



Клиническая эффективность интраовариального введения мезенхимальных стромальных клеток менструальной крови у женщин с преждевременной недостаточностью яичников



Симин Зафардуст, Сомайе Каземнеджад и соавт. 01.2023.

В настоящее время для лечения бесплодия при преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) используют программы экстракорпорального оплодотворения с использованием донорских яйцеклеток. В связи с этим актуален поиск эффективных методов стимуляции фолликулогенеза при ПНЯ с целью достижения наступления беременности и рождения здорового ребенка с использованием собственного генетического материала самой пациентки. Одним из наиболее перспективных методов на сегодняшний день считают клеточную терапию с применением мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Мы предлагаем ознакомиться с результатами исследования, направленного на оценку терапевтического потенциала МСК собственной менструальной крови у женщин с ПНЯ, опубликованного в январе 2023 года в журнале Archives of Medical Research.

Долгосрочная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) является основным принципом лечения пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). ЗГТ эффективна в отношении вазомоторной симптоматики и профилактики развития соматической патологии, однако она не позволяет преодолеть бесплодие.

В настоящее время для лечения бесплодия при ПНЯ используют стимуляцию овуляции в рамках экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Однако применяющиеся методы не позволяют получить ооциты надлежащего качества, вследствие чего оптимальной тактикой можно считать донацию яйцеклеток.

Между тем многочисленные исследования продемонстрировали успехи использования мезенхимальных стромальных клеток (МСК) для лечения бесплодия. Они индуцируют секрецию множества биологически активных молекул, включая факторы роста, цитокины, сигнальные пептиды, оказывающих антиапоптотический, антифиброзирующий, противовоспалительный, иммуномодулирующий и ангиогенный эффекты.

Исследования на животных моделях продемонстрировали положительный эффект МСК в том числе



и при ПНЯ. Их применение увеличивало овариальный резерв яичников, число антральных фолликулов, уровень эстрадиола, снижало ФСГ. Согласно литературным данным, МСК из менструальной крови (Мен-МСК) обладают более высокими показателями пролиферации, самообновления и способностью к множественным дифференцировкам по сравнению с МСК из других источников. Мен-МСК подавляли фиброзирование и апоптоз гранулезных клеток яичников, увеличивали число фолликулов и нормализации уровня половых гормонов.

Основываясь на предыдущих работах и потенциальных свойствах Мен-МСКs, данное исследование было направлено на оценку терапевтического потенциала Мен-МСК у женщин с ПНЯ.

Авторами было включено в исследование 15 женщин с ПНЯ в возрасте от 25 до 40 лет, с аменорей не менее 1 года и бесплодием, связанным с ановуляцией. Средний уровень ФСГ составлял 40 МЕ/л, а АМГ менее 1 нг/мл. Все пациентки в течение 25 дней получали конъюгированные эстрогены по 1,25 мг, а с 16 по 25 день цикла дюфастон по 10 мг, с целью индукции менструации и получения образцов менструальной крови, из которой были извлечены Мен-МСК. Стволовые клетки вводились интраовариально, трансвагинально под контролем УЗИ. Оценивали уровни ФСГ, АМГ, ЛГ, Е2, число антральных фолликулов (ЧАФ) исходно и через 3 месяца, наличие самопроизвольных менструаций и наступление беременности.

В ходе проведенного исследования после введения Мен-МСК менструация возобновилась у 4 пациенток (26%), с регуляцией цикла в среднем на 2 месяца. Наблюдалось улучшение психического и физического здоровья пациентов. В частности, отмечалось исчезновение сухости влагалища, потливости и приливов.

При контрольном обследовании через 3 месяца, уровни ФСГ и ЛГ значительно снизилась ($p \leq 0,05$), а Е2 и ЧАФ повысились ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,001$ соответственно). Теме не менее, наступления беременности не от-

мечено. Уровень АМГ также увеличился, однако разница не имела статистической значимости ($p > 0,05$). При контрольном обследовании через шесть месяцев, уровни ФСГ и ЛГ оставались ниже, чем до инъекции, Е2 — выше ($p \leq 0,05$), тогда как показатели ЧАФ и АМГ существенно не различались. При сравнении результатов за 3 и 6 месяцев было обнаружено, что уровни секреции АМГ снизились (p -значение 0,05). В течение этих трех месяцев не было никаких существенных изменений в уровнях ФСГ, ЛГ, Е2 или ЧАФ. Первое посещение было на второй или третий день кровотечения у пациенток, у которых была спонтанная менструация.

У четырех пациенток, с возобновившимися менструациями, была также проведена стимуляция овуляции с использованием летрозола 2,5 мг с 3 по 7 д.м.ц. и 75 МЕ ХГЧ, вводимых на 8 и 9-й дни их цикла. Авторы статьи приводят более подробную характеристику данных случаев.

Пациентка № 1, 31 год, аменорея 2 года. Менструация отмечена через месяц после введения Мен-МСК и продолжалась в течение 2х циклов. По УЗИ выявлен доминантный фолликул 18 мм, но беременность не наступила.

Пациентка № 2, 31 год, аменорея 8 лет. Менструация возобновилась через месяц после вмешательства и сохранялась 8 циклов. Были выявлены 2 астральных фолликула, достигших овуляторных размеров.

Пациентка № 3, 33 года, аменорея 13 лет. Менструальная возникла через 2 месяца, продолжаясь два цикла. По УЗИ отмечалось по 1 фолликулу в каждом цикле до 14 мм.

Пациентка № 4, 35 лет, аменорея 4 года. Менструальная функция возобновилась через 2 месяца после инъекции и продолжалась 3 месяца. Отмечались три антральных фолликула малых размеров.

Авторы сообщают, что за время наблюдения, у пациенток не отмечалось побочных эффектов или осложнений.



Итак, несмотря на то, что применение Мен-МСК не привело к наступлению беременности, улучшения других показателей (ФСГ, ЛГ, Е2, ЧАФ) демонстрируют хорошие перспективы в лечении женского бесплодия при ПНЯ.

Предположительно, механизм применения Мен-МСК, заключается в их дифференцировке в гранулезные клетки, а также усилении регенерации и секреции ингибирующих факторов, что объясняет, почему уровни ФСГ оставались стабильно низкими даже спустя 6 месяцев после лечения.

На животных моделях ранее, стволовые клетки были выявлены в яичниках, на основании чего предположена их способность восстанавливать функцию поврежденных яичников, за счет секреции паракринных

факторов, снижения апоптоза ооцитов, высвобождая VEGF, HGF и IGF-1, факторы роста и цитокины, которые играют ключевую роль в восстановлении тканей, однако, конкретные механизмы требуют дальнейшего изучения.

Использование менструальной крови в качестве источника стволовых клеток имеет преимущества перед другими типами стволовых клеток, как наиболее простой и неинвазивный метода сбора.

Таким образом, авторы исследования делают вывод, что Мен-МСК обладают потенциалом для терапевтического использования при лечении ПНЯ. Необходимы дальнейшие клинические исследования с применением более высоких концентрация МСК или более длительной терапии.

ИСТОЧНИК:

Simin Zafardoust, Somaieh Kazemnejad, Maryam Darzi, Mina Fathi-Kazerooni, Zahra Saffarian, Niloofar Khalili, Haleh Edalatkhah, Ebrahim Mirzadegan, Somayeh Khorasani. Intraovarian Administration of Autologous Menstrual Blood Derived-Mesenchymal Stromal Cells in Women with Premature Ovarian Failure. Arch Med Res. 2023 Jan 24; S0188-4409(23)00010-3. doi: [10.1016/j.arcmed.2022.12.015](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.12.015). Online ahead of print. PMID: 36702667. DOI: [10.1016/j.arcmed.2022.12.015](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.12.015)