

УДК: 618.145-07:57.085.23

ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

© Е. О. Усольцева, А. М. Гзгзян, Л. Х. Джемлиханова, Д. А. Ниаури

ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

■ Достижения последних лет в области биологии стволовых клеток и клеточной инженерии не могут оставаться без внимания специалистов клинического профиля. Эндометрий, представляя собой активно регенерирующую ткань, является источником эндометриальных стволовых клеток. Стволовые клетки эндометриального происхождения обладают рядом характеристик, выделяющих их среди других соматических стволовых клеток. В экспериментальных и клинических исследованиях с вовлечением широкого спектра нозологических единиц эндометриальные стволовые клетки доказали свою терапевтическую эффективность и безопасность. В данной статье рассматриваются биологические основы терапевтического потенциала стволовых клеток эндометриального происхождения, обсуждаются результаты последних данных об использовании их в клинической практике, в том числе в составе клеточно-инженерных конструкций.

■ **Ключевые слова:** стволовые клетки; эндометриальные стволовые клетки; эндометрий; клеточные технологии.

EXPECTED APPLICATIONS OF THE ENDOMETRIAL STEM CELLS IN CLINICAL PRACTICE

© E. O. Usoltceva, A. M. Gzgzian, L. Kh. Dzhemlikhanova, D. A. Niauri

St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

■ Recent findings in stem cell biology and cell engineering cannot be left without physicians' attention. Endometrium as actively regenerating tissue represents also a source of endometrial stem cells. Endometrial stem cells have specific properties that distinguish them from other somatic stem cells. Endometrial stem cells have already shown their therapeutic efficiency and safety in a number of experimental and clinical trials. The biological basis of endometrial stem cells therapeutic potential and recent data on their use in clinical practice are discussed in the article.

■ **Keywords:** stem cells; endometrial stem cells; endometrium; stem cell technologies.

Ограниченный регенеративный потенциал большинства органов и тканей организма человека нередко снижает эффективность современных медикаментозных методов реабилитации. Первый опыт внедрения клеточных продуктов в клиническую практику подтвердил возможность новых физиологически обоснованных подходов к терапии многих заболеваний, в том числе плохо поддающихся коррекции традиционными методами лечения [7, 17, 39, 44, 62]. Клеточные технологии в большинстве своем основаны на использовании стволовых клеток — недифференцированных клеток-предшественниц, способных развиваться при определенных условиях в клетки практически любых тканей взрослого организма [60]. Список показаний для клеточной терапии неуклонно расширяется, совершенствуются методы выделения, культивирования и клинического применения стволовых клеток. Так, трансплантация стволовых клеток костного мозга является повсеместной в гематологической практике [2, 57]. В травматологии и ортопедии мезенхимальные стволовые клетки используются для улучшения остеогенеза при небольших костных дефек-

тах и даже для замещения обширных объемов утраченной костной и хрящевой ткани [26, 72]. Имеются данные о положительных результатах использования стволовых клеток для лечения ожогов роговицы [9] и кожи [25]. Регионарное введение стволовых клеток эффективно при некоторых хронических заболеваниях печени [32, 64]. В настоящее время активно разрабатываются подходы к терапевтическому использованию стволовых клеток в отношении инсультов, инфарктов сердечной мышцы, ишемических повреждений конечностей [16, 28, 38, 45, 61]. Большие надежды связаны с результатами клинических исследований по применению клеточных технологий в терапии ряда нейродегенеративных заболеваний: бокового амиотрофического склероза, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера [46, 58, 67]. Проблема сахарного диабета также не осталась без внимания исследователей, занимающихся поиском практических целенаправленных приложений для клеточных культур. На сегодняшний день существует уже несколько подходов к замещению эндокринной функции поджелудочной железы с использованием стволовых клеток [8, 31, 36].

Развитию клеточных технологий способствуют не только достижения в области клеточной биологии и клеточной инженерии, но и постоянно совершенствующаяся законодательная база. В Японии, Германии, Великобритании и США правовое регулирование направлений развития клеточных технологий берет свое начало с 2001 г. Жесткие законодательные рамки с многочисленными запретами в отношении источников стволовых клеток постепенно стали рассматриваться как ограничивающие развитие передовых технологий в медицине [30]. В настоящее время в вышеуказанных странах не существует юридического запрета на использование стволовых клеток любого происхождения для создания клеточных продуктов [11]. Разработчики клеточных продуктов имеют право и на проведение клинических исследований [41]. По данным национального реестра клинических исследований США, на сегодняшний день, зарегистрировано более 5 тысяч клинических исследований с использованием стволовых клеток. В Японии, кроме всего прочего, существует процедура ускоренного введения клеточных технологий в клиническую практику — при положительных результатах уже на II фазе клинических испытаний [53]. В России с 2013 г. зарегистрирован проект федерального закона «Об обращении биомедицинских клеточных продуктов», регламентирующий доклинические исследования и государственную регистрацию клеточных продуктов, а также организацию и проведение клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов. Данный законопроект для изготовления клеточных продуктов разрешает использование только клеток человека (а именно соматических стволовых клеток, к которым относятся и эндометриальные стволовые клетки).

Стволовые клетки по своему происхождению делятся на эмбриональные и соматические. Эмбриональные стволовые клетки способны развиваться в клетки — производные любого зародышевого листка. По пролиферативным характеристикам эмбриональные стволовые клетки превосходят любые другие [70, 73]. Недостатками их являются генетическая нестабильность, что с позиции практического применения означает потенциальную онкогенность [3]. Соматические стволовые клетки обнаруживаются во всех тканях взрослого организма [42], они могут дифференцироваться в разные клетки в пределах одного зародышевого листка [60]. Преимуществами соматических стволовых клеток являются доступные источники их получения, меньший онкогенный потенциал, возможность аутодонорства [50, 73].

Возрастающие объемы исследовательских работ с использованием клеточных технологий

обуславливают необходимость поиска новых источников стволовых клеток. Несмотря на то что соматические стволовые клетки обнаружены в большинстве тканей организма взрослого человека [42], далеко не каждую из них можно использовать в качестве источника стволовых клеток. Получение стволовых клеток зачастую связано с рядом неудобств для донора. Так, все современные методы получения стволовых клеток из организма взрослого человека основаны на инвазивных вмешательствах. При этом ограниченное содержание стволовых клеток в тканях диктует необходимость проведения повторных процедур и/или применения стимулирующей терапии [4, 50]. Среди факторов риска осложнений для донора следует отметить также и высокую медикализацию процедуры забора стволовых клеток [4]. В то же время возможность использования отторгающегося в физиологических условиях эндометрия в качестве источника соматических стволовых клеток позволяет оградить донора от операционной, лекарственной и этической травмы.

Первые данные о присутствии в эндометрии клеток со свойствами стволовых были получены в 2004 г. В изолированных обогащенных культурах эпителиальных и стромальных клеток эндометрия были обнаружены отдельные клетки, способные образовывать клеточные колонии [10]. Высокий пролиферативный потенциал и способность к самообновлению клеток этих колоний послужили основанием для дальнейшего изучения этих клеточных популяций. Было показано, что клетки из колоний стромального происхождения являются мультипотентными и при культивировании в индукционных средах могут дифференцироваться в адипоциты, хондробласты, миоциты и остеобласты. А клетки из колоний эпителиального происхождения могут при дальнейшем культивировании формировать железоподобные структуры [13]. Таким образом было доказано присутствие в эндометрии клеток со свойствами стволовых [22].

Клетки-предшественницы, обнаруживаемые в эндометрии, гетерогенны по своей биологии: это и эпителиальные прогениторные клетки, и эндотелиальные прогениторные клетки, и мезенхимальные стволовые клетки [21]. Основной задачей стволовых клеток эндометрия является восстановление ткани эндометрия, поврежденного в результате циклической десквамации или под действием какого-либо фактора. Так называемые резидентные эпителиальные прогениторные клетки локализируются в области дна желез в базальном слое эндометрия и дают начало клеточной выстилке желез и эпителию эндометрия [23]. Восстановление клеточного состава стромы происходит за счет мезенхимальных стволовых клеток, нишей ко-

торым являются периваскулярные пространства базального слоя эндометрия [23]. Описаны и альтернативные пути регенерации эндометрия. Так, R. Garry и др., используя гистероскопию, гистологическое исследование и электронную микроскопию образцов эндометрия, продемонстрировали, что восстановление эпителиального компонента слизистой матки происходит за счет дифференцировки клеток стромы [24]. Существует теория о восстановлении эндометрия из сохранившихся неоторгнутых участков функционального слоя, находящихся в поздносекреторной фазе [24]. Прогениторные клетки слущенного функционального слоя также могут вносить вклад в восстановление эндометрия путем обратной имплантации к новосформированному функциональному слою [24]. Кроме эндометриальных стволовых клеток в процессе регенерации эндометрия участвуют и стволовые клетки экстрагенитального происхождения. В ткань эндометрия из кровотока в небольшом количестве рекрутируются гемопоэтические стволовые клетки костномозгового происхождения, миелоидные клетки и эндотелиальные прогениторные клетки [6, 15, 19]. Сигналом для миграции служат различные провоспалительные факторы, в избытке синтезирующиеся в очаге повреждения [23]. В локусе повреждения эти клетки дифференцируются до клеток эндометриального эпителия, стромы и эндотелиальных клеток [14, 35, 63].

Стволовые клетки эндометрия обладают высоким пролиферативным потенциалом — одна клетка может воспроизвести до 6×10^{11} копий [68]. Клоногенность стволовых клеток стромы и эпителиального компонента эндометрия не меняется на протяжении менструального цикла, а также не зависит от гормональной активности эндометрия [55]. Чрезвычайно важно подчеркнуть способность стволовых клеток эндометрия сохранять генетическую стабильность после 40 пассажей, что свидетельствует об их низкой онкогенности [68]. Под действием специфического окружения *in vivo* или *in vitro* в среде, обогащенной факторами роста, эндометриальные стволовые клетки проявляют свою мультипотентность — дифференцируются в мио-, адипо-, остео- или хондрогенном направлениях [20, 40]. Среди других соматических стволовых клеток эндометриальные отличаются определенной иммунной привилегированностью. Так, в аллогенной культуре мононуклеаров периферической крови стволовые клетки менструальной крови показывают умеренно слабый иммунный ответ в смешанной лимфоцитарной реакции [68]. Это свойство позволяет изучать эндометриальные стволовые клетки в качестве алло- или ксе-

нотрансплантата без учета иммунологического ответа организма [12].

Все прогениторные клетки, обнаруживаемые в эндометрии, экспрессируют факторы плюрипотентности, — Sox-2, Oct-4 и Nanog [68]. Также в культуре стволовых клеток эндометриального происхождения обнаруживаются маркеры, обычно используемые для детекции стволовых клеток костномозгового происхождения — CD9, CD13, CD14, CD29, CD31, CD44, CD73, CD90, CD105, CD117, CD133, CD146 [13]. G-белок-сопряженный рецептор-49 (GPR49, известный и как Lgr-5) обнаруживается в эпителиальных прогениторных клетках эндометрия и в клетках стромы [43]. В качестве специфического маркера стволовых клеток эндометрия может использоваться коэкспрессия двух периваскулярных факторов CD140b и CD146 [56]. Другим специфическим маркером мезенхимальных стволовых клеток эндометрия является сочетание рецептора β к тромбоцитарному фактору роста (PDGF-R β) и поверхностной молекулы CD146 [56]. Клетки, несущие на своей поверхностной мембране данное сочетание молекул, являются мультипотентными, дифференцируются в разных направлениях в пределах мезодермального листка (остео-, хондро-, миогенном). Более подробное изучение клеток с данным сочетанием маркеров привело к открытию другого специфического, но при этом самодостаточного маркера — молекулы W5C5 [48]. Мезенхимальные стволовые клетки эндометриального происхождения экспрессируют на своей поверхности молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) первого класса и не экспрессируют молекулы второго класса МНС, что дает им низкую иммуногенность и наделяет иммуномоделирующими свойствами [51].

Эндометриальные стволовые клетки можно получить несколькими способами. Их можно выделить из ткани эндометрия, полученной в ходе любой внутриматочной процедуры: инструментального удаления или вакуум-аспирации, штрих-биопсии или биопсии с использованием урогенитального зонда типа Пайпель [1]. Стволовые клетки обнаруживаются в образцах эндометрия женщин не только репродуктивного возраста, но и в состоянии постменопаузы [66]. В 2007 г. стволовые клетки эндометрия были выделены непосредственно из менструальной крови [29, 49, 54].

Стволовые клетки, полученные из менструальной крови, проявляют свойства мезенхимальных стволовых клеток, т.е. это клетки стромального происхождения. Эпителиальные прогениторные клетки не обнаруживаются в менструальной крови или обнаруживаются в несравненно мень-

шем количестве [52]. Объяснением этому факту служат различия в локализации обсуждаемых клеток-предшественниц: мезенхимальные стволовые клетки обнаруживаются и в базальном, и в функциональном слоях эндометрия и, соответственно, отторгаются во время менструации в составе функционального слоя. Резидентные прогениторные клетки, дающие начало эпителиальному росту, локализуются в железах базального слоя эндометрия, и в норме в менструальной ткани не должны присутствовать.

В настоящее время имеется опыт использования эндометриальных стволовых клеток в нескольких преclinical исследованиях, а также на животных моделях различных индуцированных патологических состояний.

Регенеративный потенциал эндометриальных стволовых клеток впервые был доказан на экспериментальной модели миодистрофии Дюшена у иммунодефицитных мышей. Трансплантация стволовых клеток в толщу пораженных мышц способствовала восстановлению структуры и функции мышцы [12]. Несмотря на то что механизм действия стволовых клеток еще нуждается в объективных доказательствах, полученный эффект авторы связали с дифференцировкой стволовых клеток *in situ* и стимуляцией ангиогенеза. Стимуляция ангиогенеза как основа терапевтического потенциала эндометриальных стволовых клеток была также обозначена на экспериментально моделированных состояниях инфаркта миокарда [29] и критической ишемии конечности [51]. Интересно, что в условиях чрезмерной, тумор-ассоциированной активации ангиогенеза эндометриальные стволовые клетки, напротив, проявляют способность угнетать рост сосудов. Это свойство эндометриальных стволовых клеток было наглядно продемонстрировано на мышинной модели интракраниальной глиомы. Введенная внутривенно суспензия эндометриальных стволовых клеток способствовала двукратному уменьшению опухоли за счет антиангиогенной активности [27]. Существует и ряд работ, описывающих в качестве основного механизма лечебного действия эндометриальных стволовых клеток их способность к дифференцировке. N. Hida и др. показали способность стволовых клеток эндометриального происхождения к дифференцировке в клетки сердечной мышцы не только *in vitro*, но и *in vivo* на крысиной модели инфаркта миокарда [29]. В другом исследовании эндометриальные стволовые клетки человека после интракраниального (в полосатое тело) введения мышам с моделированной болезнью Паркинсона дифференцировались *in vivo* в нейроны, способные синтезировать допамин [71].

В работах H. Y. Li и др. недифференцированные мезенхимальные стволовые клетки эндометриального происхождения после культивирования в индукционных средах с основными факторами роста развивались в клетки, способные к синтезу *in vitro* инсулина и глюкагона. После трансплантации этих дифференцированных клеток под капсулу почки иммунодефицитной мыши с моделированным сахарным диабетом происходила стабилизация показателей гликемии животного [47]. Терапевтический потенциал стволовых клеток эндометриального происхождения реализуется также посредством паракринных влияний. В работе Z. Jiang и др. эндометриальные стволовые клетки вводились в мышцу сердца крысы через 30 минут после лигирования коронарной артерии. Подобная терапия стволовыми клетками вела к сохранению жизнеспособности миокарда в зоне инфаркта и улучшению функции сердца. Однако авторам не удалось доказать дифференцировку стволовых клеток в клетки сердечной мышцы или сосудов. Считается, что полученный терапевтический эффект обеспечивают синтезируемыми стволовыми клетками цитокины и факторы роста, которые через активацию киназного каскада предотвращают некроз и тормозят программируемую клеточную гибель [37].

О применении эндометриальных стволовых клеток в терапии заболеваний человека впервые было доложено в 2009 г. В первую фазу клинического исследования вошли 4 человека с рассеянным склерозом. Аллогенные стволовые клетки, полученные из менструальной крови, вводились внутривенно и интратекально дробно по фиксированной схеме. Последующее наблюдение за пациентами не выявило каких-либо осложнений или побочных реакций. Несмотря на то что клиническое состояние пациентов не улучшилось, ухудшения течения основного заболевания также не было зафиксировано [74]. В другом проспективном исследовании пациентам с миодистрофией Дюшена мезенхимальные стволовые клетки эндометриального происхождения вводили внутримышечно. На протяжении трех лет наблюдения побочных реакций выявлено не было. Исследователи отметили увеличение мышечной силы и уменьшение частоты инфекционных осложнений у пациентов, перенесших имплантацию [33]. Стволовые клетки эндометриального происхождения также использовались в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности. Через год после внутривенного введения суспензии стволовых клеток было отмечено улучшение ряда показателей сердечной деятельности, а также улучшение качества жизни пациента [34]. Эти данные

явились обоснованием для организации второй фазы клинического исследования с вовлечением 60 пациентов [5].

Терапия стволовыми клетками эндометриального происхождения не ограничивается использованием клеточной суспензии. Все имеющиеся современные разработки в области клеточных технологий можно с успехом применять по отношению к эндометриальным стволовым клеткам. Особо актуальным направлением в настоящее время является разработка матриц и разного рода каркасов. Для терапии пролапса гениталий были разработаны тканеинженерные сетки, колонизированные эндометриальными стволовыми клетками. Конструкции были апробированы на кожных ранах животных [18]. Стволовые клетки в составе сеток стимулировали неоангиогенез, интенсифицировали регенерацию тканей, уменьшали проявления воспаления. Также было отмечено, что присутствие эндометриальных стволовых клеток в имплантированных сетках уменьшало реакцию отторжения импланта и ускоряло процесс интеграции сетчатого протеза. В другом исследовании для реконструкции стенки мочевого пузыря использовалась биоабсорбируемая полимерная матрица, колонизированная эндометриальными стволовыми клетками [59]. В данной работе было показано, что клетки, находящиеся в гидрогеле матрицы, способны дифференцироваться в миоциты и совместно с матрицей замещать дефекты стенки мочевого пузыря.

Стволовые клетки эндометрия в своем естественном микроокружении обеспечивают не только структурное, но и полное функциональное восстановление слизистой оболочки матки после ежемесячной ее десквамации. Такие свойства, как высокий пролиферативный потенциал, низкий туморогенный потенциал, противовоспалительная активность и определенная иммунопровелигированность, способствуют их активному всестороннему изучению и использованию в качестве терапевтического агента при различных патологических состояниях. А отсутствие необходимости проведения стимулирующей терапии и инвазивных вмешательств для получения богатого стволовыми клетками эндометрия позволяют рассматривать его не только в качестве альтернативного источника соматических стволовых клеток, но и с позиций перспектив аутодонорства и банкинга стволовых клеток.

Статья представлена В. О. Поляковой,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Айламазян Э. К., Гзгзян А. М., Джемлиханова Д. Х., Усольцева Е. О., Ниаури Д. А. Опыт получения стволовых клеток

из менструальной крови. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; LXI (5): 25–9.

2. Румянцев А. Г., Масчан А. А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА; 2003.
3. Amariglio N., Hirshberg A., Scheithauer B. W., Cohen Y., Loewenthal R., Trakhtenbrot L., Paz N., Koren-Michowitz M., Waldman D., Leider-Trejo L., Toren A., Constantini S., Rechavi G. Donor-Derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. *PLoS Med.* 2009; 6 (2): e1000029 (дата обращения 02.11.15).
4. Billen A., Madrigal J. A., Shaw B. E. A review of the haematopoietic stem cell donation experience: is there room for improvement? *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49 (6): 729–36.
5. Bockeria L., Bogin V., Bockeria O., Le T., Alekyan B., Woods E. J., Brown A. A., Ichim T. E., Patel A. N. Endometrial regenerative cells for treatment of heart failure: a new stem cell enters the clinic. *J. Transl. Med.* 2013; 11: 56.
6. Bratincsak A., Brownstein M. J., Cassiani-Ingoni R., Pastorino S., Szalayova I., Tóth Z. E., Key S., Németh K., Pickel J., Mezey E. CD45-positive blood cells give rise to uterine epithelial cells in mice. *Stem. Cells.* 2007; 25 (11): 2820–6.
7. Breitbart E. A., Meade S., Azad V., Yeh S., Al-Zube L., Lee Y. S., Benevenia J., Arinzech T. L., Lin S. S. Mesenchymal stem cells accelerate bone allograft incorporation in the presence of diabetes mellitus. *J. Orthop. Res.* 2010; 28 (7): 942–9.
8. Carlsson P., Schwarcz E., Korsgren O., Le Blanc K. Preserved β -cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. *Diabetes.* 2015; 64 (2): 587–92.
9. Casaroli-Marano R. P., Nieto-Nicolau N., Martínez-Conesa E. M., Edel M., B. Álvarez-Palomo A. Potential Role of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) for Cell-Based Therapy of the Ocular Surface. *J. Clin. Med.* 2015; 4 (2): 318–42.
10. Chan R. W. S., Schwab K. E., Gargett C. E. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol. Reprod.* 2004; 70 (6): 1738–50.
11. Chirba M. A., Sweetapple B., Hannon C. P., Anderson J. A. FDA regulation of adult stem cell therapies as used in sports medicine. *J. Knee. Surg.* 2015; 28 (1): 55–62.
12. Cui C. H., Uyama T., Miyado K., Terai M., Kyo S., Kiyono T., Umezawa A. Menstrual blood-derived cells confer human dystrophin expression in the murine model of Duchenne muscular dystrophy via cell fusion and myogenic transdifferentiation. *Mol. Biol. Cell.* 2007; 18 (5): 1586–94.
13. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop D. J., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8 (4): 315–7.
14. Du H., Taylor H. S. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem. Cells.* 2007; 25: 2082–6.
15. Du H. L., Taylor H. S. Stem cells and reproduction. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010; 22: 235–41.
16. Dubský M., Jirkovská A., Bem R., Fejfarová V., Pagacová L., Nemcová A., Sixta B., Chlupac J., Peregrin J. H., Syková E.,

- Jude E.B. Comparison of the effect of stem cell therapy and percutaneous transluminal angioplasty on diabetic foot disease in patients with critical limb ischemia. *Cytotherapy*. 2014; 16 (12): 1733–38.
17. Durdu S., Akar A.R., Arat M., Sancak T., Eren N.T., Ozyurda U. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation for patients with Rutherford grade II–III thromboangiitis obliterans. *J. Vasc. Surg.* 2006; 44 (4): 732–9.
18. Edwards S.L., Werkmeister J.A., Rosamilia A., Ramshaw J.A., White J.F., Gargett C.E. Characterisation of clinical and newly fabricated meshes for pelvic organ prolapse repair. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2013; 23: 53–61.
19. Elsheikh E., Sylvén C., Ericzon B.G., Palmblad J., Mints M. Cyclic variability of stromal cell-derived factor-1 and endothelial progenitor cells during the menstrual cycle. *Int. J. Mol. Med.* 2011; 27 (2): 221–6.
20. Gargett C.E., Chan R.W., Schwab K.E. Endometrial stem cells. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2007; 19 (4): 377–83.
21. Gargett C.E., Masuda H. Adult stem cells in the endometrium. *Mol. Hum. Reprod.* 2010; 16 (11): 818–34.
22. Gargett C.E., Schwab K.E., Zillwood R.M., Nguyen H.P., Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol. Reprod.* 2009; 80 (6): 1136–45.
23. Gargett C.E., Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertil. Steril.* 2012; 98 (1): 11–20.
24. Garry R., Hart R., Karthigasu K.A., Burke C. A re-appraisal of the morphological changes within the endometrium during menstruation: a hysteroscopic, histological and scanning electron microscopic study. *Hum. Reprod.* 2009; 24 (6): 1393–401.
25. Ghieh F., Jurjus R., Ibrahim A., Geagea A.G., Daouk H., El Baba B., Chams S., Matar M., Zein W., Jurjus A. The use of stem cells in burn wound healing. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015:684084. doi: 10.1155/2015/684084
26. Gómez-Barrena E., Rosset P., Lozano D., Stanovici J., Er-mithaller C., Gerbhard F. Bone fracture healing: cell therapy in delayed unions and nonunions. *Bone*. 2015; 70: 93–101.
27. Han X., Meng X., Yin Z., Rogers A., Zhong J., Rillema P., Jackson J.A., Ichim T.E., Minev B., Carrier E., Patel A.N., Murphy M.P., Min W.P., Riordan N.H. Inhibition of intracranial glioma growth by endometrial regenerative cells. *Cell Cycle*. 2009; 8 (4): 606–10.
28. Hess D.C., Sila C.A., Furlan A.J., Wechsler L.R., Switzer J.A., Mays R.W. A double-blind placebo-controlled clinical evaluation of MultiStem for the treatment of ischemic stroke. *Int. J. Stroke*. 2014; 9 (3): 381–6.
29. 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; 26 (7): 1695–704.
30. Hitchcock J. Legal and regulatory news from Europe. *Stem. Cells Dev.* 2014; 23 (Suppl.1): 44–6.
31. Hu J., Yu X., Wang Z., Wang F., Wang L., Gao H., Chen Y., Zhao W., Jia Z., Yan S., Wang Y. Long term effects of the implantation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocrine J.* 2013; 60 (3): 347–57.
32. Huang M., Feng Z., Ji D., Cao Y., Shi X., Chen P., Wang P., Tang M., Liu K. Use of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt combined with autologous bone marrow cell infusion in patients with decompensated liver cirrhosis: an exploratory study. *Cytotherapy*. 2014; 16 (11): 1575–83.
33. Ichim T.E., Alexandrescu D.T., Solano F., Lara F., Campion Rde N., Paris E., Woods E.J., Murphy M.P., Dasanu C.A., Patel A.N., Marleau A.M., Leal A., Riordan N.H. Mesenchymal stem cells as antiinflammatories: implications for treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cell Immunol.* 2010; 260 (2): 75–82.
34. Ichim T.E., Solano F., Lara F., Rodriguez J.P., Cristea O., Minev B., Ramos F., Woods E.J., Murphy M.P., Alexandrescu D.T., Patel A.N., Riordan N.H. Combination stem cell therapy for heart failure. *Int. Arch. Med.* 2010; 3 (1): 5.
35. Ikoma T., Kyo S., Maida Y., Ozaki S., Takakura M., Nakao S., Inoue M. Bone marrow derived cells from male donors can compose endometrial glands in female transplant recipients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201 (6): 608–16.
36. Jiang R., Han Z., Zhuo G., Qu X., Li X., Wang X., Shao Y., Yang S., Han Z.C. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. *Front. Med.* 2011; 5 (1): 94–100.
37. Jiang Z., Hu X., Yu H., Xu Y., Wang L., Chen H., Chen H., Wu R., Zhang Z., Xiang C., Webster K.A., Wang J.A. Human endometrial stem cells confer enhanced myocardial salvage and regeneration by paracrine mechanisms. *J. Cell. Mol. Med.* 2013; 17 (10): 1247–60.
38. Jiang Y., Zhu W., Zhu J., Wu L., Xu G., Liu X. Feasibility of delivering mesenchymal stem cells via catheter to the proximal end of the lesion artery in patients with stroke in the territory of the middle cerebral artery. *Cell Transplantation*. 2013; 22(12): 2291–8.
39. Kaivosoja E., Myllymaa S., Takakubo Y., Korhonen H., Myllymaa K., Konttinen Y.T., Lappalainen R., Takagi M. Osteogenesis of human mesenchymal stem cells on micro-patterned surfaces. *J. Biomater. Appl.* 2013; 27 (7): 862–71.
40. Kao A.P., Wang K.H., Chang C.C., Lee J.N., Long C.Y., Chen H.S., Tsai C.F., Hsieh T.H., Tsai E.M. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model. *Fertil. Steril.* 2011; 95 (4): 1308–15.
41. Knoepfler P.S. From bench to FDA to bedside: US regulatory trends for new stem cell therapies. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2015; 82–83: 192–6.
42. Korbling M., Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair — a new therapeutic concept? *N. Eng. J. Med.* 2003; 349: 570–82.
43. Krusche C.A., Kroll T., Beier H.M., Classen-Linke I. Expression of leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptors in the human cyclic endometrium. *Fertil. Steril.* 2007; 87 (6): 1428–37.
44. Lataillade J.J., Bey E., Thepenier C., Prat M., Leclerc T., Bargues L. Skin engineering for burns treatment. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2010; 194 (7): 1339–51.

45. Lee J.S., Hong J.M., Moon G.J., Lee P.H., Ahn Y.H., Bang O.Y. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem. Cells.* 2010; 28 (6): 1099–06.
46. Lewis C.M., Suzuki M. Therapeutic applications of mesenchymal stem cells for amyotrophic lateral sclerosis. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2014; 5 (2): 32.
47. Li H.Y., Chen Y.J., Chen S.J., Kao C.L., Tseng L.M., Lo W.L., Chang C.M., Yang D.M., Ku H.H., Twu N.F., Liao C.Y., Chiou S.H., Chang Y.L. Induction of insulin-producing cells derived from endometrial mesenchymal stem-like cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 335 (3): 817–29.
48. Masuda H., Anwar S.S., Buhning H.J., Rao J.R., Gargett C.E. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells. *Cell Transplant.* 2012; 21 (10): 2201–14.
49. Meng X., Ichim T.E., Zhong J., Rogers A., Yin Z., Jackson J., Wang H., Ge W., Bogin V., Chan K.W., Thebaud B., Riordan N.H. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. *J. Transl. Med.* 2007; 5: 57.
50. Monti M., Perotti C., Del Fante C., Cervio M., Redi C.A. Stem cells: sources and therapies. *Biol. Res.* 2012; 45 (3): 207–14.
51. Murphy M.P., Wang H., Patel A.N., Kambhampati S., Angle N., Chan K., Marleau A.M., Pysznik A., Carrier E., Ichim T.E., Riordan N.H. Allogeneic endometrial regenerative cells: an “off the shelf solution” for critical limb ischemia? *J. Transl. Med.* 2008; 6: 45.
52. Musina R.A., Belyavski A.V., Tarusova O.V., Solovyova E.V., Sukhikh G.T. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from the menstrual blood. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2008; 145: 539–43.
53. Nishiwaki S. Pros and cons of legislation on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2015;45 (3): 311–2.
54. Patel A.N., Park E., Kuzman M., Benetti F., Silva F.J., Allickson J.G. Multipotent menstrual blood stromal stem cells, isolation characterization and differentiation. *Cell Transplant.* 2008; 17 (3): 303–11.
55. Schwab K.E., Chan R.W.S., Gargett C.E. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertil. Steril.* 2005; 84: 1124–30.
56. Schwab K.E., Gargett C.E. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum. Reprod.* 2007; 22 (11): 2903–11.
57. Seo J.J. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent advances and controversies. *Blood. Res.* 2015;50 (3): 131–9.
58. Shin J.Y., Park H.J., Kim H.N., Oh S.H., Bae J.S., Ha H.J., Lee P.H. Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase β -amyloid clearance in Alzheimer disease models. *Autophagy.* 2014;10 (1): 32–44.
59. Shoaee-Hassani A., Sharif S., Seifalian A.M., Mortazavi-Tabatabaei S.A., Rezaie S., Verdi J. Endometrial stem cell differentiation into smooth muscle cell: a novel approach for bladder tissue engineering in women. *BJU Int.* 2013; 112 (6): 854–63.
60. Stoltz J.F., de Isla N., Li Y.P., Bensoussan D., Zhang L., Husselsstein C., Chen Y., Decot V., Magdalou J., Li N., Reppel L., He Y. Stem Cells and Regenerative Medicine: Myth or Reality of the 21st Century. *Stem. Cells Int.* 2015; 734731. doi: 10.1155/2015/734731.
61. Suzuki E., Fujita D., Takahashi M., Oba S., Nishimatsu H. Adipose tissue-derived stem cells as a therapeutic tool for cardiovascular disease. *World J. Cardiol.* 2015;7 (8): 454–65.
62. Tateishi-Yuyama E., Matsubara H., Murohara T., Ikeda U., Shintani S., Masaki H., Amano K., Kishimoto Y., Yoshimoto K., Akashi H., Shimada K., Iwasaka T., Imaizumi T. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360 (9331): 427–35.
63. Taylor H.S. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA.* 2004; 292: 81–5.
64. Terai S., Ishikawa T., Omori K., Aoyama K., Marumoto Y., Urata Y., Yokoyama Y., Uchida K., Yamasaki T., Fujii Y., Okita K., Sakaida I. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells.* 2006; 24 (10): 2292–8.
65. Toma C., Pittenger M.F., Cahill K.S., Byrne B.J., Kessler P.D. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation.* 2002; 105 (1): 93–9.
66. Ulrich D., Tan K.S., Deane J., Schwab K., Cheong A., Rosamilia A., Gargett C.E. Mesenchymal stem/stromal cells in postmenopausal endometrium. *Hum. Reprod.* 2014; 29(9): 1895–905.
67. Venkataramana N.K., Kumar S.K., Balaraju S., Radhakrishnan R.C., Bansal A., Dixit A., Rao D.K., Das M., Jan M., Gupta P.K., Totey S.M. Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease. *Translational Research.* 2010; 155 (2): 62–70.
68. Verdi J., Tan A., Shoaee-Hassani A., Seifalian A.M. Endometrial stem cells in regenerative medicine. *J. Biol. Eng.* 2014; 8: 20.
69. Wabik A., Jones P.H. Switching roles: the functional plasticity of adult tissue stem cells. *EMBO J.* 2015; 34: 1164–79.
70. Whiting P., Kerby J., Coffey P., da Cruz L., McKernan R. Progressing a human embryonic stem-cell-based regenerative medicine therapy towards the clinic. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2015; 370 (1680). pii: 20140375. doi: 10.1098/rstb.2014.0375.
71. Wolff E.F., Gao X.B., Yao K.V., Andrews Z.B., Du H., Elsworth J.D., Taylor H.S. Endometrial stem cell transplantation restores dopamine production in a Parkinson's disease model. *J. Cell. Mol. Med.* 2011;15 (4): 747–55.
72. Yim R.L., Lee J.T., Bow C.H., Meij B., Leung V., Cheung K.M., Vavken P., Samartzis D. A systematic review of the safety and efficacy of mesenchymal stem cells for disc degeneration: insights and future directions for regenerative therapeutics. *Stem. Cells Dev.* 2014; 23 (21): 2553–67.
73. Zhao T., Zhang Z.-N., Rong Z., Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature.* 2011; 474 (7350): 212–5.
74. Zhong Z., Patel A.N., Ichim T.E., Riordan N.H., Wang H., Min W.P., Woods E.J., Reid M., Mansilla E., Marin G.H., Drago H., Murphy M.P., Minev B. Feasibility investigation of allogeneic endometrial regenerative cells. *J. Transl. Med.* 2009; 7: 15.

References

- Aylamazyan E. K., Gzgzyan A. M., Dzhemlikhanova L. K., Usoltseva E. O., Niauri D. A. Opyt polucheniya stvolovykh kletok iz menstrual'noy krovi. [The experience of obtaining stem cells from menstrual blood] Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2012; LXI (5): 25–29. (in Russian).
- Rumyantsev A. G., Maschan A. A. Transplantatsiya gemopoieticheskikh stvolovykh kletok u detey. [Hemopoietic stem cell transplantation to children] M.: Meditsinskoe inform. Agentstvo; 2003. (in Russian).
- Amariglio N., Hirshberg A., Scheithauer B. W., Cohen Y., Loewenthal R., Trakhtenbrot L., Paz N., Koren-Michowitz M., Waldman D., Leider-Trejo L., Toren A., Constantini S., Rechavi G. Donor-Derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. PLoS Med. 2009; 6 (2): e1000029 (accessed 02.11.15).
- Billen A., Madrigal J. A., Shaw B. E. A review of the haematopoietic stem cell donation experience: is there room for improvement? Bone Marrow Transplant. 2014; 49 (6): 729–36.
- Bockeria L., Bogin V., Bockeria O., Le T., Alekyan B., Woods E. J., Brown A. A., Ichim T. E., Patel A. N. Endometrial regenerative cells for treatment of heart failure: a new stem cell enters the clinic. J. Transl. Med. 2013; 11: 56.
- Bratincsak A., Brownstein M. J., Cassiani-Ingoni R., Pastorino S., Szalayova I., Tóth Z. E., Key S., Németh K., Pickel J., Mezey E. CD45-positive blood cells give rise to uterine epithelial cells in mice. Stem. Cells. 2007; 25 (11): 2820–6.
- Breitbart E. A., Meade S., Azad V., Yeh S., Al-Zube L., Lee Y. S., Benevenia J., Arinze T. L., Lin S. S. Mesenchymal stem cells accelerate bone allograft incorporation in the presence of diabetes mellitus. J. Orthop. Res. 2010; 28 (7): 942–9.
- Carlsson P., Schwarcz E., Korsgren O., Le Blanc K. Preserved β -cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. Diabetes. 2015; 64 (2): 587–92.
- Casaroli-Marano R. P., Nieto-Nicolau N., Martínez-Conesa E. M., Edel M., B. Álvarez-Palomo A. Potential Role of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) for Cell-Based Therapy of the Ocular Surface. J. Clin. Med. 2015; 4 (2): 318–42.
- Chan R. W. S., Schwab K. E., Gargett C. E. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. Biol. Reprod. 2004; 70 (6): 1738–50.
- Chirba M. A., Sweetapple B., Hannon C. P., Anderson J. A. FDA regulation of adult stem cell therapies as used in sports medicine. J. Knee. Surg. 2015; 28 (1): 55–62.
- Cui C. H., Uyama T., Miyado K., Terai M., Kyo S., Kiyono T., Umezawa A. Menstrual blood-derived cells confer human dystrophin expression in the murine model of Duchenne muscular dystrophy via cell fusion and myogenic transdifferentiation. Mol. Biol. Cell. 2007; 18 (5): 1586–94.
- Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop D. J., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006; 8 (4): 315–7.
- Du H., Taylor H. S. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. Stem. Cells. 2007; 25: 2082–6.
- Du H. L., Taylor H. S. Stem cells and reproduction. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2010; 22: 235–41.
- Dubský M., Jirkovská A., Bem R., Fejfarová V., Pagacová L., Nemcová A., Sixta B., Chlupac J., Peregrin J. H., Syková E., Jude E. B. Comparison of the effect of stem cell therapy and percutaneous transluminal angioplasty on diabetic foot disease in patients with critical limb ischemia. Cytotherapy. 2014; 16 (12): 1733–38.
- Durdu S., Akar A. R., Arat M., Sancak T., Eren N. T., Ozyurda U. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation for patients with Rutherford grade II–III thromboangiitis obliterans. J. Vasc. Surg. 2006; 44 (4): 732–9.
- Edwards S. L., Werkmeister J. A., Rosamilia A., Ramshaw J. A., White J. F., Gargett C. E. Characterisation of clinical and newly fabricated meshes for pelvic organ prolapse repair. J. Mech. Behav. Biomed. Mater. 2013; 23: 53–61.
- Elsheikh E., Sylvén C., Ericzon B. G., Palmblad J., Mints M. Cyclic variability of stromal cell-derived factor-1 and endothelial progenitor cells during the menstrual cycle. Int. J. Mol. Med. 2011; 27 (2): 221–6.
- Gargett C. E., Chan R. W., Schwab K. E. Endometrial stem cells. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2007; 19 (4): 377–83.
- Gargett C. E., Masuda H. Adult stem cells in the endometrium. Mol. Hum. Reprod. 2010; 16 (11): 818–34.
- Gargett C. E., Schwab K. E., Zillwood R. M., Nguyen H. P., Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. Biol. Reprod. 2009; 80 (6): 1136–45.
- Gargett C. E., Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. Fertil. Steril. 2012; 98 (1): 11–20.
- Garry R., Hart R., Karthigasu K. A., Burke C. A re-appraisal of the morphological changes within the endometrium during menstruation: a hysteroscopic, histological and scanning electron microscopic study. Hum. Reprod. 2009; 24 (6): 1393–401.
- Ghieh F., Jurjus R., Ibrahim A., Geagea A. G., Daouk H., El Baba B., Chams S., Matar M., Zein W., Jurjus A. The use of stem cells in burn wound healing. Biomed. Res. Int. 2015; 2015:684084. doi: 10.1155/2015/684084
- Gómez-Barrena E., Rosset P., Lozano D., Stanovici J., Erntthaller C., Gerbhard F. Bone fracture healing: cell therapy in delayed unions and nonunions. Bone. 2015; 70: 93–101.
- Han X., Meng X., Yin Z., Rogers A., Zhong J., Rillema P., Jackson J. A., Ichim T. E., Minev B., Carrier E., Patel A. N., Murphy M. P., Min W. P., Riordan N. H. Inhibition of intracranial glioma growth by endometrial regenerative cells. Cell Cycle. 2009; 8 (4): 606–10.
- Hess D. C., Sila C. A., Furlan A. J., Wechsler L. R., Switzer J. A., Mays R. W. A double-blind placebo-controlled clinical evaluation of MultiStem for the treatment of ischemic stroke. Int. J. Stroke. 2014; 9 (3): 381–6.
- 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; 26 (7): 1695–704.

30. Hitchcock J. Legal and regulatory news from Europe. *Stem. Cells Dev.* 2014; 23 (Suppl.1): 44–6.
31. Hu J., Yu X., Wang Z., Wang F., Wang L., Gao H., Chen Y., Zhao W., Jia Z., Yan S., Wang Y. Long term effects of the implantation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocrine J.* 2013; 60 (3): 347–57.
32. Huang M., Feng Z., Ji D., Cao Y., Shi X., Chen P., Wang P., Tang M., Liu K. Use of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt combined with autologous bone marrow cell infusion in patients with decompensated liver cirrhosis: an exploratory study. *Cytotherapy.* 2014; 16 (11): 1575–83.
33. Ichim T.E., Alexandrescu D.T., Solano F., Lara F., Campion Rde N., Paris E., Woods E.J., Murphy M.P., Dasanu C.A., Patel A.N., Marleau A.M., Leal A., Riordan N.H. Mesenchymal stem cells as antiinflammatories: implications for treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cell Immunol.* 2010; 260 (2): 75–82.
34. Ichim T.E., Solano F., Lara F., Rodriguez J.P., Cristea O., Minev B., Ramos F., Woods E.J., Murphy M.P., Alexandrescu D.T., Patel A.N., Riordan N.H. Combination stem cell therapy for heart failure. *Int. Arch. Med.* 2010; 3 (1): 5.
35. Ikoma T., Kyo S., Maida Y., Ozaki S., Takakura M., Nakao S., Inoue M. Bone marrow derived cells from male donors can compose endometrial glands in female transplant recipients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201 (6): 608–16.
36. Jiang R., Han Z., Zhuo G., Qu X., Li X., Wang X., Shao Y., Yang S., Han Z.C. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. *Front. Med.* 2011; 5 (1): 94–100.
37. Jiang Z., Hu X., Yu H., Xu Y., Wang L., Chen H., Chen H., Wu R., Zhang Z., Xiang C., Webster K.A., Wang J.A. Human endometrial stem cells confer enhanced myocardial salvage and regeneration by paracrine mechanisms. *J. Cell. Mol. Med.* 2013; 17 (10): 1247–60.
38. Jiang Y., Zhu W., Zhu J., Wu L., Xu G., Liu X. Feasibility of delivering mesenchymal stem cells via catheter to the proximal end of the lesion artery in patients with stroke in the territory of the middle cerebral artery. *Cell Transplantation.* 2013; 22(12): 2291–8.
39. Kaivosoja E., Myllymaa S., Takakubo Y., Korhonen H., Myllymaa K., Konttinen Y.T., Lappalainen R., Takagi M. Osteogenesis of human mesenchymal stem cells on micro-patterned surfaces. *J. Biomater. Appl.* 2013; 27 (7): 862–71.
40. Kao A.P., Wang K.H., Chang C.C., Lee J.N., Long C.Y., Chen H.S., Tsai C.F., Hsieh T.H., Tsai E.M. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model. *Fertil. Steril.* 2011; 95 (4): 1308–15.
41. Knoepfler P.S. From bench to FDA to bedside: US regulatory trends for new stem cell therapies. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2015; 82–83: 192–6.
42. Korbli M., Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair — a new therapeutic concept? *N. Eng. J. Med.* 2003; 349: 570–82.
43. Krusche C.A., Kroll T., Beier H.M., Classen-Linke I. Expression of leucine-rich repeat-containing G-protein-coupled receptors in the human cyclic endometrium. *Fertil. Steril.* 2007; 87 (6): 1428–37.
44. Lataillade J.J., Bey E., Thepenier C., Prat M., Leclerc T., Barges L. Skin engineering for burns treatment. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2010; 194 (7): 1339–51.
45. Lee J.S., Hong J.M., Moon G.J., Lee P.H., Ahn Y.H., Bang O.Y. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem. Cells.* 2010; 28 (6): 1099–06.
46. Lewis C.M., Suzuki M. Therapeutic applications of mesenchymal stem cells for amyotrophic lateral sclerosis. *Stem. Cell. Res. Ther.* 2014; 5 (2): 32.
47. Li H.Y., Chen Y.J., Chen S.J., Kao C.L., Tseng L.M., Lo W.L., Chang C.M., Yang D.M., Ku H.H., Twu N.F., Liao C.Y., Chiou S.H., Chang Y.L. Induction of insulin-producing cells derived from endometrial mesenchymal stem-like cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 335 (3): 817–29.
48. Masuda H., Anwar S.S., Buhning H.J., Rao J.R., Gargett C.E. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells. *Cell Transplant.* 2012; 21 (10): 2201–14.
49. Meng X., Ichim T.E., Zhong J., Rogers A., Yin Z., Jackson J., Wang H., Ge W., Bogin V., Chan K.W., Thebaud B., Riordan N.H. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. *J. Transl. Med.* 2007; 5: 57.
50. Monti M., Perotti C., Del Fante C., Cervio M., Redi C.A. Stem cells: sources and therapies. *Biol. Res.* 2012; 45 (3): 207–14.
51. Murphy M.P., Wang H., Patel A.N., Kambhampati S., Angle N., Chan K., Marleau A.M., Pysznik A., Carrier E., Ichim T.E., Riordan N.H. Allogeneic endometrial regenerative cells: an “off the shelf solution” for critical limb ischemia? *J. Transl. Med.* 2008; 6: 45.
52. Musina R.A., Belyavski A.V., Tarusova O.V., Solovyova E.V., Sukhikh G.T. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from the menstrual blood. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2008; 145: 539–43.
53. Nishiwaki S. Pros and cons of legislation on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2015; 45 (3): 311–2.
54. Patel A.N., Park E., Kuzman M., Benetti F., Silva F.J., Allickson J.G. Multipotent menstrual blood stromal stem cells, isolation characterization and differentiation. *Cell Transplant.* 2008; 17 (3): 303–11.
55. Schwab K.E., Chan R.W.S., Gargett C.E. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertil. Steril.* 2005; 84: 1124–30.
56. Schwab K.E., Gargett C.E. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum. Reprod.* 2007; 22 (11): 2903–11.
57. Seo J.J. Hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: recent advances and controversies. *Blood. Res.* 2015; 50 (3): 131–9.
58. Shin J.Y., Park H.J., Kim H.N., Oh S.H., Bae J.S., Ha H.J., Lee P.H. Mesenchymal stem cells enhance autophagy and increase β -amyloid clearance in Alzheimer disease models. *Autophagy.* 2014; 10 (1): 32–44.
59. Shoaee-Hassani A., Sharif S., Seifalian A.M., Mortazavi-Tabatabaei S.A., Rezaie S., Verdi J. Endometrial stem cell differentiation into smooth muscle cell: a novel approach for bladder tissue engineering in women. *BJU Int.* 2013; 112 (6): 854–63.

60. Stoltz J.F., de Isla N., Li Y.P., Bensoussan D., Zhang L., Huselstein C., Chen Y., Decot V., Magdalou J., Li N., Reppel L., He Y. Stem Cells and Regenerative Medicine: Myth or Reality of the 21th Century. *Stem. Cells Int.* 2015; 734731. doi: 10.1155/2015/734731.
61. Suzuki E., Fujita D., Takahashi M., Oba S., Nishimatsu H. Adipose tissue-derived stem cells as a therapeutic tool for cardiovascular disease. *World J. Cardiol.* 2015;7 (8): 454–65.
62. Tateishi-Yuyama E., Matsubara H., Murohara T., Ikeda U., Shintani S., Masaki H., Amano K., Kishimoto Y., Yoshimoto K., Akashi H., Shimada K., Iwasaka T., Imaizumi T. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360 (9331): 427–35.
63. Taylor H.S. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA.* 2004; 292: 81–5.
64. Terai S., Ishikawa T., Omori K., Aoyama K., Marumoto Y., Urata Y., Yokoyama Y., Uchida K., Yamasaki T., Fujii Y., Okita K., Sakaida I. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy. *Stem Cells.* 2006; 24 (10): 2292–8.
65. Toma C., Pittenger M.F., Cahill K.S., Byrne B.J., Kessler P.D. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation.* 2002; 105 (1): 93–9.
66. Ulrich D., Tan K.S., Deane J., Schwab K., Cheong A., Rosamilia A., Gargett C.E. Mesenchymal stem/stromal cells in postmenopausal endometrium. *Hum. Reprod.* 2014; 29 (9): 1895–905.
67. Venkataramana N.K., Kumar S.K., Balaraju S., Radhakrishnan R.C., Bansal A., Dixit A., Rao D.K., Das M., Jan M., Gupta P.K., Totey S.M. Open-labeled study of unilateral autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation in Parkinson's disease. *Translational Research.* 2010; 155 (2): 62–70.
68. Verdi J., Tan A., Shoaie-Hassani A., Seifalian A.M. Endometrial stem cells in regenerative medicine. *J. Biol. Eng.* 2014; 8: 20.
69. Wabik A., Jones P.H. Switching roles: the functional plasticity of adult tissue stem cells. *EMBO J.* 2015; 34: 1164–79.
70. Whiting P., Kerby J., Coffey P., da Cruz L., McKernan R. Progressing a human embryonic stem-cell-based regenerative medicine therapy towards the clinic. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2015; 370 (1680). pii: 20140375. doi: 10.1098/rstb.2014.0375.
71. Wolff E.F., Gao X.B., Yao K.V., Andrews Z.B., Du H., Elsworth J.D., Taylor H.S. Endometrial stem cell transplantation restores dopamine production in a Parkinson's disease model. *J. Cell. Mol. Med.* 2011;15 (4): 747–55.
72. Yim R.L., Lee J.T., Bow C.H., Meij B., Leung V., Cheung K.M., Vavken P., Samartzis D. A systematic review of the safety and efficacy of mesenchymal stem cells for disc degeneration: insights and future directions for regenerative therapeutics. *Stem. Cells Dev.* 2014; 23 (21): 2553–67.
73. Zhao T., Zhang Z.-N., Rong Z., Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature.* 2011; 474 (7350): 212–5.
74. Zhong Z., Patel A.N., Ichim T.E., Riordan N.H., Wang H., Min W.P., Woods E.J., Reid M., Mansilla E., Marin G.H., Drago H., Murphy M.P., Minev B. Feasibility investigation of allogeneic endometrial regenerative cells. *J. Transl. Med.* 2009; 7: 15.

■ Адреса авторов для переписки

Усолцева Елена Олеговна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9. **E-mail:** usolceva.elena@inbox.ru.

Гзгзян Александр Мкртичевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** agzgzyan@hotmail.com.

Джемликханова Лялия Харьясовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9. **E-mail:** dzhemlikhanova_l@mail.ru.

Ниаури Дарико Александровна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Usoltceva Elena Olegovna — MD, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Medical Faculty, St. Petersburg State University. 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9, Russia. **E-mail:** usolceva.elena@inbox.ru.

Gzgzyan Alexander Mkrlichevich — MD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University; Head of Department Reproductive Technologies. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** agzgzyan@hotmail.com.

Dzhemlikhanova Liailia Kharryasovna — MD, Associate Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University. 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9, Russia. **E-mail:** dzhemlikhanova_l@mail.ru.

Niauri Dariko Aleksandrovna — MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St. Petersburg State University. 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9, Russia. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.