

## ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА АШЕРМАНА

© П. В. Новикова,<sup>1</sup> П. М. Гзззян,<sup>1</sup> Д. А. Ниаури,<sup>1</sup>  
Л. Х. Джемлиханова,<sup>1</sup> А. П. Домнина<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Медицинский факультет С.-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, 199034,  
и <sup>2</sup> Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064;

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

Регенеративная медицина является перспективным подходом и активно используется для лечения различных заболеваний. Разрабатываются способы коррекции различных гинекологических нарушений с использованием клеточной терапии. Синдром Ашермана — это заболевание, характеризующееся наличием внутри полости матки сращений, возникающих в результате повреждения эндометрия при внутриматочных вмешательствах в послеродовом и послеабортном периодах. Эта патология является значительной проблемой в репродуктивной медицине, поскольку приводит к невынашиванию беременности, бесплодию и нарушению плацентации. Основные методы коррекции синдрома Ашермана сводятся к хирургическому лечению в комплексе с гормональной терапией, что не во всех случаях эффективно. Настоящий обзор посвящен успехам клеточной терапии в лечении синдрома Ашермана.

Ключевые слова: синдром Ашермана, клеточная терапия, мезенхимные стволовые клетки человека, эндометриальные мезенхимные стволовые клетки человека.

Приняты сокращения: МСК — мезенхимные стволовые клетки человека, эМСК — эндометриальные МСК.

Регенеративная медицина является одним из наиболее быстро развивающихся направлений терапии. Она базируется на восстановлении пораженной ткани с помощью активации эндогенных стволовых клеток, но чаще с помощью их трансплантации (клеточной терапии). В настоящее время в мире проводятся обширные исследования по разработке технологий использования стволовых клеток для лечения таких заболеваний, как сердечная недостаточность и инсульты. В качестве трансплантационного материала в основном используют мезенхимные стволовые клетки (МСК). МСК представляют собой популяцию мультипотентных клеток мезодермального ростка, способных дифференцироваться в разных направлениях. Первоначально концепция МСК как прогениторных клеток базировалась на идентификации фибробластоподобных клеток, выделенных из костного мозга, способных к пролиферации *in vitro* и дифференцирующихся в хондроциты, остеобласты и адипоциты (Friedenstein et al., 1974). Позднее было установлено, что эти клетки могут дифференцироваться во многие другие типы клеток — адипоциты, гепатоциты, альвеолярные и ряд других стромальных клеток. МСК были выделены из костного мозга (Friedenstein et al., 1974), жировой ткани (Parker, Katz, 2006), пуповинного канатика (Harris et al., 2007), амниотической жидкости (De Coppi et al., 2007), эндометрия и менструальной крови (Cho et al., 2004; Gargett, 2006; Meng et al., 2007; Мусина и др., 2008; Patel et al., 2008; Земелько и др., 2011). МСК несут на своей поверхности определенные маркеры (CD44, CD73 и CD90), но не имеют маркеров CD34 и CD45, характеризующих гемопоэтические стволовые клетки.

В эндометрии были обнаружены собственные стволовые клетки (эМСК), обладающие всеми свойствами МСК. Было показано, что эМСК можно выделить из десквамированного эндометрия, содержащегося в менструальной крови, что является нетравматичным и безопасным для донора (Meng et al., 2007; Мусина и др., 2008; Patel et al., 2008; Земелько и др., 2011, 2013; Домнина и др., 2013). эМСК десквамированного эндометрия могут быть дифференцированы в клетки 9 типов трех зародышевых листков: мезодерму (костные, хрящевые, мышечные клетки, клетки сухожилий и связок), эктодерму (нейроны, астроциты и клетки эпидермиса) и энтодерму (печеночные, кишечные, панкреатические и легочные клетки) (Meng et al., 2007; Мусина и др., 2008; Patel et al., 2008).

На моделях экспериментальных животных дифференцированные эМСК использовались для лечения таких заболеваний, как мышечная дистрофия Душена и инфаркт миокарда (Toyoda et al., 2007; Hida et al., 2008). Кроме того, было показано, что нейронально коммитированные эМСК оказывают терапевтический эффект при трансплантации крысам с экспериментально вызванным инсультом (Borlongan et al., 2010). Обнаружено также, что эМСК тормозят рост глиомы у крыс (Han et al., 2009). Этот эффект не был замечен при использовании других МСК. Некоторые исследования показали, что трансплантация эМСК вызывает значительное увеличение концентраций дофамина у мышей с моделированной болезнью Паркинсона (Wolff et al., 2011).

Имеются сообщения о применении эМСК для клеточной терапии в клинической практике. Стволовые клетки, выделенные из менструальной крови здоровых доноров,

были введены в организм 4 пациенток, страдающих рассеянным склерозом (Zhong et al., 2009). Наблюдения за больными в течение 1 года показали отсутствие иммунологических реакций и побочного эффекта. Трансплантация эмСК успешно применена для лечения 17 пациентов с сердечной недостаточностью (Bockeria et al., 2013).

Исследование возможности использования эмСК для лечения женских болезней представляет интерес, поскольку они легко доступны и более всего соответствуют своей биологической роли как одного из естественных источников стволовых клеток для регенерации эндометрия в течение менструального цикла. Перспективность применения эмСК из менструальной крови для лечения гинекологических заболеваний была оценена на модельных животных. Было обнаружено, что эмСК при трансплантации в матку могут стимулировать развитие децидуальной ткани у крыс (Domnina et al., 2013, 2016). На модели синдрома истощения яичников показано, что масса яичников увеличилась, а функция улучшилась при местном введении эмСК в яичник мышей (Liu et al., 2014).

Одной из главных причин женского бесплодия является образование спаек в матке, вызванное повреждением эндометрия. В последние годы в связи с ростом числа проводимых внутриматочных операций увеличилось число больных с внутриматочными спайками (Santamaria et al., 2016). Впервые внутриматочная адгезия была описана в 1894 г. немецким врачом Генрихом Фритчем. Однако заболевание было названо в честь гинеколога Джозефа Ашермана, который позднее подробно изучал эту патологию (Asherman, 1948). С гистологической точки зрения при синдроме Ашермана происходит замещение эндометриальной стромы фиброзной тканью, маточные железы заменяются неактивным кубическим эпителием, нечувствительным к гормональной стимуляции. Как следствие, изменяются нормальная анатомия и физиология слизистой оболочки матки (Donnez, Nisolle, 1994). После выскабливания полости матки у родивших женщин риск возникновения заболевания составляет 25 %. Неразвивающаяся, или замершая, беременность чаще приводит к возникновению патологии и составляет до 30 % случаев. Имеет значение и число процедур. После однократного выскабливания риск развития синдрома Ашермана составляет 16 %, а 3 процедуры и более увеличивают вероятность возникновения заболевания до 32 % (Ventolini et al., 2004; Yu et al., 2008). При синдроме Ашермана серьезно страдает репродуктивная функция. Из-за синехий облитерируется полость матки и нарушается проходимость маточных труб. В тяжелых случаях вся полость матки перекрыта сращениями, стенки слипаются, что приводит к невозможности зачатия и имплантации эмбриона. Более того, эндометрий теряет способность отвечать на циклические колебания уровня эстрогенов, в результате чего возникает вторичное бесплодие (Dmowski, Greenblatt, 1969).

Основным методом лечения синдрома Ашермана является удаление (диссекция) синехий методом оперативной гистероскопии. Эта процедура проводится с осторожностью из-за вероятности нанесения дополнительных травм и возникновения кровотечения. Особую опасность представляет перфорация стенки матки во время проведения операции. У части больных после оперативного лечения вновь возникают внутриматочные сращения. Для профилактики рецидива в полость матки после операции вводят гелеобразные наполнители, препятствующие кон-

такту стенок и образованию спаек (Myers, Hurst, 2012; Conforti et al., 2013). Средняя частота возникновения рецидива после оперативного лечения — 28 % (Senturk, Erel, 2008). В послеоперационный период назначают антибиотики для профилактики инфекционных осложнений. Медикаментозное лечение в послеоперационный период обязательно дополняют гормональной терапией. Циклическое назначение эстрогенов и прогестинов проводят для стимуляции роста эндометрия. Несмотря на современные технические достижения в области медицины и биологии, 50 % случаев синдрома Ашермана остается без возможности восстановительного лечения (March, 2011). Таким образом, очевидна необходимость разработки новых подходов.

В литературе описаны различные способы моделирования синдрома Ашермана на лабораторных животных с помощью внутриматочного введения химических агентов на крысах (Jing et al., 2012; Kilic et al., 2014) или нанесением механической травмы на мышцах (Alawadhi et al., 2014; Cervello et al., 2016). Для детального изучения возможности применения клеточной терапии для коррекции этого заболевания осуществлялись попытки применения МСК, полученных из костного мозга и жировой ткани (Jing et al., 2014), на моделях синдрома Ашермана у животных. Клетки вводили как местно, так и внутривенно. Результаты оценивали по гистологическому восстановлению поврежденной слизистой оболочки матки. Однако основными свойствами клеток эндометрия являются дифференцировка в децидуальные клетки и поддержание беременности на всех этапах. Поэтому терапевтический эффект необходимо оценивать именно по восстановлению функции эндометрия, т. е. по возможности получения потомства. Было показано, что децидуальную дифференцировку можно инициировать *in vitro* (Aghajanova et al., 2010; Sugawara et al., 2014). Оказалось, что способность к децидуальной дифференцировке эмСК значительно выше, чем у МСК из других тканевых источников (Домнина и др., 2015).

Несмотря на активно применяющиеся методы клеточной терапии в различных областях медицины, возможность восстановления поврежденного эндометрия у женщин с помощью трансплантации стволовых клеток мало изучена. Данные о применении клеточной терапии для лечения синдрома Ашермана очень скудные. К настоящему времени имеется всего несколько публикаций, в которых в результате клеточной терапии была восстановлена нормальная функция эндометрия и наступила беременность у женщин с таким диагнозом. В процессе исследований получены положительные результаты при внутриматочном введении аутологичных МСК, изолированных из костного мозга по экспрессии поверхностных маркеров CD9, CD40 и CD90 (Nagori et al., 2011). При публикации данных у единственной пациентки зарегистрирована развивающаяся беременность.

В другой работе проводили введение неотсементированных моноклеарных стволовых клеток костного мозга в подслизистую зону матки с помощью иглы (Singh et al., 2014). В результате наблюдалось увеличение толщины эндометрия у пациенток после лечения. Данных о наступлении беременностей в этой работе нет. В недавней работе испанских авторов описаны результаты проведенных в Испании клинических исследований по лечению синдрома Ашермана и дистрофии эндометрия у 16 женщин с помощью трансплантации аутологичных клеток, отсементированных из периферической крови по

поверхностному маркеру CD133 после введения пациентам гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) (Santamaria et al., 2016). Клетки CD133<sup>+</sup> трансплантировали методами интраартериальной катетеризации непосредственно в спиральные артерии матки. По данным исследователей, у всех пациентов наблюдалось увеличение толщины эндометрия через 3 мес после проведения терапии. Однако эффект терапии оказался временным, и через 6 мес состояние пациентов вернулось к исходному. Несмотря на это, 3 пациентки забеременели спонтанно, в результате чего у 1 из них родился здоровый ребенок, 1 беременность еще продолжалась к моменту опубликования результатов и 1 закончилась выкидышем (Santamaria et al., 2016).

Кроме того, зарегистрировано 7 беременностей после 14 переносов эмбрионов методами ЭКО (Santamaria et al., 2016). 4 беременности еще продолжались к моменту опубликования результатов, 1 закончилась рождением здорового ребенка. Еще 2 беременности закончились выкидышами. Однако авторы отмечают, что в работе отсутствовали контрольные группы (Santamaria et al., 2016). Другие авторы опубликовали данные, полученные в результате трехлетнего исследования, в ходе которого проводилось лечение 7 женщин с синдромом Ашермана III—V степени и бесплодием (Tan et al., 2016). Пациенткам внутриматочно вводили аутологичные клетки, полученные из менструальной крови на 2-й день менструального цикла. Стволовые клетки, полученные из менструальной крови, представляют собой комплекс из МСК и стромальных фибробластов. После получения материала клетки подвергали культивированию в течение 2 пассажей, производили анализ поверхностных маркеров, бактериологическое исследование среды, в которой проходило культивирование, и через 14 сут с момента забора материала производили введение клеточной культуры пациенткам в полость матки. При отсутствии достоверного увеличения толщины эндометрия процедуру повторяли в следующем цикле. Далее пациенток ежемесячно обследовали и при достижении толщины эндометрия 7—8 мм производили экстракорпоральное оплодотворение. У 5 женщин из 7, включенных в исследование, удалось достичь толщины эндометрия 7—8 мм. 4 сделали ЭКО, которое в 2 случаях из 4 завершилось успешным наступлением беременности, еще в 1 случае удалось добиться наступления беременности при повторном проведении ЭКО. У 1 из пациенток беременность наступила спонтанно через 3,5 мес после введения клеточной культуры. В ходе работы не было выявлено каких-либо осложнений такой терапии, а также иммунологических конфликтов.

Во всех описанных случаях проведение клеточной трансплантации являлось дополнительным методом к хирургическому лечению и гормонотерапии. МСК для трансплантации во многих исследованиях получают из костного мозга. Эта процедура является травматичной и болезненной для пациента и может иметь серьезные последствия. Введение дополнительных лекарственных средств для получения фракции клеток CD133<sup>+</sup> также может вызвать осложнения.

При применении методов клеточной терапии трансплантируемые клетки, как правило, переносятся в поврежденную ткань и часто становятся мало жизнеспособными, поскольку оказываются в условиях стресса. Микроокружение в поврежденных тканях изменить трудно, и нужно искать другой подход для повышения жизнеспособности трансплантируемых клеток. Проводятся много-

численные исследования по усилению выживаемости и пластичности трансплантируемых клеток за счет предварительной обработки. Одним из подходов является использование клеток, изолированных после воздействия сильным стрессом. Продемонстрировано, что МСК из жировой ткани, перенесшие жесткую обработку протеолитическими ферментами, являются устойчивыми к стрессу и, более того, становятся более пластичными (Heineidi et al., 2013). Предобработка такими агентами, как ростовые факторы, фармакологические агенты и гипоксия, увеличивает паракринную активность трансплантированных клеток (Yu Alawadet al., 2013). Одним из вариантов предобработки является культивирование клеток в сфероидах. Культивирование в сфероидах является более физиологичным для клеток. Было показано, что культивирование в сфероидах МСК повышает их противовоспалительный эффект, усиливает их регенеративные функции и выживаемость после трансплантации *in vivo*. Кроме того, наблюдается апрегуляция экспрессии плюрипотентных генов, усиливается дифференцировочный потенциал и задерживается клеточное старение *in vitro* (Cesarz, Tamama, 2016). В основном свойства клеток в сфероидах исследовали на МСК из костного мозга и жировой ткани.

Восстановление структуры и функции эндометрия с целью реализации репродуктивной функции — одна из важнейших и по-прежнему нерешенных задач в терапии синдрома Ашермана. Традиционно применяемая с этой целью терапия эстрогенами в ряде случаев оказывается недостаточной. Одним из возможных вариантов решения задачи является использование стволовых клеток. Наиболее подходящими для этих целей могут оказаться МСК, выделенные непосредственно из эндометрия, отличающиеся не только малоинвазивным способом получения, но и лучшей способностью к децидуальной дифференцировке, столь важной для реализации ответа ткани эндометрия на наступление беременности. Кроме того, эМСК обладают рядом паракринных эффектов, таких как противовоспалительный (Luz-Crawford et al., 2016), иммуномодулирующий (Nikoo et al., 2014) и подавляющий развитие фиброзы (Zhao et al., 2013), что является немаловажным с точки зрения патогенетического лечения синдрома Ашермана и делает эМСК еще более перспективным субстратом для применения в терапии этого синдрома.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий».

## Список литературы

- Домнина А. П., Новикова П. В., Фридлянская И. И., Шилина М. А., Зенин Н. Н., Никольский Н. Н. 2015. Индукция децидуальной дифференцировки в эндометриальных мезенхимных стволовых клетках. Цитология. 57 (12): 880—884. (Domnina A. P., Novikova P. V., Fridlyanskaya I. I., Shilina M. A., Zenin N. N., Nikolsky N. N. 2016. Induction of decidual differentiation in endometrial mesenchymal stem cells. Cell Tissue Biol. (Tsitoligiya). 10 : 95. Doi: 10.1134/S1990519X16020048.)
- Домнина А. П., Фридлянская 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., Fridlyanskaya 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 the human endometrium during long-term cultivation do not undergo spontaneous transformation. Cell Tissue Biol. (Tsitoligiya). 55 (1) : 69—74.)

- valeva 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. *Cell Tissue Biol. (Tsitoligiya)*. 7 : 221. Doi: 10.1134/S1990519X1303005X.)
- Земелько В. И., Гринчук Т. М., Домнина А. П., Арцыбашева И. В., Зенин В. В., Кирсанов А. А., Бичева Н. К., Корсаков 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., Bicheva N. K., Korsakov V. S., Nikolsky N. N. 2012. Multipotent mesenchymal stem cells of desquamated endometrium: isolation, characterization and use as feeder layer for maintenance of human embryonic stem cell lines. *Cell Tissue Biol. (Tsitoligiya)*. 6 : 1. Doi:10.1134/S1990519X12010129.)
- 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. (Tsitoligiya)*. 7 : 235—244.)
- Мусина Р. А., Белявский А. В., Тарусова О. В., Соловьева Е. В., Сухих Г. Т. 2008. Мезенхимальные стволовые клетки эндометрия, полученные из менструальной крови. *Кл. техн. биол. мед.* 2 : 110—114. (Musina R. A., Belyavski A. V., Tarusova O. V., Solovyova E. V., Sukhikh G. T. 2008. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from the menstrual blood. *Bull. Exp. Biol. Med.* 145 (4) : 539—543.)
- 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.
- Alawadhi F., Du H., Cakmak H., Du H., Cakmak H., Taylor H. S. 2014. Bone Marrow-Derived Stem Cell (BMDSC) transplantation improves fertility in a murine model of Asherman's syndrome. *PLoS ONE*. 9(5) : e96662.
- Asherman J.G. 1948. Amenorrhoea traumatica (atretica). *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.* 55 : 23—30.
- Bockeria L., Bogin V., Bockerial 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.
- Cervelló I., Gil-Sanchis C., Santamaría H., Cabanillas S., Diaz A., Faus A., Pellicer A., Simón C. 2016. Human CD133<sup>+</sup> bone marrow-derived stem cells promote endometrial proliferation in a murine model of Asherman syndrome. *Fertil. Steril.* 104 : 1552—1560.e1-3. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.032.
- Cesarz Z., Tamata K. 2016. Spheroid culture of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int.* 2016 : 9176357. Doi: 10.1155/2016/9176357.
- 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.
- Conforti A., Alviggi C., Mollo A., De Placido G., Magos A. 2013. The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 11 : 118. Doi: 10.1186/1477-7827-11-118
- 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.
- Dmowski W. P., Greenblatt R. B. 1969. Asherman's syndrome and risk of placenta accreta. *Obstet. Gynecol.* 34 : 288—299.
- Domnina A. P., Novikova P. V., Lyublinskaya O. G., Zenin V. V., Fridlyanskaya I. I., Mikhailov V. M., Nikolsky N. N. 2016. Mesenchymal stem cells with irreversibly arrested proliferation stimulate decidua development in rats. *Exp. Ther. Med.* 12 : 2447—2454.
- Domnina A. P., Zemelko V. I., Mikhailov V. M., Nikolsky N. N. 2013. Stimulation of decidua development by transplantation of endometrial stem cells. *J. Biomed. Sci. Eng.* 6 : 59—65.
- Donnez J., Nisolle M. 1994. Hysteroscopic lysis of intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). In: Atlas of laser operative laparoscopy and hysteroscopy. New York: Press-Parthenon Publ. 3—12.
- Friedenstein A. J., Chailakhyan R. K., Latsinik N. V., Panasyuk A. F., Keiliss-Borok I. V. 1974. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning *in vitro* and retransplantation *in vivo*. *Transplantation.* 4 : 331—340.
- Gargett C. E. 2006. Identification and characterization of human endometrial stem/progenitor cells. *Australian New Zealand J. Obst. Gynecol.* 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 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.
- Heneidi S. I., Simerman A. A., Keller E., Singh P., Li X., Dumescic D. A., Chazenbalk G. 2013. Awakened by cellular stress: isolation and characterization of a novel population of pluripotent stem cells derived from human adipose tissue. *PLoS ONE*. 8 (6) : e64752.
- Hida N., Nishiyama N., Miyoshi S., Kira S., Segawa K., Uyama T., Mori T., Miyado K., Ikegami Y. 2008. Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells. *Stem Cells.* 26 : 1695—1704.
- Jing Z., Hong G., Yanping L. 2012. Development of an animal model for thin endometrium using 95 % ethanol. *J. Fert. In Vitro.* 2 : 109. Doi: 10.4172/2165-7491.1000109.
- Jing Z., Qiong Z., Yonggang W., Yanping L. 2014. Rat bone marrow mesenchymal stem cells improve regeneration of thin endometrium in rat. *Fertil. Steril.* 101 : 587—594.
- Kilic S., Yuksel B., Pinarli F., Albayrak A., Boztok B., Delibasli T. 2014. Effect of stem cell application on Asherman syndrome, an experimental rat model. *J. Assist. Reprod. Genet.* 31 : 975—982.
- Liu T., Huang Y., Zhang J., Qin W., Chi H., Chen J., Yu Z., Chen C. 2014. Transplantation of human menstrual blood stem cells to treat premature ovarian failure in mouse model. *Stem Cells Develop.* 23 : 1548—1557.
- Luz-Crawford P., Torres M. J., Noël D., Fernandez A., Toupet K., Alcayaga-Miranda F., Tejedor G., Jorgensen C., Illanes S. E., Figueroa F. E., Djouad F., Khoury M. 2016. The immunosuppressive signature of menstrual blood mesenchymal stem cells entails opposite effects on experimental arthritis and graft versus host diseases. *Stem Cells.* 34 : 456—469.
- March C. M. 2011. Management of Asherman's syndrome. *Reprodo Biomedico Online.* 23 : 63—76.
- Meng X., Ichim T. E., Zhong J., Rogers A., Yin Z., Jackson J., Wang H., Ge W., Bogin V., Chan K. W., Thèbaud B., Riordan N. H. 2007. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. *J. Transl. Med.* 5 : 57—66.
- Myers E. M., Hurst B. S. 2012. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea. *Fertil. Steril.* 97 : 160—164.
- 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.

Nikoo S., Eftekar M., Jeddi-Tehrani M., Shervin A., Bozorgmehr M., Vafaei S., Kazemnejad S., Zarnani A. H. 2014. Menstrual blood-derived stromal stem cells from women with and without endometriosis reveal different phenotypic and functional characteristics. *Mol. Hum. Reprod.* 20 : 905—918.

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

Patel A. N., Park E., Kuzman M., Benetti F., Silva F. J., Allickson J. G. 2008. Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell Transplant.* 17 : 303—311.

Santamaria X., Cabanilla S., Cervello I., Arbona C., Raga F., Ferro J., Palmero J., Remohi J., Pellicer A., Simon C. 2016. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Hum. Reprod.* 31 : 1087—1096.

Senturk L. M., Erel C. T. 2008. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 20 : 221—228.

Singh N., Mohanty S., Seth T., Shankar M., Bhaskaran S., Dharmendra S. 2014. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: A novel cell based therapy. *J. Hum. Reprod. Sci.* 7 : 93—98.

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.

Tan J., Li P., Wang Q., Li Y., Li X., Zhao D., Xu X., Kong L. 2016. Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome. *Hum. Reprod.* 31 : 2723—2729.

Toyoda M., Cui C., Umezawa A. 2007. Myogenic transdifferentiation of menstrual blood-derived cells. *Acta. Myol.* 26 : 176—178.

Ventolini G., Zhang M., Gruber J. 2004. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss: a cohort study in a primary care population. *Surg. Endosc.* 18 : 1782—1784.

Wolff E. F., Gao X. B., Yao K. V., Andrews Z. B., Du H., Elsworth J. D., Taylor H. S. 2011. Endometrial stem cell transplantation restores dopamine production in a Parkinson's disease model. *J. Cell. Mol. Med.* 15 : 747—755.

Yu D., Wong Y., Cheong Y., Xia E., Li T. 2008. Asherman syndrome — one century later. *Fertil. Steril.* 89 : 759—779.

Yu S. P., Wei Z., Wei L. 2013. Preconditioning strategy in stem cell transplantation therapy. *Transl. Stroke Res.* 4 : 76—88.

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 15 II 2017

#### POTENTIAL OF STEM CELL THERAPY FOR ASHERMAN'S SYNDROME TREATMENT

P. V. Novikova,<sup>1</sup> A. M. Gzzyan,<sup>1</sup> D. A. Niauri,<sup>1</sup> L.K. Dzhemlikhanova,<sup>1</sup> A. P. Domnina<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034, and

<sup>2</sup> Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, 194064;

\* E-mail: aldonna@mail.ru

The regenerative medicine is a perspective approach for treatment of various diseases. Methods of correction of gynecological disorders using stem cell therapy are in progress. Asherman's syndrome is characterized by intrauterine adhesions due to endometrium damage caused by repeated or aggressive curettages after delivery and in post-abortion period. This pathology leads to pregnancy loss, infertility and disturbance of placentation. The main tactic for Asherman's syndrome treatment is surgical dissection with subsequent hormonal therapy, but in some cases, it is ineffective. This review describes advances in stem cell application for Asherman's syndrome treatment.

**Key words:** Asherman's syndrome, stem cell therapy, mesenchymal stem cells, endometrial mesenchymal stem cells.