

ХАСХАЧИХ Д. А., ПОТАПОВ В. О.

Дніпровський державний медичний університет

Кафедра акушерства та гінекології, м. Дніпро

ПРОЛІФЕРАЦІЯ ЧИ РЕГЕНЕРАЦІЯ ЕНДОМЕТРІЯ?

В статті розглядаються питання фізіології регенерації ендометрія після фази його десквамації під час менструального циклу у жінок, а також огляд досліджень мезенхімальних/стовбурових клітин ендометрія, як основного джерела відновлення тканини ендометрія. Процеси, які відбуваються під час I фази менструального циклу по своїй фізіологічній сутності є процесами репарації та регенерації на відміну від проліферації в основі якої лежить регенеративне новоутворення тканин, що може спостерігатися при різних гіперплазіях і нарешті проліферація клітин лежить в основі пухлинного розростання тканини. Регенерація ендометрію відбуваються за рахунок ділення стовбурових паравазальних клітин. Унікальні властивості мезенхімальних/стовбурових клітин, включаючи високу проліферативну здатність, самооновлення, диференціювання в мезодермальні клони, секрецію ангіогенних факторів та багато інших факторів, що сприяють росту, роблять їх корисними кандидатами для клітинної терапії. Подальші дослідження ендометріальних стовбурових клітин мають великі перспективи їх ефективного використання в практичній медицині.

Ключові слова: ендометрій, регенерація, проліферація, стовбурові клітини.

Фізіологічні функції ендометрію матки - підготовка до імплантації, підтримання вагітності у разі імплантації та менструація за відсутності вагітності. Таким чином, ендометрій відіграє ключову роль у відтворенні та продовженні нашого виду. Менструація є подією, що регулюється стероїдами, і існують альтернативи прогестерон-рецептивному ендометрію, тобто вагітність або менструація. Зниження рівня прогестерону є тригером для менструації. Менструючий ендометрій є фізіологічним прикладом пошкодженої або пораненої поверхні, яку потрібно швидко відновлювати щомісяця. Фізіологічні явища менструації та відновлення ендометрію забезпечують доступну модель запалення та відновлення тканин людини [1].

Традиційно першу фазу менструального циклу називають стадією проліферації. Але чи в повному обсязі цей термін дає уяву про ті процеси, які відбуваються в ендометрії після фази його десквамації, тобто під час менструації? Термін «проліферація» вперше у медицині ввів німецький вчений Вірхов для позначення новоутворення клітин шляхом їх розмноження поділом, щоб відрізнити цей механізм від інших механізмів зміни об'єму клітин, наприклад набряку або апоптозу [2]. Як поняття загальне і дуже широке проліферація може відноситися до процесів різ-

ного характеру. Так проліферація клітин лежить в основі регенеративного новоутворення тканин, може спостерігатися при різних гіперплазіях і нарешті проліферація клітин лежить в основі пухлинного розростання тканини. Природно, що такі проліферативні процеси можуть мати місце в найрізноманітніших тканинах, проте здатність тканинних елементів до проліферації далеко не однакова: чим більш високо диференційовані клітини, тим меншою мірою вони здатні до проліферації; зокрема, в комплексних тканинах, наприклад в епітелії. Проліферація відбувається, як правило з тих тканинних зон, які складаються з менш диференційованих елементів; такі зони прийнято називати проліфераційними центрами або центрами зростання.

За етіологією та механізмом розвитку розрізняють фізіологічну, репаративну регенерацію, регенераційну гіпертрофію та патологічну регенерацію. Фізіологічна регенерація - це відновлення елементів клітин та тканин у результаті їх природного відмирання. Репаративна регенерація це відновлення структурних елементів клітин і тканин в результаті їх патологічної загибелі. Регенераційна гіпертрофія - це відшкодування вихідної маси організму замість загиблої рахунок збільшення збереженої його частини чи інших органів без відновлення форми органа. Патологічна реге-

нерація-це порушення або збочення нормального перебігу регенераційного процесу [3].

Ендометрій людини є динамічно ремоделюючою тканиною, щомісяця піддається циклам росту, диференціювання та відторгнення в рамках менструального циклу [4]. Ці динамічні процеси відбуваються близько 400 разів у жінок до настання менопаузи [5]. Під час менструації верхній функціональний шар тканини ендометрію відшаровується, і фрагменти тканини виходять із організму з менструальною кров'ю, залишаючи залишкову 1-2 мм тканини ендометрію (базальний шар), що лежить над міометрієм. поверхня швидко реепітелізується, і новий функціональний шар, що складається з вистляних епітелієм залоз та великої васкуляризованої строми, регенерує під впливом підвищення рівня циркулюючого естрогену у наступному циклі [6,7]. Тому, для опису процесів, які відбуваються в ендометрії, більш доцільно використовувати саме термін «фізіологічна регенерація ендометрія» [8].

Джерела отримання інформації. Використано джерела літератури та матеріали патентного пошуку. Застосовано методи: інформаційно-пошуковий, бібліографічний, порівняльного аналізу.

Синтез доказів. Ендометрій людини являє собою слизову оболонку матки, яка зазнає понад 400 циклів регенерації, диференціювання та відторгнення протягом репродуктивного життя жінки [9]. Щомісяця протягом перших 4-10 днів менструального циклу з залишкового базального шару (товщиною 0,5-1 мм) зростає 5-10 мм нової слизової оболонки ендометрію, утворюючи новий функціональний шар, в який згодом імплантується ембріон. Протягом 48 годин після відторгнення ендометрію починається регенерація зі швидкою репарацією/повторною епітелізацією поверхні ендометрію для покриття оголеної базальної поверхні [10]. Фрагменти тканини ендометрію, що відшаровується, роблять свій внесок у цю репарацію, і профільування генів показало, що лізована строма збагачена генами, що беруть участь у біосинтезі та деградації позаклітинного матриксу [11]. У міру підвищення рівня циркулюючих естрогенів під час проліферативної стадії менструального циклу епітеліальні, стромальні та судинні клітини швидко проліферують, утворюючи залози та підтримуючу строму швидкозростаючого функціонального шару. Після овуляції починається секреторна фаза циклу під впливом прогестерону, який блокує поділ клітин

та сприяє термінальному диференціюванню залозистого епітелію. Диференціювання строми в децидуальні клітини відбувається навколо кровеносних судин і під просвітним епітелієм, який імплантується ембріон. У відсутність ембріона, що імплантується, функція регресує і зникає в міру продовження менструації; потім починається новий цикл [12]. За останні 10 років в ендометрії людини та в менструальній крові було ідентифіковано та охарактеризовано субпопуляцію МСК. Ендометріальні мезенхімальні стовбурові/стромальні клітини (eMSC) легко виділяються з тканини біопсії ендометрію, яку одержують неінвазивно без анестезії в рамках процедури в умовах стаціонару.

Звідки відбувається процес регенерації? Багатьма клінічними дослідженнями доведено наявність практично во всіх тканинах нашого організму переваскулярних мезенхімальних стромальних клітин (МСК), які забезпечують регенерацію тканин в разі їх ушкодження і іноді стають причиною їх надмірної проліферації, або гіперплазії [13].

Регенерація ендометрія після його десквамації відбувається за рахунок ендометріальних МСК були вперше ідентифіковані як клоногенні стромальні клітини, що становлять 1,3% стромальних фібробластів, зібраних з тканини після гістеректомії, що містить як функціональний, так і базальний ендометрій [14]. Великі стромальні колонії, що складаються з щільно упакованих дрібних клітин з фібробластоподібною морфологією, що відрізняються від дрібних, що самообмежуються, рідко упакованих колоній, ймовірно, походять з колонієутворюючих одиниць-фібробластів (КОЕ-Ф) і не змінюються по частоті протягом менструального циклу. Це та їхня присутність у постменопаузальному ендометрії вказує на гормональну незалежність КУО-Ф ендометрію [15,16].

Регенеративні властивості МСК в основному обумовлені трофічними факторами, що секретуються ними. Вони стимулюють ендогенні клітини відновлювати пошкоджені тканини, а не самі МСК, що функціонують як справжні стовбурові клітини [17]. МСК можуть виконувати функції як репаративних, для відновлення функціонального шару ендометрія с формуванням соматичних клітин, так і регенеративних клітин для відновлення кількості самих МСК. Також визнано, що МСК мають виражену імуномодельюючу дію на вроджені та адаптивні імунні клітини, що сприяє загоєнню за рахунок зменшення

запалення та імунних реакцій [18].

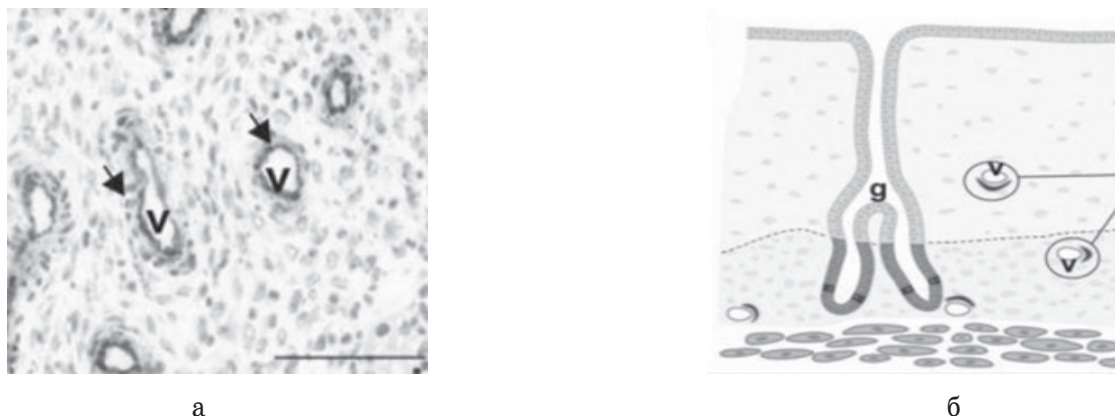


Рис 1. Розташування еМСК мікрофотографія (збільш.1x200) (а), та схематично(б) [19]

Специфічні маркери ендометріальні МСК (еМСК) показують, що ці клітини розташовані навколо кровоносних судин як функціональний шар судин (Рис.1), вказуючи на те, що вони виділяються в менструальну рідину, оскільки функціональний шар руйнується під час менструації. Так само стромальні фібробласти виділяються в менструальну рідину. І еМСК, і стромальні фібробласти виділяються у кількості, пропорційному їх складу в тканині функціонального ендометрію, при цьому еМСК становлять меншу субпопуляцію.

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) є неімуногенними мультипотентними клітинами з потенціалом диференціювання як мінімум три лінії. Вони сприяють загоєнню ран, покращують регенерацію пошкоджених тканин та опосередковують безліч інших ефектів для здоров'я. МСК мігрують у місця ушкодження та стимулюють репарацію або шляхом прямого диференціювання, або опосередковано, за допомогою стимуляції ендогенних механізмів репарації [20].

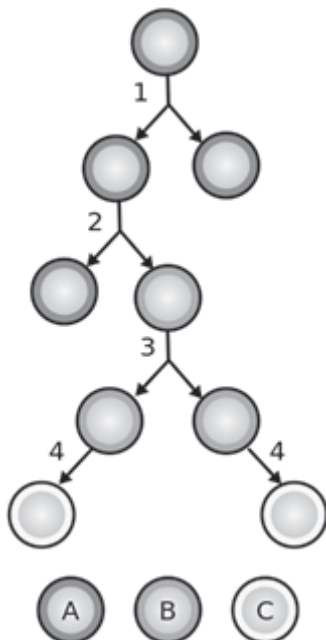


Рис 2. Розподіл та диференціювання стовбурових клітин

А: стовбурові клітини; В: клітина-поперечник; С: диференційована клітина; 1: симетричний поділ стовбурових клітин; 2: асиметричний поділ стовбурових клітин; 3: прабатьківський поділ; 4: термінальна диференціація.

Фізіологічно внутрішньоматкові мезенхімально-стволові клітини (вмМСК) навколо спіральних артеріол диференціюються у децидуальні клітини під впливом гормону вагітності прогестерону на секреторній стадії менструального циклу [22]. Це децидуальне диференціювання поширюється на стромальні фібробласти під про-

світним епітелієм. Децидуальні клітини являють собою спеціалізовані секреторні клітини, які забезпечують імунoprивілейоване середовище для ембріона, що імплантується, для встановлення контакту між матір'ю і плодом. Субпопуляції еМСК та стромальних фібробластів старіють у процесі диференціювання, а коли ембріони не імплантуються, рівень прогестерону падає і настає менструація [23].

Мезенхімальні стовбурові клітини ендометрію мають порівняні властивості з мезенхімальними стовбуровими клітинами кісткового мозку та жирової тканини. В даний час визнано, що МСК діють паракринним чином, секретуючи безліч факторів, які стимулюють ангиогенез, зменшують фіброз та сприяють проліферації ендоденних клітин для відновлення тканин, тобто процесу їх регенерації [24].

Для дослідження МСК дуже перспективним, легкодоступним, неінвазивним джерелом великої кількості стовбурових/стромальних клітин ендометрію (МенСК) є менструальна кров [25,26]. Менструальну кров легко зібрати за допомогою менструальної чаші [27-28]. Менструальна кров містить фрагменти тканини ендометрію, що відторгається. Адгезивні МенСК мають типову морфологію стромальних фібробластів і швидко розмножуються з часом подвоєння 18-36 годин [29,30].

МенСК мають порівняні властивості з мезенхімальними стовбуровими клітинами кісткового мозку та жирової тканини. В даний час визнано, що МСК діють паракринним чином, секретуючи безліч факторів, які стимулюють ангиогенез, зменшують фіброз та сприяють проліферації ендоденних клітин для відновлення тканин, тобто процесу їх регенерації [31].

Враховуючі такі ефекти МСК, дає дуже великі перспективи для їх використання в терапії різноманітних захворювань та клітинної інженерії. Так, враховує дуже великі репаративні можливості, МСК вже проходять випробування для терапії таких захворювань, як терапія пролапсу тазових органів, лікування інфаркту міокарда, гепаторепаративний ефект, відновлення функції і потенціалу яєчників [32-35], відновлення легеневої тканини [36] відновлення шкіри [37], лікування внутрішньоматкової адгезії і відновлення децидуалізації ендометрія [38,39]. МСК також мають дуже високий нейропротекторний потенціал [40]. МенСК можуть стимулювати регенерацію \square -кліток підшлункової залози [41]. Наявні дані свідчать про те, що еМСК можуть запропо-

нувати покращений терапевтичний варіант для лікування тазового пролапсу у найближчому майбутньому [42].

Перспективне дослідження джерела МСК забезпечать їх використання в аутологічній та алогенній клітинній терапії, а також в гомологічній тканинній інженерії для регенерації ендометрію при тонкому ендометрії, безплідності та рубцювання ендометрію (синдром Ашермана) [43].

МенСК демонструють великий потенціал у регенеративній медицині, причому ранні дослідження припускають здатність впливати на регенерацію тканин за паракринним механізмом, злиття та посилення функції ендоденних тканинних стовбурових клітин.

Таким чином, термін «регенерація» для опису і розуміння процесу відновлення ендометрія після його фізіологічного відторгнення під час менструації є більш доречним, тому що повністю розкриває цей фізіологічний процес, що підтверджується багатьма властивостями МСК і загалом тканини ендометрія в I фазу менструального циклу.

ВИСНОВОК

Процеси, які відбуваються під час I фази менструального циклу по своїй фізіологічній сутності є процесами репарації та регенерації на відміну від проліферації в основі якої лежить регенеративне новоутворення тканин, що може спостерігатися при різних гіперплазіях і нарешті проліферація клітин лежить в основі пухлинного розростання тканини. Регенерація ендометрію відбуваються за рахунок ділення стовбурових паравазальних клітин. Ці клітини є нащадками мезенхіми епітліальної тканини, яка є однією з чотирьох тканин на початку їх диференціації. Мезенхімальні/ стовбурові клітини ендометрія володіють багатьма можливостями для диференціювання в різноманітні соматичні клітини, що може бути перспективно використано для терапії та генної інженерії. Доступним та найбільш перспективним методом отримання стовбурових клітин є збір менструальних стовбурових клітин, які обладують всіма властивостями мезенхімальних/стовбурових клітини ендометрія і мають високий плюропатентний потенціал, який можна перспективно використовувати в багатьох галузях медицини. Унікальні властивості мезенхімальних/стовбурових клітин, включаючи високу проліферативну здатність, самооновлення, диференціювання в мезодермальні клони, секрецію

ангіогенних факторів та багато інших факторів, що сприяють росту, роблять їх корисними кандидатами для клітинної терапії. Подальші дослідження ендометріальних стовбурових клітин мають великі перспективи їх ефективного використання в практичній медицині.

ЛІТЕРАТУРА

1. Critchley, H., Maybin, J. A., Armstrong, G. M., & Williams, A. (2020). Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiological reviews*, 100(3), 1149–1179. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2019>
2. Проліферація. (1984). Велика медична енциклопедія
3. Жаров, А.В., Шишков, В.П. (1995) Патологічна анатомія сільськогосподарських тварин. Київ: Колос
4. Gargett, C. E., Schwab, K. E., & Deane, J. A. (2016). Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Human reproduction update*, 22(2), 137–163. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv051>
5. Jabbour, H. N., Kelly, R. W., Fraser, H. M., & Critchley, H. O. (2006). Endocrine regulation of menstruation. *Endocrine reviews*, 27(1), 17–46. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0021>
6. Gromova, O., Potapov, V., Hasachih, D., Haponova, O., & Kukina G. (2020). Analysis of the causes of unsuccessful hormonal treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in premenopausal women. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 24(4), 604-610.
7. Khaskhachih, D., Potapov V. (2018). Influence level of expression of sex hormones receptors on the effectiveness of hormonal treatment of endometrial hyperplasia without atypia. *Scientific digest of association of obstetricians and gynecologists of Ukraine*, 2(42), 203-207.
8. Gargett, C. E., Chan, R. W., & Schwab, K. E. (2008). Hormone and growth factor signaling in endometrial renewal: role of stem/progenitor cells. *Molecular and cellular endocrinology*, 288(1-2), 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.02.026>
9. Henriët, P., Gaide Chevronnay, H. P., & Marbaix, E. (2012). The endocrine and paracrine control of menstruation. *Molecular and cellular endocrinology*, 358(2), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.042>
10. D'souza, N., Rossignoli, F., Golinelli, G., Grisendi, G., Spano, C., Candini, O., Osturu, S., Catani, F., Paolucci, P., Horwitz, E. M., & Dominici, M. (2015). Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies. *BMC medicine*, 13, 186. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0426-0>
11. Henriët, P., Gaide Chevronnay, H. P., & Marbaix, E. (2012). The endocrine and paracrine control of menstruation. *Molecular and cellular endocrinology*, 358(2), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.042>
12. Gargett, C. E., Schwab, K. E., Zillwood, R. M., Nguyen, H. P., & Wu, D. (2009). Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biology of reproduction*, 80(6), 1136–1145. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.075226>
13. Crisan, M., Yap, S., Casteilla, L., Chen, C. W., Corselli, M., Park, T. S., Andriolo, G., Sun, B., Zheng, B., Zhang, L., Norotte, C., Teng, P. N., Traas, J., Schugar, R., Deasy, B. M., Badyalak, S., Buhning, H. J., Giacobino, J. P., Lazzari, L., Huard, J. P., & Yau, B. (2008). A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell stem cell*, 3(3), 301–313. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.07.003>
14. Chan, R. W., Kaitu'u-Lino, T., & Gargett, C. E. (2012). Role of label-retaining cells in estrogen-induced endometrial regeneration. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 19(1), 102–114. <https://doi.org/10.1177/1933719111414207>
15. Schwab, K. E., Chan, R. W., & Gargett, C. E. (2005). Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertility and sterility*, 84 Suppl 2, 1124–1130. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.056>
16. Ulrich, D., Muralitharan, R., & Gargett, C. E. (2013). Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies. *Expert opinion on biological therapy*, 13(10), 1387–1400. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.826187>
17. Bianco, P., Cao, X., Frenette, P. S., Mao, J. J., Robey, P. G., Simmons, P. J., & Wang, C. Y. (2013). The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nature medicine*, 19(1), 35–42. <https://doi.org/10.1038/nm.3028>
18. Galipeau J., Sensebe L. (2018). Mesenchymal stromal cells: clinical challenges and therapeutic opportunities. *Cell Stem Cell* 22 824–833. [10.1016/j.stem.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.05.004) [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Sobiesiak, M., Sivasubramanian, K., Hermann, C., Tan, C., Orgel, M., Treml, S., Cerabona, F., de Zwart, P., Ochs, U., Møller, C. A., Gargett, C. E., Kalbacher, H., & Buhning, H. J. (2010). The mesenchymal stem cell antigen MSCA-1 is identical to tissue non-specific alkaline phosphatase. *Stem cells and development*, 19(5), 669–677. <https://doi.org/10.1089/scd.2009.0290>
20. Tomecka, E., Lech, W., Zychowicz, M., Sarnowska, A., Murzyn, M., Oldak, T., Domanska-Janik, K., Buzanska, L., & Rozwadowska, N. (2021).

- Assessment of the Neuroprotective and Stemness Properties of Human Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells under Variable (5% vs. 21%) Aerobic Conditions. *Cells*, 10(4), 717. <https://doi.org/10.3390/cells10040717>
21. Gellersen, B., & Brosens, J. J. (2014). Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocrine reviews*, 35(6), 851–905. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1045>
 22. Lucas, E. S., Dyer, N. P., Fishwick, K., Ott, S., & Brosens, J. J. (2016). Success after failure: the role of endometrial stem cells in recurrent miscarriage. *Reproduction (Cambridge, England)*, 152(5), R159–R166. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0306>
 23. Bernardo, M. E., Pagliara, D., & Locatelli, F. (2012). Mesenchymal stromal cell therapy: a revolution in Regenerative Medicine?. *Bone marrow transplantation*, 47(2), 164–171. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.81>
 24. Ulrich, D., Muralitharan, R., & Gargett, C. E. (2013). Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies. *Expert opinion on biological therapy*, 13(10), 1387–1400. <https://doi.org/10.1517/14712598.2013.826187>
 25. Darzi, S., Werkmeister, J. A., Deane, J. A., & Gargett, C. E. (2016). Identification and Characterization of Human Endometrial Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Potential for Cellular Therapy. *Stem cells translational medicine*, 5(9), 1127–1132. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0190>
 26. 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. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 145(4), 539–543. <https://doi.org/10.1007/s10517-008-0136-0>
 27. 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 transplantation*, 17(3), 303–311. <https://doi.org/10.3727/096368908784153922>
 28. de Carvalho Rodrigues, D., Asensi, K. D., Vairo, L., Azevedo-Pereira, R. L., Silva, R., Rondinelli, E., Goldenberg, R. C., Campos de Carvalho, A. C., & Urmányi, T. P. (2012). Human menstrual blood-derived mesenchymal cells as a cell source of rapid and efficient nuclear reprogramming. *Cell transplantation*, 21(10), 2215–2224. <https://doi.org/10.3727/096368912X653048>
 29. Meng, X., Ichim, T. E., Zhong, J., Rogers, A., Yin, Z., Jackson, J., Wang, H., Ge, W., Bogin, V., Chan, K. W., Thibaud, B., & Riordan, N. H. (2007). Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. *Journal of translational medicine*, 5, 57. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-5-57>
 30. 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 transplantation*, 17(3), 303–311. <https://doi.org/10.3727/096368908784153922>
 31. Bernardo, M. E., Pagliara, D., & Locatelli, F. (2012). Mesenchymal stromal cell therapy: a revolution in Regenerative Medicine?. *Bone marrow transplantation*, 47(2), 164–171. <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.81>
 32. Liu, Y., Niu, R., Yang, F., Yan, Y., Liang, S., Sun, Y., Shen, P., & Lin, J. (2018). Biological characteristics of human menstrual blood-derived endometrial stem cells. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(3), 1627–1639. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13437>
 33. Feng, P., Li, P., & Tan, J. (2019). Human Menstrual Blood-Derived Stromal Cells Promote Recovery of Premature Ovarian Insufficiency Via Regulating the ECM-Dependent FAK/AKT Signaling. *Stem cell reviews and reports*, 15(2), 241–255. <https://doi.org/10.1007/s12015-018-9867-0>
 34. Manshadi, M. D., Navid, S., Hoshino, Y., Daneshi, E., Noory, P., & Abbasi, M. (2019). The effects of human menstrual blood stem cells-derived granulosa cells on ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure. *Microscopy research and technique*, 82(6), 635–642. <https://doi.org/10.1002/jemt.23120>
 35. Yan, Z., Guo, F., Yuan, Q., Shao, Y., Zhang, Y., Wang, H., Hao, S., & Du, X. (2019). Endometrial mesenchymal stem cells isolated from menstrual blood repaired epirubicin-induced damage to human ovarian granulosa cells by inhibiting the expression of Gadd45b in cell cycle pathway. *Stem cell research & therapy*, 10(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1101-0>
 36. Xiang, B., Chen, L., Wang, X., Zhao, Y., Wang, Y., & Xiang, C. (2017). Transplantation of Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Promotes the Repair of LPS-Induced Acute Lung Injury. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 689. <https://doi.org/10.3390/ijms18040689>
 37. Cuenca, J., Le-Gatt, A., Castillo, V., Belletti, J., Dhaz, M., Kurte G, M., Gonzalez, P. L., Alcayaga-Miranda, F., Schuh, C., Ezquer, F., Ezquer, M., & Khoury, M. (2018). The Reparative Abilities of Menstrual Stem Cells Modulate the Wound Matrix Signals and Improve Cutaneous Regeneration. *Frontiers in physiology*, 9, 464. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00464>
 38. Gargett, C. E., & Ye, L. (2012). Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertility and sterility*, 98(1), 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.004>

39. Zhang, Y., Lin, X., Dai, Y., Hu, X., Zhu, H., Jiang, Y., & Zhang, S. (2016). Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via AKT and ERK pathways. *Reproduction* (Cambridge, England), 152(5), 389–402. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0286>
40. 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 and development*, 19(4), 439–452. <https://doi.org/10.1089/scd.2009.0340>
41. Wu, X., Luo, Y., Chen, J., Pan, R., Xiang, B., Du, X., Xiang, L., Shao, J., & Xiang, C. (2014). Transplantation of human menstrual blood progenitor cells improves hyperglycemia by promoting endogenous progenitor differentiation in type 1 diabetic mice. *Stem cells and development*, 23(11), 1245–1257. <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0390>
42. Ulrich, D., Edwards, S. L., Su, K., Tan, K. S., White, J. F., Ramshaw, J. A., Lo, C., Rosamilia, A., Werkmeister, J. A., & Gargett, C. E. (2014). Human endometrial mesenchymal stem cells modulate the tissue response and mechanical behavior of polyamide mesh implants for pelvic organ prolapse repair. *Tissue engineering. Part A*, 20(3-4), 785–798. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2013.0170>
43. Hida, N., Nishiyama, N., Miyoshi, S., Kira, S., Segawa, K., Uyama, T., Mori, T., Miyado, K., Ikegami, Y., Cui, C., Kiyono, T., Kyo, S., Shimizu, T., Okano, T., Sakamoto, M., Ogawa, S., & Umezawa, A. (2008). Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 26(7), 1695–1704. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0826>
44. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev.* 2006 Feb;27(1):17-46. doi: 10.1210/er.2004-0021. Epub 2005 Sep 13. PMID: 16160098.
6. Gromova O, Potapov V, Hasachih D, Haponova O, Kukina G. Analysis of the causes of unsuccessful hormonal treatment of non-atypical endometrial hyperplasia in premenopausal women. Reports of Vinnytsia National Medical University [Internet]. 28Dec.2020 [cited 1Oct.2022];24(4):604-10. Available from: <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/804>
7. Хасхачих ДА, Потапов ВО. Вплив рівня експресії рецепторів статевих гормонів на ефективність гормонального лікування гіперплазії ендометрія без атиpii. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України 2 (42) (2018): 203-207.
8. Gargett CE, Chan RW, Schwab KE. Hormone and growth factor signaling in endometrial renewal: role of stem/progenitor cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2008 Jun 25;288(1-2):22-9. doi: 10.1016/j.mce.2008.02.026. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18403104.
9. Henriët P, Gaide Chevronnay HP, Marbaix E. The endocrine and paracrine control of menstruation. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jul 25;358(2):197-207. doi: 10.1016/j.mce.2011.07.042. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21820486.
10. D'souza N, Rossignoli F, Golinelli G, Grisendi G, Spano C, Candini O, Osturu S, Catani F, Paolucci P, Horwitz EM, Dominici M. Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies. *BMC Med.* 2015 Aug 12;13:186. doi: 10.1186/s12916-015-0426-0. PMID: 26265166; PMCID: PMC4534031.
11. Henriët P, Gaide Chevronnay HP, Marbaix E. The endocrine and paracrine control of menstruation. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jul 25;358(2):197-207. doi: 10.1016/j.mce.2011.07.042. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21820486.
12. Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, Nguyen HP, Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol Reprod.* 2009 Jun;80(6):1136-45. doi: 10.1095/biolreprod.108.075226. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19228591; PMCID: PMC2849811.
13. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, Andriolo G, Sun B, Zheng B, Zhang L, Norotte C, Teng PN, Traas J, Schugar R, Deasy BM, Badylak S, Buhring HJ, Jacobino JP, Lazzari L, Huard J, Păuțu B. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell.* 2008 Sep 11;3(3):301-13. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.003. PMID: 18786417.
14. Chan RW, Kaitu'u-Lino T, Gargett CE. Role of label-retaining cells in estrogen-induced endometrial regeneration. *Reprod Sci.* 2012 Jan;19(1):102-14. doi: 10.1177/1933719111414207. Epub 2011 Nov

REFERENCES

1. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the Endometrium and Regulation of Menstruation. *Physiol Rev.* 2020 Jul 1;100(3):1149-1179. doi: 10.1152/physrev.00031.2019. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32031903.
2. Проліферація. Велика медична енциклопедія. 1984.
3. Жаров АВ, Шишков, ВП. Патологічна анатомія сільськогосподарських тварин. Київ: Колос, 1995, 543.
4. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update.* 2016 Mar-Apr;22(2):137-63. doi: 10.1093/humupd/dmv051. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26552890; PMCID: PMC4755439.
5. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO.

7. PMID: 22064386.
15. Schwab KE, Chan RW, Gargett CE. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84 Suppl 2:1124-30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.056. PMID: 16210003.
 16. Ulrich D, Muralitharan R, Gargett CE. Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Oct;13(10):1387-400. doi: 10.1517/14712598.2013.826187. Epub 2013 Aug 10. PMID: 23930703.
 17. Bianco P, Cao X, Frenette PS, Mao JJ, Robey PG, Simmons PJ, Wang CY. The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nat Med*. 2013 Jan;19(1):35-42. doi: 10.1038/nm.3028. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23296015; PMCID: PMC3998103.
 18. Galipeau J, Sensibh L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell*. 2018 Jun 1;22(6):824-833. doi: 10.1016/j.stem.2018.05.004. PMID: 29859173; PMCID: PMC6434696.
 19. Sobiesiak M, Sivasubramanian K, Hermann C, Tan C, Orgel M, Treml S, Cerabona F, de Zwart P, Ochs U, Müller CA, Gargett CE, Kalbacher H, Bähring HJ. The mesenchymal stem cell antigen MSCA-1 is identical to tissue non-specific alkaline phosphatase. *Stem Cells Dev*. 2010 May;19(5):669-77. doi: 10.1089/scd.2009.0290. PMID: 19860546.
 20. Tomecka E, Lech W, Zychowicz M, Sarnowska A, Murzyn M, Oldak T, Domanska-Janik K, Buzanska L, Rozwadowska N. Assessment of the Neuroprotective and Stemness Properties of Human Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells under Variable (5% vs. 21%) Aerobic Conditions. *Cells*. 2021 Mar 24;10(4):717. doi: 10.3390/cells10040717. PMID: 33804841; PMCID: PMC8063843.
 21. Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev*. 2014 Dec;35(6):851-905. doi: 10.1210/er.2014-1045. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25141152.
 22. Lucas ES, Dyer NP, Fishwick K, Ott S, Brosens JJ. Success after failure: the role of endometrial stem cells in recurrent miscarriage. *Reproduction*. 2016 Nov;152(5):R159-66. doi: 10.1530/REP-16-0306. Epub 2016 Jul 18. PMID: 27430234.
 23. Bernardo ME, Pagliara D, Locatelli F. Mesenchymal stromal cell therapy: a revolution in Regenerative Medicine? *Bone Marrow Transplant*. 2012 Feb;47(2):164-71. doi: 10.1038/bmt.2011.81. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21478914.
 24. Ulrich D, Muralitharan R, Gargett CE. Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Oct;13(10):1387-400. doi: 10.1517/14712598.2013.826187. Epub 2013 Aug 10. PMID: 23930703.
 25. Darzi S, Werkmeister JA, Deane JA, Gargett CE. Identification and Characterization of Human Endometrial Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Potential for Cellular Therapy. *Stem Cells Transl Med*. 2016 Sep;5(9):1127-32. doi: 10.5966/sctm.2015-0190. Epub 2016 May 31. PMID: 27245365; PMCID: PMC4996433.
 26. Musina RA, Belyavski AV, Tarusova OV, Solovyova EV, Sukhikh GT. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from the menstrual blood. *Bull Exp Biol Med*. 2008 Apr;145(4):539-43. doi: 10.1007/s10517-008-0136-0. PMID: 19110612.
 27. Patel AN, Park E, Kuzman M, Benetti F, Silva FJ, Allickson JG. Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell Transplant*. 2008;17(3):303-11. doi: 10.3727/096368908784153922. Erratum in: *Cell Transplant*. 2008;17(6):721. Erratum in: *Cell Transplant*. 2008;17(7):875. PMID: 18522233.
 28. de Carvalho Rodrigues D, Asensi KD, Vairo L, Azevedo-Pereira RL, Silva R, Rondinelli E, Goldenberg RC, Campos de Carvalho AC, Urmányi TP. Human menstrual blood-derived mesenchymal cells as a cell source of rapid and efficient nuclear reprogramming. *Cell Transplant*. 2012;21(10):2215-24. doi: 10.3727/096368912X653048. Epub 2012 Jul 5. PMID: 22776164.
 29. Meng X, Ichim TE, Zhong J, Rogers A, Yin Z, Jackson J, Wang H, Ge W, Bogin V, Chan KW, Thibaud B, Riordan NH. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. *J Transl Med*. 2007 Nov 15;5:57. doi: 10.1186/1479-5876-5-57. PMID: 18005405; PMCID: PMC2212625.
 30. Patel AN, Park E, Kuzman M, Benetti F, Silva FJ, Allickson JG. Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell Transplant*. 2008;17(3):303-11. doi: 10.3727/096368908784153922. Erratum in: *Cell Transplant*. 2008;17(6):721. Erratum in: *Cell Transplant*. 2008;17(7):875. PMID: 18522233.
 31. Bernardo ME, Pagliara D, Locatelli F. Mesenchymal stromal cell therapy: a revolution in Regenerative Medicine? *Bone Marrow Transplant*. 2012 Feb;47(2):164-71. doi: 10.1038/bmt.2011.81. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21478914.
 32. Liu Y, Niu R, Yang F, Yan Y, Liang S, Sun Y, Shen P, Lin J. Biological characteristics of human menstrual blood-derived endometrial stem cells. *J Cell Mol Med*. 2018 Mar;22(3):1627-1639. doi: 10.1111/jcmm.13437. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29278305; PMCID: PMC5824373.
 33. Feng P, Li P, Tan J. Human Menstrual Blood-Derived Stromal Cells Promote Recovery of Premature Ovarian Insufficiency Via Regulating

- the ECM-Dependent FAK/AKT Signaling. *Stem Cell Rev Rep.* 2019 Apr;15(2):241-255. doi: 10.1007/s12015-018-9867-0. PMID: 30560467; PMCID: PMC6441404.
34. Manshadi MD, Navid S, Hoshino Y, Daneshi E, Noory P, Abbasi M. The effects of human menstrual blood stem cells-derived granulosa cells on ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure. *Microsc Res Tech.* 2019 Jun;82(6):635-642. doi: 10.1002/jemt.23120. Epub 2018 Dec 23. PMID: 30582244.
35. Yan Z, Guo F, Yuan Q, Shao Y, Zhang Y, Wang H, Hao S, Du X. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from menstrual blood repaired epirubicin-induced damage to human ovarian granulosa cells by inhibiting the expression of Gadd45b in cell cycle pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Jan 3;10(1):4. doi: 10.1186/s13287-018-1101-0. PMID: 30606243; PMCID: PMC6318935.
36. Xiang B, Chen L, Wang X, Zhao Y, Wang Y, Xiang C. Transplantation of Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells Promotes the Repair of LPS-Induced Acute Lung Injury. *Int J Mol Sci.* 2017 Mar 27;18(4):689. doi: 10.3390/ijms18040689. PMID: 28346367; PMCID: PMC5412275.
37. Cuenca J, Le-Gatt A, Castillo V, Belletti J, Дняз M, Kurte G M, Gonzalez PL, Alcayaga-Miranda F, Schuh CMAP, Ezquer F, Ezquer M, Khoury M. The Reparative Abilities of Menstrual Stem Cells Modulate the Wound Matrix Signals and Improve Cutaneous Regeneration. *Front Physiol.* 2018 May 14;9:464. doi: 10.3389/fphys.2018.00464. PMID: 29867527; PMCID: PMC5960687.
38. Gargett CE, Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertil Steril.* 2012 Jul;98(1):11-20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.004. Epub 2012 May 30. PMID: 22657248.
39. Zhang Y, Lin X, Dai Y, Hu X, Zhu H, Jiang Y, Zhang S. Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via AKT and ERK pathways. *Reproduction.* 2016 Nov;152(5):389-402. doi: 10.1530/REP-16-0286. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27486270.
40. Borlongan CV, Kaneko Y, Maki M, Yu SJ, Ali M, Allickson JG, Sanberg CD, Kuzmin-Nichols N, Sanberg PR. Menstrual blood cells display stem cell-like phenotypic markers and exert neuroprotection following transplantation in experimental stroke. *Stem Cells Dev.* 2010 Apr;19(4):439-52. doi: 10.1089/scd.2009.0340. PMID: 19860544; PMCID: PMC3158424.
41. Wu X, Luo Y, Chen J, Pan R, Xiang B, Du X, Xiang L, Shao J, Xiang C. Transplantation of human menstrual blood progenitor cells improves hyperglycemia by promoting endogenous progenitor differentiation in type 1 diabetic mice. *Stem Cells Dev.* 2014 Jun 1;23(11):1245-57. doi: 10.1089/scd.2013.0390. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24499421; PMCID: PMC4027987.
42. Ulrich D, Edwards SL, Su K, Tan KS, White JF, Ramshaw JA, Lo C, Rosamilia A, Werkmeister JA, Gargett CE. Human endometrial mesenchymal stem cells modulate the tissue response and mechanical behavior of polyamide mesh implants for pelvic organ prolapse repair. *Tissue Eng Part A.* 2014 Feb;20(3-4):785-98. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0170. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24083684; PMCID: PMC3926142.
43. Hida N, Nishiyama N, Miyoshi S, Kira S, Segawa K, Uyama T, Mori T, Miyado K, Ikegami Y, Cui C, Kiyono T, Kyo S, Shimizu T, Okano T, Sakamoto M, Ogawa S, Umezawa A. Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells. *Stem Cells.* 2008 Jul;26(7):1695-704. doi: 10.1634/stemcells.2007-0826. Epub 2008 Apr 17. PMID: 18420831.

SUMMARY

PROLIFERATION OR REGENERATION OF THE ENDOMETRIUM?

Khaskhachikh D. A., Potapov V. O.

The article deals with the physiology of endometrial regeneration after its desquamation phase during the menstrual cycle in women, as well as an overview of studies of endometrial mesenchymal/stem cells as the main source of endometrial tissue regeneration. The processes that take place during the first phase of the menstrual cycle in their physiological essence are the processes of repair and regeneration, in contrast to proliferation, which is based on the regenerative neoplasm of tissues, which can be observed in various hyperplasias, and finally, cell proliferation is the basis of tumor growth of tissue. Regeneration of the endometrium occurs due to the division of stem paravasal cells. The unique properties of mesenchymal/stem cells, including high proliferative capacity, self-renewal, differentiation into mesodermal clones, secretion of angiogenic factors, and many other growth-promoting factors, make them useful candidates for cell therapy. Further studies of endometrial stem cells have great prospects for their effective use in practical medicine.

Key words: endometrium, regeneration, proliferation, stem cells.