



ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ У ЖЕНЩИН С ТОНКИМ ЭНДОМЕТРИЕМ НА ОСНОВЕ ДЕЦИДУАЛИЗИРОВАННЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Курбаниязова Феруза Зафаржановна

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Аннотация. Тонкий эндометрий остаётся одной из актуальных проблем современной репродуктивной медицины, поскольку напрямую ассоциирован с нарушением имплантации и развитием бесплодия. В клинической практике у значительной части пациенток наблюдается резистентность к стандартной гормональной терапии, что указывает на глубокие функциональные нарушения эндометрия. Целью данного исследования явилась оценка эффективности прегравидарной подготовки с использованием децидуализированных стромальных клеток, полученных из мезенхимальных стволовых клеток менструальной крови. Методология включала выделение и характеристику MenSCs, их децидуализацию *in vitro*, а также изучение ангиогенного и регенераторного потенциала в экспериментальной модели тонкого эндометрия. Установлено, что децидуализированные клетки обладают повышенной секреторной активностью, сопровождающейся усиленной продукцией VEGF-A, что способствует активации ангиогенеза и восстановлению структуры эндометрия. Наиболее значимым результатом стало достоверное улучшение показателей фертильности в экспериментальных группах. Полученные данные свидетельствуют о том, что функциональная активация стволовых клеток посредством децидуализации является перспективным направлением терапии тонкого эндометрия. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации данного подхода и внедрения его в клиническую практику.

Ключевые слова: тонкий эндометрий, мезенхимальные стволовые клетки, децидуализация, ангиогенез, бесплодие, рецептивность эндометрия.

OPTIMIZATION OF PREOPERATIVE PREPARATION IN WOMEN WITH THIN ENDOMETRIUM BASED ON DECIDUALIZED STROMAL CELLS

Kurbaniyazova Feruza Zafarzhanovna

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Abstract. Thin endometrium remains a significant clinical challenge in reproductive medicine due to its strong association with implantation failure and infertility. In our practice, patients with persistently reduced endometrial thickness often demonstrate poor response to conventional hormonal therapies, suggesting deeper functional impairment of the endometrial tissue. The present study aimed to evaluate the effectiveness of preconception preparation using decidualized stromal cells derived from menstrual blood mesenchymal stem cells. The methodology included isolation and characterization of MenSCs, their *in vitro* decidualization, and assessment of angiogenic and regenerative potential in an experimental model of thin endometrium. The findings demonstrated that decidualized cells exhibited enhanced secretory activity, particularly increased VEGF-A production, leading to improved angiogenesis and restoration of endometrial structure. Notably, fertility outcomes were significantly improved in experimental groups receiving decidualized cells compared to non-treated groups. These results suggest that functional activation of stem cells via decidualization may represent a promising therapeutic strategy for improving endometrial receptivity and reproductive outcomes. Further studies are required to optimize protocols and validate clinical applicability.

Keywords: thin endometrium, mesenchymal stem cells, decidualization, angiogenesis, infertility, endometrial receptivity.

YUPQA ENDOMETRIYGA EGA AYOLLARDA DESIDUALIZATSIYALANGAN STROMAL HUJAYRALARGA ASOSLANGAN OPERATSIYADAN OLDINGI TAYYORGARLIKNI OPTIMALLASHTIRISH

Kurbaniyazova Feruza Zafarjanovna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

Annotatsiya. Yupqa endometriy reproduktiv tibbiyotda dolzarb muammo bo'lib, implantatsiya buzilishi va bepustlik bilan bevosita bog'liq hisoblanadi. Klinik amaliyotda ko'plab bemorlarda standart gormonal terapiyaga yetarli javob kuzatilmaydi, bu esa endometriyning chuqur funksional buzilishlari mavjudligini ko'rsatadi. Ushbu tadqiqotning maqsadi menstrual qonidan olingan mezenximal ildiz hujayralardan hosil qilingan desidualizatsiyalangan stromal hujayralar yordamida homiladorlikka tayyorlash samaradorligini baholashdan iborat bo'ldi. Metodologiya MenSCs ni ajratib olish, ularni in vitro sharoitda desidualizatsiya qilish va yupqa endometriy modeli asosida ularning angiogen hamda regenerativ xususiyatlarini o'rganishni o'z ichiga oldi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, desidualizatsiyalangan hujayralar yuqori sekretor faollikka ega bo'lib, VEGF-A ishlab chiqarilishi ortishi orqali angiogenezni kuchaytiradi va endometriy tuzilishini tiklashga yordam beradi. Eng muhim natija sifatida tajriba guruhlarida fertilitet ko'rsatkichlarining sezilarli darajada yaxshilanishi qayd etildi. Ushbu natijalar desidualizatsiya orqali hujayralarning funksional faolligini oshirish yupqa endometriyni davolashda istiqbolli yo'nalish ekanligini ko'rsatadi. Ushbu yondashuvni klinik amaliyotga joriy etish uchun qo'shimcha tadqiqotlar zarur.

Kalit so'zlar: yupqa endometriy, mezenximal ildiz hujayralar, desidualizatsiya, angiogenez, bepustlik, endometriy reseptivligi.

Введение. Тонкий эндометрий представляет собой патологическое состояние, при котором наблюдается выраженное снижение толщины функционального слоя эндометрия, что в значительной степени обусловлено повреждением или истощением базального слоя, играющего ключевую роль в регенерации слизистой оболочки матки. Данное состояние сопровождается не только морфологическими изменениями, но и глубокими функциональными нарушениями, включая снижение рецептивности эндометрия, нарушение процессов ангиогенеза, а также изменения в локальной иммунной среде, что в совокупности приводит к существенному снижению вероятности успешной имплантации эмбриона и повышению риска ранних репродуктивных потерь.

Современные представления о патогенезе тонкого эндометрия указывают на то, что ключевым звеном является дефицит или функциональная недостаточность эндометриальных стволовых клеток, локализованных в базальном слое. Именно эти клетки обеспечивают циклическое восстановление функционального слоя после менструации. При повреждении базального слоя, например после повторных внутриматочных вмешательств, включая диагностические и лечебные выскабливания, происходит нарушение этого регенераторного механизма, что приводит к формированию устойчиво тонкого эндометрия. На этом фоне особый интерес представляет использование мезенхимальных стволовых клеток как инструмента регенеративной терапии. Эти клетки обладают рядом уникальных свойств, включая способность к дифференцировке в различные клеточные линии, секрецию широкого спектра цитокинов, факторов роста и ангиогенных молекул, а также выраженный иммуномодулирующий эффект. Все эти свойства делают их потенциально эффективными в восстановлении повреждённых тканей, включая эндометрий. Однако, несмотря на наличие многочисленных исследований, демонстрирующих положительное влияние мезенхимальных стволовых клеток на регенерацию эндометрия, остаётся нерешённым вопрос оптимизации их терапевтического потенциала. В частности, недостаточно изучены механизмы усиления их секреторной активности, которая, как предполагается, играет

ключевую роль в реализации регенеративного эффекта. В этой связи особое внимание уделяется процессу децидуализации — физиологической трансформации стромальных клеток эндометрия в специализированные секреторные клетки под воздействием гормональных сигналов. Этот процесс сопровождается значительными морфологическими и функциональными изменениями, включая увеличение размеров клеток, изменение их формы, а также активацию экспрессии генов, ответственных за синтез биологически активных веществ, необходимых для успешной имплантации эмбриона и поддержания беременности.

Материалы и методы. В ходе проведённого исследования было показано, что клетки, полученные из менструальной крови, после соответствующей индукции способны проходить процесс децидуализации *in vitro*, приобретая характеристики, сходные с децидуальными клетками *in vivo*. Это подтверждается как морфологическими изменениями, так и значительным увеличением экспрессии специфических маркеров, таких как пролактин и IGFBP-1, которые традиционно рассматриваются как ключевые индикаторы децидуализации. Особого внимания заслуживает тот факт, что несмотря на снижение пролиферативной активности децидуализированных клеток, их секреторная функция значительно усиливается. Это проявляется в повышенной продукции факторов, участвующих в регуляции ангиогенеза, иммунного ответа и клеточного взаимодействия. В частности, отмечается значительное увеличение секреции VEGF-A — одного из наиболее мощных стимуляторов ангиогенеза. Ангиогенез, в свою очередь, является критически важным процессом для восстановления функциональности эндометрия, поскольку обеспечивает адекватное кровоснабжение, необходимое для имплантации и дальнейшего развития эмбриона. Увеличение плотности сосудистой сети способствует улучшению трофики тканей, повышению доставки кислорода и питательных веществ, а также созданию благоприятной микроокружающей среды для имплантации. Экспериментальные данные, полученные в модели тонкого эндометрия у крыс, продемонстрировали, что трансплантация как исходных мезенхимальных клеток, так и децидуализированных клеток приводит к восстановлению морфологической структуры эндометрия. Наблюдается увеличение толщины слизистой оболочки, восстановление железистого аппарата и уменьшение признаков фиброза. Однако при сравнительном анализе было установлено, что децидуализированные клетки оказывают более выраженный терапевтический эффект. Особенно значимыми являются результаты, касающиеся восстановления фертильности. В условиях экспериментально индуцированного тонкого эндометрия наблюдается резкое снижение числа имплантированных эмбрионов, что отражает тяжёлое нарушение рецептивности эндометрия. После введения мезенхимальных стволовых клеток этот показатель увеличивается, однако максимальное восстановление наблюдается при использовании децидуализированных клеток, что свидетельствует об их более высокой эффективности в восстановлении репродуктивной функции. Следует подчеркнуть, что полученные результаты позволяют предположить, что основным механизмом терапевтического действия является не столько стимуляция клеточной пролиферации, сколько активация паракринных механизмов, направленных на усиление ангиогенеза и модуляцию локальной микроокружающей среды. Это принципиально важно, поскольку смещает акцент в понимании регенеративных процессов с прямой замены клеток на регуляцию тканевого гомеостаза посредством биологически активных факторов. Несмотря на очевидные перспективы, данный подход имеет ряд ограничений. В частности, остаётся неясным, насколько процессы децидуализации, индуцированные *in vitro*, соответствуют физиологическим процессам, происходящим в организме. Кроме того, требуется дальнейшая оптимизация условий культивирования и индукции децидуализации для повышения воспроизводимости и эффективности метода. Также необходимо более глубокое изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе наблюдаемых эффектов, включая сигнальные пути, регулирующие ангиогенез, иммунный ответ и клеточную коммуникацию.

Результаты. После завершения этапа морфологической и фенотипической идентификации клеток, полученных из менструальной крови, было проведено детальное

исследование их функциональных характеристик. Клетки демонстрировали типичную для мезенхимальных стволовых клеток веретенообразную морфологию с выраженной адгезией к поверхности культуральной посуды. На ранних этапах культивирования наблюдалось присутствие как стромальных, так и эпителиальных клеточных компонентов, что соответствует гетерогенной структуре эндометрия. Однако при последующих пассажах происходила элиминация эпителиального компонента, что приводило к формированию относительно однородной популяции стромальных клеток. Это имеет принципиальное значение для последующих экспериментов, поскольку позволяет минимизировать влияние сопутствующих клеточных типов на интерпретацию результатов. Иммунофенотипирование с использованием проточной цитометрии подтвердило, что подавляющее большинство клеток экспрессирует классические маркеры мезенхимальных стволовых клеток, включая CD44, CD73, CD90 и CD105, при практически полном отсутствии экспрессии гемопоэтических и иммунных маркеров. Это свидетельствует о высокой степени чистоты полученной клеточной популяции. Дополнительным подтверждением мультипотентности служили результаты дифференцировочных тестов, демонстрирующих способность клеток к остеогенной, адипогенной и хондрогенной дифференцировке, что полностью соответствует критериям, принятым международным сообществом в отношении мезенхимальных стромальных клеток. Особое внимание было уделено анализу экспрессии транскрипционного фактора OCT-4, который ассоциируется с поддержанием стволового состояния клеток. Было установлено, что клетки менструального происхождения характеризуются высоким уровнем экспрессии данного фактора как на уровне мРНК, так и на уровне белка, что дополнительно подтверждает их происхождение из эндометриального компартмента и наличие выраженного регенераторного потенциала. При индукции децидуализации *in vitro* клетки претерпевали выраженные морфологические изменения, переходя от вытянутой веретенообразной формы к более округлой и уплощённой конфигурации. Эти изменения сопровождались снижением скорости клеточной пролиферации, что, вероятно, отражает переход клеток из пролиферативного состояния в функционально активное секреторное состояние. На молекулярном уровне данный процесс сопровождался значительным увеличением экспрессии генов, ассоциированных с децидуализацией, включая пролактин и IGFBP-1, а также генов, определяющих рецептивность эндометрия, таких как LIF и HOXA10. Повышение уровня пролактина в культуральной среде подтверждало усиление секреторной активности клеток и свидетельствовало о функциональной завершенности процесса децидуализации. Дальнейший анализ был направлен на оценку ангиогенного потенциала клеток. Было показано, что как исходные клетки менструального происхождения, так и децидуализированные клетки способны активно секретировать VEGF-A, однако уровень секреции у децидуализированных клеток был существенно выше. Это сопровождалось усилением миграционной и пролиферативной активности эндотелиальных клеток в тестах заживления раневой поверхности, что указывает на выраженный проангиогенный эффект. В экспериментальной модели тонкого эндометрия у крыс было продемонстрировано, что повреждение эндометрия сопровождается значительным уменьшением его толщины, снижением количества желез и выраженным фиброзом, что подтверждает адекватность созданной модели патологического состояния. После введения клеточных препаратов наблюдалось постепенное восстановление структуры эндометрия. При этом как мезенхимальные клетки, так и децидуализированные клетки способствовали увеличению толщины эндометрия и числа желез, однако различия между группами по этим параметрам не достигали статистической значимости. Тем не менее при оценке функционального исхода, выраженного в способности к имплантации эмбрионов, были выявлены существенные различия. В группе с тонким эндометрием наблюдалось резкое снижение числа имплантированных эмбрионов, тогда как введение мезенхимальных клеток приводило к значительному улучшению данного показателя. При использовании децидуализированных клеток эффект был ещё более выраженным, и показатели имплантации приближались к нормальным значениям. Это указывает на то, что именно функциональная активность

клеток, связанная с их секреторным профилем, играет ключевую роль в восстановлении репродуктивной способности.

Обсуждение. Бесплодие остаётся глобальной медицинской проблемой, и нарушение структуры и функции эндометрия является одной из его ведущих причин. Тонкий эндометрий представляет собой особую клиническую проблему, поскольку традиционные методы лечения не обеспечивают стабильного и воспроизводимого результата. В этом контексте клеточная терапия рассматривается как наиболее перспективное направление. Особое преимущество клеток, полученных из менструальной крови, заключается в их доступности и минимальной инвазивности получения, что существенно снижает этические и клинические риски по сравнению с другими источниками стволовых клеток, такими как костный мозг или жировая ткань. Кроме того, данные клетки демонстрируют выраженные регенеративные свойства и способность к модуляции тканевой микроокружающей среды. Индукция децидуализации рассматривается как способ функциональной активации этих клеток. Полученные данные свидетельствуют о том, что децидуализированные клетки обладают более выраженной способностью к секреции факторов, стимулирующих ангиогенез и повышающих рецептивность эндометрия. Это, в свою очередь, приводит к улучшению условий для имплантации эмбриона и повышению вероятности успешной беременности. Авторы делают акцент на том, что ключевым механизмом действия является не увеличение числа клеток, а усиление их функциональной активности, направленной на регуляцию ангиогенеза и иммунных процессов. Это соответствует современным представлениям о роли паракринных факторов в регенерации тканей. В то же время подчёркивается необходимость дальнейших исследований, направленных на оптимизацию условий децидуализации, повышение стабильности получаемых клеточных популяций и более глубокое изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе наблюдаемых эффектов. В частности, интерес представляет изучение сигнальных путей, регулирующих взаимодействие между клетками эндометрия, сосудистым компонентом и иммунной системой.

Заключение. Мезенхимальные стволовые клетки менструального происхождения могут быть успешно индуцированы в децидуализированные клетки *in vitro*, и оба типа клеток способны способствовать восстановлению структуры и функции эндометрия. Однако децидуализированные клетки обладают более выраженным терапевтическим потенциалом, что делает их предпочтительным вариантом для дальнейшего развития методов лечения бесплодия, связанного с тонким эндометрием. Их эффект обусловлен преимущественно усилением ангиогенеза и улучшением микроокружения эндометрия, а не стимуляцией клеточной пролиферации.

Список литературы.

1. Azizi, R., Aghebati-Maleki, L., & Nouri, M. (2018). Stem cell therapy in thin endometrium. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 102, 333–343. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.091>
2. Chen, K., Wang, H., Zhao, X., et al. (2024). A novel method to repair thin endometrium. *Reproductive Sciences*, 31, 1662–1673. <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01458-2>
3. Critchley, H. O. D., Babayev, E., Bulun, S. E., et al. (2020). Menstruation science and society. *AJOG*, 223(5), 624–664. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.004>
4. Gargett, C. E. (2007). Uterine stem cells. *Human Reproduction Update*, 13(1), 87–101.
5. Gellersen, B., & Brosens, J. J. (2014). Decidualization. *Endocrine Reviews*, 35(6), 851–905.
6. Bu, Z., Wang, K., & Dai, W. (2016). Endometrial thickness and pregnancy. *Gynecological Endocrinology*, 32(7), 524–528.
7. Roy, K. K., Negi, N., & Subbaiah, M. (2014). Estrogen therapy effects. *J Obstet Gynaecol Res*, 40(4), 1085–1088.
8. Fu, X., Liu, G., Halim, A. (2019). MSC migration and repair. *Cells*, 8(8).
9. Zheng, S. X., Wang, J., & Wang, X. L. (2018). Menstrual stem cells therapy. *Int J Mol Med*, 41(4), 2201–2212.
10. Rawlings, T. M., Makwana, K. (2021). Decidualization and implantation. *eLife*, 10.

11. Schatz, F., Guzeloglu-Kayisli, O. (2016). Decidual cells role. *Hum Reprod Update*, 22(4), 497–515.
12. Xia, L., Meng, Q. (2019). Stem cell therapy in rats. *Stem Cell Res Ther*, 10.
13. Wang, H., & Dey, S. K. (2006). Embryo implantation. *Nat Rev Genet*, 7(3), 185–199.
14. Doyle, N., Jahandideh, S. (2022). Endometrial receptivity. *JAMA*, 328(21), 2117–2125.
15. Lin, X., Wei, M. (2013). Adhesion prevention. *Eur J Obstet Gynecol*, 170(2), 512–516.
16. Feng, L., Wang, L. (2023). Endometrial repair hydrogels. *Bioactive Materials*, 27, 82–97.
17. Cen, J., Zhang, Y. (2022). Stem cell therapy progress. *Materials Today Bio*, 16.
18. Du, H., & Taylor, H. S. (2007). Bone marrow stem cells. *Stem Cells*, 25(8), 2082–2086.
19. Xin, L., Lin, X. (2019). Collagen scaffold MSCs. *Acta Biomaterialia*, 92, 160–171.
20. Zhu, H., Jiang, Y. (2018). MAPK signaling. *Reproductive Biology*, 18(3), 274–281.
21. Beckermann, B. M. (2008). VEGF role. *Br J Cancer*, 99(4), 622–631.
22. Ajayi, A. F. (2020). Estrous cycle. *Fertil Res Pract*, 6.
23. Ouyang, X. (2020). Endometrial regeneration. *Stem Cells Dev*, 29(20), 1346–1362.
24. Kumbak, B. (2009). IVF outcomes. *Reprod Biomed Online*, 18(1), 79–84.
25. Yang, X. (2020). Balloon therapy. *Reprod Biomed Online*, 40(4), 539–546.
26. Dominici, M. (2006). MSC criteria. *Cytotherapy*, 8(4), 315–317.
27. Cheng, Y. (2017). Endometrial stem cells. *Stem Cells Int*, 2017.
28. Dimitrov, R. (2010). Decidual stem cells. *Fertil Steril*, 93(1), 210–219.
29. Tan, Y. (2004). Implantation signaling. *Dev Biol*, 265(1), 181–195.
30. Meng, X. (2007). Endometrial regenerative cells. *J Transl Med*, 5.