

Разработка экспериментальной модели патологии эндометрия (синдрома Ашермана)

*М.Н. Болтовская¹, Г.И. Табеева², Н.Б. Тихонова¹, В.В. Алексанкина¹,
А.В. Асатурова², П.А. Вишнякова^{2,3}, Т.Х. Фатхудинов^{1,3}*

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

² ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Одной из сложных проблем в гинекологии является синдром Ашермана (СА), характеризующийся частичной или полной облитерацией полости матки рубцовой тканью в результате поражения базального слоя эндометрия при внутриматочных вмешательствах. Методы лечения СА не всегда эффективны, что диктует необходимость поиска новых подходов к предупреждению фиброза и стимуляции регенерации эндометрия. По этическим принципам это возможно только при моделировании СА на лабораторных животных. Цель работы – создание этиологически адекватной модели СА у крыс Спрейг-Доули.

Материалы и методы. Для моделирования СА использовали 18 самок крыс Спрейг-Доули. Операции проводили на животных в фазе эструса. Животным наносили сквозной продольный разрез правого рога матки, раскрывали его и скальпелем выскабливали эндометрий до внутреннего слоя миометрия. Самкам групп 1 и 2 проводили только выскабливание эндометрия, самкам группы 3 через 7 суток после кюретажа открывали брюшную полость и введенной в рог иглой разрушали внутриматочные спайки. Далее проводилась стандартная процедура ушивания операционной раны. Животных выводили из эксперимента на 7-е (группа 1) и 15-е сутки (группы 2 и 3) после операции передозировкой эфирного наркоза. Участки оперированного и неоперированного рогов матки фиксировали 10% забуференным формалином, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты. При макроскопическом исследовании на 7-е сутки после операции у всех самок группы 1 были отмечены уплотнение и сужение оперированного участка рога и наличие серозометры – скопления серозной жидкости в полости матки. У самок группы 2 на 15-е сутки серозометра была более выражена. После разрушения маточной спайки у самок группы 3 серозометра отсутствовала или была менее объемной, чем у самок групп 1 и 2. Гистологическое исследование показало, что на 7-е и 15-е сутки после выскабливания эндометрия полость матки и покрывающий ее люминальный эпителий отсутствовали из-за полного замещения соединительной тканью. Маточные железы не обнаруживались или были единичными. У самок на 7-е сутки после разрушения спайки и 15-е сутки после выскабливания эндометрия появлялась небольшая стенозированная маточная полость, выстланная люминальным эпителием, или более крупная маточная полость, содержащая единичные либо множественные спайки, покрытые эпителием. Количество желез было значительно меньше, чем в неоперированном роге.

Заключение. Для моделирования синдрома Ашермана самкам крыс Спрейг-Доули, находившимся в фазе эструса, проводили выскабливание эндометриального слоя правого рога матки. На 7-е и 15-е сутки после операции маточная полость и люминальный эпителий отсутствовали из-за полного замещения соединительной тканью, что доказывает формирование внутриматочной спайки и адекватность полученной модели. Существенным отличием оригинальной модели было разрушение спайки на 7-е сутки после повреждения эндометрия для удаления избыточной жидкости в полости матки, восстановления ее проходимости и реэпителизации маточной полости на 15-е сутки после выскабливания. Созданная модель синдрома Ашермана может быть использована для разработки новых подходов к профилактике спаечного процесса и восстановлению структурно-функциональной полноценности эндометрия.

Ключевые слова: синдром Ашермана, экспериментальная модель, матка крысы, выскабливание эндометрия, внутриматочные спайки

Для корреспонденции: Марина Николаевна Болтовская. E-mail: maribolt@mail.ru

Для цитирования: Болтовская М.Н., Табеева Г.И., Тихонова Н.Б., Алексанкина В.В., Асатурова А.В., Вишнякова П.А., Фатхудинов Т.Х. Разработка экспериментальной модели патологии эндометрия (синдрома Ашермана). *Клин. эксп. морфология*. 2023;12(1):77–86. DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.77-86.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФ № 22-75-00048.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 23.11.2022. Получена после рецензирования 05.12.2022. Принята в печать 12.12.2022.

Development of an experimental model of endometrial pathology (Asherman's syndrome)

M.N. Boltovskaya¹, G.I. Tabeeva², N.B. Tikhonova¹, V.V. Aleksankina¹,
A.V. Asaturova², P.A. Vishnyakova^{2,3}, T.Kh. Fatkhudinov^{1,3}

¹ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Centre of Surgery", Moscow, Russia

² V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. One of the most challenging problems faced in gynecology is Asherman's syndrome (AS), characterized by the formation of intrauterine adhesions, partial or complete obliteration of the uterine cavity with scar tissue, and the loss of the functional layer of the endometrium following intrauterine interventions. Treatments for AS are not always effective. This indicates a need to search and evaluate the effectiveness of new approaches to the prevention of fibrosis and stimulation of endometrial regeneration. According to ethical principles, this is possible only when simulating AS on laboratory animals. The aim of the work is to develop an etiologically adequate model of AS in Sprague Dawley rats.

Materials and methods. We simulated AS in 18 female Sprague Dawley rats that were divided into 3 groups (6 rats in each). Operations were performed in the estrus phase. We made longitudinal incision of the right uterine horns, and the endometrium was scraped out to the inner layer of the myometrium with the scalpel. Groups 1 and 2 underwent only endometrial scraping. In group 3 abdominal cavities were opened on day 7 after curettage and intrauterine adhesions were destroyed with a needle inserted into the horn. Then, the standard procedure for suturing surgical wound was performed. The animals were removed from the experiment on days 7 (group 1) and 15 (groups 2 and 3) after the surgery with an overdose of ether anesthesia. The tissue samples of the operated and non-operated uterine horns were fixed with 10% buffered formalin and embedded in paraffin; the sections were stained with hematoxylin and eosin.

Results. Macroscopic examination on day 7 after the surgery showed that all females had a compaction and contraction of the operated area of the uterine horn and uterine cavity fluid. On day 15, fluid collection was more pronounced. After the destruction of the uterine adhesions in rats from group 3, there was no fluid collection or it was less voluminous than in females of other groups. Histological examination showed that on days 7 and 15 after endometrial curettage, the uterine cavity and the luminal epithelium covering it were absent due to complete replacement by connective tissue. Uterine glands were not detected or were individual. On day 7 after the destruction of the adhesions and on day 15 after endometrial scraping the subjects developed a small stenosed uterine cavity lined with luminal epithelium or a larger uterine cavity containing single or multiple adhesions covered with epithelium. The number of glands was significantly smaller than in the non-operated horn.

Conclusion. To simulate Asherman's syndrome, female Sprague Dawley rats in the estrus phase were scraped out of the endometrial layer of the right uterine horn. On days 7 and 15 after surgery, the uterine cavity and luminal epithelium were absent due to complete replacement with connective tissue, which proves the formation of intrauterine adhesions and the adequacy of the obtained model. A significant difference of the original model was the destruction of the adhesions on day 7 after endometrial damage to remove excess fluid in the uterine cavity and restore uterine patency, which led to the formation of the uterine cavity and re-epithelialization on day 15. The developed model of Asherman's syndrome can be used to develop new approaches to the prevention of adhesive process and the restoration of endometrial structure and functionality.

Keywords: Asherman's syndrome, experimental model, rat uterus, endometrial curettage, intrauterine adhesions

Corresponding author: Marina N. Boltovskaya. E-mail: maribolt@mail.ru

For citation: Boltovskaya M.N., Tabeeva G.I., Tikhonova N.B., Aleksankina V.V., Asaturova A.V., Vishnyakova P.A., Fatkhudinov T.Kh. Development of an experimental model of endometrial pathology

(Asherman's syndrome). Clin. exp. morphology. 2023;12(1):77–86 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.1.77-86.

Funding. This study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22-75-00048.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 23.11.2022. **Received in revised from** 05.12.2022. **Accepted** 12.12.2022.

Введение

Одной из самых сложных проблем в гинекологии является потеря функциональных свойств эндометрия, связанная с высокой частотой внутриматочных вмешательств. В 1948 году гинеколог Джозеф Ашерман описал заболевание, характеризующееся образованием внутриматочных спаек (ВС) (синехий), частичной или полной облитерацией полости матки рубцовой тканью и потерей функционального слоя эндометрия, – синдром Ашермана (СА). СА приводит к нарушениям менструального цикла (гипо- или аменорея, дисменорея), бесплодию и таким акушерским проблемам как имплантационные потери, привычное невынашивание беременности, аномальная плацентация и преждевременные роды. Наиболее распространенными факторами риска развития СА являются кюретаж после аборта или родов, инфекция, миомэктомия и гистероскопические операции, то есть внутриматочные вмешательства, нарушающие базальный слой эндометрия. Разрушение базального слоя инициирует процесс фиброобразования эндометрия, центральным медиатором которого является трансформирующий фактор роста- β , а ключевыми факторами формирования ВС – α -гладкомышечный актин, фактор роста соединительной ткани, коллаген I и III типа [1–3]. Частота встречаемости СА составляет около 1,5%. Однако среди женщин, у которых беременность была прервана в первом триместре, она увеличивается до 13%, у перенесших кюретаж после позднего самопроизвольного аборта возрастает до 30%, а после повторных выскабливаний может достигать 39% [4, 5].

В настоящее время при СА для реконструкции и восстановления слизистой оболочки матки используются хирургическое лечение (гистероскопический адгезиолизис), противоспаечные барьеры и гормональная терапия, но эти методы недостаточно эффективны, и частота рецидивов спаечного процесса может достигать 62,5% [4, 6]. Это диктует необходимость дальнейшего изучения клеточных и молекулярных механизмов формирования ВС и разработки новых подходов к терапии СА, нацеленных на предупреждение фиброза и стимуляцию регенерации эндометрия. По этическим принципам это возможно только при моделировании СА на лабораторных животных. В настоящее время известны модели СА на мышах [4, 7, 8], кроликах [9], но наиболее часто используются модели на крысах, преимущественно линии Спрейг-Доули [6, 10–13]. Тем не менее ряд известных моделей имеет существенные недостатки – несоответствие способов повреждения эндометрия у лабораторных животных причинам раз-

вития СА у женщин и оценка эффективности терапевтических воздействий без учета фазы эстрального цикла.

Цель работы – создание этиологически адекватной модели синдрома Ашермана у крыс Спрейг-Доули.

Материалы и методы

Животные. Для моделирования СА использовали 18 самок крыс Спрейг-Доули в возрасте 6–12 месяцев (масса 250–320 граммов). При работе с животными соблюдали принципы Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986, директива 2010/63/EU), и положения ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». На проведение исследования получено разрешение комиссии по биоэтике НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына (протокол № 35 (11) от 23.03.2022).

Проведение операции. В день проведения операции для определения фазы эстрального цикла подопытных животных исследовали вагинальные мазки, окрашенные с помощью набора готовых красителей «Диахим-Дифф-Квик» («Абрис+», Россия). Операции проводили только на самках в фазе эструса. Животные были разделены на три группы по шесть особей в каждой. Самкам групп 1 и 2 проводили только выскабливание эндометрия. Самкам группы 3 через 7 суток после кюретажа открывали брюшную полость и проводили дренирование рога матки.

Операции выполняли под общим наркозом. Внутримышечно вводили смесь препаратов – золетил (Virbac, Франция) в дозе 10 мг/кг и ксила (Interchemie werken “De Adelaar” Eesti, Эстония) – 0,1 мг/кг, объем довели 0,9% хлоридом натрия до 250 мкл на животное. В качестве антигеморрагического препарата применяли викасол («Эллара», Россия) в дозе 2 мг/кг массы в объеме 200 мкл/кг. В ходе всех оперативных вмешательств соблюдали правила асептики и антисептики.

У самок всех экспериментальных групп операционное поле обрабатывали спиртовым раствором, выбривали, обкладывали стерильными салфетками. Разрез длиной 2 см проводили по белой линии живота одноразовым скальпелем № 22 (Feather, Япония). Послойно рассекали кожу и брюшную стенку. Через разрез тупой лигатурной иглой подхватывали и выводили из брюшной полости правый рог матки (рис. 1 А). На антимезометриальной стороне в середине рога проводили продольный сквозной разрез длиной 1,5 см (рис. 1 В). Разрез раскрывали и под контролем

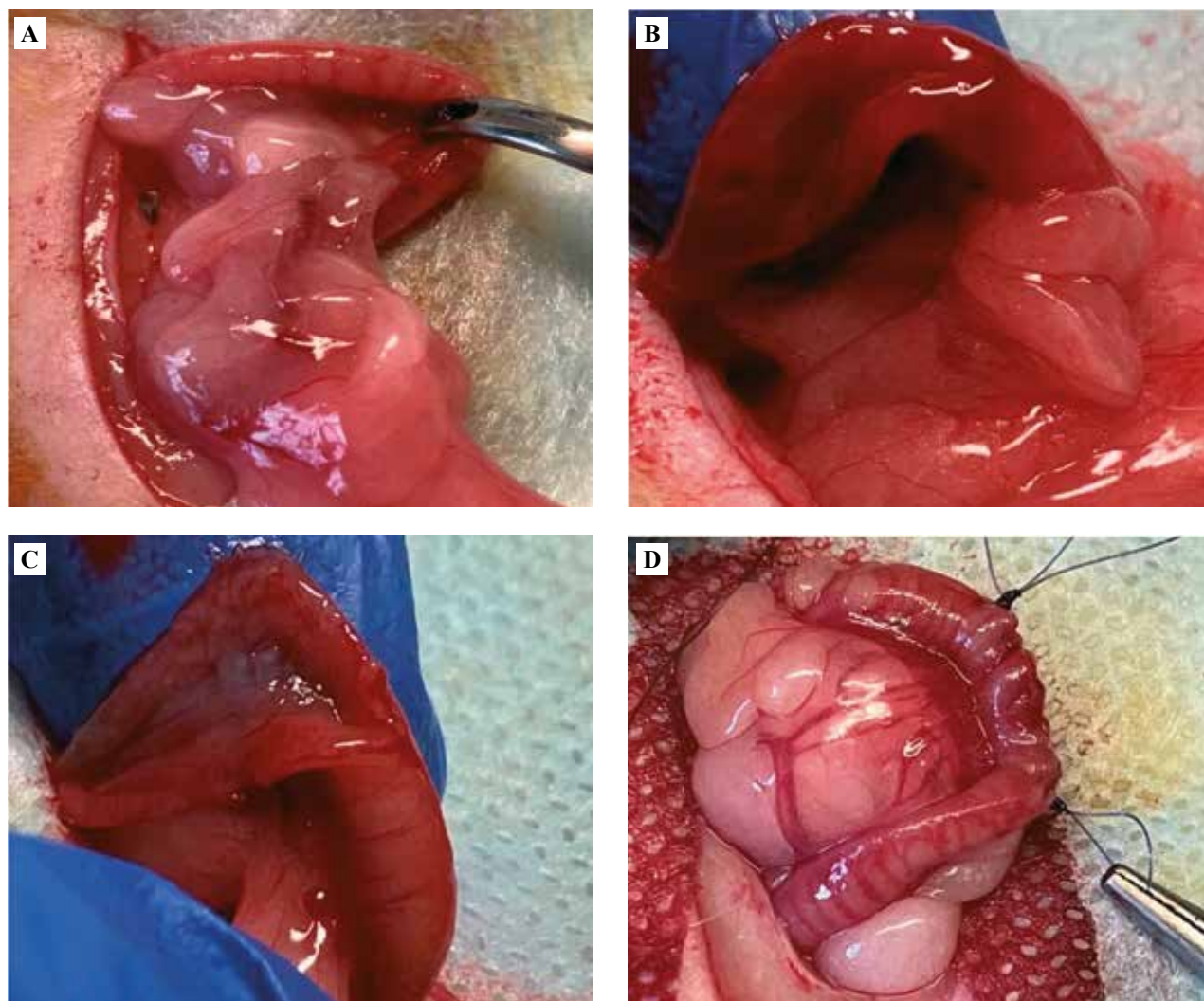


Рис. 1. Этапы проведения операции.

А – выведение правого рога матки из брюшной полости, В – продольный разрез рога матки, С – рог матки после выскабливания эндометрия, D – ушивание разреза рога матки

Fig. 1. Stages of the operation.

A – removal of the right uterine horn from the abdominal cavity, B – longitudinal incision of the uterine horn, C – the uterine horn after endometrial curettage, D – suturing the incision of the uterine horn

бинокулярной лупы скальпелем соскабливали эндометрий до внутреннего слоя миометрия, оставляя миометрий нетронутым (рис. 1 С). Разрез рога ушивали непрерывным обвивным швом с использованием полидиоксанового шовного материала № 6 колющей иглой RB-2, 13 мм, конфигурация иглы 1/2 круга (Ethicon PDS™II, Ethicon Inc, США) (рис. 1 D). После ушивания рог возвращали в брюшную полость и вносили в нее 1,5–2 мл диоксидина («Новосибхимфарм», Россия). Далее разрезы на мышцах брюшной стенки и коже ушивали непрерывным обвивным швом с использованием полидиоксанового шовного материала № 5 колющей иглой RB-1, 13 мм (Ethicon PDS™II, Ethicon Inc, США). Операционное поле и шов обрабатывали спреем «террамицин аэрозоль» (IGS Aerosols GmbH, Германия). Левый рог матки

оставляли интактным в качестве контроля. После операции животным вводили 10 мг/кг 2,5% антибиотика байтрил (Bayer Animal Health GmbH, Германия) и поодиночке размещали в клетках. Оперированных самок содержали в условиях естественного освещения при свободном доступе к воде и пище. Животных выводили из эксперимента на 7-е (группа 1) и 15-е (группы 2 и 3) сутки после операции передозировкой эфирного наркоза.

Гистологическое исследование. Участки оперированного и неоперированного рогов матки фиксировали 10% забуференным формалином («БиоВитрум», Россия) в течение 48 часов, промывали, дегидратировали и заливали в парафин «гистомикс экстра» («БиоВитрум», Россия). Срезы толщиной 4 мкм получали на ротационном микротоме Sacura Accu-Cut SRM200

(Япония), окрашивали гематоксилином и эозином («БиоВитрум», Россия).

Результаты

При макроскопическом исследовании оперированного рога на 7-е сутки после операции у всех самок группы 1 между маточной трубой и участком разре-

за было отмечено наличие серозометры – скопления серозной жидкости в полости матки из-за нарушения ее оттока во влагалище. Оперированный участок был уплотнен и сужен по сравнению с неповрежденным рогом (рис. 2 А). При макроскопическом исследовании оперированного рога у всех животных группы 2 с сохраняющимся нарушением проходимости маточной

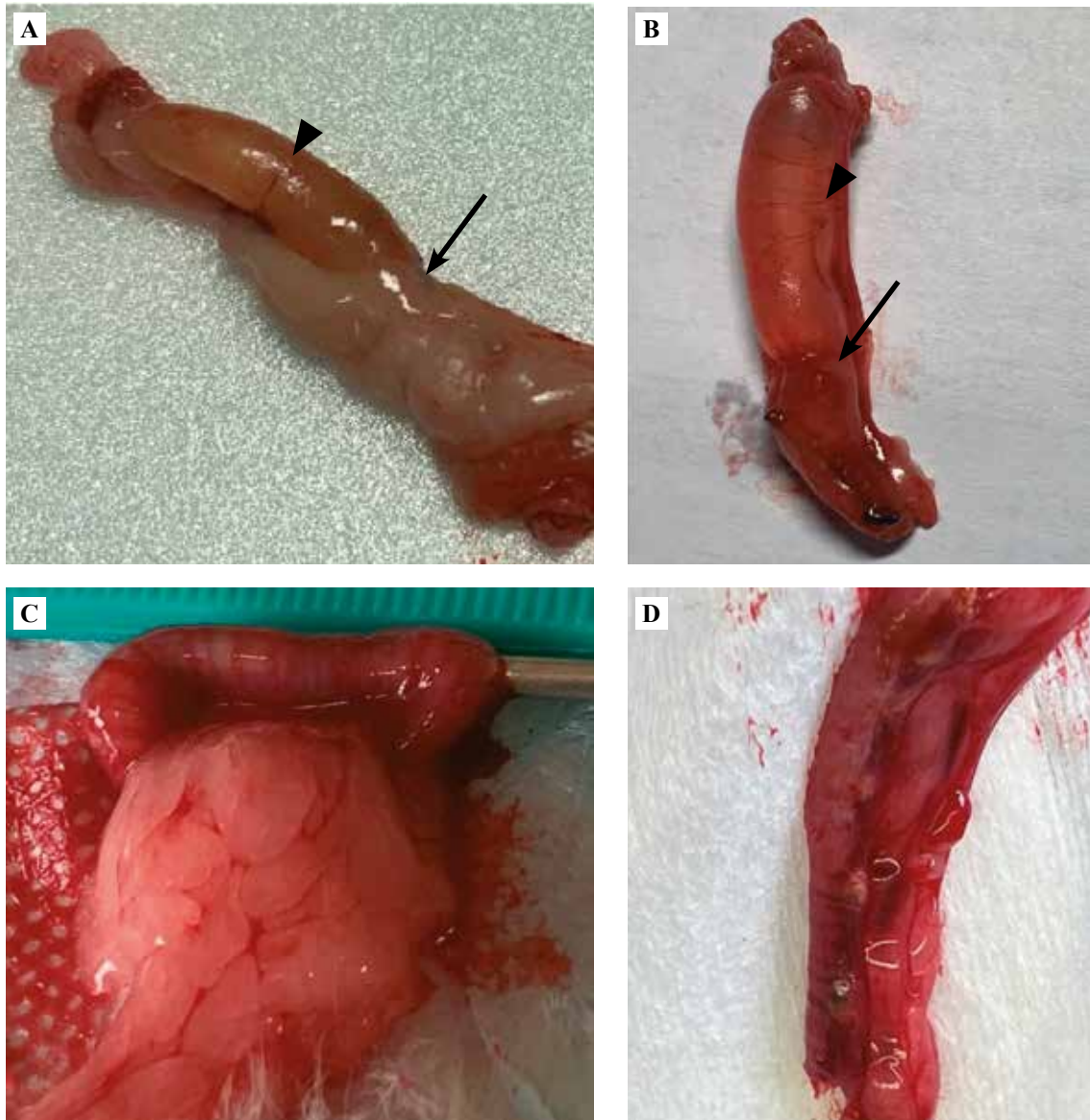


Рис. 2. Оперированный рог матки, макроскопическое исследование.

А – 7-е сутки после выскабливания эндометрия, скопление жидкости в маточной полости (серозометра).

Стрелка – спайка маточной полости, наконечник стрелки – серозометра, В – 15-е сутки после выскабливания эндометрия, увеличение объема жидкости в маточной полости. Стрелка – спайка маточной полости, наконечник стрелки – серозометра,

С – введение медицинской иглы для разрушения внутриматочной спайки и удаления скопившейся жидкости (7-е сутки после выскабливания эндометрия), D – 7-е сутки после разрушения внутриматочной спайки (15-е сутки после выскабливания эндометрия), отсутствие серозометры

Fig. 2. The operated uterine horn, macroscopic examination.

A – day 7 after endometrial curettage, fluid accumulation in the uterine cavity: adhesion of the uterine cavity (arrow), endometrial cavity fluid (arrowhead). B – day 15 after endometrial curettage, increased fluid volume in the uterine

cavity: adhesion of the uterine cavity (arrow), uterine cavity fluid (arrowhead). C – medical needle insertion to destroy the intrauterine adhesion and remove accumulated fluid (day 7 after endometrial curettage). D – day 7 after destruction

of the intrauterine adhesion (day 15 after endometrial curettage), no uterine cavity fluid.

полости на 15-е сутки после операции была обнаружена более выраженная серозометра, чем у самок группы 1, что усилило истончение маточной стенки в этой области. Оперированный участок по сравнению с неоперированным был плотнее и меньше в диаметре (рис. 2 В).

Животным группы 3 на 7-е сутки после повреждения эндометрия проводили повторную операцию: вскрывали в асептических условиях брюшную полость, выводили из нее правый (оперированный) рог матки, с помощью медицинской иглы G14 разрушали спайку маточной полости, создавая канал, и удаляли избыточную жидкость (рис. 2 С). При макроскопическом исследовании матки животных на 15-е сутки после выскабливания эндометрия и 7-е сутки после разрушения спайки маточной полости у двух самок группы серозометра отсутствовала, а у четырех особей была

менее выражена по сравнению с самками групп 1 и 2 (рис. 2 D).

Гистологическое исследование показало, что на 7-е сутки левый (интактный) рог матки у всех животных группы 1 находился в фазе диэструса, поверхность маточной полости была ровной, покрытой кубическим люминальным эпителием (рис. 3 А, В). В оперированном участке правого рога полость матки и покрывающий ее люминальный эпителий были полностью замещены соединительной тканью. Маточные железы обнаруживались в единичном количестве либо отсутствовали (рис. 3 С).

На 15-е сутки после операции у самок группы 2, как и у самок группы 1, маточная полость с эпителиальным слоем отсутствовала, оперированный сегмент рога заполняла соединительная ткань. Выраженной

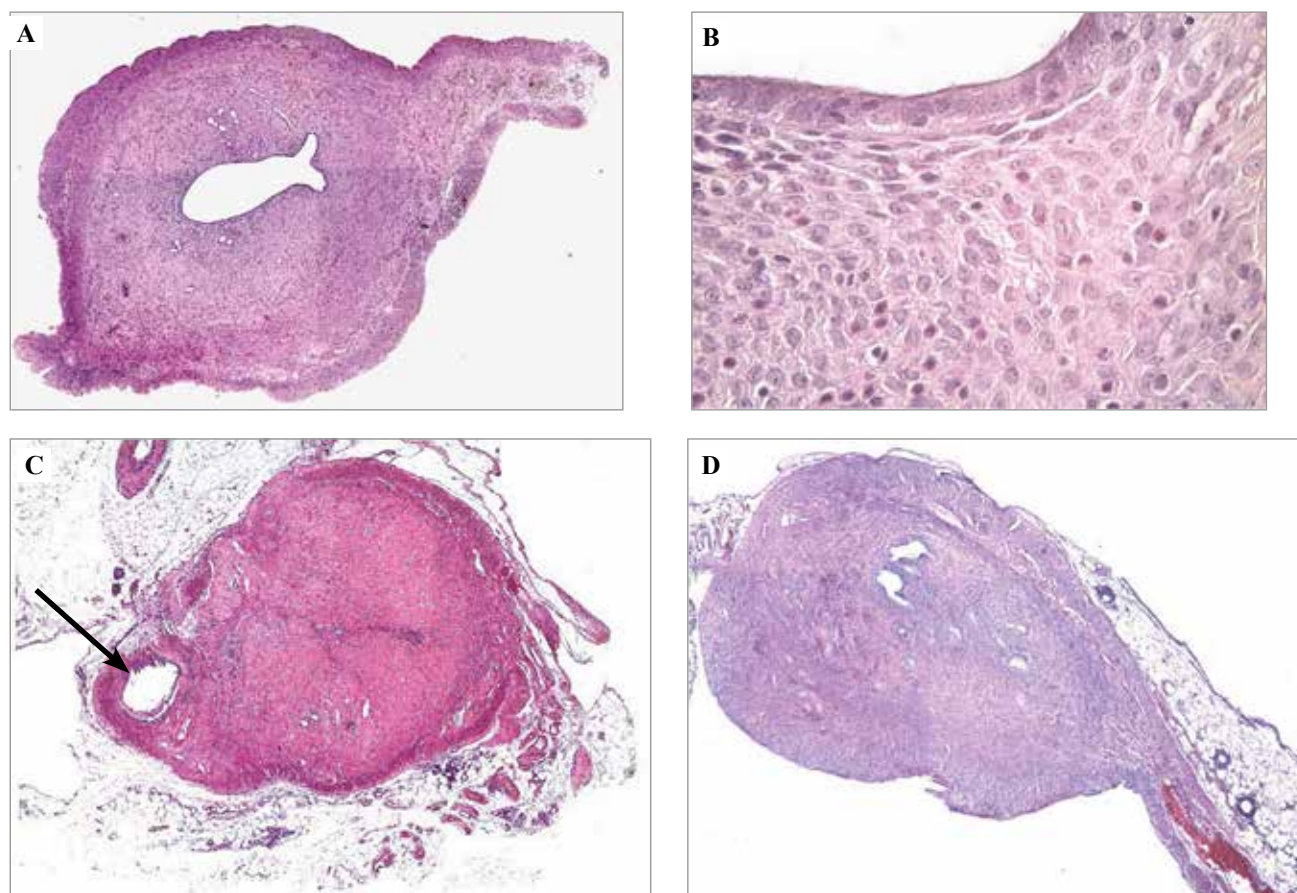


Рис. 3. Интактный и оперированный рога матки, гистологическое исследование.

А – интактный рог матки в фазе диэструса, гладкая поверхность маточной полости, немногочисленные мелкие эндометриальные железы, В – кубический люминальный эпителий, выстилающий полость матки, С – оперированный участок рога матки на 7-е сутки после выскабливания эндометрия, полная облитерация маточной полости, единичные мелкие железы (стрелка – шовный материал), D – оперированный участок рога матки на 15-е сутки после выскабливания эндометрия, полная облитерация маточной полости, единичные крупные железы. Окраска гематоксилином и эозином. А, С, D – $\times 50$. В – $\times 400$

Fig. 3. Intact and operated uterine horns, histological examination.

A – intact uterine horn in diestrus phase, smooth surface of uterine cavity, few small endometrial glands, B – the cuboidal luminal epithelium lining the uterine cavity, C – operated section of the uterine horn on the day 7 after endometrial curettage, complete obliteration of the uterine cavity, single small glands (arrow – suture material), D – operated section of the uterine horn on day 15 after endometrial curettage, complete obliteration of the uterine cavity, single large glands. H&E stain. A, C, D – $\times 50$. B – $\times 400$

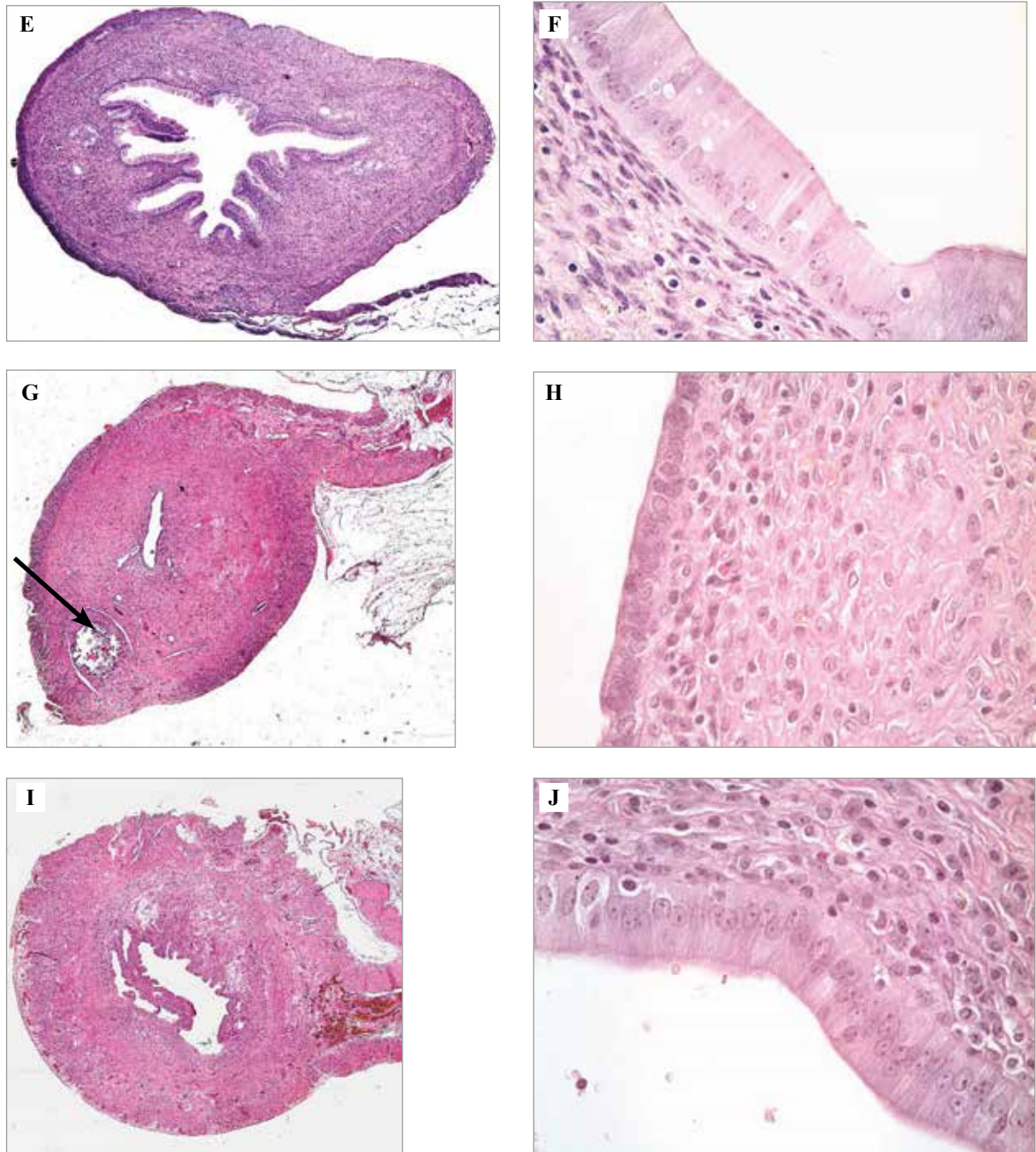


Рис. 3 (окончание). Интактный и оперированный рога матки, гистологическое исследование. Е – интактный (неоперированный) рог матки в фазе эструса, складчатая полость матки, крупные железы, F – цилиндрический люминальный эпителий, выстилающий полость матки, G – оперированный участок рога матки на 7-е сутки после разрушения внутриматочной спайки (15-е сутки после выскабливания эндометрия), стеноз полости матки (стрелка – шовный материал), H – кубический люминальный эпителий стенозированной маточной полости, соответствующий фазе диэструса, I – оперированный участок рога матки на 7-е сутки после разрушения спайки маточной полости (15-е сутки после выскабливания эндометрия), спайка в полости рога матки, J – цилиндрический эпителий, покрывающий спайку маточной полости, соответствующий фазе эструса. Окраска гематоксилином и эозином. E, G, I – $\times 50$. F, H, J – $\times 400$

Fig. 3 (end). Intact and operated uterine horns, histological examination.

E – intact the uterine horn in estrus phase, folded uterine cavity, large glands, F – the columnar luminal epithelium lining the uterine cavity, G – operated section of the uterine horn on day 7 after destruction of the intrauterine adhesion (day 15 after endometrial curettage), uterine cavity stenosis (arrow – suture material), H – the cuboidal luminal epithelium of the stenosed uterine cavity, corresponding to the diestrus phase, I – operated section of the uterine horn on day 7 after destruction of the uterine cavity adhesion (day 15 after endometrial curettage), intrauterine adhesion in the uterine horn cavity, J – the columnar epithelium covering the intrauterine adhesion, corresponding to the estrus phase. H&E stain. E, G, I – $\times 50$. F, H, J – $\times 400$

воспалительной инфильтрации в спайке не наблюдали, отмечалась интенсивная васкуляризация отдельных фиброзированных участков, в маточной стенке присутствовали единичные железы (рис. 3 D). Левый (интактный) рог у всех самок группы 2 на 15-е сутки (три 5-дневных эстральных цикла экспериментальных животных) должен был соответствовать фазе эструса (рис. 3 E, F), однако у 50% особей соответствовал фазе диэструса (рис. 3 A, B).

У всех самок группы 3 на 7-е сутки после разрушения ВС и 15-е сутки после выскабливания эндометрия в оперированном участке выявлено наличие измененной маточной полости. У четырех животных с наличием слабовыраженной серозометры обнаружены появления небольшой стенозированной маточной полости, покрытой люминальным эпителием, и немногочисленные железы (рис. 3 G). У двух самок без стеноза маточная полость содержала единичные или множественные спайки, покрытые эпителием. Несмотря на более крупную маточную полость в оперированном роге со спайками, покрытыми эпителием, количество желез было значительно меньше, чем в роге со стенозом маточной полости и интактном роге. Участки воспалительной инфильтрации в маточной стенке не обнаружены (рис. 3 I). Левый, интактный рог матки самок группы 3, как и у животных группы 2, находился в разных фазах эстрального цикла (рис. 3 A, B, E, F). Состояние люминального эпителия у особей группы 3 соответствовало фазе эстрального цикла, в которой находился неоперированный рог (рис. 3 H, J).

Обсуждение

В ряде моделей СА повреждение эндометрия у крыс индуцировали воздействиями, не соответствующими причинам развития СА у женщин, – внутриматочным введением фенола [11], трихлоруксусной кислоты [12] этанола [13, 14], электрокоагуляцией [15].

Среди известных моделей СА на крысах Спрейг-Доули наиболее близкими к созданной нами являются те, в которых эндометрий повреждали путем выскабливания внутренней поверхности матки [6, 16–18]. В этих моделях отмечали характерные для СА структурные изменения матки, соответствующие тому, что мы обнаруживали на нашей модели через 7 и 15 суток после оперативного вмешательства, – заполнение маточной полости соединительной тканью, исчезновение люминального эпителия, уменьшение числа или отсутствие эндометриальных желез. Аналогичные морфологические нарушения были описаны для других моделей СА на лабораторных грызунах [5, 7, 10, 19]. Это подтверждает валидность созданной нами модели.

Появление серозометры (гидрометры) в каудальном отделе рога матки через 7 и 15 дней после механической травмы эндометрия и значительное увеличение ее объема через 28 и 30 дней отмечали также L.P. Guo et al. и L. Xin et al. [6, 18]. Существенным отличием

разработанной нами модели СА является процедура прокалывания спайки полости матки для восстановления ее проходимости и удаления избыточной жидкости, скопление которой может негативно влиять на результаты планируемого терапевтического воздействия. Разрушение спайки при аспирации участка рога можно рассматривать как аналог хирургического рассечения ВС, которое используют в гинекологической практике при СА [2].

При моделировании СА на крысах лишь немногие исследователи указывают фазу эстрального цикла, в которой проведено повреждение эндометрия [4, 5, 11, 14, 17]. Для разработки модели мы проводили выскабливание эндометрия у самок, находящихся в фазе эструса. Было установлено, что у 50% самок экспериментальных групп 2 и 3 на 15-е сутки после операции состояние интактного, неоперированного рога матки соответствует фазе диэструса, а не фазе эструса, в которой он должен находиться с учетом 5-суточной продолжительности эстрального цикла. Это свидетельствует о нарушении репродуктивного цикла, очевидно, обусловленном системными изменениями баланса цитокинов и гормонального фона вследствие повреждения другого рога. Десинхронизацию эстрального цикла оперированных животных целесообразно учитывать для корректной интерпретации результатов экспериментальной терапии.

За рубежом модели СА нашли широкое применение в исследованиях клеточных и молекулярных механизмов формирования ВС для выявления потенциальных терапевтических мишеней [6, 11, 20]. Полученные данные имеют значение для разработки новых подходов к профилактике и целенаправленной терапии СА. Несмотря на применение различных стратегий предотвращения рецидива спаечного процесса, существующие методы лечения СА нормализуют объем полости матки, но не обеспечивают восстановление рецептивности эндометрия [18]. С учетом этого чрезвычайно важной терапевтической задачей остается разработка новых подходов к профилактике рецидивов СА и реконструкции полноценной структуры и функции эндометрия.

Заключение

Для моделирования синдрома Ашермана самкам крыс Спрейг-Доули, находившимся в фазе эструса, проводили выскабливание эндометриального слоя правого рога матки. На 7-е и 15-е сутки после операции маточная полость и люминальный эпителий отсутствовали из-за полного замещения соединительной тканью, что доказывает формирование внутриматочной спайки и адекватность полученной модели. Существенным отличием оригинальной модели было разрушение спайки на 7-е сутки после повреждения эндометрия для удаления избыточной жидкости в полости матки, восстановления ее проходимости и реэпителизации маточной полости на 15-е сутки после выскабливания. Созданная модель

синдрома Ашермана может быть использована для разработки новых подходов к профилактике спаечного процесса и восстановлению структурно-функциональной полноценности эндометрия.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Г.И. Табеева, Н.Б. Тихонова, А.В. Асатурова.

Сбор и обработка материала – В.В. Алексанкина, Н.Б. Тихонова, Г.И. Табеева.

Написание текста – М.Н. Болтовская, Н.Б. Тихонова.

Редактирование – А.В. Асатурова, П.А. Вишнякова, Т.Х. Фатхудинов.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – G.I. Tabeeva, N.B. Tikhonova, A.V. Asaturova.

Collected the data and performed the analysis – V.V. Aleksankina, N.B. Tikhonova, G.I. Tabeeva.

Wrote the paper – M.N. Boltovskaya, N.B. Tikhonova.

Edited the manuscript – A.V. Asaturova, P.A. Vishnyakova, T.Kh. Fatkhudinov.

Литература/References

- Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome – one century later. *Fertil Steril*. 2008;89(4):759–79. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.096.
- Хириева П.М., Адамян Л.В. Клинико-анамнестические данные и исходы лечения женщин с внутриматочными синехиями. *Проблемы репродукции*. 2017;23(6):39–44. DOI: 10.17116/repro201723639-44.
Khiriya PM, Adamyani LV. Clinical, anamnestic data and treatment results in women with intrauterine adhesions. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(6):39–44 (In Russ.). DOI: 10.17116/repro201723639-44.
- Benor A, Gay S, DeCherney A. An update on stem cell therapy for Asherman syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(7):1511–29. DOI: 10.1007/s10815-020-01801-x.
- 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(1):257. DOI: 10.1186/s13287-019-1368-9.
- Monsef F, Artimani T, Alizadeh Z, Ramazani M, Solgi G, Yavangi M et al. Comparison of the regenerative effects of bone marrow/adipose-derived stem cells in the Asherman model following local or systemic administration. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(8):1861–8. DOI: 10.1007/s10815-020-01856-w.
- Guo LP, Chen LM, Chen F, Jiang NH, Sui L. Smad signaling coincides with epithelial-mesenchymal transition in a rat model of intrauterine adhesion. *Am J Transl Res*. 2019;11(8):4726–37. PMID: 31497194.
- 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0096662.
- Kim JH, Park M, Paek JY, Lee WS, Song H, Lyu SW. Intrauterine infusion of human platelet-rich plasma improves endometrial regeneration and pregnancy outcomes in a murine model of Asherman's syndrome. *Front Physiol*. 2020;11:105. DOI: 10.3389/fphys.2020.00105.
- Bazoobandi S, Tanideh N, Rahmanifar F, Zare S, Koohi-Hosseini-abadi O, Razeghian-Jahromi I et al. Preventive effects of intrauterine injection of bone marrow-derived mesenchymal stromal cell-conditioned media on uterine fibrosis immediately after endometrial curettage in rabbit. *Stem Cells Int*. 2020;2020:8849537. DOI: 10.1155/2020/8849537.
- Chen L, Guo L, Chen F, Xie Y, Zhang H, Quan P et al. Transplantation of menstrual blood-derived mesenchymal stem cells (MbmSCs) promotes the regeneration of mechanical injured endometrium. *Am J Transl Res*. 2020;12(9):4941–54. PMID: 33042399.
- Fang ZA, He Y, Sun C, Zhan L, Zhou G, Wei B et al. Expression and potential role of CXCL5 in the pathogenesis of intrauterine adhesions. *J Int Med Res*. 2021;49(3):300060521997718. DOI: 10.1177/0300060521997718.
- Kilic S, Yuksel B, Pinarli F, Albayrak A, Boztok B, Delibasi T. Effect of stem cell application on Asherman syndrome, an experimental rat model. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(8):975–82. DOI: 10.1007/s10815-014-0268-2.
- Wang S, Shi C, Cai X, Wang Y, Chen X, Han H et al. Human acellular amniotic matrix with previously seeded umbilical cord mesenchymal stem cells restores endometrial function in a rat model of injury. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:5573594. DOI: 10.1155/2021/5573594.
- Domnina A, Novikova P, Obidina J, Fridlyanskaya I, Alekseenko L, Kozhukharova I et al. Human mesenchymal stem cells in spheroids improve fertility in model animals with damaged endometrium. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):50. DOI: 10.1186/s13287-018-0801-9.
- Liu F, Hu S, Yang H, Li Z, Huang K, Su T et al. Hyaluronic acid hydrogel integrated with mesenchymal stem cell-secretome to treat endometrial injury in a rat model of Asherman's syndrome. *Adv Healthc Mater*. 2019;8(14):e1900411. DOI: 10.1002/adhm.201900411.
- Wang J, Ju B, Pan C, Gu Y, Zhang Y, Sun L et al. Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of intrauterine adhesions in rats. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(4):1553–60. DOI: 10.1159/000447857.
- Gan L, Duan H, Xu Q, Tang YQ, Li JJ, Sun FQ et al. Human amniotic mesenchymal stromal cell transplantation improves endometrial regeneration in rodent models of intrauterine adhesions. *Cytotherapy*. 2017;19(5):603–16. DOI: 10.1016/j.jcyt.2017.02.003.
- Xin L, Lin X, Pan Y, Zheng X, Shi L, Zhang Y et al. A collagen scaffold loaded with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells facilitates endometrial regeneration and restores fertility. *Acta Biomater*. 2019;92:160–71. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.05.012.
- Hu X, Dai Z, Pan R, Zhang Y, Liu L, Wang Y et al. Long-term transplantation human menstrual blood mesenchymal stem cell loaded collagen scaffolds repair endometrium histological injury. *Reprod Toxicol*. 2022;109:53–60. DOI: 10.1016/j.reprotox.2022.03.001.
- Wang X, Ma N, Sun Q, Huang C, Liu Y, Luo X. Elevated NF-κB signaling in Asherman syndrome patients and animal models. *Oncotarget*. 2017;8(9):15399–406. DOI: 10.18632/oncotarget.14853.

Информация об авторах

Марина Николаевна Болтовская – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Гюзьял Искандеровна Табеева – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Наталья Борисовна Тихонова – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Валентина Викторовна Алексанкина – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Александра Вячеславовна Асатурова – доктор медицинских наук, заведующая 1-м патологоанатомическим отделением НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Полина Александровна Вишнякова – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией регенеративной медицины НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Российского университета дружбы народов.

Тимур Хайсамудинович Фатхудинов – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, директор Научно-исследовательского института молекулярной и клеточной медицины РУДН.

Author information

Marina N. Boltovskaya – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Senior Researcher, Laboratory of Pathology of Reproduction, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0002-9751-2066>

Gyuzyal I. Tabeeva – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

<http://orcid.org/0000-0003-1498-6520>

Natalya B. Tikhonova – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Pathology of Reproduction, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0001-5437-6933>

Valentina V. Aleksankina – Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, Laboratory of Pathology of Reproduction, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.

<https://orcid.org/0000-0001-9944-0230>

Aleksandra V. Asaturova – Dr. Sci. (Med.), Head of the 1st Pathology Department, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

<https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>

Polina A. Vishnyakova – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Regenerative Medicine, V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Peoples' Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-8650-8240>

Timur Kh. Fatkhudinov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”; Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Director of the Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, Peoples' Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-6498-5764>