

Ю.В. Денисова, Е.В. Мандра, А.В. Люндуп*, Я.Ю. Сулина, Л.С. Александров,
А.А. Ищенко, А.И. Ищенко, В.В. Береговых

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

Современные аспекты использования клеточных технологий в гинекологии

В предлагаемом систематическом обзоре представлен анализ данных клинических и доклинических исследований в области гинекологии, в которых применяли клеточные технологии. Определены основные показания для применения тканеинженерных конструкций: синдром Ашермана, первичная яичниковая недостаточность, бесплодие, несостоятельность рубца на матке, патологии эндометрия (эндометриоз, проблемы эндометрия и др.), патологии шейки матки, аномалии развития женской половой сферы, пролапс тазовых органов. На данный момент описаны результаты клинических испытаний клеточной терапии, направленной на лечение бесплодия при синдроме Ашермана и первичной яичниковой недостаточности, врожденных аномалиях женской половой сферы, а также при такой редкой патологии, как несостоятельность рубца на матке. На доклинической стадии помимо вышеперечисленных рассматривается клеточная терапия патологий шейки матки, заболеваний эндометрия и пролапса тазовых органов. Представлены клеточные культуры и уровень их воздействия на процессы регенерации структур половой системы женщины, рассмотрены биологические матрицы, стимулирующие рост стволовых клеток, их эффективность и недостатки. В настоящее время в России появилась нормативно-правовая база для внедрения в клиническую практику новых средств лечения с использованием живых клеток человека.

Ключевые слова: регенеративная медицина, клеточная терапия, тканевая инженерия, клеточные технологии, женское бесплодие, стволовые клетки, гинекология.

(Для цитирования): Денисова Ю.В., Мандра Е.В., Люндуп А.В., Сулина Я.Ю., Александров Л.С., Ищенко А.А., Ищенко А.И., Береговых В.В. Современные аспекты использования клеточных технологий в гинекологии. *Вестник РАМН.* 2020;75(1):4–17. doi: 10.15690/vramn1171

Введение

Регенеративная медицина — междисциплинарная область медицины, использующая инженерные и биологические принципы для частичной или полной компенсации функций поврежденных или утраченных органов (тканей), включающая такие направления, как тканевая инженерия и клеточная терапия [1, 2]. Клеточная терапия связана со стимулированием тканевой (клеточной) регенерации посредством сигнальных молекул трансплантированных стволовых клеток на морфологически и структурно сохраненные соматические клетки и внеклеточный матрикс [3]. Тканевая инженерия предполагает восстановление целостности и функ-

ций тканей и органов с помощью биоискусственных тканевых конструкций, которые включают в себя следующие компоненты: клетки, выполняющие различные функции; биодеградируемый материал, используемый в качестве матрикса; биоактивные молекулы, которые оказывают стимулирующее действие на клетки поврежденной ткани [4].

С развитием биотехнологий и более глубокого понимания механизма регенеративного действия стволовых клеток в последние годы ученые всего мира ищут подходы к использованию клеточных технологий в репродуктивной медицине, акушерстве и гинекологии. Усилия врачей в этой области, в первую очередь, направлены на преодоление бесплодия, первичной яичниковой недо-

J.V. Denisova, E.V. Mandra, A.V. Lyundup*, Y.Y. Sulina, L.S. Aleksandrov, A.A. Ischenko,
A.I. Ischenko, V.V. Beregovykh

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Possibilities of Application of Regenerative Technologies in Gynecology

The article presents a review of publications devoted to the use of regenerative technologies in the treatment of gynecological pathologies. The authors describe possible ways to solve these problems by analyzing the experimental studies conducted in the world. Identified the main indications for tissue engineering: Asherman's syndrome, primary ovarian failure, infertility caused by chemotherapy, a "niche" in the uterus, endometrial pathology (endometriosis, endometrial problems, etc.), cervical pathology, female genital tract abnormalities, pelvic organ prolapse. The results of clinical trials of cell therapy aimed at treating infertility caused by Asherman syndrome and primary ovarian failure, female genital tract abnormalities, as well as such rare pathology as a "niche" of the uterus. At the preclinical stage, in addition to the above, considered cellular therapy of cervical pathologies, endometrial diseases and pelvic organ prolapse. Examined cell cultures and the level of their influence on the regeneration of the female reproductive system structures, presented the biological scaffolds that stimulate the growth of stem cells, their effectiveness and shortcomings are covered.

Keywords: regenerative medicine, cell therapy, tissue engineering, cell technologies, female infertility, stem cells.

(For citation): Denisova JV, Mandra EV, Lyundup AV, Sulina YY, Aleksandrov LS, Ischenko AA, Ischenko AI, Beregovykh VV. Present-Day Possibilities of Application of Regenerative Technologies in Gynecology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(1):4–17. doi: 10.15690/vramn1171

статочности, пролапса внутренних органов и врожденных аномалий развития половых органов.

В России с 2017 г. применение живых клеток в лечении пациентов регулируется отдельным федеральным законом № 180 «О биомедицинских клеточных продуктах», что создает условия для внедрения клеточных технологий в клиническую практику.

Методология поиска первоисточников. Основным методом является систематический обзор литературы по теме применения регенеративных технологий в акушерстве и гинекологии. Поиск исследований производился в электронной библиотеке PubMed и в базе клинических исследований ClinicalTrials по запросам «tissue engineering», «stem cells», «obstetrics», «gynecology», а также с уточнением конкретных заболеваний; историческая глубина поиска не ограничивалась. По данным запросам на ClinicalTrials найдено 32 исследования, на разных стадиях. На сайте PubMed по запросу «stem cells obstetrics» оказалось 4426 статей, «stem cells gynecology» — 4490, «tissue engineering obstetrics» — 771, «tissue engineering gynecology» — 781. Для анализа было отобрано 69 исследований (71 публикация) независимо от типа, стадии и базы проведения. Исследования, не относящиеся к теме обзора, были исключены.

Применение регенеративных технологий в лечении эндокринных форм бесплодия

Патологии яичников

Исследования эффективности применения клеточных технологий для патологии яичников проводят с целью восстановления функции фолликулов и иницирования нарушенного полового созревания [5, 6]. В том числе проводятся работы по созданию трехмерной модели искусственного человеческого яичника *in vitro* [7–11] и трансплантации различных клеточных линий животным с предварительно индуцированным повреждением фолликулов. Некоторые исследования уже вышли на клинический этап: в них подтверждена эффективность применения мезенхимальных стволовых клеток человека у пациенток с риском развития преждевременной овариальной недостаточности.

Первичная яичниковая недостаточность. Первичная яичниковая недостаточность (преждевременная недостаточность яичников, первичный гипогонадизм) является отдельной формой эндокринного бесплодия, включающей состояния, при которых отмечается потеря функций фолликулов у женщин в возрасте до 40 лет, в результате чего наблюдаются недостаточный синтез яичниками половых гормонов и компенсаторное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона в крови.

Причинами развития первичной яичниковой недостаточности могут быть, в том числе, лучевая и химиотерапия, что используется большинством исследователей для создания модели заболевания. Альтернативный метод воссоздания модели первичной яичниковой недостаточности был предложен M. Ghadami и соавт., которые заражали мышей вирусом простого герпеса [12].

В наибольшем числе исследований, касающихся клеточной терапии первичной яичниковой недостаточности, клеточной линией являлись мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, применяемые путем инъекции 10 мл суспензии (5×10^5) мышам в яичник или путем внутривенного введения [13]. Как инъецированные, так и трансплантированные мезенхимальные стволовые

клетки костного мозга позволили улучшить плодовитость мышей путем экспрессии гена *FHSR* (рецептор к фолликулостимулирующему гормону), секреции эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и уменьшения апоптоза клеток ткани. Оценка результатов трансплантации производилась путем изучения способности к овуляции и измерения уровня сывороточного эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона, концентрация которых увеличивалась [12, 14–18].

Другой клеточной линией были эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки, полученные из менструальной крови, которые вводили в хвостовую вену стерилизованным мышам. Эффективность данной методики подтверждена как на стадии *in vitro*, так и в доклинических испытаниях [19, 20].

S. Zhu и соавт. и J. Li и соавт. провели ряд исследований эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток, полученных из пуповинной крови. После их трансплантации у мышей нормализовались эстральный цикл и уровень гормонов, а расширение овариального резерва в результате увеличения секреции факторов роста препятствовало развитию преждевременного старения яичников [21, 22].

Эпителиальные клетки, полученные из амниотической жидкости человека, также оказались способны восстанавливать функции яичников. Их внутривенное введение повысило число фолликулов, а инъекции непосредственно в ткани яичников мышей способствовали ангиогенезу и формированию эндотелиальных клеток пупочной вены [23, 24].

Плаценту как источник мезенхимальных стволовых клеток использовали лишь в одном исследовании: трансплантация показала хорошие результаты в ускорении процессов репарации тканей яичника, обусловленные действием регуляторных Т-клеток [25].

Применение клеток, схожих с гранулематозными клетками яичников [26], и стволовых клеток, полученных из жировой ткани [27], лишь косвенно отразилось на процессе фолликулогенеза. Функция яичников мышей улучшилась после трансплантации, однако непосредственной дифференцировки введенных клеток в компоненты фолликула не происходило.

Все доклинические испытания показали положительную динамику восстановления нарушенных функций яичников после трансплантации различных клеточных линий стволовых клеток человека, что говорит о необходимости проведения клинических испытаний с данными клеточными продуктами и их возможной результативности.

Множество клинических исследований по устранению причин бесплодия при первичной яичниковой недостаточности в настоящее время находятся в стадии набора участников. Целью большинства из них является оценка действия стволовых клеток разного происхождения на улучшение показателей имплантации при инъекции сперматозоидов в цитоплазму ооцита. К исследуемым клеткам относятся эмбриональные стволовые клетки, полученные из клеток трофобласта; мезенхимальные стволовые клетки, полученные из плаценты; мезенхимальные стволовые клетки пуповины человека; стволовые клетки костного мозга; гемопоэтические стволовые клетки; жироподобные стволовые клетки, а также скаффолды (от *scaffolding* — *строительные леса*), поверхность которых модифицирована коллагеном с пуповинными мезенхимальными стволовыми клетками.

Эффективность трансплантации мезенхимальных стволовых клеток уже обоснована клиническими испыта-

ниями, проведенными в университете Аль-Азхар (Каир, Египет). Из 112 пациентов с высоким риском развития преждевременной овариальной недостаточности после клеточной терапии овариальная недостаточность была установлена в 10 случаях, т.е. у 9% исследуемых. Это является достоверным подтверждением целесообразности проведения широкомасштабных исследований для внедрения данной технологии в практику [28].

Оофорит. Другой патологией, для лечения которой ученые начали разрабатывать тактику лечения с применением клеточных продуктов, стало хроническое воспаление яичников, или оофорит. Для его имитации мышам внутрибрюшинно вводили инактивированную вакцину, содержащую *Staphylococcus aureus*. В дальнейшем мышам в экспериментальной группе внутривенно вводили криоконсервированные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, полученные из бедренной кости человека, в дозе $0,5 \times 10^6$ жизнеспособных клеток в 0,2 мл раствора Хенкса. На 21-й день после трансплантации лейкоцитарная инфильтрация уменьшилась, число развивающихся фолликулов превысило число атрезирующих. Количество беременностей в естественном эстральном цикле после введения клеток увеличилось на 20% [29].

Бесплодие в результате химиотерапии. Исследовалась возможность применения стволовых клеток, полученных из жировой ткани, для повышения эффективности трансплантации яичников. В качестве модели были взяты мыши с комбинированным иммунодефицитом. В трансплантатах, содержащих стволовые клетки, полученные из жировой ткани, отмечали увеличение парциального давления O_2 (pO_2) и дифференцировку клеток в CD34+ эндотелиальные клетки сосудов, при этом объем дифференцировки коррелировал со значением pO_2 . Усиление васкуляризации, наблюдаемое на фоне пересадки скаффолдов на фибриновой основе, нагруженных стволовыми клетками из жировой ткани, значительно повышает шансы удачной трансплантации яичников [30].

Рост числа онкологических заболеваний обуславливает огромный интерес к восстановлению фертильности женщин, проходящих лечение препаратами химиотерапии. Так, R. Smith и соавт. [31] доказали, что криоконсервация и ауто трансплантация ткани яичника не подходят для лечения бесплодия пациенткам с онкологией ввиду риска повторного попадания в организм раковых клеток. Возможным решением является трансплантация изолированных ранних фолликулов, инкапсулированных в фибриновые гидрогели [31]. Во время культивирования наблюдалось 17-кратное увеличение объема ткани, которое зависело от способности фолликула изменять свое микроокружение путем выделения протеолитического фермента плазмина [32].

Применение регенеративных технологий в лечении маточных форм бесплодия

Патологии матки

Следующим направлением доклинических испытаний с применением клеточных продуктов стали врожденные аномалии матки, эндометриоз, патология эндометрия и другие заболевания. Для создания модели поврежденной матки механическим способом нанесли повреждение или резецировались участки рогов матки мыши, что приводило к образованию рубцов.

N. Lin и соавт. [33] и X. Li и соавт. [34] нагружали коллагеновые скаффолды эндотелиальным фактором роста

сосудов и человеческим фактором роста фибробластов. После инъекции наблюдалось ремоделирование поврежденной ткани: регенерация эндометрия, миоцитов, усиление васкуляризации, что создавало условия для развития беременности [33, 34].

R. Young и G. Golman создали «неомиометрий» путем культивирования миоцитов человека, полученных во время проведения кесарева сечения, на бесклеточных скаффолдах, созданных из миометрия крыс. Было зарегистрировано наличие сократительной способности в ксенонеометрии (человеческие миоциты + крысиный каркас), однако амплитуда сокращений была значительно меньше, чем в естественном мышечном слое матки, что не позволяет применять его в качестве альтернативы естественному миометрию [35].

Использование эпителиальных клеток в сочетании со стромальным слоем показало свою эффективность как в исследованиях *in vitro* [36], так и в доклинических испытаниях. Рецеллюляризированные с помощью них скаффолды, нагруженные стволовыми клетками, образовывали при трансплантации в матку свиньи органоподобную структуру, что продемонстрировало возможность взаимодействия маточной ткани свиньи со стволовыми клетками человека [37].

Для восстановления структур и функций маточной ткани ученые использовали несколько клеточных линий. T. Song и соавт. [38] разработали модель маточной ткани на основе эмбриональных стволовых клеток, в то время как D. Fan и соавт. [39] трансплантировали мезенхимальные стволовые клетки пуповинной крови. По результатам обоих исследований наблюдалось усиление процессов регенерации маточной паренхимы и устранение ее дефектов, что может стать приоритетным направлением терапии несостоятельности рубца на матке.

Синдром Ашермана. Большое внимание ученых было уделено синдрому Ашермана, который характеризуется внутриматочной адгезией (синехиями) или фиброзом, возникающим вследствие повреждения базального слоя эндометрия, что часто приводит к гипоменорее или аменорее и бесплодию [40].

I. Cervelló и соавт. [40] провели исследование, основой которого являлась имплантация и пролиферация CD133+ стволовых клеток, полученных из костного мозга, на животной модели синдрома Ашермана. Была продемонстрирована эффективность данного метода: клетки локализовались вокруг кровеносных сосудов эндометрия, индуцируя пролиферацию окружающих тканей [40]. Подобное исследование, проведенное J. Wang и соавт. [41] на 48 крысах, показало те же результаты: инъекция мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в хвостовую вену или в полость матки способствовала увеличению количества желез эндометрия и снижению частоты фиброза ($p < 0,05$). Эффективность применения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга на доклиническом этапе подтверждают и другие исследования, проведенные в Соединенных Штатах Америки и Турции [42, 43].

В клиническую практику трансплантацию CD133+ стволовых клеток внедрили X. Santamaria и соавт. [44]. У всех 11 пациентов с синдромом Ашермана наблюдалось улучшение визуальных характеристик полости матки и увеличение толщины эндометрия уже через 2 мес после терапии стволовыми клетками [44].

В исследовании L. Xu и соавт. [45], проведенном на 64 крысах, трансплантация скаффолда со стволовых клеток пуповинной крови человека привела к деградации

коллагена по сравнению с группами контроля. L. Zhang и соавт. [46] поврежденный эндометрий создавали путем введения 95% этанола. Морфология эндометрия и частота имплантации эмбрионов у крыс значительно улучшились на 8-й день после трансплантации мезенхимальных стволовых клеток пуповинной крови.

L. Gan и соавт. [47] выдвинули гипотезу о том, что трансплантация амниотических мезенхимальных стромальных клеток человека способствует регенерации эндометрия после его повреждения у крыс благодаря их иммуномодулирующим свойствам. В качестве маркеров использовали секрецию провоспалительных (фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β) и противовоспалительных (основной фактор роста фибробластов и интерлейкин-6) цитокинов, уровень которых снижался и увеличивался соответственно в сравнении с группой контроля [47].

На клинические стадии вышли исследования по имплантации аутологичных стволовых клеток субэндометрия женщинам с синдромом Ашермана. Терапия сопровождалась приемом эстрогенов и привела к тому, что у 5 из 6 пациенток отмечалось восстановление менструального цикла [48].

Интересной разработкой Н. Yang и соавт. [49] являются гидрогелевые скаффолды. Комбинацию гидрогеля Pluronic F-127, витамина С и стромальных клеток костного мозга вводили крысам в маточный рог. Результаты показали, что витамин С уменьшает цитотоксический эффект PF-127, способствует выживанию и росту клеток и, как следствие, благоприятствует восстановлению поврежденного эндометрия при внутриматочных сращениях, синехиях [49].

Патологии эндометрия

Основная функция эндометрия — обеспечение успешной имплантации эмбриона — нарушается при его различных заболеваниях воспалительной (эндометриты) и невоспалительной (эндометриоз, гиперплазия эндометрия, полипы) этиологии, что может привести к бесплодию. Ученые из разных стран занимаются поиском эффективной стратегии борьбы с этими патологиями. Для создания модели в доклинических испытаниях лапаротомическим доступом обнажали рог матки, производили разрез и небольшой его участок удаляли.

В качестве клеточного продукта L. Ding и соавт. [50] использовали мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, которыми нагружали коллагеновые скаффолды, после трансплантации которых повышалась пролиферативная активность эндометрия и миоцитов, улучшалась микроциркуляция и восстанавливалась способность к имплантации и плацентации.

Q. Shi и соавт. [51] в ходе клинических испытаний доказали возможность дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток вартонова студня пупочного канатика в клетки, подобные эпителиальным и мезенхимальным клеткам эндометрия.

M. Fayazi и соавт. [52] сконструировали *in vitro* эндометриоподобный эпителий на основе CD146+ мезенхимальных клеток эндометрия человека, которые продемонстрировали способность образовывать железистые трубчатые структуры. Применение созданной культуральной системы возможно в клеточной терапии и при нарушении имплантации эмбрионов у человека.

Отдельно изучалась проблема тонкого эндометрия — патологии, при которой его толщина меньше 0,5 см, что препятствует имплантации яйцеклетки. Тонкий эндоме-

трий имитировали у крыс путем введения этанола в полость матки. Клеточной линией во всех доклинических испытаниях были мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, которые вводили в хвостовую вену крыс или непосредственно в полость матки. Во всех экспериментальных группах отмечались следующие изменения: увеличение толщины эндометрия и более высокая экспрессия цитокератина, виментина, интегрина $\alpha\beta 3$ и лейкоemia-ингибирующего фактора, что говорит о перспективности использования данной клеточной линии в терапии тонкого эндометрия [53, 54].

Для создания модели эндометрия с целью ремоделирования внутреннего слоя матки кроликам вводили сыворотку крови беременной кобылы, гонадотропин и хорионический гонадотропин человека. Затем клетки эндометрия, взятые в пролиферативной фазе, культивировались с сывороточным эстрадиолом и прогестероном на коллагеновых каркасах. Реконструированный эндометрий был аналогичен естественному эндометрию по структуре и функции [55].

В Японии изучалась возможность регенерации функционального слоя эндометрия методом «клеточного пласта». В качестве основы использовали мезенхимальные стволовые клетки и клетки эндометрия мыши. Гистологический анализ показал, что клеточные пласты, содержащие клетки эндометрия, образовали после трансплантации на ягодичную мышцу мышей и крыс эндометриоподобную ткань с эндометриальными железами, имеющими рецепторы к эстрогену [56]. В исследовании K. Miyazaki и T. Maruyama [57] отмечалось восстановление маточной структуры и фертильности. Способность матки поддерживать беременность после пересадки «клеточного пласта» подтверждена и G. Kugamoto и соавт. [58], которые трансплантировали клетки матки крысы, меченные зеленым флуоресцентным белком, что позволило визуализировать изменения маточной ткани после трансплантации.

Патологии шейки матки

Ремоделирование шейки матки является перспективным направлением, т.к. различная ее патология ведет к ряду серьезных последствий: самопроизвольному прерыванию беременности на ранних сроках, осложнениям во время беременности и родов, бесплодию и т.д.

M. House и соавт. [59] помещали цервикальные клетки, взятые у женщин в пременопаузе после гистерэктомии, на пористые скаффолды на основе фибрина шелка в присутствии или отсутствии динамической культуры. Клетки размножались в трех измерениях, синтезируя внеклеточный матрикс, сходный по биохимическому составу и морфологии с таковым нативного органа [59].

Методом управляемой сборки «снизу вверх» цервикальных клеток-предшественниц без применения скаффолдов V. de Gregorio и соавт. [60] создали модель шейки матки, представленную стромой, которая была схожа по составу внеклеточного матрикса, организации и уровню дифференцировки эпителия с нативным аналогом.

Аномалии влагалища

Для восстановления целостности влагалища при врожденных аномалиях его развития и клоакальной форме аноректальных мальформаций ученые R. de Filippo и соавт. [61] использовали эпителиальные клетки влагалища и гладкомышечные клетки, которые высевали на скаффолды из полигликолевой кислоты и подкожно

имплантировали мышам. Спустя месяц на месте трансплантации обнаруживалась васкуляризованная ткань влагалища, миоциты которой обладали способностью к сокращению [61]. Другая клеточная линия (мезенхимальные стволовые клетки костного мозга) культивировалась с эпителиоцитами влагалища на матрице из подслизистой оболочки тонкой кишки, а затем была имплантирована во влагалище крысы. Спустя некоторое время отмечались инфильтрация внеклеточного матрикса и экспрессия эпителиальных маркеров, свидетельствующие о том, что мезенхимальные стволовые клетки костного мозга приобрели фенотип эпителиоцитов при сокультивировании с последними [62].

А. Raya-Rivera и соавт. [63] провели клиническое испытание, в ходе которого реконструировали влагалище у пациенток с синдромом Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера с применением аутологичных эпителиоцитов влагалища и миоцитов, полученных при биопсии у пациенток с врожденной аплазией влагалища. Восьмилетнее наблюдение показало, что трансплантация не только привела к восстановлению влагалища, но и позволила пациенткам вести полноценную половую жизнь [63].

Доказала свою эффективность трансплантация скаффолдов на основе подслизистой оболочки тонкой кишки свиньи, нагруженных стволовыми клетками, полученными из поперечно-полосатой мускулатуры, при вагинальном пролапсе. Аутологичные клеточные трансплантаты, имплантированные крысам после гистерэктомии и частичной вагинэктомии, стимулировали репаративные процессы во влагалище и предотвращали фиброз [64].

Пролапс тазовых органов

Родовые травмы половых путей, ожирение, врожденная слабость тканей тазового дна ведут к развитию пролапса тазовых органов, которое сопровождается расстройствами мочеиспускания. Для лечения патологии ученые использовали биомедицинские клеточные продукты на основе различных клеточных линий: фибробластов слизистой оболочки полости рта, мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, W5C5-обогащенных эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток человека и регенеративных клеток эндометрия, источником которых являются активно регенерирующие слои матки и менструальная кровь, а также мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани крыс и пуповинной крови [65–71]. Доклинические испытания показали, что все эти клеточные линии могут быть использованы в терапии пролапса. Подкожная трансплантация скаффолдов на желатиново-полиамидной основе, нагруженных W5C5-обогащенными эндометриальными мезенхимальными стволовыми клетками человека, привела к уменьшению воспалительной инфильтрации, неоваскуляризации, усиленной регенерации тканей тазового дна, что наряду с большой растяжимостью данной сетки говорит в пользу ее эффективности [67]. Имплантация мезенхимальных стволовых клеток из пуповинной крови на мягкой пропиленовой сетке в заднюю стенку влагалища дала аналогичные результаты [69]. Сетки, изготовленные из скаффолдов на основе фиброина шелка, нагруженные мезенхимальными стволовыми клетками из жировой ткани крыс, имплантированные крысам в пузырно-маточное углубление, обладали большой прочностью и высокой продольной упругостью [68].

Обсуждение

В таблице приведены результаты применения клеточных технологий в клинических исследованиях, доклинических исследованиях на животных и в исследованиях *in vitro*, целью которых была оценка безопасности и эффективности при лечении гинекологической патологии. В большинстве исследований стволовые клетки инъецировали внутривенно или трансплантировали непосредственно в полость пораженного органа (например, в полость яичника мышей при первичной яичниковой недостаточности или в полость матки при синдроме Ашермана). Из данных таблицы следует, что наиболее часто как в клинических, так и в доклинических испытаниях в качестве клеточной линии выступали мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, что обусловлено их наибольшей изученностью среди всех типов клеточных культур в регенеративной медицине, мультипотентностью, способностью к специфической миграции к месту повреждения, дифференцировке в различные виды ткани, адгезионными и иммуносупрессивными свойствами и относительной простотой забора клеток (преимущественно из подвздошной кости под местной анестезией). Результаты всех проведенных испытаний свидетельствуют об эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, после трансплантации которых отмечалось увеличение количества желез эндометрия, увеличение его толщины и снижение степени фиброза у мышей с моделью синдрома Ашермана; восстановление фолликулогенеза и повышение фертильности у животных с бесплодием, развившемся на фоне химиотерапии или первичной яичниковой недостаточности.

Эндометриальные клетки, обладающие регенеративным потенциалом, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* проявили иммуномодулирующие, нейропротективные, противоопухолевые и антигенные свойства, что говорит о возможности их использования в качестве альтернативы мезенхимальным стволовым клеткам костного мозга.

Применение стволовых клеток костного мозга в клинических исследованиях также было успешным: так, у пациенток с синдромом Ашермана I стадии после терапии отмечалась нормальная структура эндометрия [44], при экстракорпоральном оплодотворении наступала беременность [48]; при бесплодии на фоне первичной яичниковой недостаточности после трансплантации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в полость матки у 6 из 10 пациенток наступила беременность [28]. Помимо данной линии клеток, исследователи применяли также фолликулы, находящиеся на ранней стадии развития, гемопоэтические стволовые клетки, стволовые клетки жировой ткани, мезенхимальные стволовые клетки из пупочной вены, эпителиальные клетки амниотической жидкости, гранулезоподобные клетки, эндотелиальный фактор роста сосудов, трансплантация которых приводила к повышению фертильности у животных с бесплодием на фоне первичной яичниковой недостаточности и химиотерапии. Рандомизированные клинические испытания I/II фазы у пациенток с «нишей» в полости матки показало, что трансплантация мезенхимальных стволовых клеток пупочного канатика способствовала устранению дефектов эндометрия [39].

При синдроме Ашермана, патологиях эндометрия и шейки матки, врожденных аномалиях влагалища, клоакальных мальформациях, вагинальном пролапсе

Таблица. Результаты применения клеточных технологий в клинических, доклинических на животных и *in vitro* исследованиях

Показания	Клеточные линии	Способ применения	Результаты
<i>Клинические испытания</i>			
Бесплодие при синдроме Ашермана	Аутологичные CD133(+) стволовые клетки костного мозга	Инъекция в спиральные артериолы путем катетеризации	Менструальный цикл восстановился у всех пациенток спустя 1 мес после терапии. У пациенток, имевших III стадию синдрома Ашермана, показатели соответствовали II стадии, у пациенток со II стадией — I, у пациенток с I стадией наблюдалась нормальная структура эндометрия. Отмечался неовангиогенез [44]
	Аутологичные ангиогенные МСКМ	Инъекция клеток в полость матки после выскабливания	Отмечались регенерация эндометрия и развитие беременности после переноса эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении [48]
Бесплодие при первичной яичниковой недостаточности	Аутологичные МСК	Инъекция стволовых клеток в яичники при лапароскопии	Зарегистрирована беременность у 6 из 10 пациенток [28]
«Ниша» в полости матки	Аллогенные МСКПК	Внутримышечная инъекция стволовых клеток вблизи разреза матки при кесаревом сечении	Исследование второй фазы (в стадии набора участников). Рандомизированное клиническое испытание I/II фазы показало, что трансплантация способствовала устранению дефектов эндометрия [39]
Врожденные аномалии, травмы, опухоли влагалища	Аутологичные эпителиальные клетки влагалища и миоциты	Заселение клеток на биодеградируемые каркасы, культивирование с последующей имплантацией ткани при промежностном подходе	После 8 лет наблюдения у 4 пациенток в возрасте 13–18 лет с вагинальной аплазией, вызванной синдромом Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера, отмечались нормальный гистологический фенотип, восстановление функции влагалища, полноценная половая жизнь [63]
<i>Доклинические испытания</i>			
Синдром Ашермана, внутриматочная адгезия	Аутологичные CD133(+) МСКМ, меченные оксидом железа	Инъекция клеток в полость матки мышей Инъекция в хвостовую вену	CD133(+) клетки локализовались вокруг кровеносных сосудов эндометрия, индуцируя пролиферацию окружающих тканей посредством паракринных влияний — через тромбоспондин и инсулиноподобный фактор роста [40]
	МСКМ, меченные зеленым флуоресцентным белком	Инъекция клеток в полость матки крыс Инъекция в хвостовую вену	Значительно возрастало количество желез эндометрия и уменьшалась частота фиброза, вероятно, за счет повышения экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону [41]
	МСКМ мышей	Инъекция в хвостовую вену мышей Инъекция клеток в яремную вену мышей после миелоабляции (повреждали 1 рог)	Значительных различий по степени фиброза с группой контроля не обнаружено, однако функциональные характеристики отличались: в группах трансплантации забеременело 9 из 10 мышей, в группе контроля без трансплантации — лишь 3 из 10 [42]
	МСКМ	Инъекция в правый маточный рог + 3 внутриматочные инъекции Инъекция МСКМ + пероральный прием эстрогена	Сочетанная терапия МСКМ с эстрогеном наиболее эффективно индуцировала регенерацию эндометрия: снижалась степень фиброза, усиливалась васкуляризация [43]
		Трансплантация скаффолдов, нагруженных МСКПК в полость матки крыс	Наблюдалась более активная деградация коллагена за счет активации матриксной металлопротеиназы 9, которая секретировалась стволовыми клетками [45]
	МСКПК	Инъекция клеток в хвостовую вену крыс на 8-й день после повреждения матки этанолом	Улучшилась морфология эндометрия, повысилась частота имплантаций, усилилась экспрессия CD31 (молекула клеточной адгезии), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) A и матриксного металлопротеиназы 9, уменьшились фиброз и экспрессия маркеров фиброза (α -SMA и TGF- β) [46]

Таблица. Продолжение

Показания	Клеточные линии	Способ применения	Результаты
Синдром Ашермана, внутриматочная адгезия	Амниотические мезенхимальные стромальные клетки	Трансплантация клеток в полость матки крыс	Отмечались увеличение толщины эндометрия, количества трубчатых желез и уровня противовоспалительных цитокинов, снижение степени фиброза и уровня провоспалительных цитокинов [47]
	Стромальные клетки костного мозга + гидрогель Rhogin F-127, витамин С	Трансплантация в маточный рог крыс	Витамин С уменьшил цитотоксический эффект RF-127 и способствовал росту клеток, что благоприятствовало восстановлению поврежденного эндометрия: увеличилась толщина эндометрия и количество желез, уменьшился фиброз [49]
Бесплодие	Эмбриональные фибробласты мыши	Сокультивирование ранних вторичных и первичных фолликулов с эмбриональными фибробластами мыши в альгинатном гидрогеле	Эмбриональные фибробласты обеспечивали фолликулы паракаринными факторами, необходимыми для их выживания и роста, что привело к развитию зародышевых пузырьков из 72–80% ооцитов, а 41–69% из них находились в метафазе мейоза II [5]
	Первичные ооциты	Трансплантация скаффолдов на основе ткани яичников быка и человека	Трансплантация инициировала половое созревание у мышей, которым была проведена овариэктомия [6]
	Зернистые клетки яичников мыши	Культивирование <i>in vitro</i> в альгинатном гидрогеле с молекулами адгезии	Зернистые клетки пролиферировали. Извлеченные ооциты возобновили мейоз [7]
	Зернистые клетки и клетки теки антральных фолликулов человека	Культивирование <i>in vitro</i> в альгинатном гидрогеле с синтетическими пептидами, содержащими мотив Arg-Gly-Asp	Покрывание поверхности скаффолдов RGD-пептидом привело к усилению адгезии зернистых клеток к синтетической матрице и трехкратному увеличению секреции прогестерона и эстрадиола [10]
	Незрелые фолликулы мыши	Культивирование <i>in vitro</i> в агарозном гидрогеле	Искусственный человеческий яичник создавался путем высевания клеток на скаффолды. Клетки организовывались в микроканы, оставаясь жизнеспособными в течение 1 нед [8]
Бесплодие в результате химиотерапии	Незрелые фолликулы мыши	Культивирование <i>in vitro</i> на скаффолдах на основе альгината, поверхность которых модифицировали ламинином или RGD-пептидом	Помимо усиления мейоза ооцитов, фибронектин и ламинин подавляли развитие многослойных фолликулов и продукцию эстрадиола [11]
	Фолликулы, находящиеся на ранней стадии развития	Трансплантация мышам, подвергшимся овариэктомии, ранних фолликулов, инкапсулированных в фибриновые гидрогели	На 21-й день наблюдалось созревание фолликулов, снижение ФСГ и образование желтого тела, восстановление функции яичников [31]
	Незрелые вторичные фолликулы	Культивирование <i>in vitro</i> в трифункциональном гидрогеле с сшивающими агентами	Наблюдалось 17-кратное увеличение объема ткани как следствие способности фолликула изменять свое микроокружение путем выделения протеолитического фермента плазмина [32]
Бесплодие при первичной яичниковой недостаточности, развившейся на фоне химиотерапии	Гемопозитические стволовые клетки	Трансплантация клеток в яичники мышей	МСКМ не дифференцировались в ооциты, но улучшали плодовитость мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом [14]
	МСКМ мышей	Трансплантация клеток в яичники мышей	Показано, что на фоне ранней менопаузы трансплантация МСКМ способствует восстановлению фертильности [17]
	Стволовые клетки жировой ткани	Трансплантация клеток в яичники мышей Внутривенная инъекция	Функция яичников и количество созревающих фолликулов возросли, однако клетки не дифференцировались в компоненты фолликула [27]

Таблица. Продолжение

Показания	Клеточные линии	Способ применения	Результаты
Бесплодие при первичной яичниковой недостаточности	МСКМ мышей	Трансплантация клеток костного мозга в яичники мышей	Повышалась экспрессия гена <i>FSHR</i> , уровень эстрогена в 4–5 раз и снижался уровень ФСГ до 40–50%, восстанавливался фолликулогенез [12]
	МСКМ	Инъекция клеток в яичники мышей при лапаротомии	Через 2 нед увеличилась масса чувствительных к эстрогену органов (матка, печень), снизился уровень ФСГ, повысился уровень антимюллерова гормона, восстановился фолликулогенез [13]
	МСКМ кроликов-самцов	Внутривенная инъекция самкам кроликов	Отмечалось снижение ФСГ и повышение эстрогена. Дифференцированные МСКМ секретируют VEGF, который способствовал регенерации ткани яичника и васкуляризации [15]
	Стромальные клетки костного мозга самок крыс	Инъекция клеток в яичники крыс	Повышался уровень сывороточного эстрадиола (E2), фолликулоустимулирующего гормона (FSH), способность к овуляции [18]
	ЭМСК из менструальной крови	Культивирование <i>in vitro</i> в растворе фиколла с последующей трансплантацией в яичники мышей	Трансплантированные клетки сохраняли жизнеспособность в течение 2 нед. Повысились уровень гормонов и масса яичников [19]
		Инъекция клеток в хвостовую вену стерилизованных мышей	Наблюдались увеличение массы тела, снижение скорости истощения пула зародышевых стволовых клеток, восстановление эстральной цикличности и фертильности [20]
	МСК из пупочной вены, меченные зеленым флуоресцентным протеином	Инъекция в хвостовую вену мышей	Наблюдались нормализация эстрального цикла и уровня гормонов (повышение уровня эстрадиола и антимюллерового гормона, снижение ФСГ), экспрессия цитокинов HGF, VEGF и IGF-1, у части пациенток восстанавливалась способность к зачатию [21]
	ЭКАЖ	Инъекция в хвостовую вену мышей	ЭКАЖ ингибировали апоптоз зрелых клеток фолликулов, уменьшили воспалительную реакцию. Через 1 мес заметно возросло число фолликулов, комплексов ооцит–кулулус, повысилась фертильность [23]
		Инъекция в левой яичник мыши клеток и кондиционированной среды	ЭКАЖ ингибировали апоптоз, способствовали ангиогенезу и улучшали формирование эндотелиальных клеток пупочной вены человека за счет паракринных влияний, осуществляемых цитокинами (порядка 109) [24]
	Гранулезоподобные клетки, меченные красным флуоресцентным красителем	Индукция дифференцировки плюрипотентных стволовых клеток человека в гранулезоподобные клетки (OGLC) яичника <i>in vitro</i> . Внутривенная инъекция самкам кроликов	Отмечались ускоренный рост гранулезных клеток, большее количество зрелых фолликулов, повышение синтеза стероидных половых гормонов [26]
МСКП		Внутривенная инъекция мышам после обработки блестящей оболочкой гликопротеином 3	Снижалось число апоптотических гранулярных клеток, возрастала пулуляция Treg-клеток, ускорились процессы репарации [25]
Оофорит	Криоконсервированные МСКМ, полученные из бедренной кости человека	На 21-й день после трансплантации лейкоцитарная инфильтрация уменьшилась, число развивающихся фолликулов превысило число атретических, количество беременностей увеличилось на 20% [29]	
Преждевременное старение яичников	МСК из пупочной вены	Повысилась секреция HGF, VEGF и IGF-1 клетками яичников, что привело к расширению овариального резерва; возросла секреция антимюллерова гормона и эстрадиола, снизился синтез ФСГ, улучшилась структура яичников [22]	

Таблица. Продолжение

Показания	Клеточные линии	Способ применения	Результаты
Нарушение функции яичников	Зернистые клетки яичников антральных фолликулов овец	Культивирование <i>in vitro</i> в присутствии коллагена I типа, фибронектина, ламинина, пептидов RGD, гидрогеля поли-2-гидроксиэтилметакрилата, гепарина	Исследование показало, что форма зернистых клеток, выживаемость, пролиферация и стероидогенез могут быть модулированы <i>in vitro</i> различными компонентами внеклеточного матрикса. Присутствие ламинина и фибронектина улучшило форму клеток, их пролиферацию и выживаемость, тогда как коллаген I усилил секрецию эстрадиола в антральных фолликулах [9]
	МСКМ	Внутривенная инъекция мышам	Стволовые клетки способствовали васкуляризации, пролиферации и уменьшению апоптоза. У мышей восстановилась фертильность, была диагностирована беременность [16]
	СКЖТ	Внутрибрюшинная имплантация фибриновых скаффолдов, нагруженных СКЖТ и кристаллами литий-фталюанина	Усилась васкуляризация, что значительно повысило шансы удачной трансплантации яичников [30]
	Эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF)	Внутрибрюшинная инъекция в область рубцовой ткани матки мыши	Наблюдалось ремоделирование поврежденной ткани матки: регенерация эндометрия, миоцитов и усиление васкуляризации [33]
	Миоциты миометрия человека	Создание <i>in vitro</i> модели «неомиометрия»: культивирование изолированных миоцитов на децеллюляризованных скаффолдах на основе миометрия крысы и человека	Ксеномиометрий (человеческие миоциты + крысиные скаффолды) показал более высокую жизнеспособность клеток и сходную с нативной структурную организацию по сравнению с аллонеомиометрием (человеческие миоциты + человеческие скаффолды) [35]
	Фактор роста фибробластов (FGF)	Трансплантация коллагеновых скаффолдов на место резецированного участка рога матки мыши	Ускорились регенерация клеток эндо- и миометрия, улучшилась васкуляризация, повысилась фертильность [34]
Патологии матки, приводящие к бесплодию	Ткани матки в пролиферативной фазе, выделенные у новозеландского кролика на стадии суперовуляции	Путем посева эпителиоцитов на стромальный слой над гладким мышечным слоем конструировались инженерные маточные ткани, содержащие гладкие миоциты и коллаген	Эпителиоциты сформировали эпителиальный слой клеток и железистые трубчатые структуры в стромальном слое. Скорость развития и качество эмбриона мыши было значительно выше, чем в культуре Chatot Ziomek Bavister [36]
	Стромальные и эпителиальные стволовые клетки эндометрия	Культивирование <i>in vitro</i> клеток в условиях гипоксии на среде DMEM. Трансплантация скаффолдов, нагруженных стволовыми клетками человека на диски децеллюляризированной матки свиньи	У матки были сохранены нативная структура и сосудистая сеть после децеллюляризации. Продемонстрирована возможность взаимодействия между стволовыми клетками человека и межклеточным матриксом свиной матки [37]
	Эмбриональные стволовые клетки человека из преимплантационной blastocисты	Культивирование ЭСК со стромальными клетками эндометрия, эпидермальным фактором роста (EGF), тромбоцитарным фактором роста- β (PDGF- β) и эстрадиолом. Трансплантация коллагеновых скаффолдов, нагруженных ЭСК, в полость матки коровы	Через 12 нед наблюдалось восстановление структуры и функции ротов матки крыс после обширного их повреждения [38]
Клетки эндометрия мышей		<i>In vitro</i> и <i>in vivo</i> (пересадка пласта клеток на ягодичную мышцу крыс)	Пласты клеток образовали эндометриоподобную ткань с эндометриальными железами, имеющими рецепторы к эстрогену [56]

Таблица. Продолжение

Показания	Клеточные линии	Способ применения	Результаты
Патологии матки, приводящие к бесплодию	МСК и клетки матки	Трансплантация лоскута ткани матки, состоящего из клеток и бесклеточной матрицы крысы	Восстановились маточная структура и фертильность [57]
	Зеленый флуоресцентный белок + пласт клеток матки крысы	Трансплантация клеточных пластов в резецированные участки эндометрия крыс	Восстановились структура и функциональная активность матки, фертильность [58]
<ul style="list-style-type: none"> Патологии эндометрия, препятствующие имплантации 	МСКМ	Трансплантация коллагеновых скаффолдов на место резецированного участка рога матки мыши	Повышение пролиферативной активности клеток эндометрия и миоцитов, улучшение микроциркуляции [50]
	МСК вартонова студия пупочного канатика	Культирование клеток <i>in vitro</i> с 17 β -эстрадиолом и 8-Vt-cAMP (активатором циклической АМФ-зависимой протеинкиназы) для оценки их влияния на клеточную дифференцировку	17 β -эстрадиол подавлял виментин и CD13 и активировал протеины цитокератина и CD9, способствуя дифференцировке МСКВС в клетки, подобные эпителиальным и мезенхимальным клеткам эндометрия. Vt-cAMP + эстроген и факторы роста способны индуцировать подобную дифференцировку и регенерацию эндометрия [51]
<ul style="list-style-type: none"> Эндометриоз 	CD146+ мезенхимальные клетки эндометрия человека	Культирование клеток <i>in vitro</i> на коллаген-матригелевых скаффолдах поверх слоя гладких миоцитов	CD146+ мезенхимальные клетки продемонстрировали способность продуцировать железистые трубчатые структуры. Анализ экспрессии генов подтвердил образование эндометриальных клеток, подобных клеткам эпителия [52]
	Эндометриальные клетки новозеландских кроликов и белых мышей	Культирование клеток эндометрия кроликов с добавлением эстрадиола и прогестерона. Посев пролиферированных клеток в жидкий коллаген-матригель привел к образованию трехмерной тканевой структуры эндометрия	Эпителиальные клетки сформировали внутренний слой и железистые трубчатые структуры в стромальном слое. Сокультивирование с эмбрионами показало ускоренное развитие последних [55]
<ul style="list-style-type: none"> Тонкий эндометрий 	МСКМ	Трансплантация клеток в полость матки мышей Иньекция в хвостовую вену мыши	Увеличилась толщина эндометрия и повысилась экспрессия цитокератина, виментина, интегрина $\alpha\text{v}\beta_3$, фактора ингибитора лейкемии (LIF) [53, 54]
	Цервикальные клетки, взятые от пациенток в пременопаузе	Культирование на скаффолдах на основе фиброина шелка \pm динамическая культура + 10–20% сыворотка	Клетки размножились в 3 проекциях и синтезировали внеклеточный матрикс, по биохимическому составу и морфологии сходный с нативным [59]
Патологии шейки матки	Клетки-предшественники тканей шейки матки	<i>In vitro</i> Методом управляемой сборки «снизу вверх» формировалась строма шейки матки	Создана модель шейки матки, которая была схожа по составу внеклеточного матрикса, организации и уровню дифференцировки эпителия с нативным аналогом [60]
	Врожденные аномалии влагалища и клоакальные мальформации	Эпителиальные клетки влагалища и гладкомышечные клетки кролика	Спустя 1 мес обнаруживалась васкуляризованная ткань влагалища, гладкомышечные клетки которой обладали способностью к сокращению [61]

Таблица. Окончание

Показания	Клеточные линии	Способ применения	Результаты
Врожденные аномалии влагалища и клоакальные мальформации	МСКММ	Культивирование с эпителиальными клетками влагалища на матрице из подслизистой оболочки тонкой кишки с последующей имплантацией во влагалище крысы	Отмечалась инфильтрация внеклеточного матрикса и экспрессия эпителиальных маркеров, свидетельствующих о том, что МСКММ могут приобрести фенотип эпителиальных клеток влагалища при сокультивировании с последними [62]
Вагинальный пролапс	Мышечные мышечные стволовые клетки	Имплантация в крысиное влагалище скаффолдов на основе подслизистой оболочки тонкой кишки свиньи, нагруженных клетками, с последующей иммуносупрессией	Трансплантаты стимулировали репаративные процессы и предотвращали фиброз. Двойная флуоресценция подтвердила дифференцировку мышечных стволовых клеток в клетки гладких мышц [64]
	Фибробласты слизистой оболочки полости рта	Культивирование <i>in vitro</i> на различных материалах: AlloDerm (аллогенный бесклеточный дермальный матрикс), трупная кожа, свиная кожа, полипропилен, ткань кардиального отдела желудка овец, свиная кишечная подслизистая оболочка (SIS) и молочная кислота (PLA)	PLA (молочная кислота) и SIS (подслизистая оболочка свиной кишки) проявили свойства, наиболее подходящие для использования в тканевой инженерии: высокую способность к адгезии и пролиферации. Предел прочности при растяжении и модуль Юнга равны $0,53 \pm 0,16$ и $4,5 \pm 2,9$ МПа соответственно, что наиболее близко к показателям естественной ткани [65]
Проплапс тазовых органов	МСКММ и эндометриальные клетки, обладающие регенеративным потенциалом	Изучение свойств клеток эндометриальных МСК и эндометриальных регенеративных клеток <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	Клетки проявили пролиферативный потенциал, иммуномодулирующие, нейротропные, прогипоухолевые и ангиогенные свойства, что позволяет рассматривать их как альтернативу МСК в клеточной терапии [66]
	МСК эндометрия человека, обогащенные W5C5	Подкожная трансплантация крысам скаффолдов на желатиново-полиамидной основе, нагруженных клетками	Уменьшение воспалительной инфильтрации, неоваскуляризация, усиленная регенерация тканей тазового дна спустя 1 нед после трансплантации наряду с большой растяжимостью сетки говорят о перспективности ее применения [67]
	МСКЖТ	Имплантация в пупырно-маточное углубление крыс скаффолдов на основе фибройна шелка	Исследование показало, что данная сетка обладает большой прочностью и высокой продольной упругостью [68]
	МСКПК	Имплантация МСКПК на мягкой пропиленовой сетке в заднюю стенку влагалища	Наблюдались снижение воспалительной инфильтрации, неоваскуляризация, усиление регенерации тканей [69]

Примечание. МСКММ — мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, МСК — мезенхимальные стволовые клетки, МСКПК — мезенхимальные стволовые клетки пуповинной крови, ЭМСК — эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки, ЭКАЖ — эпителиальные клетки амниотической жидкости человека, МСКП — мезенхимальные стволовые клетки плацента, СКЖТ — стволовые клетки жировой ткани, ЭСК — эмбриональные стволовые клетки, МСКЖТ — мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

и пролапсе тазовых органов активно применялась трансплантация клеток на скаффолдах. Первое клиническое испытание по трансплантации скаффолдов, заселенных аутологичными эпителиальными стволовыми клетками влагалища и миоцитами, пациенткам с вагинальной аплазией продемонстрировало отличный результат: после восьмилетнего наблюдения отмечалось восстановление функции влагалища [63].

Результативность доклинических испытаний свидетельствует о необходимости планирования новых клинических исследований, а эффективность в рамках клинических исследований — о целесообразности их внедрения в клиническую практику.

Заключение

Данные литературы, посвященные применению современных клеточных технологий в гинекологии, безусловно, свидетельствуют о перспективности данного направления в регенеративной медицине. Представленные доклинические исследования, а также полученные в ходе их обнадеживающие результаты должны являться основанием и стимулом для проведения клинических исследова-

ний и применения клеточных технологий в клинической практике.

Внедрение клеточных технологий представляет собой сложный, многоступенчатый процесс, занимающий большое количество времени. Однако нельзя исключить, что в недалеком будущем использование клеточных технологий позволит изменить наше представление о принципах лечения многих гинекологических заболеваний.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Проект повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров «5-100» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Atala A. Advances in tissue and organ replacement. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2008;3(1):21–31. doi: 10.2174/157488808783489435.
- Berthiaume F, Maguire T, Yarmush M. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 2011;2(1):403–430. doi: 10.1146/annurev-chembioeng-061010-114257.
- Zhu B, Murthy S. Stem cell separation technologies. *Curr Opin Chem Eng.* 2013;2(1):3–7. doi: 10.1016/j.coche.2012.11.002.
- Akter F. Tissue engineering made easy. Half Price Books; 2019. Available from: <https://www.hpb.com/products/tissue-engineering-made-easy-9780128053614>.
- Tagler D, Tu T, Smith R, et al. Embryonic fibroblasts enable the culture of primary ovarian follicles within alginate hydrogels. *Tissue Eng Part A.* 2012;18(11–12):1229–1238. doi: 10.1089/ten.tea.2011.0418.
- Laronda M, Jakus A, Whelan K, et al. Initiation of puberty in mice following decellularized ovary transplant. *Biomaterials.* 2015;50:20–29. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.01.051.
- Pangas S, Saudye H, Shea L, Woodruff T. Novel approach for the three-dimensional culture of granulosa cell-oocyte complexes. *Tissue Eng.* 2003;9(5):1013–1021. doi: 10.1089/107632703322495655.
- Krotz S, Robins J, Ferruccio T, et al. In vitro maturation of oocytes via the pre-fabricated self-assembled artificial human ovary. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(12):743–750. doi: 10.1007/s10815-010-9468-6.
- Huet C, Pisselet C, Mandon-Pépin B, et al. Extracellular matrix regulates ovine granulosa cell survival, proliferation and steroidogenesis: relationships between cell shape and function. *J Endocrinol.* 2001;169(2):347–360. doi: 10.1677/joe.0.1690347.
- Kreeger P, Woodruff T, Shea L. Murine granulosa cell morphology and function are regulated by a synthetic Arg-Gly-Asp matrix. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;205(1–2):1–10. doi: 10.1016/s0303-7207(03)00209-0.
- Kreeger P, Deck J, Woodruff T, Shea L. The in vitro regulation of ovarian follicle development using alginate-extracellular matrix gels. *Biomaterials.* 2006;27(5):714–723. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.06.016.
- Ghadami M, El-Demerdash E, Zhang D, et al. Bone marrow transplantation restores follicular maturation and steroid hormones production in a mouse model for primary ovarian failure. *PLoS One.* 2012;7(3):e32462. doi: 10.1371/journal.pone.0032462.
- Mohamed S, Shalaby S, Abdelaziz M, et al. Human mesenchymal stem cells partially reverse infertility in chemotherapy-induced ovarian failure. *Reprod Sci.* 2018;25(1):51–63. doi: 10.1177/1933719117699705.
- Santiquet N, Vallières L, Pothier F, et al. Transplanted bone marrow cells do not provide new oocytes but rescue fertility in female mice following treatment with chemotherapeutic agents. *Cell Reprogram.* 2012;14(2):123–129. doi: 10.1089/cell.2011.0066.
- Abd-Allah S, Shalaby S, Pasha H, et al. Mechanistic action of mesenchymal stem cell injection in the treatment of chemically induced ovarian failure in rabbits. *Cytotherapy.* 2013;15(1):64–75. doi: 10.1016/j.jcyt.2012.08.001.
- Herraiz S, Buigues A, Díaz-García C, et al. Fertility rescue and ovarian follicle growth promotion by bone marrow stem cell infusion. *Fertil Steril.* 2018;109(5):908–918.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.004.
- Lee H, Selesniemi K, Niikura Y, et al. Bone marrow transplantation generates immature oocytes and rescues long-term fertility in a preclinical mouse model of chemotherapy-induced premature ovarian failure. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3198–3204. doi: 10.1200/jco.2006.10.3028.
- Khanmohammadi N, Sameni H, Mohammadi M, et al. Effect of transplantation of bone marrow stromal cell-conditioned medium on ovarian function, morphology and cell death in cyclophosphamide-treated rats. *Cell J.* 2018;20(1):10–18. doi: 10.22074/cellj.2018.4919.
- Liu T, Huang Y, Zhang J, et al. Transplantation of human menstrual blood stem cells to treat premature ovarian failure in mouse model. *Stem Cells Dev.* 2014;23(13):1548–1557. doi: 10.1089/scd.2013.0371.
- Lai D, Wang F, Yao X, et al. Human endometrial mesenchymal stem cells restore ovarian function through improving the renewal of germline stem cells in a mouse model of premature ovarian failure. *J Transl Med.* 2015;13(1):155. doi: 10.1186/s12967-015-0516-y.
- Zhu S, Hu H, Xu H, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation restores damaged ovaries. *J Cell Mol Med.* 2015;19(9):2108–2117. doi: 10.1111/jcmm.12571.

22. Li J, Mao Q, He J, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve the reserve function of perimenopausal ovary via a paracrine mechanism. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):55. doi: 10.1186/s13287-017-0514-5.
23. Zhang Q, Xu M, Yao X, et al. Human amniotic epithelial cells inhibit granulosa cell apoptosis induced by chemotherapy and restore the fertility. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6(1):152. doi: 10.1186/s13287-015-0148-4.
24. Zhang Q, Bu S, Sun J, et al. Paracrine effects of human amniotic epithelial cells protect against chemotherapy-induced ovarian damage. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):270. doi: 10.1186/s13287-017-0721-0.
25. Yin N, Zhao W, Luo Q, et al. Restoring ovarian function with human placenta-derived mesenchymal stem cells in autoimmune-induced premature ovarian failure mice mediated by treg cells and associated cytokines. *Reprod Sci.* 2017;25(7):1073–1082. doi: 10.1177/1933719117732156.
26. Liu T, Li Q, Wang S, et al. Transplantation of ovarian granulosa-like cells derived from human induced pluripotent stem cells for the treatment of murine premature ovarian failure. *Mol Med Rep.* 2016;13(6):5053–5058. doi: 10.3892/mmr.2016.5191.
27. Sun M, Wang S, Li Y, et al. Adipose-derived stem cells improved mouse ovary function after chemotherapy-induced ovary failure. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4(4):80. doi: 10.1186/scrt231.
28. Pregnancy after stem cell transplantation in premature ovarian failure (POF). *ClinicalTrials.gov*; 2014. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02151890>.
29. Volkova N, Yukhta M, Goltsev A. Mesenchymal stem cells in restoration of fertility at experimental pelvic inflammatory disease. *Stem Cells Int.* 2017;2017:2014132. doi: 10.1155/2017/2014132.
30. Manavella D, Cacciottola L, Desmet C, et al. Adipose tissue-derived stem cells in a fibrin implant enhance neovascularization in a peritoneal grafting site: a potential way to improve ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod.* 2018;33(2):270–279. doi: 10.1093/humrep/dex374.
31. Smith R, Shikanov A, Kniazeva E, et al. Fibrin-mediated delivery of an ovarian follicle pool in a mouse model of infertility. *Tissue Engineering Part A.* 2014;20(21–22):3021–3030. doi: 10.1089/ten.tea.2013.0675.
32. Shikanov A, Smith R, Xu M, et al. Hydrogel network design using multifunctional macromers to coordinate tissue maturation in ovarian follicle culture. *Biomaterials.* 2011;32(10):2524–2531. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.12.027.
33. Lin N, Li X, Song T, et al. The effect of collagen-binding vascular endothelial growth factor on the remodeling of scarred rat uterus following full-thickness injury. *Biomaterials.* 2012;33(6):1801–1807. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.11.038.
34. Li X, Sun H, Lin N, et al. Regeneration of uterine horns in rats by collagen scaffolds loaded with collagen-binding human basic fibroblast growth factor. *Biomaterials.* 2011;32(32):8172–8181. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.07.050.
35. Young R, Goloman G. Allo- and xeno-reassembly of human and rat myometrium from cells and scaffolds. *Tissue Eng Part A.* 2013;19(19–20):2112–2119. doi: 10.1089/ten.tea.2012.0549.
36. Lü S, Wang H, Liu H, et al. Reconstruction of engineered uterine tissues containing smooth muscle layer in collagen/matrigel scaffold in vitro. *Tissue Eng Part A.* 2009;15(7):1611–1618. doi: 10.1089/ten.tea.2008.0187.
37. Campo H, Baptista P, López-Pérez N, et al. De- and recellularization of the pig uterus: a bioengineering pilot study. *Biol Reprod.* 2017;96(1):34–45. doi: 10.1095/biolre/bio143396.
38. Song T, Zhao X, Sun H, et al. Regeneration of uterine horns in rats using collagen scaffolds loaded with human embryonic stem cell-derived endometrium-like cells. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(1–2):353–361. doi: 10.1089/ten.tea.2014.0052.
39. Fan D, Wu S, Ye S, et al. Umbilical cord mesenchyme stem cell local intramuscular injection for treatment of uterine niche. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(44):e8480. doi: 10.1097/md.0000000000008480.
40. Cervelló I, Gil-Sanchis C, Santamaría X, et al. Human CD133+ bone marrow-derived stem cells promote endometrial proliferation in a murine model of Asherman syndrome. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1552–1560.e1–3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.032.
41. Wang J, Ju B, Pan C, et al. Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of intrauterine adhesions in rats. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(4):1553–1560. doi: 10.1159/000447857.
42. Alawadhi F, Du H, Cakmak H, Taylor H. 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.
43. Kilic S, Yuksel B, Pinarli F, et al. Effect of stem cell application on Asherman syndrome, an experimental rat model. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(8):975–982. doi: 10.1007/s10815-014-0268-2.
44. Santamaria X, Cabanillas S, Cervelló I, et al. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Hum Reprod.* 2016;31(5):1087–1096. doi: 10.1093/humrep/dew042.
45. Xu L, Ding L, Wang L, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on scaffolds facilitate collagen degradation via upregulation of MMP-9 in rat uterine scars. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):84. doi: 10.1186/s13287-017-0535-0.
46. Zhang L, Li Y, Guan C, et al. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on injured rat endometrium during its chronic phase. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):36. doi: 10.1186/s13287-018-0777-5.
47. Gan L, Duan H, Xu Q, et al. Human amniotic mesenchymal stromal cell transplantation improves endometrial regeneration in rodent models of intrauterine adhesions. *Cytotherapy.* 2017;19(5):603–616. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.02.003.
48. Panchal S, Patel H, Nagori C. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4(1):43–48. doi: 10.4103/0974-1208.82360.
49. Yang H, Wu S, Feng R, et al. Vitamin C plus hydrogel facilitates bone marrow stromal cell-mediated endometrium regeneration in rats. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):267. doi: 10.1186/s13287-017-0718-8.
50. Ding L, Li X, Sun H, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on collagen scaffolds for the functional regeneration of injured rat uterus. *Biomaterials.* 2014;35(18):4888–4900. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.02.046.
51. Shi Q, Gao J, Jiang Y, et al. Differentiation of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells into endometrial cells. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):246. doi: 10.1186/s13287-017-0700-5.
52. Fayazi M, Salehnia M, Ziaei S. In-vitro construction of endometrial-like epithelium using CD146 + mesenchymal cells derived from human endometrium. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(3):241–252. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.05.020.
53. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Uterine infusion with bone marrow mesenchymal stem cells improves endometrium thickness in a rat model of thin endometrium. *Reprod Sci.* 2014;22(2):181–188. doi: 10.1177/1933719114537715.
54. Jing Z, Qiong Z, Yonggang W, Yanping L. Rat bone marrow mesenchymal stem cells improve regeneration of thin endometrium in rat. *Fertil Steril.* 2014;101(2):587–594.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.053.
55. Wang H, Lü S, Lin Q, et al. Reconstruction of endometrium in vitro via rabbit uterine endometrial cells expanded by sex steroid. *Fertil Steril.* 2010;93(7):2385–2395. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.091.
56. Takagi S, Shimizu T, Kuramoto G, et al. Reconstruction of functional endometrium-like tissue in vitro and in vivo using cell sheet

- engineering. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;446(1):335–340. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.02.107.
57. Miyazaki K, Maruyama T. Partial regeneration and reconstruction of the rat uterus through recellularization of a decellularized uterine matrix. *Biomaterials.* 2014;35(31):8791–8800. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.06.052.
58. Kuramoto G, Shimizu T, Takagi S, et al. Endometrial regeneration using cell sheet transplantation techniques in rats facilitates successful fertilization and pregnancy. *Fertil Steril.* 2018;110(1):172–181.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.007.
59. House M, Sanchez C, Rice W, et al. Cervical tissue engineering using silk scaffolds and human cervical cells. *Tissue Eng Part A.* 2010;16(6):2101–2112. doi: 10.1089/ten.tea.2009.0457.
60. De Gregorio V, Imparato G, Urciuolo F, et al. An engineered cell-instructive stroma for the fabrication of a novel full thickness human cervix equivalent in vitro. *Adv Healthc Mater.* 2017;6(11):1601199. doi: 10.1002/adhm.201601199.
61. De Filippo R, Yoo J, Atala A. Engineering of vaginal tissue in vivo. *Tissue Eng.* 2003;9(2):301–306. doi: 10.1089/107632703764664765.
62. Li Y, Liu F, Zhang Z, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells could acquire the phenotypes of epithelial cells and accelerate vaginal reconstruction combined with small intestinal submucosa. *Cell Biol Int.* 2015;39(11):1225–1233. doi: 10.1002/cbin.10495.
63. Raya-Rivera A, Esquiliano D, Fierro-Pastrana R, et al. Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study. *Lancet.* 2014;384(9940):329–336. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60542-0.
64. Ho M, Heydarkhan S, Vernet D, et al. Stimulating vaginal repair in rats through skeletal muscle-derived stem cells seeded on small intestinal submucosal scaffolds. *Obstetrics Gynecology.* 2009;114(2, Part 1):300–309. doi: 10.1097/aog.0b013e3181af6abd.
65. Mangera A, Bullock A, Roman S, et al. Comparison of candidate scaffolds for tissue engineering for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse repair. *BJU Int.* 2013;112(5):674–685. doi: 10.1111/bju.12186.
66. Ulrich D, Muralitharan R, Gargett C. Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(10):1387–1400. doi: 10.1517/14712598.2013.826187.
67. Ulrich D, Edwards S, Su K, et al. Human endometrial mesenchymal stem cells modulate the tissue response and mechanical behavior of polyamide mesh implants for pelvic organ prolapse repair. *Tissue Eng Part A.* 2014;20(3-4):785–798. doi: 10.1089/ten.tea.2013.0170.
68. Li Q, Wang J, Liu H, Xie B, Wei L. Tissue-engineered mesh for pelvic floor reconstruction fabricated from silk fibroin scaffold with adipose-derived mesenchymal stem cells. *Cell Tissue Res.* 2013;354(2):471–480. doi: 10.1007/s00441-013-1719-2.
69. Ding J, Han Q, Deng M, et al. Induction of human umbilical cord mesenchymal stem cells into tissue-forming cells in a murine model: implications for pelvic floor reconstruction. *Cell Tissue Res.* 2018;372(3):535–547. doi: 10.1007/s00441-017-2781-y.
70. Ищенко А.И., Сулина Я.Ю., Люндуп А.В., и др. Создание тканеинженерной конструкции с применением мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для хирургического лечения пролапса гениталий // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2017. — Т.17. — №1. — С. 21–26. [Ishchenko AI, Sulina YY, Lyundup AV, et al. Creation of a tissue-engineered construction using bone marrow mesenchymal stem cells for surgical treatment of genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(1):21–26. (In Russ).] doi: 10.17116/rosakush201717121-26.
71. Сулина Я.Ю., Ищенко А.И., Люндуп А.В., и др. Применение современных биотехнологий в хирургическом лечении пролапса тазовых органов // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2016. — Т.16. — №2. — С. 46–52. [Sulina YY, Ishchenko AI, Lyundup AV, et al. Use of current biotechnologies in the surgical treatment of pelvic prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016;16(2):46–52. (In Russ).] doi: 10.17116/rosakush201616246-52.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Люндуп Алексей Валерьевич**, к.м.н. [*Aleksey V. Lyundup*, MD, PhD]; **адрес:** 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: Trubetskaya str. 8, bld. 2, 119992, Moscow, Russia], **тел.:** +7 (495) 609-14-00 (доб. 3051), **e-mail:** lyundup@gmail.com, **SPIN-код:** 4954-3004, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0102-5491>

Денисова Юлия Вадимовна [*Julia V. Denisova*]; **e-mail:** yuliya.sheveleva.97@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1753-0537>

Мандра Екатерина Владимировна [*Ekaterina V. Mandra*]; **e-mail:** emandra97@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>

Сулина Яна Юрьевна, к.м.н. [*Yana Y. Sulina*, MD, PhD]; **e-mail:** ya.suli.na@gmail.com, **SPIN-код:** 7529-5005, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7702-2687>

Александров Леонид Семенович, д.м.н., профессор [*Leonid S. Aleksandrov*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** leonid.aleks@bk.ru, **SPIN-код:** 2738-9662, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2512-5785>

Ищенко Антон Анатольевич, к.м.н. [*Anton A. Ischenko*, MD, PhD]; **e-mail:** ra2001_2001@mail.ru, **SPIN-код:** 2306-4571, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4476-4972>

Ищенко Анатолий Иванович, д.м.н., профессор [*Anatoliy I. Ischenko*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** liubella.2011@mail.ru, **SPIN-код:** 3294-3251, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3338-1113>

Береговых Валерий Васильевич, д.тех.н., профессор, академик РАН [*Valery V. Beregovykh*, PhD, Professor]; **e-mail:** beregovykh@ramn.ru, **SPIN-код:** 5940-7554, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0210-4570>