализ поверхностных CD-маркеров МСК проводили с использованием проточного цитофлуорометра Epics XL (Beckman Coulter, США). Единичную клеточную суспензию получали при помощи 0.05%-ного трипсина и EDTA. Клетки (1 млн/мл) ресуспендировали в растворе PBS, содержащем 5 % эмбриональной коровьей сыворотки. Для анализа использовали антитела, конъюгированные с FITC или фикоэритрином: CD34, CD45, CD73, CD90, CD105 и HLA-DR тип II.

Децидуальная дифференцировка *in vitro*. На 2—3-м пассажах клетки эМСК, МСК-КМ и МСК-ЖТ рассевали в 24-луночные планшеты в среде DMEM/F12, содержащей 10 % коровьей эмбриональной сыворотки, 1 % глутамина и 1 % смеси антибиотиков. После достижения клеточной культурой плотности 80 % среду заменяли на среду без сыворотки на 24 ч. Затем производили замену среды на среду, содержащую 2 % коровьей эмбриональной сыворотки и 1 мМ 8-Br-cAMP (Sigma, США). Замену среды на свежую производили каждые 3-и сут культивирования. Контрольные клетки культивировали таким же образом и в той же культуральной среде, но без добавления 8-Br-cAMP. На 7-е сут среду из контрольных и дифференцируемых культур отбирали для определения содержания пролактина и IGFBP-1. Содержание пролактина и IGFBP-1 определяли с помощью готовых наборов для иммуноферментного анализа (ELISA) для определе-

**Экспрессия поверхностных CD-маркеров мезенхимных стволовых клеток разного происхождения**

Маркер	Экспрессия, %		
	эмСК	МСК-КМ	МСК-ЖТ
CD-34	1.96	2	1
CD-45	1.52	4	2
CD-73	99	99	99
CD-105	99	99	98
CD-90	100	100	100
HLA-DR тип II	0.07	0.05	0.05

ния пролактина (Abcam, США) и IGFBP-1 (Sigma, США). Определение общей концентрации белка в каждой исследуемой лунке проводили по методу Бредфорд. Концентрации пролактина и IGFBP-1, определенные методом иммуноферментного анализа, соотносили с содержанием общего белка в каждой исследуемой лунке.

Статистический анализ. Все эксперименты повторяли трижды в двух параллельных сериях. Статистическую значимость результатов определяли по *t*-критерию Стьюдента при уровне значимости  $P < 0.05$ .

### Результаты и обсуждение

Мы исследовали способность эмСК дифференцироваться в децидуальные клетки в сравнении с МСК-КМ и МСК-ЖТ. Исследованные клетки соответствуют критериям Международного общества клеточной терапии по определению мультипотентных МСК человека. Линии имеют позитивную экспрессию таких маркеров, как CD73, CD90 и CD105. Отсутствует экспрессия поверхностных маркеров CD34, CD45 и HLA-DR тип II (см. табли-

цу). Мультипотентность исследуемых МСК подтверждена их способностью дифференцироваться в другие типы клеток мезодермы, такие как остеобласты и адипоциты (Земелько и др., 2011).

В процессе децидуальной дифференцировки, под влиянием 1 мМ 8-Br-cAMP, фибробластоподобная морфология клеток изменяется. Клетки приобретают полигональную форму, укрупняется ядро, что характерно для децидуальных клеток. На рис. 1 представлены клетки в культуре после воздействия 8-Br-cAMP. По сравнению с контрольными клетками (рис. 1, б, з, е) морфология дифференцированных МСК заметно изменилась. Фибробластоподобная форма клеток сменилась полигональной с крупным ядром. Наибольшие изменения морфологической структуры произошли в эмСК (рис. 1, а, б).

Основными маркерами, характеризующими децидуальные клетки, является секреция пролактина. Результаты измерения секреции пролактина и IGFBP-1 в контрольных и индуцированных к дифференцировке МСК показаны на рис. 2. Видно, что контрольные клетки имеют низкий уровень секреции (рис. 2, а). На 7-е сут культивирования в среде, содержащей 8-Br-cAMP, уровень пролактина резко возрастает в эмСК, несколько увеличивается в МСК-КМ и не меняется в МСК-ЖТ.

Сходные результаты были получены при измерении секреции IGFBP-1 (рис. 2, б). У контрольных МСК уровень IGFBP-1 низкий. Через 7 сут культивирования в присутствии 8-Br-cAMP его уровень возрастает в эмСК значительно, в МСК-КМ незначительно и не меняется в МСК-ЖТ.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что способность к децидуальной дифференцировке МСК, выделенных из эндометрия, значительно выше, чем у стволовых мезенхимных клеток КМ или ЖТ. Это делает их более перспективным субстратом для клеточной терапии бесплодия, вызванного дистрофическими заболеваниями эндометрия.

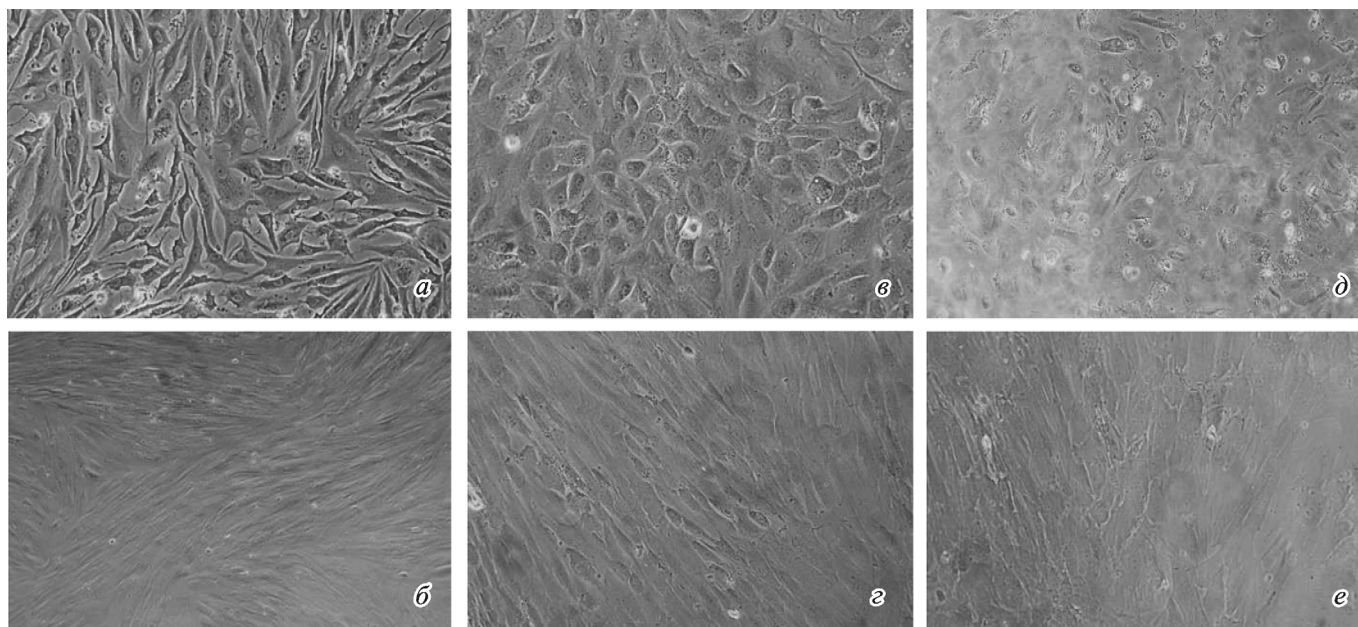


Рис. 1. Морфология мезенхимных клеток (МСК) разного происхождения при культивировании в присутствии 1 мМ 8-Br-cAMP в течение 7 сут.

а, б — эндометриальные МСК (эмСК); в, з — МСК костного мозга (МСК-КМ); д, е — МСК жировой ткани (МСК-ЖТ); б, з, е — в отсутствие 8-Br-cAMP (контроль). Прижизненные фотографии. Фазовый контраст; об. 10х.



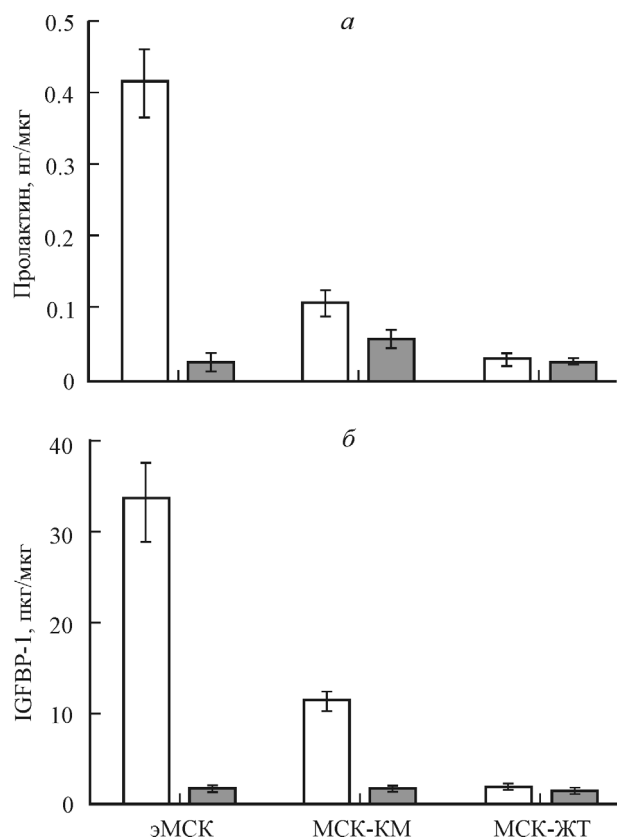


Рис. 2. Секретция пролактина (а) и IGFBP-1 (б) МСК разного происхождения при их дифференцировке в присутствии 1 мМ 8-Вг-сАМР в течение 7 сут.

Черные столбцы — контрольные клетки, белые — дифференцированные клетки. Обозначения клеток те же, что и на рис. 1. Секретция измерена в расчете на общий белок.

Предположения некоторых авторов о том, что эмСК частично происходят из КМ, подтверждаются тем, что клетки, выделенные из КМ, также способны дифференцироваться в децидуальные клетки *in vitro* (Aghajanova et al., 2010; Sugawara et al., 2014). Однако наши данные показывают, что эмСК во много раз превосходят другие распространенные типы МСК по способности к децидуальной дифференцировке. Возможно, это связано с тем, что эмСК являются более дифференцированными потомками КМ как тканеспецифические клетки эндометрия.

Авторы благодарят М. В. Пузанова и С. В. Анисимова и сотрудников биобанка СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова Министерства здравоохранения РФ за сотрудничество в предоставлении клеточного материала.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-50-00068) и программы президиума РАН «фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий» (обеспечение базовых условий культивирования).

#### Список литературы

Домнина А. П., Фридлианская И. И., Земелько В. И., Пуговкина Н. А., Ковалева З. В., Зенин В. В., Гринчук Т. М., Никольский Н. Н. 2013. Мезенхимные стволовые клетки эндометрия человека при длительном культивировании не подвергаются

спонтанной трансформации. Цитология. 55 (1) : 69—74. (Domnina A. P., Fridlianskaia I. I., Zemelko V. I., Pugovkina N. A., Kovaleva Z. V., Zenin V. V., Grinchuk T. M., Nikolsky N. N. 2013. Mesenchymal stem cells of human endometrium do not undergo spontaneous transformation during long-term cultivation. Tsitologiya. 55 (1) : 69—74.)

Земелько В. И., Гринчук Т. М., Домнина А. П., Арцыбашева И. В., Зенин В. В., Кирсанов А. А., Бичева Н. К., Корсак В. С., Никольский Н. Н. 2011. Мультипотентные мезенхимные стволовые клетки десквамированного эндометрия. Выделение, характеристика и использование в качестве фидерного слоя для культивирования эмбриональных стволовых линий человека. Цитология. 53 (12) : 919—929. (Zemelko V. I., Grinchuk T. M., Domnina A. P., Artzibasheva I. V., Zenin V. V., Kirsanov A. A., Bichevaia N. K., Korsak V. S., Nikolsky N. N. 2011. Multipotent mesenchymal stem cells of desquamated endometrium: isolation, characterization and use as feeder layer for maintenance of human embryonic stem cell lines. Tsitologiya. 53 (12) : 919—929.)

Земелько В. И., Кожухарова И. В., Алексеенко Л. Л., Домнина А. П., Решетникова Г. Ф., Пузанов М. В., Дмитриева Р. А., Гринчук Т. М., Никольский Н. Н., Анисимов С. В. 2013. Сравнительный анализ нейрогенного потенциала мезенхимных стволовых клеток человека, выделенных из костного мозга, жировой ткани и эндометрия. Цитология. 55 (2) : 101—110. (Zemelko V. I., Kozhucharova I. V., Alekseenko L. L., Domnina A. P., Reshetnikova G. F., Puzanov M. V., Dmitrieva R. A., Grinchuk T. M., Nikolsky N. N., Anisimov S. V. 2013. Neurogenic potential of human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow, adipose tissue and endometrium: a comparative study. Cell Tissue Biol. 7 (3) : 235—244.)

Aghajanova L., Horcajadas J. A., Esteban F. J., Giudice L. C. 2010. The bone marrow-derived human mesenchymal stem cell: potential progenitor of the endometrial stromal fibroblast. Biol. Reprod. 82 : 1076—1087.

Bernardo M. E., Zaffaroni N., Novara F. 2007. Human bone marrow derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term *in vitro* culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. Cancer Res. 67 : 9142—9149.

Bockeria L., Bogin V., Bockeria O., Le T., Alekyan B., Woods E. J., Brown A. A., Ichim T. E., Pate A. N. 2013. Endometrial regenerative cells for treatment of heart failure: a new stem cell enters the clinic. J. Transl. Med. 56 : 507—527.

Borlongan C. V., Kaneko Y., Maki M., Yu S. J., Ali M., Allickson J. G., Sanberg C. D., Kuzmin-Nichols N., Sanberg P. R. 2010. Menstrual blood cells display stem cell-like phenotypic markers and exert neuroprotection following transplantation in experimental stroke. Stem Cells Develop. 19 : 439—452.

Caplan A. I. 2009. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. J. Pathol. 217 : 318—324.

Cho N. H., Park Y. K., Kim Y. T., Yang H., Kim S. K. 2004. Lifetime expression of stem cell markers in the uterine endometrium. Fertil. Steril. 81 : 403—407.

Cui C. H., Uyama T., Miyado K., Terai M., Kyo S., Kiyono T., Umezawa A. 2007. Menstrual blood-derived cells confer human dystrophin expression in the murine model of duchenne muscular dystrophy via cell fusion and myogenic transdifferentiation. Mol. Biol. Cell. 18 : 1586—1594.

De Coppi P., Bartsch G., jr., Siddiqui M. M., Xu T., Santos C. C., Perin L., Mostoslavsky G., Serre A. C., Snyder E. Y., Yoo J. J., Furth M. E., Soker S., Atala A. 2007. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. Nat. Biotechnol. 25 : 100—106.

Domnina A. P., Zemelko V. I., Mikhailov V. M., Nikolsky N. N. 2013. Stimulation of decidual development by transplantation of endometrial stem cells. J. Biomed. Sci. Eng. 6 : 59—65.

Gargett C. E. 2006. Identification and characterization of human endometrial stem/progenitor cells. Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol. 46 : 250—253.

Han X., Meng X., Yin Z., Rogers A., Zhong J., Rillema P., Jackson J. A., Ichim T. E., Minev B., Carrier E., Patel A. N., Murphy M. P., Min W. P., Riordan N. H. 2009. Inhibition of intracranial

al glioma growth by endometrial regenerative cells. *Cell Cycle*. 8 : 606—610.

Harris D. T., Badowski M., Ahmad N., Gaballa M. A. 2007. The potential of cord blood stem cells for use in regenerative medicine. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 7 : 1311—1322.

Jiang Z., Hu X., Yu H., Xu Y., Wang L., Chen H., Chen H., Wu R., Zhang Z., Xiang C., Webster K. A., Wanga J. 2013. Human endometrial stem cells confer enhanced myocardial salvage and regeneration by paracrine mechanisms. *J. Cell Mol. Med.* 17 : 1247—1260.

Kilic S., Yuksel B., Pinarli F., Albayrak A., Boztok B., Delibas T. 2014. Effect of stem cell application on Asherman syndrome, an experimental rat model. *J. Assist Reprod. Genet.* 31 : 975—982.

Morelli S. S., Rameshwar P., Goldsmith L. T. 2013. Experimental evidence for bone marrow as a source of nonhematopoietic endometrial stromal and epithelial compartment cells in a murine model. *Biol. Reprod.* 89 : 7—15.

Murphy M. P., Wang H., Patel A. N., Kambhampati S., Angelle N., Chan K., Marleau A. M., Pysznik A., Carrier E., Ichim T. E. 2008. Allogeneic endometrial regenerative cells: an «Off the shelf solution» for critical limb ischemia? *J. Transl. Med.* 6 : 45—52.

Nagori C. B., Panchal S. Y., Patel H. 2011. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome. *J. Hum. Reprod. Sci.* 4 : 43—48.

Padykula H. A., Coles L. G., Okulicz W. C., Rapaport S. I., McCracken J. A., King N. W., jr., Longcope C., Kaiserman-Abramof I. R. 1989. The basalis of the primate endometrium: a bifunctional germinal compartment. *Biol. Reprod.* 40 : 681—690.

Padykula H. A. 1991. Regeneration in the primate uterus: the role of stem cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 622 : 47—56.

Parker A. M., Katz A. J. 2006. Adipose-derived stem cells for the regeneration of damaged tissues. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6 : 567—578.

Prianishnikov V. A. 1978. On the concept of stem cell and a model of functional morphological structure of the endometrium. *Contraception*. 18 : 213—223.

Prockop D. J. 2009. Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs) : controversies, myths, and changing paradigms. *Mol. Ther.* 17 : 939—946.

Schwab K. E., Gargett C. E. 2007. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum. Reprod.* 22 : 2903—2911.

Sugawara K., Hamatani T., Yamada M., Ogawa S., Kamijo S., Kuji N. 2014. Derivation of human decidua-like cells from amnion and menstrual blood. *Sci. Rep.* 4 : 40—49.

Taylor H. S. 2004. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA*. 292 : 81—85.

Wang S., Qu X., Zhao R. C. 2012. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J. Hematol. Oncol.* 5 : 19—20.

Woodbury D., Reynolds A., Black I. B. 2002. Adult bone marrow stromal stem cells express germline, ectodermal, endodermal and mesodermal genes prior to neurogenesis. *J. Neurosci. Res.* 96 : 908—917.

Zhao Y., Wang A., Tang X., Li M., Yan L., Shang W., Gao M. 2013. Intrauterine transplantation of autologous bone marrow derived mesenchymal stem cells followed by conception in a patient of severe intrauterine adhesions. *Open J. Obst. Gynecol.* 3 : 377—380.

Zhong Z., Patel A. N., Ichim T. E., Riordan N. H., Wang H., Min W. P., Woods E. J., Reid M., Mansilla E., Marin G. H., Drago H., Murphy M. P., Minev B. 2009. Feasibility investigation of allogeneic endometrial regenerative cells. *J. Transl. Med.* 7 : 15—21.

Поступила 24 IX 2015

#### INDUCTION OF DECIDUAL DIFFERENTIATION OF ENDOMETRIAL MESENCHYMAL STEM CELLS

A. P. Domnina,<sup>1,\*</sup> P. V. Novikova,<sup>2</sup> I. I. Fridlyanskaya,<sup>1</sup> M. A. Shilina,<sup>1</sup>  
V. V. Zenin,<sup>1</sup> N. N. Nikolsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology, RAS, St. Petersburg, 194064,  
and <sup>2</sup> Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034;  
\* e-mail: aldonna@mail.ru

In this study, we compared the ability of human mesenchymal stem cells derived from menstrual blood (eMSCs) and mesenchymal stem cells (MSCs) from other tissues to differentiate into decidual cells *in vitro*. It was demonstrated that during differentiation secretion of decidualization markers (prolactin and insulin-like growth factor binding protein-1) increases in eMSCs from adipose tissue (MSC-AD). Thus, the ability of eMSCs to differentiate into decidual cells is much higher than MSC-BM or MSC-AD. It makes eMSCs promising for application in cellular therapy of infertility associated with decidualization insufficiency.

**Key words:** endometrial mesenchymal stem cells, decidual differentiation, mesenchymal stem cells of bone marrow, mesenchymal stem cells of adipose tissue.