

Представление о применении тканевой инженерии в гинекологии (обзор)

Я.Ю.Сулина^{✉1}, А.И.Ищенко¹, А.В.Людуп², Л.С.Александров¹, А.А.Ищенко¹

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ЦКП Регенеративная медицина. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Обзор посвящен развитию этапов применения клеточно-инженерных технологий в гинекологии, онко-, урогинекологии. Описаны основные принципы, возможности, преимущества и недостатки разработок по лечению тазового пролапса, синдрома недержания мочи и при частичном органозамещении с применением клеточных структур. Приведены результаты работ, опубликованные за последние 15 лет. В этом обзоре отражены значимость достижений тканевой инженерии для проведения регенерации сложных тканей и органов, а также важность данных инновационных разработок для клиники.

Ключевые слова: тканевая инженерия, хирургическое лечение тазового пролапса, синдром недержания мочи, органозамещение, мезенхимальные стволовые клетки, клеточно-инженерная конструкция, сетчатый имплантат, биосовместимые матрицы, тазовый пролапс.

[✉]ya.suli.na@gmail.com

Для цитирования: Сулина Я.Ю., Ищенко А.И., Людуп А.В. и др. Представление о применении тканевой инженерии в гинекологии (обзор). Гинекология. 2016; 18 (2): 96–102.

Presentation of the application of tissue engineering in gynecology (review)

Y.Y.Sulina^{✉1}, A.I.Ishchenko¹, A.V.Lyundup², L.S.Alexandrov¹, A.A.Ischenko¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²Regenerative Medicine. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The review deals with the development stages of the application of cell engineering technologies in Gynecology, Gynaecologic Oncology, Urogynecology. The basic principles, opportunities, advantages and disadvantages of development for the treatment of pelvic prolapse, urinary incontinence syndrome and partial organo with cell structures. The results of works published in the last 15 years. This review reflects the significance of the achievements of tissue-engineering technology for the regeneration of complex tissues and organs, as well as the importance of these innovations for the clinic.

Key words: tissue engineering, surgical treatment of pelvic prolapse syndrome, urinary incontinence, organoammonium, mesenchymal stem cells, cell engineering construction mesh implant biocompatible matrix, pelvic prolapse.

[✉]ya.suli.na@gmail.com

For citation: Sulina Y.Y., Ishchenko A.I., Lyundup A.V. et al. Presentation of the application of tissue engineering in gynecology (review). Gynecology. 2016; 18 (2): 96–102.

В настоящее время регенеративная медицина является одной из наиболее молодых и перспективных отраслей, базирующейся на принципах молекулярной биологии и генной инженерии [1]. Используемый в ней междисциплинарный подход направлен в первую очередь на создание новых биокompatционных материалов для восстановления утраченных функций отдельных тканей или органов в целом (L.Spector, 1999) [2].

Фундаментом для ее развития послужили теоретические и практические разработки по созданию «искусственных» органов и тканей и работы по трансплантации клеток и биологически активных компонентов на носителях для восстановления повреждений в разных тканях организма (R.Langer, J.Vacanti, 1993) [3].

Цель таких технологий заключается в том, чтобы использовать собственные клетки пациента или иммунотолерантный «универсальный» источник клеток для выращивания тканей или органов с целью замены *in vitro* (тканевая инженерия или *инжиниринг тканей*) с последующей трансплантацией пациенту. В других вариантах клетки, полученные посредством инжиниринга тканей, могут быть имплантированы в организм больного, где они будут стимулировать регенерацию поврежденных тканей и органов.

Одним из родоначальников применения клеточных технологий в медицине является русский гистолог А.А.Максимов, который в 1908 г. сформулировал концепцию существования стволовых клеток в кроветворной ткани (стволовых кроветворных клеток). В середине 1970-х годов А.Я.Фриденштейн и соавт. описали стволовую мезенхимальную клетку в строме костного мозга. Успешные исследования стволовых клеток, проводимые до начала 1990-х годов в ряде институтов РАН и РАМН, позволяли сохранять определенные приоритеты отечественной науки до середины 1990-х годов. Однако дальнейшие исследования стволовых клеток в нашей стране практически прекратились, за исключением работы отдельных научных групп [4].

Стволовые клетки – недифференцированные клетки, способные делиться, самообновляться и дифференцироваться в один тип специализированных клеток или более. В гинекологии используется клеточный материал, полученный путем направленного дифференцирования стволовых клеток костного мозга, пуповинной крови или жировой ткани [5].

Впервые R.Schofield (1978 г.) в своей работе предположил, что колонии стволовых клеток уже находятся в тканевых нишах и обладают уникальными способностями, которые можно использовать в терапевтическом направлении [6]. Различают два механизма действия стволовых клеток, использованных в терапии. Во-первых, клетки способны к дифференциации и интеграции в травмируемую область, а затем возможно замещение ими поврежденной ткани. Во-вторых, клетки способны к освобождению цитокинов, хемокинов и факторов роста, которые могут вступать в контакт с соседними клетками. Например, коллектив ученых (А.Л.Унаниян, И.С.Сидорова, Е.А.Коган) в 2013 г. рассмотрел возможность применения уникальных способностей стволовых клеток в лечении патологии шейки матки (ШМ) [7]. По их данным, развитие плоскоклеточного рака ШМ (РШМ) сопровождается возникновением клонов опухолевых клеток с признаками стволовости.

В работе T.Reya, S.Morrison (2001 г.) была предложена опухолево-стволовая теория онкогенеза, которая основывалась на выявлении небольшой субпопуляции клеток со свойствами стволовых среди популяций разных типов клеток, присутствующих в опухолях [8]. Подтверждение данной теории нашло применение в исследовании M.Al-Hajj, M.Becker, M.Wicha (2004 г.), которые изучили терапевтические последствия раковых стволовых клеток [9]. В дальнейшем велся поиск маркеров для своевременного обнаружения онкологических процессов, еще до их фенотипического проявления, в том числе и для РШМ.

РШМ занимает 2-е место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире и 1-е место среди причин женской смертности от рака в развивающихся странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (2000 г.), в мире ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев РШМ, каждый второй из которых заканчивается смертью пациентки в течение первого года после постановки диагноза. В экономически развитых странах отмечается тенденция к омоложению болезни – заболеваемость у женщин репродуктивного возраста за последние 10–15 лет увеличилась вдвое. В Российской Федерации в последние годы заболеваемость РШМ составляет 10,8 на 100 тыс. женского населения, а летальность – 5 на 100 тыс. женщин (В.Н.Прилепская, 2000) [10].

Важными факторами профилактики РШМ становятся своевременное выявление и адекватная терапия предраковых процессов ШМ. Дисплазия ШМ и РШМ (CIS) имеют ряд ключевых признаков, которые должны быть приняты во внимание для лучшего понимания природы заболевания (Ю.И.Подистов, 2003) [11].

На основании теории опухолевых стволовых клеток T.Ledwaba и соавт. (2004 г.) определили мишень для таргетной терапии предраковых процессов и РШМ, направленной на подавление активности генов, вовлеченных в развитие опухолевых стволовых клеток [12].

Е.А.Коган и соавт. (2012 г.) было экспериментально подтверждено влияние инфекции (вирус папилломы человека) на процесс ремоделирования ниши стволовых клеток эндометрия, приводящее к патологической репарации эпителия, развитию предрака ШМ и РШМ. Ключевую роль в этих процессах играют интеграция вируса с тканевыми стволовыми клетками эпителия, а также декомпенсация работы прогениторной мезенхимальной клетки. По утверждению авторов, развитие плоскоклеточного РШМ сопровождается возникновением клонов опухолевых клеток с признаками стволовости [13].

Возникновение стволовых клеток в процессе онтогенеза и совершение ими длительной миграции в организме, прежде чем займут окончательные ниши, были изучены и описаны коллективом ученых (М.А.Пальцев и соавт., 2006) [4]. Применением в гинекологии данных уникальных способностей стволовых клеток заинтересовался ряд ученых. Согласно данным Г.Т.Сухих и соавт. (2002 г.), поддержание и выживание, а также свойства стволовых клеток регулируются сигналами, поступающими из их локального микроокружения, так называемой ниши стволовых клеток [14]. Суть терапии стволовыми клетками заключается в снижении риска иммунного ответа на внедрение аутологичного имплантата (A.Loewendorf, M.Csete, 2013) [15].

Одним из наиболее перспективных направлений применения клеточных технологий в гинекологии является создание тканевых конструкций, предназначенных для коррекции пороков развития урогенитального тракта. Данные разработки базировались на исследованиях (M.Casser-Bette, 1990; H.Vandenburgh, 1991; S.Haynesworth, 1992; J.Buckwalter, 1997; T.Eschenhagen, 1997; L.Freed, 1997), которые описали метод организации клеточной структуры при создании в пробирке трехмерных (3D) эквивалентов хряща, кости, скелетной и сердечной мышц. Эти четыре типа ткани были выбраны по результатам успешного проведения опытов по их получению, а также большого клинического значения данных структур и другими независимыми исследовательскими группами [16–21].

В 2006 г. A.Atala и соавт. сообщили первые клинические данные о возможности увеличения объема мочевого пузыря, полученного путем тканевого инжиниринга у 7 пациентов в возрасте 4–19 лет с нейропатией мочевого пузыря в течение 22–61 мес. Уротелиальные клетки мочевого пузыря, забранные путем биопсии, культивировались *in vitro* в течение 7–8 нед до момента посева их на матрицу с коллагеном или коллагеном, покрытым полигликолевой кислотой (polyglycolic acid – PGA). Авторы отметили, что у больших, получивших биопсию клеток, культивированных на коллагеновую подложку с покрытием PGA, возрастали уродинамические показатели [22].

Для восстановления структуры полых органов обычно используются два основных класса биоматериалов: бесклеточные матрицы, получаемые из донорских тканей (например, подслизистой мочевого пузыря – собственной пластинки – и подслизистой тонкого кишечника) [23–27], и синтетические полимеры (например, применение полигликолидной нити – PGA, самофиксирующихся полурассасывающихся сеток из полимолочной – PLA и полимолочно-ко-гликолевой кислот, а также армированных рассасывающихся сеток, содержащих алифатические полиэферы – PLGA).

Данные материалы были протестированы в отношении их биосовместимости с тканями хозяина [28, 29]. Бесклеточные матрицы тканей обладают желаемой биосовместимостью [30], которые содержат биометрические факторы, способствующие росту и развитию тканей, имеют последовательности доменов, участвующих в клеточной адгезии (например, RGD), которые отвечают за сохранность фенотипа и клеточной дифференцировки [31]. Данные матрицы, как известно, медленно деградируют после имплантации. В противоположность этому синтетические полимеры могут производиться в большом количестве и обладают контролируемой прочностью и скоростью деградации.

Врожденная непроходимость влагалища и ШМ у девочек является одной из актуальных проблем гинекологии у детей и подростков (А.Г.Курбанова, 1984; Е.А.Богданова и соавт., 1990; А.Б.Окулов, 1992; Л.В.Адамян и соавт., 1998) [32–35]. Под термином «врожденная непроходимость влагалища и ШМ» понимают группу аномалий и пороков развития женских половых органов, характеризующихся атрезией (поперечная перегородка) или аплазией (отсутствие части или всего влагалища), сопровождающихся нарушением дренажа менструальной крови и/или являющихся препятствием для нормальной половой жизни. Известно, что непроходимость влагалища и ШМ (атрезии и аплазии) является чаще всего следствием воздействия генетических, эндокринных, экзогенных факторов и связана с нарушением эмбриогенеза (Ю.В.Гульевич, 1963; О.В.Волкова, М.И.Пекарский, 1976) [36, 37]. Подобная патология может быть у девочек, развитых как по женскому, так и гетеросексуальному типу. При смешанном строении наружных гениталий нарушения половой дифференцировки проявляются вирилизацией наружных половых органов (полонеопределенным), что обусловлено врожденной дисфункцией коры надпочечников. В результате повышения уровня андрогенов в эмбриональном периоде маскулинизация сопровождается формированием урогенитального синуса и увеличением клитора (В.В.Николаев, 1998) [39].

Группа ученых из Бостона (R.De Filippo и соавт., 2003) исследовала возможность применения эпителиальных и гладкомышечных клеток влагалища для создания тканеинженерной конструкции. На биодеградантный полимерный матрикс, обработанный PGA, высевались эпителиальные и гладкомышечные клетки (плотность клеток в ячейках матрикса достигала 10×10^6 эпителиальных клеток/см³ и 20×10^6 гладкомышечных клеток/см³). Данную конструкцию имплантировали голым мышам под кожу, а далее оценивали иммуноцито- и гистохимические результаты через 1, 4 и 6 нед. Этим исследованием была доказана способность тканевых инженерных конструкций влагалища производить сокращения, аналогичные нативной ткани при электрической стимуляции, уже через 4 нед от момента имплантирования [40].

A.Raya-Rivera, D.Esquiliano (2014 г.) проанализировали послеоперационные результаты и осложнения у пациенток, средний возраст которых составил 16 лет (возрастной диапазон от 13 до 18 лет), перенесших вагинопластику с использованием аутологичных трехмерных тканеинженерных конструкций в период с июня 2005 по октябрь 2008 г. Все пациентки были выписаны на 7-е сутки после оперативного вмешательства, при этом отсутствовали интра- и послеоперационные осложнения. Срок послеоперационного наблюдения за девушками составил в среднем 81 мес (диапазон 62–102 мес). Через 6 мес после операции отмечалось небольшое сужение в области анастомоза между тканеинженерной конструкцией и дистальным от-

делом нативной ткани пациентки. Восстановление сужения производилось простой Z-пластикой. Других осложнений у данных больных не отмечалось. Результаты магнитно-резонансной томографии показали поддержание нормального диаметра влагалища у данной группы в течение 102 мес после оперативного лечения аплазии влагалища. При проведении биопсии образца ткани у каждой пациентки гистологически отмечалось наличие трехслойной структуры, состоящей из ткани влагалища с эпителиальной выстилкой просвета, окруженной подслизистой и мышечной оболочками. Иммуногистохимические исследования подтвердили фенотипическое соответствие новой ткани нормальной гладкой мускулатуре и эпителию. Таким образом, развитие тканевой инженерии в дальнейшем приведет к лечению врожденных аномалий влагалища, улучшению сексуальной и физиологической жизни данной группы женщин [41].

Интересные данные были представлены группой исследователей из Бостона (США). M.House и соавт. (2010 г.) провели тканеинженерное моделирование трехмерной конструкции ШМ. Забор клеток ШМ происходит у женщин пременопаузального периода, перенесших гистерэктомию по поводу доброкачественного заболевания ШМ. Клетки высеиваются на пористых матриксах из шелка с добавлением 10 или 20% сыворотки. Затем производится оценка морфологических, биохимических и механических свойств клеточной культуры в течение 8-недельного периода. Клетки шейки сформировали трехмерную структуру, синтезируя внеклеточный матрикс с биохимическим составом. По морфологическим характеристикам данная структура стала подобна нативной ткани. Таким образом, тканевая инженерия шейки представляет собой новую модельную систему для фундаментальных и прикладных исследований, связанных с ремоделированием ШМ [42].

По данным эпидемиологических исследований в гинекологии, пролапс гениталий является патологией, достигающей 34,1–56,3% среди женской популяции некоторых стран [43]. Основным методом лечения является хирургическое вмешательство. По данным исследователей, существует от 200 до 500 видов операций по устранению пролапса гениталий [44, 45]. Такое большое количество операций объясняется тем, что полученные результаты не всегда устраивают пациенток и врачей. Сохраняются определенная частота рецидивов и дисфункций мочевого пузыря, прямой кишки и сексуальной жизни, интра- и послеоперационные осложнения, побочные негативные эффекты. Так, частота рецидивов колеблется от 5 до 40%, а иногда достигает 50% [46]. В последнее время в хирургическом лечении тазового пролапса широкое распространение получили методики с использованием сетчатых протезов.

Развитию методик с применением сетчатых протезов, которые могли бы создать надежный каркас для органов малого таза, способствовали низкая эффективность хирургического лечения и высокая частота рецидивов пролапса гениталий. Явление дисплазии соединительной ткани послужило фактором объяснения применения синтетических имплантатов для замещения фасциальных структур тазового дна.

Высокая частота рецидивов в реконструктивной тазовой хирургии дала повод задуматься ученым над разработкой улучшения хирургического лечения путем создания тканеинженерных конструкций с целью снижения сроков реабилитации после хирургического вмешательства из-за улучшения биосовместимости и отсутствия возникновения воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде, требующем дополнительной медикаментозной поддержки.

Обычные имплантаты из инертных материалов могут устранить только физические и механические недостатки поврежденных тканей [47]. Целью тканевой инженерии является восстановление биологических (метаболических) функций, т.е. регенерация ткани, а не простое замещение ее синтетическим материалом.

Развитие клеточных технологий и вовлечение новых методов молекулярной биологии открывают возможности

для восстановления значительных дефектов тканей и органов с применением созданных *in vitro* искусственных тканей [48]. Создание тканеинженерного имплантата (графта) включает в себя несколько этапов:

- отбор и культивирование алло- или аутогенного клеточного материала;
- разработка специального носителя для клеток (матрицы) на основе биосовместимых материалов;
- нанесение клеточной культуры на матрицу и размножение клеток в биореакторе в специальных условиях культивирования;
- непосредственное внедрение графта в область пораженного органа или предварительное размещение в области, хорошо кровоснабжаемой, для улучшения процесса созревания и формирования микроциркуляции внутри графта (префабрикация). Данная конструкция должна способствовать поддержанию пролиферативной активности, определять форму и физико-механические свойства пораженного участка.

Наиболее важным элементом успеха клеточных технологий и тканевой инженерии является наличие необходимого количества функционально активных клеток, способных дифференцироваться, поддерживать соответствующий фенотип и выполнять конкретные биологические функции. Клетки в ходе дифференцировки должны продуцировать внеклеточный матрикс (в его основе белки, в частности, коллаген) соответствующей организации и структуры, выделять цитокины и другие сигнальные молекулы, а также взаимодействовать с соседними клетками или тканями. В связи с этим возникает первая задача тканевой инженерии – поиск и наличие стабильного и доступного источника функционально активных клеток.

Использование стволовых клеток или клеток-предшественников, культивированных *in vitro*, – требующий времени дорогой процесс, который должен проводиться в соответствии со строгими и повышающимися стандартами International Urogynecology Association.

Белорусскими хирургами (В.Г.Богдан, С.Г.Криворот, 2012) проведен анализ биосинтеза коллагена при разных вариантах пластики брюшной стенки с трансплантацией мезенхимальных стволовых клеток (МСК), полученных из жировой ткани в условиях моделированной послеоперационной грыжи у лабораторных животных [49]. В результате имплантация полипропиленовой хирургической сетки как изолированно, так и совместно с трансплантацией культуры МСК, полученных из жировой ткани, импрегнированной в желатиновый гель, при пластике брюшной стенки в области моделированного дефекта характеризовалась схожей динамикой изменения показателей экспрессии коллагена 1 и 3-го типа, но различной степенью их выраженности. Получены данные в подтверждение влияния трансплантации МСК на улучшение структурных характеристик формирующейся соединительной ткани с увеличением образования коллагена 1 и 3-го типа, что в дальнейшем влияет на лучшую вживляемость в ткани полипропиленовой сетки.

Первыми представили идею о клеточной терапии пролапса органов малого таза. M.No и соавт. (2009 г.), которым удалось простимулировать вагинальную репарацию у крыс. Они использовали стволовые клетки скелетных мышц мыши, культивированные *in vitro* и помещенные на поддержку, сделанную из бесклеточного подслизистого слоя тонкой кишки свиньи. Клетки скелетных мышц легко получить, и разные популяции мышечных стволовых клеток или клеток-предшественников с успехом использовались в лечении миофасциальной грыжи в эксперименте. Поперечно-полосатые мышцы не свойственны стенкам влагалища, но M.No и соавт. продемонстрировали, что стволовые клетки скелетных мышц после имплантирования во влагалище крыс дифференцировались в гладкомышечные клетки, что может внести большой вклад при использовании таких клеток в хирургии пролапса органов малого таза. До сих пор не ясно, было ли это результатом трансдифференцировки мультипотентной мышечной клетки или причиной послужила гетерогенность трансплантируемой популяции [50].

M.Boennelycke (2012 г.) удалось предоставить данные, которые свидетельствовали о том, что использование аутологичных мышечных клеток, фибробластов или МСК, культивированных на биосовместимые матрицы, может быть альтернативой для хирургической реконструкции нативной ткани при терапии тазового пролапса [51]. Как более экономически благоприятные и клинически применимые, M.Boennelycke и соавт. (2011 г.) использовали фрагменты свежих мышечных волокон, культивированных на синтетической биодеградантной подложке с содержанием метокси-полиэтилен-гликоля-полилактид-гликоликовой кислоты, и имплантировали их в брюшную полость мышей. Спустя 8 нед возникала новая поперечно-полосатая мышечная ткань и биосовместимый матрикс постепенно исчез [52]. Мышечные стволовые клетки (клетки-сателлиты), находящиеся в свежих изолированных мышечных волокнах, являлись катализаторами в процессе образования новой ткани [53].

Другая стратегия была предложена M.Hung, M.Wen и соавт. (2010 г.), которые использовали человеческие вагинальные фибробласты, культивированные *in vitro* и посаженные на синтетические биоразлагаемые матрицы из PLGA. Они были имплантированы подкожно в спину мышей, и авторы показали, что развился тканеинженерный аналог фасции [54]. M.Kapischke, K.Prinz, J.Tepel (2005 г.) и A.Mangera, A.Bullock, S.Macneil (2010 г.) использовали фибробласты при попытке улучшить биосовместимость имплантированных сеток. Человеческие фибробласты, культивированные *in vitro*, были взяты из влагалища, крайней плоти и щеки и посажены на разные полипропиленовые и биологические сетки с целью обеспечения биологического покрытия на границе между сеткой и тканью. Эффективность подсадки клеток на полипропиленовые сетки не сравнима с биологическими сетками, но исследования *in vivo* не проводились [55, 56]. T.Drewa и соавт. (2005 г.), с другой стороны, использовали 3Т3-мышинные фибробласты, культивированные *in vitro* и посаженные на синтетическую биоразлагаемую подложку из PGA, для успешного лечения дефектов стенок брюшной полости мышей [57]. Фибропластическая гладкомышечная ткань стенки влагалища и ее опорная ткань содержат много фибробластов, и идея применения аутологичных вагинальных клеток для лечения пролапса органов малого таза кажется очевидной, но многие попытки в итоге оказались неудачными из-за молекулярных и клеточных особенностей данной патологии.

Успехом увенчалась попытка создания клеточно-инженерной конструкции для хирургического лечения тазового пролапса с использованием полипропиленовой сетки и дермальных фибробластов, которые по своим свойствам схожи с МСК. А.И.Ищенко и соавт. (2015 г.) удалось получить монослой из жизнеспособных дермальных фибробластов, заполнивших ячейки полипропиленовой сетки уже на 30-е сутки эксперимента [58]. Данная клеточно-инженерная конструкция за счет усиления синтеза коллагена [59–62] и прорастания фиброзной тканью может способствовать более надежной имплантации сетки в окружающие ткани по сравнению с теми же хирургическими имплантатами, но без покрытия культурой дермальных фибробластов человека [63, 64].

МСК являются мультипотентными и могут дифференцироваться в разные виды ткани, например костную, хрящевую, жировую, ткани связок и сухожилий и гладкомышечную ткань. Процесс дифференцировки направляется микроокружением в месте имплантации. Таким образом, аутологичные мезенхимальные клетки и, в частности, легко доступные стволовые клетки жировой ткани могут идеально подходить для лечения пролапса органов малого таза. МСК легко отделить и культивировать из костного мозга или жировой ткани. Они широко используются в различных медицинских отраслях для восстановления и регенерации поврежденных тканей [65, 66]. В урогинекологии как стволовые клетки из костного мозга, так и жировой ткани были использованы для уретрального сфинктера в терапии стрессового недержания мочи у животных [67, 68]. X.Zou и соавт. (2010 г.) успешно лечили стрессовое недержание мочи у крыс, которым до

этого пересекали седалищный нерв, имплантируя субуретральную поддержку, состоящую из посаженных на нее стволовых клеток костного мозга и биоразлагаемого шелкового волокна [69].

C.Dolce и соавт. (2010 г.) показали, что стволовые клетки костного мозга хорошо растут на полигликолевых сетках и покрытие сеток клетками улучшает биосовместимость, снижая образование интраабдоминальных спаек у крыс [70]. S.Kunisaki и соавт. (2006 г.) считают, что мезенхимальные амниоциты, посаженные на композитную биологическую сетку, сделанную из бесклеточной человеческой дермы, подслизистой тонкой кишки и коллагена, были лучше фетальных миоцитов в реконструкции диафрагмальных грыж у новорожденных ягнят [71].

Интересные данные описала в своем исследовании группа австралийских хирургов (D.Ulrich, S.Edwards, K.Su, 2013), которая в качестве МСК использовала клетки человеческого эндометрия при хирургическом лечении тазового пролапса при помощи полиамидных сетчатых имплантатов. В месте имплантации сетки с МСК эндометрия при гистологическом исследовании на 7-е сутки отмечалась значительная неоваскуляризация ($p < 0,05$), а к 90-м суткам – снижение количества макрофагов и инфильтрации лейкоцитов ($p < 0,05$) [72].

Группе китайских исследователей (M.Hung, M.Wen, 2010) удалось продемонстрировать улучшение регенеративной способности тканей при хирургическом лечении тазового пролапса с применением МСК из жировой ткани на сетчатом имплантате с коллагеновым гелем по сравнению с тем же сетчатым имплантатом без клеточного покрытия. Через 4 нед отмечалась активная экспрессия коллагена 1-го типа и эластических волокон, а также произошли изменения в клеточной морфологии (модифицировалась конфигурация клеточного ядра) [73].

L.Shi и соавт. (2014 г.) описали в своем исследовании применение МСК, полученных из жировой ткани и культивированных на микросферы из фибрина шелка в 4 точки вокруг мочеиспускательного канала крысам с синдромом недержания мочи [74]. При этом проводилось пересечение пудендального нерва, что привело к снижению нервно-импульсного воздействия на мочевой пузырь. Спустя 4 нед наблюдения за экспериментом отмечалось восстановление нервного импульса и площади травмированного участка. Окончательные положительные результаты в регенерации сфинктера уретры зафиксированы спустя 8 и 12 нед после инъекции.

В 2013 г. были проведены исследования группой австралийских хирургов (D.Ulrich, L.Sharon) [75]. В экспериментах использовались полиамидные сетчатые имплантаты, которые покрывались слоем МСК (источник клеток – человеческий эндометрий). В результате проведенной работы было доказано, что полученная тканеинженерная конструкция имела наименьший процент отторжения по сравнению с полиамидными сетками из-за образования более прочной конструкции с прорастанием волокон фибрина.

В последние десятилетия при создании матриц графтов непрерывно растет интерес к биодеградируемым природным (биологическим) полимерам (альгинатам, коллагену, желатину, хитозанам, фиброинам шелка) и полиэфирам бактериального происхождения – полигидроксиалканатам, синтезируемым микроорганизмами. Уникальным материалом, сочетающим высокую прочность и эластичность, является шелк паутиной нити. Эти свойства наряду с хорошей биологической совместимостью делают шелк перспективным материалом для применения в тканевой инженерии. Однако получение природного паутинового шелка связано со значительными трудностями и обычно нерентабельно, а количество шелка недостаточно для широкого практического применения. Успехи в расшифровке генов паутиновых белков и создание их рекомбинантных аналогов позволили получить материалы, подобные природному шелку. О.Л.Пустоваловой и соавт. (2009 г.) в ФГУП «Государственный НИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов» ранее был получен белок 1F9 – аналог спидроина-1 паука *Nephila clavipes*, который может стать основой при создании матриц для тканевой инженерии [76].

Еще одним перспективным исследованием в использовании биodeградируемых имплантатов на основе регенерированного фиброина шелка является Bombyx mori (И.И.Агапов, М.М.Мойсенович, 2010; Q.Li, J.Wang, H.Liu и соавт., 2013) [77, 78]. Цель их исследования состояла в сравнении более быстрого образования монослоя из МСК, полученных из жировой ткани на полипропиленовых сетчатых имплантатах и изделиях из регенерированного фиброина шелка Bombyx mori. В итоге перспективной была признана конструкция на основе регенерированного фиброина шелка Bombyx mori из-за большей природной совместимости основы матрикса и высокой экспрессии коллагена 1 и 3-го типа, влияющей на прочность вживляемости в межфасциальные слои пациента.

N.Kim и соавт. в своей работе продемонстрировали использование в качестве графта жидкого фиброина шелка для улучшения регенерации костной ткани. Человеческие МСК костного мозга на 56-е сутки образовывали плотный двухъярусный слой новой ткани. Данная тканеинженерная конструкция способствовала росту колонии остеобластов за счет увеличения пролиферации с образованием внеклеточного матрикса [79].

В настоящее время исследуются свойства этих материалов, а также возможность их практического использования. К недостаткам природных биополимеров относят высокую стоимость их получения, сложность обработки, недостаточную механическую прочность [80].

На сегодняшний день достигнуты серьезные успехи в изучении клеточных технологий и тканевой инженерии. Изучены свойства стволовых клеток, способных дифференцироваться, поддерживать соответствующий фенотип и выполнять конкретные биологические функции. Создание современных тканеинженерных конструкций может стать одним из путей повышения качества хирургического лечения пролапса гениталий.

Литература/References

1. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Под ред. М.П.Пальцева. М.: Медицина, 2009; 2. / *Biologiia stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii. Pod red. M.P.Pal'tseva. T. 2. M.: Meditsina, 2009; 2. [in Russian]*
2. Spector L, Barnum H, Bernstein HJ, Swamy N. Quantum computing applications of genetic programming – *Advances in genetic programming*. MIT Press 1999; p. 135–60.
3. Langer R, Vacanti JP. *Tissue engineering Science* 1993; 260 (5110): 920–6.
4. Пальцев МА. Стволовые клетки и клеточные технологии: настоящее и будущее. Ремедиум. 2006; 8. / *Pal'tsev MA. Stvolovye kletki i kletochnye tekhnologii: nastoiashchee i budushchee. Remedium. 2006; 8. [in Russian]*
5. Репин В.С., Ржанинова А.А., Шаменков Д.А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. М.: Реметекс, 2002. / *Repin V.S., Rzhaniнова A.A., Shamenkov D.A. Embrional'nye stvolovye kletki: fundamental'naiia biologiia i meditsina. M.: Remeteks, 2002. [in Russian]*
6. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells* 1978; 4 (1–2): 7–25.
7. Унянян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. и др. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии М.: *Акушерство и гинекология*, 2013; 4. / *Unianian A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A. i dr. Aktivnyi i neaktivnyi adenomioz: voprosy patogeneza i patogeneticheskoi terapii. M.: Akusberstvo i ginekologiia, 2013; 4. [in Russian]*
8. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414 (6859): 105–11.
9. Al-Hajj M, Becker MW, Wicha M et al. Therapeutic implications of cancer stem cells. *Curr Opin Genet Dev* 2004; 14 (1): 43–7.
10. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы М.: МЕДпресс, 2000. / *Prilepskaia V.N. Zabolevaniia sbeiki matki, vlagalishcha i vul'vy M.: MEDpress, 2000. [in Russian]*
11. Подистов Ю.И. Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки. *Клиническая диагностика*. 2003; 5: 44–50. / *Podistov Iu.I. Rol' virusa papillomy v razvitiit predraka i raka sbeiki matki. Klin. lab. diagnostika. 2003; 5: 44–50. [in Russian]*
12. Ledwaba T, Dlamini Z, Naicker S, Bhoola K. Molecular genetics of human cervical cancer: role of papillomavirus and the apoptotic cascade. *Biol Chem* 2004; 385 (8): 671–82.
13. Коган Е.А., Фаизуллина Н.М., Демура С.А. и др. Ремоделирование ниши стволовых клеток эндометрикса при ВПЧ-ассоциированном предраке и микроинвазивном раке шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2012; 7: 55–9. / *Kogan E.A., Faizullina N.M., Demura S.A. i dr. Remodelirovanie nishi stvolovykh kletok endoserviksa pri VPCb-assotsirovannom predrake i mikroinvazivnom rake sbeiki matki. Akusberstvo i ginekologiia. 2012; 7: 55–9. [in Russian]*
14. Сухих Г.Т., Малайцев В.В., Богданова И.М., Дубровина И.В. Мезенхимальные стволовые клетки: Обзор. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002; 133 (2): 124–31. / *Sukhikh G.T., Malaitsev V.V., Bogdanova I.M., Dubrovina I.V. Mezenkhimal'nye stvolovye kletki: Obzor. Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2002; 133 (2): 124–31. [in Russian]*
15. Loewendorf A, Csete M. Concise review: immunologic lessons from solid organ transplantation for stem cell-based therapies. *Stem Cells Transl Med* 2013; 2 (2): 136–42. Doi: 10.5966/sctm.2012-0125.
16. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage, part I: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *J Bone Joint Surg* 1997; 79A: 600–11.
17. Casser-Bette M, Murray AB, Closs EI et al. Bone formation by osteoblast-like cells in a three-dimensional cell culture. *Calcif Tissue Int* 1990; 46: 46–56.
18. Haynesworth SE, Goshima J, Goldberg VM, Caplan AL. Characterization of cells with osteogenic potential from human marrow. *Bone* 1992; 13: 81–8.
19. Vandenburg HH, Swadison S, Karlisch P. Computer-aided mechanogenesis of skeletal muscle organs from single cells in vitro. *FASEB J* 1991; 5: 2860–7.
20. Eschenbagen T, Fink C, Remmers U et al. Three-dimensional reconstitution of embryonic cardiomyocytes in a collagen matrix: a new heart muscle model system. *FASEB J* 1997; 11: 683–94.
21. Freed LE, Vunjak-Novakovic G. Microgravity tissue engineering. *In Vitro Cell Dev Biol* 1997; 33: 381–5.
22. Atala A, Bauer SB, Soker S et al. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet* 2006; 367: 1241–6.
23. Kropp BP, Ludlow JK, Spicer D et al. *Urology* 1998; 52: 13842.
24. Chen F, Yoo JJ, Atala A. *Urology* 1999; 54: 407–10.
25. Yoo JJ, Meng J, Oberpenning F, Atala A. *Urology* 1998; 51: 221–5.
26. Kropp BP, Rippey MK, Badylak SF et al. *J Urol* 1996; 155: 2098–104.
27. Urita Y, Komuro H, Chen G et al. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 21–6.
28. Pariente JL, Kim BS, Atala A. *J Biomed Mater Res* 2001; 55: 33–9.
29. Pariente JL, Kim BS, Atala A. *J Urol* 2002; 167: 1867–71.
30. Eberli D, Susaeta R, Yoo JJ, Atala A. *Int J Impot Res* 2007; 19: 602–9.
31. Dauson RA, Goberdhan NJ, Freedlander E, MacNeil S. *Burns* 1996; 22: 93–100.
32. Курбанова А.Г. Результаты хирургического лечения различных пороков развития матки и влагалища. *Акушерство и гинекология*. 1984; 11: 52–5. / *Kurbanova A.G. Rezul'taty kbirurgicheskogo lecheniia razlichnykh porokov razvitiia matki i vlagalishcha. Akusberstvo i ginekologiia. 1984; 11: 52–5. [in Russian]*
33. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б., Глыбина Т.М. Ректосигмоидная вагинопластика у детей и подростков. *Акушерство и гинекология*. 1992; 1: 65–8. / *Okulov A.B., Negmadzhanov B.B., Glybina T.M. Rektosigmoidnaia vaginoplastika u detei i podrostkov. Akusberstvo i ginekologiia. 1992; 1: 65–8. [in Russian]*
34. Богданова Е.А., Алимбаева Г.Н., Мартыш Н.С. Клиника, диагностика и терапия удвоения матки и влагалища с частичной аплазией одного влагалища у подростков. *Акушерство и гинекология*. 1990; 9: 43–6. / *Bogdanova E.A., Alimbaeva G.N., Martysb N.S. Klinika, diagnostika i terapiia udvoeniia matki i vlagalishcha s chasticnoi aplaziei odnogo vlagalishcha u podrostkov. Akusberstvo i ginekologiia. 1990; 9: 43–6. [in Russian]*
35. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Хащукоева А.З. Пороки развития матки и влагалища. М.: Медицина, 1998. / *Adamian L.B., Kulakov V.I., Khasbukoeva A.Z. Poroki razvitiia matki i vlagalishcha. M.: Meditsina, 1998. [in Russian]*
36. Гулькевич Ю.В. Краткие сведения о развитии патологической анатомии в Русской и Советской Армии. Многоотомное руководство по патологической анатомии. М., 1963; 1: 106–11. / *Gul'kevich Iu.V. Kratkie svedeniia o razvitiit patologicheskoi anatomii v Ruskoj i Sovetskoj Armii. Mnogotomnoe rukovodstvo po patologicheskoi anatomii. M., 1963; 1: 106–11. [in Russian]*
37. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976. / *Vol'kova O.V., Pekarskii M.I. Embriogenez i vozrastnaia gistologiia vnutrennikh organov cheloveka. M.: Meditsina, 1976. [in Russian]*

38. Surgical treatment of high posttraumatic vaginal obliterations. In book of abstracts 13th congress of the European Association of gynecologists and obstetricians. Jerusalem, 1998; p. 78.
39. Urogenital sinus forms in girls with congenital adrenal hyperplasia. In book of abstracts 12th Congress of pediatric and Adolescent Gynecology. Helsinki, 1998; M534.
40. De Filippo RE, Yoo JJ, Atala A. Engineering of Vaginal Tissue in Vivo. *Tissue Engineering* 2003; 9 (2): 1–6.
41. Raya-Rivera AM, Esquiliano D, Fierro-Pastrana R et al. Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: a pilot cohort study. *Lancet* 2014.
42. House M, Sanchez CC, Rice WL et al. Cervical Tissue Engineering Using Silk Scaffolds and Human Cervical Cells. *Tissue Engineering Part A* 2010; 16 (6): 1–12.
43. Mauwajdeb SM, Al-Qutob RJ, Farag AM. Prevalence and risk factors of genital prolapse. A multicenter study. *Saudi Med J* 2003; 24 (2): 161–5.
44. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Хирургическое лечение опущения и выпадения влагалища и матки. *Оперативная Гинекология – хирургия*. М.: Медицина, 2000; с. 741–60. / Kulakov VI, Adamian LV, Mynbaev OA. *Khirurgicheskoe lechenie opushcheniia i vypadeniia vlagalishcha i matki. Operativnaia Ginekologiya – khirurgiya*. M.: Meditsina, 2000; s. 741–60. [in Russian]
45. Попов А.А. Хирургическое лечение осложненных и неосложненных форм проlapsа гениталий. *Материалы II Российского Форума «Мать и дитя»*. М., 2000; 271. / Popov AA. *Khirurgicheskoe lechenie oslozbnennykh i neoslozbnennykh form prolapsa genitalii. Materialy II Rossiiskogo Foruma «Mat' i ditiia»*. M., 2000; 271. [in Russian]
46. Манухин И.Б., Даянов Ф.В., Колесов А.А. и др. Отдельные результаты эндоскопических операций при проlapsе гениталий. *Эндоскопия в гинекологии*. М.: 2000; с. 508–9. / Manukhin IB, Daianov F.V., Kolesov AA. i dr. *Otdel'nye rezul'taty endoskopicheskikh operatsii pri prolapse genitalii. Endoskopiia v ginekologii*. M.: 2000; s. 508–9. [in Russian]
47. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Под ред. В.Э.Гюнтера. Томск: МИЦ, 2010; с. 6–220. / Meditsinskie materialy i implantaty s pamiat'iu formy. Pod red. V.E.Giuntera. Tomsk: MITS, 2010; s. 6–220. [in Russian]
48. Волова Т.Г., Шишацкая Е.И., Миронов П.В. *Материалы для медицины, клеточной и тканевой инженерии. Электронное учебное пособие*. Красноярск: ИПК СФУ, 2009. / Volova T.G., Shishatskaia EI, Mironov P.V. *Materialy dlia meditsiny, kletochnoi i tkanevoi inzhenerii. Elektronnoe uchebnoe posobie*. Krasnoiar'sk: IPK SFU, 2009. [in Russian]
49. Богдан В.Г., Криворот С.Г., Владимирская Т.Э. и др. Влияние мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани на синтез коллагена при различных способах пластики моделированной послеоперационной грыжи. *Минск: Экспериментальная хирургия*, 2012; с. 21–8. / Bogdan V.G., Krivorot S.G., Vladimirskaia TE. i dr. *Vliianie mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok iz zhirovoi tkani na sintez kollagena pri razlichnykh sposobakh plastiki modelirovannoi posleoperatsionnoi gryzbi*. Minsk: Eksperimental'naia khirurgiya, 2012; s. 21–8. [in Russian]
50. Ho MH, Heydarkhan S, Vernet D et al. Stimulating vaginal repair in rats through skeletal muscle-derived stem cells seeded on small intestinal submucosal scaffolds. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 300–9.
51. Boenmelycke M, Gras S, Lose G. Tissue engineering as a potential alternative or adjunct to surgical reconstruction in treating pelvic organ prolapsed. *Int Urogynecol J Includ Pelvic Floor Dysfunct* 2012; 23 (8): 1–7.
52. Boenmelycke M, Christensen L, Nielsen LF et al. Fresh muscle fiber fragments on a scaffold in rats—a new concept in urogynecology? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (235): 10–4.
53. Репин В.С., Рзганинова А.А., Шаменков Д.А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. М.: Реметекс, 2002; с. 184. / Repin VS, Rzbaniнова AA, Shamenkov DA. *Embriional'nye stvolovyye kletki: fundamental'naia biologiya i meditsina*. M.: Remeteks, 2002; s. 184. [in Russian]
54. Hung MJ, Wen MC, Hung CN et al. Tissue-engineered fascia from vaginal fibroblasts for patients needing reconstructive pelvic surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2010; 21: 1085–93.
55. Kapischke M, Prinz K, Töpel J et al. Precoating of alloplastic materials with living human fibroblasts – a feasibility study. *Surg Endosc* 2005; 19: 791–7.
56. Mangera A, Bullock AJ, Macneil S, Chapple C. Developing an autologous tissue engineered prosthesis for use in stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse (ICS-IUGA 2010 Abstracts). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2010; 21: S325–S326.
57. Drewa T, Galazka P, Prokurat A et al. Abdominal wall repair using a biodegradable scaffold seeded with cells. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 317–21.
58. Ииченко А.И., Люндун А.В., Александров Л.С., Сулина Я.Ю. Опыт создания клеточно-инженерной конструкции для хирургического лечения тазового проlapsа (предварительное сообщение). *Вестн. рос. ассоциации акушеров-гинекологов*. 2015; 3 (15): 52–5. / Ishchenko AI, Lyundun AV, Aleksandrov LS, Sulina IaYu. *Opyt sozdaniia kletochno-inzbenernoj konstruksii dlia khirurgicheskogo lecheniia tazovogo prolapsa (predvaritel'noe soobshchenie)*. *Vestn. ros. assotsiatsii akusherov-ginekologov*. 2015; 3 (15): 52–5. [in Russian]
59. Li H, Fu X. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in cutaneous wound repair and regeneration. *Cell Tissue Res* 2012; 348: 371.
60. Shi LB, Cai HX, Chen LK et al. Tissue engineered bulking agent with adipose-derived stem cells and silk fibroin microspheres for the treatment of intrinsic urethral sphincter deficiency. *Biomaterials* 2014; 35: 1519–30.
61. Kleinert S, Horton R. Retraction – Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen [corrected] for treatment of stress urinary incontinence in women: A [corrected] randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 789–90.
62. Mathias T, Souza S, Gobet R et al. Adipose-Derived Stem Cells (ASCs) for Tissue Engineering 2011; 1–9.
63. Altman GH, Diaz F, Jakuba C et al. *Biomaterials* 2003; 24: 401–16.
64. Wiesmann HP, Meyer U. *Biomaterials*. In: U Meyer, T Meyer, J Handschel, H Wiesmann, editors. *Fundamentals of tissue engineering and regenerative medicine*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2009; p. 457–68.
65. Demirbag B, Huri PY, Kose GT et al. Advanced cell therapies with and without scaffolds. *Biotechnol J* 2011; 6: 1437–53.
66. Olson JL, Atala A, Yoo JJ. Tissue engineering: current strategies and future directions. *Cbonnam Med J* 2011; 47: 1–13.
67. Gras S, Lose G. The clinical relevance of cell-based therapy for the treatment of stress urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 815–24.
68. Zhao W, Zhang C, Jin C et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells with controlled-release nerve growth factor for the treatment of stress urinary incontinence in a rat model. *Eur Urol* 2011; 59: 155–63.
69. Zou XH, Zhi YL, Chen X et al. Mesenchymal stem cell seeded knitted silk sling for the treatment of stress urinary incontinence. *Biomaterials* 2010; 31: 4872–9.
70. Dolce C, Stefanidis D, Keller J et al. Pushing the envelope in biomaterial research: initial results of prosthetic coating with stem cells in a rat model. *Surg Endosc* 2010; 24: 2687–93.
71. Kunitaki SM, Fuchs JR, Kaviani A et al. Diaphragmatic repair through fetal tissue engineering: a comparison between mesenchymal amniocyte – and myoblast-based constructs. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 34–9.
72. Ulrich D, Edwards SL, 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): 785–98. Doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0170.
73. Hung MJ, Wen MC, Hung CN et al. Tissue-engineered fascia from vaginal fibroblasts for patients needing reconstructive pelvic surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2010; 21: 1085–93.
74. Shi LB, Cai HX, Chen LK et al. Tissue engineered bulking agent with adipose-derived stem cells and silk fibroin microspheres for the treatment of intrinsic urethral sphincter deficiency. *Biomaterials* 2014; 35: 1519–30.
75. Ulrich D, Edwards SL, Su K et al. Human Endometrial Mesenchymal Stem Cells Modulate the Tissue Response and Mechanical Behaviour of Polyamide Mesh Implants for Pelvic Organ Prolapse Repair *Tissue Engineering Part A Manuscript TEA* 2013. 0170 R1 1–50.
76. Пустовалова О.Л., Аганов И.И., Мойсенович М.М. и др. Использование метода конфокальной микроскопии для изучения биологических свойств матрикса из рекомбинантной паутины. М.: Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2009; 11 (2): 54–9. / Pustovalova OL, Aganov II, Moisenovich MM. i dr. *Is-pol'zovanie metoda konfokal'noi mikroskopii dlia izucheniia biologicheskikh svoystv matriksa iz rekombinantnoi pautiny*. M.: Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov, 2009; 11 (2): 54–9. [in Russian]
77. Li Q, Wang J, Liu H et al. Tissue-engineered mesh for pelvic floor reconstruction fabricated from silk fibroin scaffold with adipose-derived mesenchymal stem cells. *Cell Tissue Res* 2013; 354 (2): 471–80.

78. *Agapov II, Moisevich MM, Vasil'eva T.V. i dr. Biodegradiruemye matriksy iz regenerirovannogo shelka BOMBIX MORI. M.: Bioximia, biofizika, molekuliarnaya biologiya doklady Akademii nauk. 2010; 433 (5): 699–702. / Agapov II, Moisevich MM, Vasil'eva T.V. i dr. Biodegradiruemye matriksy iz regenerirovannogo shelka BOMBIX MORI. M.: Biokhimiia, biofizika, molekuliarnaia biologii doklady Akademii nauk, 2010; 433 (5): 699–702. [in Russian]*
79. *Kim HJ, Kim UJ, Leisk GG et al. Bone regeneration on macroporous aqueous-derived silk 3-D scaffolds. Macromol Biosci 2007 10; 7 (5): 643–55.*
80. *Park JS, Chu JS, Cheng C et al. Differential effects of equiaxial and uniaxial strain on mesenchymal stem cells. Biotechnol Bioeng 2004; 88: 359.*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сулина Яна Юрьевна – сотр. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ya.sulina@gmail.com

Ищенко Анатолий Иванович – д-р мед. наук, проф. зав. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, дир. клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева. E-mail: snegirevclinic@gmail.com

Людуп Алексей Валерьевич – канд. мед. наук, отд. биомед. исследований НИИ молекулярной медицины, дир., зав. ЦКП «Регенеративная медицина» ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: lyundup@gmail.com

Александров Леонид Семенович – д-р мед. наук, проф., НИО Женского здоровья, зам. дир. по научной и инновационной деятельности, каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: leonid.aleks@bk.ru

Ищенко Антон Анатольевич – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева. E-mail: snegirevclinic@gmail.com

К СВЕДЕНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

В статье «Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома», опубликованной в №1 журнала «Гинекология» (с. 7–12) была допущена неточность.

Вместо: «Оценка безопасности применения препарата Пинеамин® выявила 22 случая нежелательных явлений (2,4%) в виде легких и обратимых меноподобных реакций и незначительного повышения уровня эстрадиола».

Следует читать: «При оценке безопасности применения препарата Пинеамин® в ходе исследования в обеих группах (плацебо и Пинеамин®) выявлено 22 случая нежелательных явлений. Статистически значимой разницы в частоте развития нежелательных явлений по группам не выявлено. Практически все случаи нежелательных явлений (21) были расценены как несерьезные и полностью обратимые (ОРВИ, глоссит, менструальноподобная реакция, преходящее повышение эстрадиола, инфильтрат в месте инъекции). Одно серьезное нежелательное явление в виде острого коронарного синдрома отмечено в группе плацебо через 3 мес после окончания инъекций».