



# Внутриматочные синехии: старая проблема, НОВЫЙ ВЗГЛЯД

М.Р. Оразов<sup>✉1</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>, С.Я. Исмаилзаде<sup>1</sup>, М.А. Союнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

✉omekan@mail.ru

## Аннотация

В последние годы все чаще в научной литературе отводится большое внимание прогнозированию и профилактике заболеваний, влияющих на качество и продолжительность жизни. Внутриматочные синехии – мультифакториальное полигенное заболевание, которое по-прежнему плохо поддается как профилактике, так и лечению. Разумный системный подход к внедрению новых способов лечения и профилактики позволит увеличить эффективность решения данной проблемы. Сохранение репродуктивной функции и здоровья – одна из самых важных проблем врачей разных специальностей. В данном обзоре представлены современные парадигмы патогенеза и лечения внутриматочных синехий.

**Ключевые слова:** внутриматочные синехии, синдром Ашермана, адгезии, адгезиолизис.

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я., Союнов М.А. Внутриматочные синехии: старая проблема, новый взгляд. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (9): 36–40. DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00306

## Intrauterine adhesions: old problem, new vision

Mekan R. Orazov<sup>✉1</sup>, Lyudmila M. Mikhaleva<sup>2</sup>, Sevindzh Ia. Ismailzade<sup>1</sup>, Mukhammednazar A. Soiunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

## Abstract

In recent years, more and more attention has been paid in the scientific literature to the prediction and prevention of diseases affecting the quality and duration of life. Intrauterine synechiae is a multifactorial polygenic disease that remains with a low effectiveness of overcoming both formation and treatment. With a reasonable systematic approach to the introduction of new methods of treatment and prevention, it will increase the effectiveness of solving this problem. Preservation of reproductive function and health is one of the most important problems of doctors of various specialties. This review presents modern paradigms of pathogenesis and treatment of intrauterine synechiae.

**Key words:** intrauterine synechiae, Ascherman syndrome, adhesions, adhesiolysis.

**For citation:** Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ia., Soiunov M.A. Intrauterine adhesions: old problem, new vision. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (9): 36–40 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.9.00306

## Введение

Репродуктивное здоровье населения является приоритетным направлением государственной политики. По данным Всемирной организации здравоохранения (2020 г.), от 48 млн пар до 186 млн человек в мире страдают бесплодием [1]. В России доля бесплодных браков в разных регионах колеблется от 8 до 24%. Распространенность бесплодия более 15% является критической для демографического развития [2]. Маточный фактор бесплодия наблюдается в 54% случаев. Однако стоит отметить, что внутриматочная патология регистрируется у 41% женщин [3].

Среди структур внутриматочных патологий внутриматочные синехии (ВМС) занимают важное место в связи с вариабельностью клинической картины: нарушения менструального цикла (гипоменорея, аменорея), бесплодие, невынашивание беременности [4, 5]. На данный момент нет четкой картины этиологии и патогенеза развития ВМС. Однако адгезии в полости матки возникают в результате повреждения слизистой оболочки матки – эндометрия: внутриматочные оператив-

ные вмешательства, операции, сопровождающиеся вскрытием полости матки, инфекции [6]. На данный момент представлено множество различных способов лечения, однако рецидивирующее течение заболевания наблюдается в 62% [7, 8].

Эндометрий состоит из функционального и базального слоев. Образование нового функционального слоя происходит за счет базального слоя, который поддерживает целостность эндометрия [9]. Эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) связана с заживлением ран, регенерацией тканей и развитием фиброза. Исследования показали, что трансформирующий фактор роста бета-1 (ТФР-β1), Wnt, Snail, Hippo и другие пути передачи сигнала участвуют в ЭМТ, что может привести к дисбалансу в этом процессе за счет регулирования соответствующих молекул-мишеней и тем самым способствовать формированию ВМС [10–12].

## Патогенез

Суть ВМС – фиброз эндометрия, вызванный травмой или инфекцией. Нормальный матрикс и эпителий за-

меняются бессосудистой фиброзной тканью, веретенообразными миофибробластами и неактивными кубическими железами. Поскольку миофибробласты являются основными продуцентами экстрацеллюлярного матрикса, который при повышенном формировании и накоплении вне клеток вызывает развитие фиброза эндометрия [13], инфекционно-воспалительные процессы повреждают стволовые клетки эндометрия и ограничивают их способность восстанавливать полость матки [14]. Эти патологические изменения нарушают ЭМТ и вызывают дисбаланс регуляции иммунной системы [15].

ЭМТ является незаменимым морфологическим процессом в развитии и многофункциональной регуляции мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Однако стоит отметить, что данные процессы наблюдаются также в патологической среде, например при раке и фиброзе [13]. Динамические изменения ЭМТ совместно модифицируются транскрипцией, посттранскрипцией, трансляцией и посттрансляционной регуляцией множественных сигнальных путей [16]. Эпителиальные клетки приобретают мезенхимальный фенотип посредством ЭМТ, который необходим для регенерации тканей и эмбрионального развития. Это приводит к потере эпителиального маркера (E-кадгерина) и увеличению количества мезенхимального маркера (N-кадгерина) [17].

Одновременно образование ВМС также может регулироваться иммунной системой, которая включает динамический баланс между макрофагами M1 и M2 в противовоспалительной и провоспалительной деятельности [18]. Как мы знаем, периодические десквамация и регенерация эндометрия представляют собой динамический процесс [19]. В отличие от повреждения в результате воздействия какого-либо фактора, данный естественный процесс не приводит к образованию рубцов. Десквамация и регенерация включают в себя ответы иммунной системы для восстановления архитектоники. В качестве первичного барьера выступают макрофаги, они выполняют незаменимые функции во время повреждения эндометрия [20]. На начальном этапе макрофаги M1 способствуют секреции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ)-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, которые, в свою очередь, ускоряют поляризацию макрофагов M2 и секретируют противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10, TFR- $\beta$ 1 и фактор роста эндотелия сосудов [21, 22]. Дисфункция макрофагов может привести к фиброзу и воспалению. Аномальная активация фиброза связана с образованием новых кровеносных сосудов, которые жизненно важны для нормального менструального цикла матки [22].

### Современные методы лечения

В настоящее время лечение ВМС в основном включает малоинвазивный гистероскопический адгезиолизис, физические барьеры, препараты, способствующие росту эндометрия, трансплантацию тканевых мембран и трансплантацию МСК [23].

В литературе также отмечается использование эстрогена для лечения ВМС как до, так и после операции [24]. Согласно одному исследованию, предоперационное применение эстрогена может снизить тяжесть спаечного процесса полости матки, количество операций, а также улучшить показатели фертильности [25]. Однако, по данным других клинических исследований, частота или тяжесть образования спаек, по-видимому, не снижается под действием эстрогена после операции, независимо от тяжести ранее существовавших ВМС [26]. Комбинированная терапия, применяемая после оперативных вмешательств, показала наибольшую эффективность по сравнению с использованием монотерапии эстрогенами [27].

Имеет широкие перспективы трансплантация МСК, таких как МСК костного мозга (BMSC), пуповины (UCMSC), жировой ткани (ADMSC), амниотические МСК человека (hAMSC) и МСК эндометрия (eMSC), которые используются в инженерии регенерации мягких и твердых тканей [28–30]. Однако потенциальная онкогенность, тератогенность, неудобства транспортировки и хранения, а также жизнеспособность терапии на основе МСК повлияли на клиническое применение [28].

Внеклеточные везикулы, также известные как экзосомы, имеют диаметр 30–150 нм и часто обнаруживаются в различных жидкостях организма, включая кровь, мочу, слюну и грудное молоко. Внеклеточные везикулы можно разделить на разные типы в зависимости от механизма образования везикул, биофизических или биохимических свойств и состава рецепторов. Наиболее распространенные типы включают экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца. В нормальных или патологических условиях экзосомы, содержащие ряд биоактивных молекул, таких как липиды, белки и нуклеиновые кислоты (мРНК, микроРНК и ДНК), могут регулировать характеристики клеток-мишеней [31]. Экзосомы, происходящие из МСК, необходимы для межклеточной коммуникации, могут уменьшить недостатки терапии МСК, но также обладают определенными ограничениями, заключающимися в том, что они могут быть быстро элиминированы и существуют только в течение короткого периода времени [28].

Таким образом, экзосомам требуется система доставки веществ, которые позволят пролонгировать фармакологическое действие [32]. В настоящее время существует несколько носителей для доставки лекарств, включая внутриматочные системы, баллонные катетеры Фолея, гидрогели, коллагеновые каркасы и листы, созданные новейшими технологиями тканевой инженерии. Данные технологии способствуют снижению частоты повторных внутриматочных операций, которые вызывают формирование ВМС. Технология тканевой инженерии имеет широкие перспективы применения в качестве системы доставки лекарств, которая может помочь восстановить поврежденные ткани путем создания микроокружения, подобного внеклеточному матриксу [33].

Согласно литературным данным, водный раствор, содержащий внеклеточные везикулы, можно вводить непосредственно в систему кровообращения для ускорения восстановления тканей, но трудно удерживать свободные внеклеточные везикулы в целевой области, что ограничивает их полные функции. Напротив, системы, высвобождающие активные вещества, на основе биоматериалов позволяют точно восстанавливать участки поврежденных тканей в зависимости от дозы и времени и находятся под контролем [34].

Стоит отметить, что не все биоматериалы могут быть использованы как системы доставки лекарственных препаратов. Важны качество связывания таких систем и время воздействия экзосом на поврежденный участок, т.е. из-за периодических изменений в эндометрии потребность в оптимальном высвобождении лекарственного средства должна быть удовлетворена до следующей менструации, что требует более высоких требований к гидрогелю, включая раз-

мер внутренних пор, биосовместимость и время деградации [35].

### Заключение

Современные тенденции к увеличению внутриматочных патологий приводят к увеличению количества оперативных вмешательств в полости матки, а их рецидивирующее течение только усугубляет процессы, связанные с репарацией и регенерацией, приводя в дисбаланс структуры, отвечающие за нормальную архитектуру эндометрия. Изучение ВМС играет особую роль в сохранении репродуктивного потенциала женщины. Дальнейшие исследования, направленные не только на лечение, но и на прогнозирование и профилактику, позволят нам своевременно предотвратить развитие тяжелых форм ВМС, а также увеличат эффективность выполняемых манипуляций.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература / References

1. <https://www.who.int/ru>
2. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2019 год. Санкт-Петербург: Российская Ассоциация Репродукции Человека, 2021; с. 54.  
Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. Registr VRT Rossiiskoi assotsiatsii reproduktcii cheloveka. Otchet za 2019 god. Sankt-Peterburg: Rossiiskaia Assotsiatsiia Reproduktcii Cheloveka, 2021; s. 54 (in Russian).
3. Козаченко И.Ф. и др. Рецептивность эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием до и после оперативного лечения. Акушерство и гинекология. 2020; 11: 147–58.  
Kozachenko I.F. et al. Retseptivnost' endometriia u bol'nykh dobrokachestvennymi zabolovaniiami matki v sochetanii s besplodiem do i posle operativnogo lecheniia. Akusherstvo i ginekologiia. 2020; 11: 147–58 (in Russian).
4. Lee WL, Liu CH, Cheng M et al. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision. *Int J Mol Sci* 2021; 22 (10): 5175. DOI: 10.3390/ijms22105175. PMID: 34068335; PMCID: PMC8153321.
5. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Исмаилзаде С.Я. Внутриматочные спайки: от патогенеза к эффективным технологиям преодоления. Медицинский совет. 2023; 5: 72–80.  
Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Ismailzade S.Ia. Vnutrimatochnye spaiki: ot patogenezu k effektivnym tekhnologiiam predoleniia. Meditsinskii sovet. 2023; 5: 72–80 (in Russian).
6. Smikle C, Yarrarapu SNS, Khetarpal S. Asherman Syndrome. [Updated 2022 Jun 27]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448088/>
7. Kou L, Jiang X, Xiao S et al. Therapeutic options and drug delivery strategies for the prevention of intrauterine adhesions. *J Controlled Release* 2019.
8. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я. и др. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? Гинекология. 2022; 2.  
Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Ismailzade S.Ia. et al. Vnutrimatochnye sinekhii i khronicheskii endometrit – est' li prichinno-sledstvennaia sviaz'? Ginekologiia. 2022; 2 (in Russian).
9. Owusu-Akyaw A, Krishnamoorthy K, Goldsmith LT, Morelli SS. The role of mesenchymal-epithelial transition in endometrial function. *Hum Reprod Update* 2019; 25 (1): 114–33. DOI: 10.1093/humupd/dmy035
10. Marconi GD, Fanticoli L, Rajan TS et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): the type-2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis. *Cells* 2021; 10 (7): 1587. DOI: 10.3390/cells10071587
11. Cao J, Liu D, Zhao S et al. Estrogen attenuates TGF- $\beta$ 1-induced EMT in intrauterine adhesion by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Braz J Med Biol Res* 2020; 53 (8): e9794.
12. Kanlaya R, Peerapen P, Nilnumkhum A et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition and fibrotic changes of renal cells via GSK-3 $\beta$ /b-catenin/Snai1 and Nrf2 pathways. *J Nutr Biochem* 2020; 76.
13. Hooker AB, de Leeuw RA, Twisk JWR et al. Reproductive performance of women with and without intrauterine adhesions following recurrent dilatation and curettage for miscarriage: long-term follow-up of a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2021; 36 (1): 70–81. DOI: 10.1093/humrep/deaa289
14. Puente Gonzalo E, Alonso Pacheco L, Vega Jimenez A et al. Intrauterine infusion of platelet-rich plasma for severe asherman syndrome: A cutting-edge approach. *Updat Surg* 2021; 73 (6): 2355–62. DOI: 10.1007/s13304-020-00828-0
15. Marofi F, Alexandrovna KI, Margiana R et al. MSCs and their exosomes: A rapidly evolving approach in the context of cutaneous wounds therapy. *Stem Cell Res Ther* 2021; 12 (1): 597. DOI: 10.1186/s13287-021-02662-6
16. Kanlaya R, Kapincharanon C, Fong-Ngern K, Thongboonkerd V. Induction of mesenchymal-epithelial transition (met) by epigallocatechin-3-gallate to reverse epithelial-mesenchymal transition (EMT) in SNAI1-overexpressed renal cells: A potential anti-fibrotic strategy. *J Nutr Biochem* 2022; 107: 109066. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2022.109066
17. Grant CM, Kyprianou N. Epithelial mesenchymal transition (EMT) in prostate growth and tumor progression. *Transl Androl Urol* 2013; 2 (3): 202–11. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2013.09.04
18. Kwak G, Cheng J, Kim H et al. Sustained exosome-guided macrophage polarization using hydrolytically degradable PEG hydrogels for cutaneous wound healing: identification of key proteins and MiRNAs, and sustained release formulation. *Small* 2022; 18 (15): e2200060. DOI: 10.1002/smll.202200060
19. Weimar CH, Macklon NS, Post Uiterweer ED et al. The motile and invasive capacity of human endometrial stromal cells: implications for normal and impaired reproductive function. *Hum Reprod Update* 2013; 19 (5): 542–57. DOI: 10.1093/humupd/dmto25
20. Boniakowski AE, Kimball AS, Jacobs BN et al. Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing. *J Immunol* 2017; 199 (1): 17–24. DOI: 10.4049/jimmunol.1700223

21. Hu J, Zhang L, Liechty C et al. Long noncoding RNA GAS5 regulates macrophage polarization and diabetic wound healing. *J Invest Dermatol* 2020; 140 (8): 1629–38. DOI: 10.1016/j.jid.2019.12.030
22. Arabpour M, Saghadzadeh A, Rezaei N. Anti-inflammatory and M2 macrophage polarization-promoting effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes. *Int Immunopharmacol* 2021; 97: 107823. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107823
23. Chen JM, Huang QY, Zhao YX et al. The latest developments in immunomodulation of mesenchymal stem cells in the treatment of intrauterine adhesions, both allogeneic and autologous. *Front Immunol* 2021; 12: 785717. DOI: 10.3389/fimmu.2021.785717
24. Johary J, Xue M, Zhu X et al. Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21 (1): 44–54. DOI: 10.1016/j.jmig.2013.07.018
25. Zhang L, Wang M, Zhang Q et al. Estrogen therapy before hysteroscopic adhesiolysis improves the fertility outcome in patients with intrauterine adhesions. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300 (4): 933–9. DOI: 10.1007/s00404-019-05249-y
26. Yang L, Ma N, Song D et al. The effect of estrogen in the prevention of adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis: A prospective randomized control trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2022; 29 (7): 871–8. DOI: 10.1016/j.jmig.2022.04.004
27. Long S, Colson L. Intrauterine device insertion and removal. *Prim. Care* 2021; 48 (4): 531–44. DOI: 10.1016/j.pop.2021.07.001
28. 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
29. Rungsiwirut R, Virutamasen P, Pruksananonda K. Mesenchymal stem cells for restoring endometrial function: an infertility perspective. *Reprod Med Biol* 2021; 20 (1): 13–9. DOI: 10.1002/rmb2.12339
30. Gharibeh N, Aghebati-Maleki L, Madani J et al. Cell-based therapy in thin endometrium and Asherman syndrome. *Stem Cell Res Ther* 2022; 13 (1): 33. DOI: 10.1186/s13287-021-02698-8
31. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science* 2020; 367 (6478): eaau6977. DOI: 10.1126/science.aau6977
32. Wang J, Yang C, Xie Y et al. Application of Bioactive Hydrogels for Functional Treatment of Intrauterine Adhesion. *Front Bioeng Biotechnol* 2021; 9: 760943.
33. Seving F, Oskovi-Kaplan ZA, Qelen S et al. Identifying the risk factors and incidence of Asherman Syndrome in women with post-abortion uterine curettage. *J Obstet Gynaecol Res* 2021; 47 (4): 1549–55.
34. Zou J, Yang W, Cui W et al. Therapeutic potential and mechanisms of mesenchymal stem cell-derived exosomes as bioactive materials in tendon-bone healing. *J Nanobiotechnology* 2023; 21 (1): 14. DOI: 10.1186/s12951-023-01778-6
35. Wu F, Lei N, Yang S et al. Treatment strategies for intrauterine adhesion: focus on the exosomes and hydrogels. *Front Bioeng Biotechnol* 2023; 11: 1264006. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1264006

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

**Михалева Людмила Михайловна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

**Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы** – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: sevka\_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

**Союнов Мухаммедназар Аманович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач акушер-гинеколог ООО «ПРИОР КЛИНИКА». E-mail: msoiunov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9156-6936

Поступила в редакцию: 02.10.2023

Поступила после рецензирования: 16.10.2023

Принята к публикации: 26.10.2023

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Mekan R. Orazov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

**Lyudmila M. Mikhaleva** – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

**Sevindh Ia. Ismailzade** – graduate student, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: sevka\_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

**Mukhammednazar A. Soiunov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Prior-Clinic. E-mail: msoiunov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9156-6936

Received: 02.10.2023

Revised: 16.10.2023

Accepted: 26.10.2023