

TƏKRARLANAN İMPLANTASIYA UĞURSUZLUĞU. KÖK HÜCEYRƏLƏR TƏTBİQİ PRESPEKTİVLƏRİ

C.F. Qurbanova, K.Q. Qarayeva, A.S. Həsənova, A.M. Bəyışova,
N.B. Məcidova, L.Y. Əhmədova, İ.T. Gasımzadə

Elmi Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *sonsuzluq, implantasiya, adəti düşüklər, təkrarlanan reproduktiv uğursuzluq, mesenximal kök hüceyrələr*

Təkrarlanan implantasiya uğursuzluğu (TİU - RIF) və adəti hamiləlik itkisi (AHİ - RPL), birlikdə təkrarlanan reproduktiv uğursuzluq (TRU - RRF) olaraq adlandırılır. Etiologiya, patogenezi və müalicə üsulları ilə bağlı çoxsaylı cavabsız sualları olan mürəkkəb patologiyadır. Hesab edilir ki, hər iki vəziyyət aberrant endometrial mikromühtlə əlaqəlidir və müxtəlif səbəblərə bağlı olaraq endometrium, invaziya edən embrion üçün restriktiv (məhdudlaşdırıcı) və ya permissiv (qəbuledici) olur.

Endometriya yüksək dinamikliyə malik, mürəkkəb və insanın nəsil artırması üçün vacib orqan olan uşaqlığın daxili qatıdır [1]. Zəncirvari olaraq bir-birinə bağlı olan proseslər hər ay endometriumun desquamasiyasına, regenerasiyasına və yenidən bərpasına imkan verməklə aybaşı tsikli formalaşdırır. Embriyonun implantasiyası hər tsikldə müəyyən müddət ərzində baş verə bilər [1,2,3]. "İmplantasiya pəncərəsi" (WOI) dövründə endometriya və canlı blastosist arasında, uğurlu implantasiyaya nail olmaq və endometriumun inkişaf edən hamiləliyi dəstəkləməsi üçün, mürəkkəb çarpaz əlaqə olmalıdır [4].

Bu məqalədə endometrial disfunksiyanın səbəb olduğu qadın sonsuzluğunun müalicəsi üçün MSCs-lər mezenximal kök hüceyrələr (Mesenchymal stem cells- MSCs) ilə terapiyanın təsirini araşdıran ədəbiyyat icmalının təhlili həyata keçirilib.

Kök hüceyrələr özünü yeniləmə və differensiasiya etmə potensialının unikal xüsusiyyətlərini özlərində nümayiş etdirirlər. Son zamanlarda, kök hüceyrələrdən istifadə edilməklə tətbiq edilən hüceyrə terapiyası, sonsuzluq da daxil olmaqla bir sıra xəstəliklərin müalicəsində istifadə olunan yeni müalicə növünə çevrilir. Bu araşdırmada endometrial sonsuzluğun müalicəsi üçün MSCs-lərin istifadəsi vurğulanır [5].

Mezenximal kök hüceyrələr (MSCs) sümük ilişi, cift, piy toxuması və ya endometrium kimi bir neçə toxumadan əldə edilə bilər. MSCs differensiasiya və immunomodulyator qabiliyyəti olmasına görə hüceyrə

terapiyasında xüsusi diqqət cəlb edir. Preklinik və klinik tədqiqatlar göstərdi ki, MSCs yumurtalıq və endometriyanın funksiyalarını yaxşılaşdırmaqla qadın sonsuzluğunun müalicəsində tətbiq oluna bilər.

Sümük ilişi, göbək ciyəsi, piy toxuması, amniotik toxuma və menstruasiya qan toxuması nəticəsində yaranan MSCs-lər endometrial hüceyrələrin proliferasiyasını, regenerasiyanın sürətini artırır və çapıq toxumanın əmələ gəlməsini azaldır. Ehtimal edilir ki, MSCs-nin immunomodulyator effekti, hüceyrə differensiasiyası vasitəsilə endometrial hüceyrə proliferasiyasını stimullaşdırır və fibroz genlərinin aktivliyini azaldır. MSCs-lərdən istifadənin əsas üstünlüyü, endometriyanın funksionallığını yaxşılaşdırmaqla uğurlu implantasiya və inkişaf edən hamiləlik əldə etməyə səbəb olmaqdan ibarətdir [6-9].

Sümük iliyindən əldə edilən kök hüceyrələr.

Sümük iliyindən əldə edilən kök hüceyrələr (BMSC) skelet mioblastları, qaraciyər epitelini, neyroektodermal hüceyrələr və endometrial hüceyrələr kimi bir çox hüceyrə tipinə differensiasiya edə bilər [10,11]. Bundan əlavə, BMSC-lərin hepatosit böyümə faktoru, trombosit böyümə faktoru və transformasiya edən böyümə faktoru-β kimi bir neçə böyümə faktorunu ifraz edə bildiyi müəyyən edilmişdir [3]. BMSC-lər heyvan tədqiqatlarında və klinik sınaqlarda endometrial disfunksiyanın müalicəsində uğur nümayiş etdirib.

Santamaria və digərləri [12] icmalda (Pubmed, 2018) həm insan, həm də siçan modellərində endometrial və miometrial kök/əcdad hüceyrələrinin xarakteristikasından klinik tətbiqinə qədər irəliləyişini təsvir edərək, Aşerman sindromunda, atrofik endometriumda və toxuma mühəndisliyində rolları göstəriblər. Klinik tədqiqatlarda 62 CD133 + BMSC-lərin Aşerman sindromu və endometrial atrofiya xəstələrinə transplantasiyasını aparılıb. BMSC infuziyası endometriumda damarların sıxlığını artıraraq, menstruasiya müddətini və intensivliyini yaxşılaşdırmaqla müsbət təsirlərə malikdir.

Piydən əldə edilən kök hüceyrələr

Piydən əldə edilən kök hüceyrələr (ADSC) piy toxumasından xaric oluna bilər. Liposaksiya vasitəsilə materialın əldə edilməsinin asanlıq səbəbindən ADSC-lər terapevtik effektivliyi intensiv şəkildə araşdırılır. ADSC-lər MSC-lərin tipik xüsusiyyətlərini, o cümlədən özünü yeniləmə, differensiasiya etmə qabiliyyəti və immunomodulyator xüsusiyyətlərini nümayiş etdirir. Sonsuzluğun müalicəsi üçün bir neçə tədqiqat endometriyanın çatmamazlığı müalicəsi də daxil olmaqla ümidverici nəticələr nümayiş etdirdi.

Klinik sınaqda Sudoma İ. və digərləri [13], endometriyumun bərpası üçün autoloji (pasientin öz hüceyrələri) piy toxumasında alınan kök hüceyrələri ADSC istifadə etdikdən sonra əldə edilən hamiləlik və doğuşun nəticələrini göstərir. 25 xəstədən 20-nin endometriyum qalınlığı ASC subendometrial transplantasiyadan sonra artmışdır. Ümumilikdə 13 hamiləlik baş verib və 9 sağlam körpə doğulub.

Göbək ciyəsindən əldə edilən kök hüceyrələr

İnsan göbək ciyəsindən əldə edilən kök hüceyrələri (Human umbilical cord-derived stem cells (hUCMSCs)) yenidoğulmuş körpələrin göbək toxumasından xaric oluna bilər. O, həmçinin Wharton jelly MSCs kimi tanınır. hUCMSC-lər CD29, CD44, CD73, CD90 və CD105 daxil olmaqla MSC-lərin xüsusi markerlərini ifadə edir, lakin CD34, CD45 və HLA-DR ifadə etmir. hUCMSCs yüksək yayılma sürəti, aşağı immunogenlik, differensiasiya etmə potensialı nümayiş etdirir və transplantasiyadan sonra sağ qalma müddətini uzadır. hUCMSC-lərin istifadəsinin təhlükəsizliyi və effektivliyinə görə, sonsuzluq xəstələrini müalicə etmək üçün klinik dərəcəli hUCMSC-lərdən istifadə öyrənilir və inkişaf etdirilir [14-15].

Daha bir klinik sınaqda uşaqlıq daxili bitişmələri (İUA –intrauterine adhesions) olan xəstələrinin uşaqlıq boşluğuna parçalana bilən kollagen çubuğuna yüklənmiş hUCMSC-lərin transplantasiyası kök hüceyrə terapiyasının və toxuma mühəndisliyinin təhlükəsizliyini və effektivliyini nümayiş etdirdi. Transplantasiyadan sonra hUCMSC-lər endometriyumun degenerasiya olunmuş sahələrdə də öz sağ qalmalarını davam etdirdilər. Bu nəticələr təkə İUA xəstələri üçün perspektivli gələcəyi göstərmir, həm də onların terapevtik effektivliyini artırmaq üçün hUCMSC-lərlə toxuma mühəndisliyinin tətbiqi oluna biləcəyini sübut edir [16].

Amniotik toxumadan əldə edilən kök hüceyrələr

İnsanın amniotik toxuması dölü əhatə edən membrandır, adətən doğuşdan sonra ciftlə birlikdə atılır. İnsan MSC-ləri insanın amniotik qişasından əldə edilən kök hüceyrələr (human amniotic-derived stem cells (hAMSCs)) - amniotik toxumadan alınır. Maraqlıdır ki, amniotik toxumadan əldə edilən epitel hüceyrələri olan insan amniotik epitel hüceyrələri (hAECs) hAMSCs və digər növ MSC-lərə bənzər multipotensial differensiasiya etmə, immunomodulyasiya potensialı və aşağı bədləşmə nümayiş etdirir. Buna görə də, hAEC-lərin hüceyrə əsaslı terapiyada potensialı var [17-18].

Menstruasiyadan qaynaqlanan kök hüceyrələr

Sümük iliyindən, amniotik mayedən və ya yağ toxumasından MSC-lər əldə etmək üçün cərrahi əməliyyata ehtiyac olduğundan proses mürəkkəbləşir. Bu səbəbdən əldə edilməsi asan olan alternativ MSC mənbəyi tapılması istəqamətində aparılan tədqiqatlar müsbət nəticə alındı. Bu yaxınlarda aparılan bir araşdırma göstərdi ki, endometriyumun bazal təbəqəsində yerləşən hüceyrələr yüksək proliferasiya, özünü yeniləmə və differensiasiya etmək potensialı da daxil olmaqla kök hüceyrə xüsusiyyətlərini nümayiş etdirir [19].

Biopsiya və ya küretaj vasitəsilə endometriyumun kök hüceyrələrinə birbaşa çıxış endometriyumun zədələnməsinə səbəb ola bilər. Xoşbəxtlikdən, endometrial kök hüceyrələr menstruasiya zamanı asanlıqla əldə edilə bilər. Menstruasiyadan qaynaqlanan MSC-lər (Menstruation-derived MSCs (MenSCs)) menstruasiya qanından əldə edilə bilər və ISCT meyarlarına cavab verən MSC xüsusiyyətlərini nümayiş etdirir [20-22].

Klinik sınaqda, ağır Asherman sindromu olan xəstələr üçün autoloji (pasientin öz hüceyrələri) MenSC-lərin transplantasiyasından sonra perspektivli nəticələr əldə edilmişdir. Tan və digərləri göstərdi ki [23], MenSCs endometrial qalınlığı artırdı və ağır Asherman sindromlu xəstələrin hamiləlik nəticələrini yaxşılaşdırdı. Bu məlumatlar Asherman sindromunun səbəb olduğu sonsuzluq xəstələri üçün yeni ümidlər açır. Endometrial kök hüceyrələr endometrial sonsuzluğun müalicəsi üçün ideal MSC-lərdir. Bundan əlavə, MenSC-lər nümunə toplamanın asanlıqını təklif edir. Endometrial səbəblə bağlı sonsuzluğun idarə edilməsində MeMSC-nin tətbiqi digər MSC mənbələri ilə müqayisədə daha az invaziv ola bilər.

Beləliklə, mesenximal kök hüceyrələri (MSCs-lər) endometrial disfunksiya nəticəsində yaranan sonsuzluğun müalicəsi üçün böyük potensial nümayiş etdirmişdir [24-29]. Piy və ya menstruasiyada olan toxumadan əldə edilən kök hüceyrələr digər mənbə-

lərə nisbətən üstünlüklərə malikdir, çünki hüceyrələr asanlıqla əldə edilə bilər və autoloji transplantasiyadan sonra transplantatın immunoloji rədd edilməsinə səbəb olmur. Lakin, bu istiqamətdə klinik tədqiqatların davat etdirilməsinə ehtiyac var.

SUMMARY

Recurrent implantation failure. Stem cells application prospects

*J.F. Gurbanova, K.G. Garaeva, A.S. Hasanova,
A.M. Beyishova, N.B. Mejidova,
L.Y. Akhmedova, I.T. Gasimzadeh
Scientific Research Institute of Obstetrics and
Gynecology, Baku, Azerbaijan*

*Keywords: infertility, implantation failure,
recurrent miscarriage, recurrent reproductive failure,
mesenchymal stem cells*

In this article, a literature review was performed that investigated the effect of MSCs mesenchymal stem cells (MSCs) therapy for the treatment of female infertility caused by endometrial dysfunction. Mesenchymal stem cells (MSCs) have shown great potential for the treatment of infertility caused by endometrial dysfunction. Stem cells derived from adipose or menstrual tissue have advantages over other sources because the cells are readily available and do not cause immunologic graft rejection after autologous transplantation. However, there is a need to encourage clinical research in this direction.

РЕЗЮМЕ

Повторные неудачи имплантации. Перспективы применения стволовых клеток

*Дж.Ф. Курбанова, К.Г. Караева, А.С. Гасанова,
А.М. Бяйшишова, Н.Б. Меджидова,
Л.Я. Ахмедова, И.Т. Гасымзаде
Научно - Исследовательский Институт
Акушерства и Гинекологии
Баку, Азербайджан*

*Ключевые слова: бесплодие, неудача
имплантации, привычный выкидыш,
рецидивирующая репродуктивная недостаточность,
мезенхимальные стволовые клетки*

В данной статье был проведен обзор литературы, в котором изучалось влияние терапии мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) при лечении женского бесплодия, вызванного дисфункцией эндометрия. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) продемонстрировали большой потенциал для лечения бесплодия, вызванного дисфункцией эндометрия. Стволовые клетки, полученные из жировой или менструальной ткани, имеют преимущества перед другими источниками, поскольку клетки легко доступны и не вызывают иммунологического отторжения трансплантата после аутологичной трансплантации. Однако существует необходимость стимулировать клинические исследования в этом направлении.

ƏDƏBİYYAT

1. Benor A, Gay S, DeCherney A. An update on stem cell therapy for Asherman syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Jul;37(7):1511-1529. doi: 10.1007/s10815-020-01801-x. Epub 2020 May 22. PMID: 32445154; PMCID: PMC7376809.
2. Asherman JG. Amenorrhoea traumatica (Atretica). *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1948;55(1):23-30. [PubMed] [Google Scholar]
3. Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I, Yaffe H. Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy--a prospective study. *Hum Reprod* 1993;8(3):442-444. [PubMed] [Google Scholar]

4. Panayotidis C, Weyers S, Bosteels J, van Herendael B. Intrauterine adhesions (IUA): has there been progress in understanding and treatment over the last 20 years? *Gynecol Surg.* 2009;6(3):197-211. [Google Scholar]
5. Yu D, Wong Y-M, Cheong Y, Xia E, Li T-C. Asherman syndrome—one century later. *Fertil Steril.* 2008;89(4):759-779. [PubMed] [Google Scholar]
6. Conforti A, Alviggi C, Mollo A, De Placido G, Magos A. The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11:118. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
7. Hu J, Zeng B, Jiang X, Hu L, Meng Y, Zhu Y, Mao M. Экспрессия маркера эндометриальных стволовых клеток и фиброза была увеличена во внутриматочном спаечном материале. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 г.; 8 (2): 1525-1534. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
8. Zhu Y, Hu J, Yu T, Ren Y, Hu L. Высокмолекулярная гиалуроновая кислота ингибирует фиброз эндометрия. *Медицинский научный мониторинг.* 2016; 22 :3438-3445. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
9. Bai X, Liu J, Cao S, Wang L. Механизмы фиброза эндометрия и потенциальное применение терапии стволовыми клетками. *Дисков Мед.* 2019; 27 (150): 267-279. [PubMed] [Академия Google]
10. Liu D, Ha C, Zhang X, Zhang Z, Liu P. Молекулярное влияние ADAM-15 и -17 на внутриматочные спайки. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 170 (1): 264-269. [PubMed] [Академия Google]
11. AAGL Подъемная гинекологическая хирургия Отчет о практике AAGL: практические рекомендации по внутриматочным спайкам, разработанные в сотрудничестве с Европейским обществом гинекологической эндоскопии (ESGE) *Gynecol Surg.* 2017; 14 (1):6. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
12. Santamaria X., Mas A., Cervelló I., Taylor H., Simon C. Uterine stem cells: from basic research to advanced cell therapies. *Hum Reprod Update.* 2018 Nov 1;24(6):673-693. doi: 10.1093/humupd/dmy028.PMID: 30239705
13. Sudoma I, Pylyp L, Kremenska Y, Goncharova Y. Application of autologous adipose-derived stem cells for thin endometrium treatment in patients with failed ART programs. *J Stem Cell Ther Transplant.* 2019; 3:001-008. [Google Scholar]
14. Zhao YX, Chen SR, Su PP, et al. Using mesenchymal stem cells to treat female infertility: an update on female reproductive diseases. *Stem Cells Int.* 2019; 2019:9071720. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Cao FJ, Feng SQ. Human umbilical cord mesenchymal stem cells and the treatment of spinal cord injury. *Chin Med J (Engl).* 2009;122(2):225-231. [PubMed] [Google Scholar]
16. Cao Y, Sun H, Zhu H, et al. Allogeneic cell therapy using umbilical cord MSCs on collagen scaffolds for patients with recurrent uterine adhesion: a phase I clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):192. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Li B, Zhang Q, Sun J, Lai D. Human amniotic epithelial cells improve fertility in an intrauterine adhesion mouse model. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10:257. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Gan L, Duan H, Xu Q, et al. Human amniotic mesenchymal stromal cell transplantation improves endometrial regeneration in rodent models of intrauterine adhesions. *Cytotherapy.* 2017;19(5):603-616. [PubMed] [Google Scholar]
19. Xu S, Chan RWS, Ng EHY, Yeung WSB. Spatial and temporal characterization of endometrial mesenchymal stem-like cells activity during the menstrual cycle. *Exp Cell Res.* 2017; 350:184-189. [PubMed] [Google Scholar]
20. Liu Y, Niu R, Yang F, et al. Biological characteristics of human menstrual blood-derived endometrial stem cells. *J Cell Mol Med.* 2018;22(3):1627-1639. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
21. Hu J, Song K, Zhang J, Zhang Y, Tan BZ. Effects of menstrual blood-derived stem cells on endometrial injury repair. *Mol Med Rep.* 2019;19(2):813-820. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

22. Zhu H, Jiang Y, Pan Y, Shi L, Zhang S. Human menstrual blood-derived stem cells promote the repair of impaired endometrial stromal cells by activating the p38 MAPK and AKT signaling pathways. *Reprod Biol.* 2018; 18:274-281. [PubMed] [Google Scholar]
23. Tan J, Li P, Wang Q, et al. Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2723-2729. [PubMed] [Google Scholar]
24. Di Guardo F, Palumbo M. Asherman syndrome and insufficient endometrial thickness: a hypothesis of integrated approach to restore the endometrium. *Med hypotheses.* 2020; 134:109521. [PubMed] [Google Scholar]
25. Senturk LM, Erel CT. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gyn.* 2008;20(3):221-228. [PubMed] [Google Scholar]
26. Alawadhi F, Du H, Cakmak H, Taylor HS. Bone marrow-derived stem cell (BMDSC) transplantation improves fertility in a murine model of Asherman's syndrome. *PloS One.* 2014;9(5):e96662. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Gargett CE, Nguyen HPT, Ye L. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13(4):235-251. [PubMed] [Google Scholar]
28. Verdi J, Tan A, Shoaie-Hassani A, Seifalian AM. Endometrial stem cells in regenerative medicine. *J Biol Eng.* 2014; 8:20. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
29. Ruttachuk Rungsiwiwut, Pramuan Virutamasen and Kamthorn Pruksananonda. Mesenchymal stem cells for restoring endometrial function: An infertility perspective. *Reprod Med Biol.* 2021 Jan; 20(1): 13-19. Published online 2020 Jul 20. doi: 10.1002/rmb2.12339