

СПОСОБНОСТЬ КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК К ЭКСПАНСИИ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ И СИСТЕМНОМ ВВЕДЕНИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

© Е.О. Усольцева¹, Л.Х. Джемлиханова¹, Д.А. Ниаури¹, И.Ю. Коган², А.М. Гзгзян^{1,2}

¹ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

■ Перспективным инструментом клеточных технологий в сфере репродуктологии являются эндометриальные стволовые клетки, показавшие свою терапевтическую эффективность в ряде клинических и экспериментальных исследований. Целью данной работы является поиск метода введения эндометриальных стволовых клеток в организм модельных животных, позволяющего получить оптимальный репаративный эффект в отношении экспериментально поврежденного эндометрия. Исследование выполнялось на апробированной модели экспериментально поврежденного эндометрия, представляющей собой перитонеальные импланты аутологичного эндометрия у предварительно эстрогенизированных модельных животных. Животным основной экспериментальной группы производилась инъекция клеточного продукта или плацебо локально в толщу импланта эндометрия, животным группы сравнения введение клеточного продукта или плацебо производилось внутривенно путем инъекции в ушную вену. Через 10 дней после трансплантации стволовых клеток или введения раствора плацебо макроскопически оценивалось состояние эндометриальных имплантов, их иссечение, проведение гистологического и иммуногистохимического исследований. Было показано, что степень экспансии поврежденного эндометрия стволовыми клетками эндометриального происхождения не зависит от способа введения клеточного продукта. Влияние эндометриальных стволовых клеток на ткань поврежденного эндометрия выражалась в уменьшении макроскопических проявлений продуктивного воспаления в зоне имплантации, активации факторов местного иммунитета и усилением реактивности поврежденной ткани. Репаративный эффект был более выражен при использовании локального пути введения стволовых клеток.

■ **Ключевые слова:** стволовые клетки; эндометриальные стволовые клетки; эндометрий; трансплантация стволовых клеток; клеточная терапия.

ENDOMETRIAL STEM CELLS EXPANSION CAPABILITY FOR LOCAL AND SYSTEMIC ROUTES OF ADMINISTRATION IN A MODEL OF EXPERIMENTALLY INJURED ENDOMETRIUM

© E.O. Usoltceva¹, L.Kh. Dzhemlikhanova¹, D.A. Niauri¹, I.Yu. Kogan², A.M. Gzgzian^{1,2}

¹St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

²FSBI "D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology", Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases, 2016, vol. 65, No. 1, pp. 62-68 Accepted: 22.03.2016

■ Endometrial stem cells due to their therapeutic characteristics could to be an effective tool of cell technologies in reproductive medicine. The aim of the study was to determine the most therapeutically effective route of administration for endometrial stem cells suspension. The study was conducted in approved animal model of injured endometrium. To create the experimental model tissue pieces of autologous endometrium were implanted on the anterior abdominal wall peritoneum using general surgical techniques. Experimental group animals were treated with endometrial stem cells suspension; in the control animal group a placebo was used. Local and systemic routes of endometrial stem cells administration were compared. The direct injections of stem cells suspension in the endometrial implants were used as the local route of administration, the intravenous injections of stem cells suspension were used as a systemic route. Endometrial stem cells expansion didn't depend on the routes of administration, whereas therapeutic effects of stem cells was more obvious in tissue pieces after local injection of stem cells.

■ **Keywords:** stem cells; endometrial stem cells; endometrium; stem cell transplantation; cell expansion; regenerative medicine.

Введение

В настоящее время клеточные технологии активно используются в комплексной терапии различных заболеваний человека [1]. Давно описана роль стволовых клеток в физиологии и патологии репродуктивной системы [2–4], и изучение возможностей клеточных технологий в области репродуктивной медицины рассматривается в настоящее время как одно из наиболее актуальных и перспективных направлений. Терапевтическое использование стволовых клеток может иметь особое значение в приложении к патологическим состояниям эндометрия, обусловленным его функциональной недостаточностью. Несмотря на то что ткань эндометрия является источником стволовых клеток с доказанной терапевтической эффективностью [5–7], сообщения о результатах использования стволовых клеток эндометриального происхождения в репродуктивной медицине в доступной литературе отсутствуют.

Целью данной работы является анализ эффективности влияния эндометриальных стволовых клеток на поврежденный эндометрий с применением различных способов введения в организм модельных животных, позволяющих получить оптимальный репаративный эффект.

Методика

В качестве модельных животных с поврежденным эндометрием были использованы эстрогенизированные самки кролика с имплантированными на париетальную брюшину передней брюшной стенки фрагментами аутологичного эндометрия общехирургическим методом, определяющим механический характер флогогенного фактора (Патент на изобретение RU 2533739 «Способ моделирования хронических воспалительных заболеваний женских половых органов в эксперименте») [8].

Выделение стволовых клеток из менструальной крови производилось по разработанной в Институте цитологии РАН методике [2, 9]. Использованный клеточный продукт на основе эндометриальных стволовых клеток (ЭСК) представляет собой первичную культуру ЭСК, выделенных из менструальной крови человека на 5–10 пассажах, поскольку в этот период они сохраняют свои первоначальные свойства и их можно получить в достаточном количестве для трансплантации. Для оценки направленности экспансии и репаративного влияния ЭСК использована суспензия ЭСК с итоговой концентрацией $1 \cdot 10^5$ ЭСК в 1 мкл.

Забор менструальной крови производился у обследованных женщин-доноров репродуктивного возраста на 2–3-й день менструального цикла в асептических условиях активно уретернитальным зондом типа С, вводимым трансцервикально до уровня внутреннего зева [9].

В эксперименте использовались 36 самок кроликов породы Шиншилла весом 2,5–3,5 кг в возрасте от 1 до 2,5 года. Модельные животные методом случайной выборки были разделены на две группы. Основную экспериментальную группу составили 20 животных, которым производилась инъекция клеточного продукта (подгруппа 1а; $n=10$) или плацебо (подгруппа 1б; $n=10$) локально в имплант на 7-е сутки после имплантации. Группу сравнения составили 16 животных, которым введение клеточного продукта (подгруппа 2а; $n=8$) или плацебо (подгруппа 2б; $n=8$) производилось внутривенно в те же сроки. Всем модельным животным клеточный продукт и раствор плацебо вводились в объеме 20–40 мкл. В качестве плацебо-контроля был использован фосфатно-солевой буфер. Перед введением и независимо от планируемого способа введения ЭСК и фосфатно-солевого буфера у модельных животных проводился частичный забор имплантов эндометрия для гистологического и иммуногистохимического исследований с целью контроля состоятельности модельных животных заданным параметрам повреждения эндометрия согласно патенту RU 2533739.

С целью профилактики послеоперационных осложнений всем животным проводилась антибактериальная терапия (цефтриаксон в дозе 50 мг/кг/сут в течение 5 суток). Введение ЭСК или фосфатно-солевого буфера внутривенным путем или локально осуществлялось только через 48 часов после окончания антибактериальной терапии. Два модельных животных контрольной подгруппы 1б погибли на 3-и и 5-е сутки после локального введения плацебо в связи с развитием гнойно-септических осложнений в зоне импланта аутологичного эндометрия.

Вывод животных из эксперимента и забор ткани имплантов для исследования производились на 10-й день после инъекции клеточного продукта или плацебо. От каждого экспериментального животного было получено по 3 импланта аутологичного эндометрия. Объем одного импланта эндометрия позволял использовать до 7–9 образцов ткани для последующих исследований.

Морфологическая оценка состояния имплантов проводилась микроскопическим методом с окраской гематоксилином и эозином.

С целью молекулярной характеристики реакции ткани на флоготенный агент в имплантах эндометрия учитывалось содержание натуральных киллерных клеток (NK-клеток), определяющих антигеннезависимую надзорную функцию: цитотоксических CD16⁺ клеток и клеток — регуляторов провоспалительных цитокинов CD56⁺. Присутствие стволовых клеток в имплантах эндометрия подтверждалось иммуногистохимическим исследованием с использованием антител к маркерам мезенхимальных стволовых клеток CD90 и CD105. Уровень экспрессии изучаемых факторов определяли с использованием специфических моноклональных антител (DAKO cytometry, Дания; ThermoScientific Lab., США). При оценке результатов иммуногистохимического окрашивания с антителами в отношении факторов CD16, CD56, CD90 и CD105 учитывалось позитивное окрашивание цитолеммы клеток. Относительная площадь экспрессии рассчитывалась как отношение площади с иммунопозитивными клетками к общей площади поля зрения с клетками, выраженное в процентах.

Статистическая обработка результатов выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартного пакета Microsoft Excel 2016 и пакета прикладных программ Statistica for Windows, версия 8.0, StatSoft Inc. (США). В ходе статистической обработки использовались методы параметрического и непараметрического анализа. Статистическую значимость

различий в связи с невозможностью оценить нормальность распределения проводили с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни, χ^2 и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости).

Результаты исследования

Макроскопическая оценка состояния имплантов животных всех групп производилась интраоперационно до введения клеточного продукта и повторно до иссечения имплантов на 10-й день после инъекции клеточного продукта или плацебо. Использовались следующие описательные характеристики: форма имплантированного фрагмента эндометрия и его отношение к поверхности брюшины, наличие гиперемии в зоне имплантации, ее распространенность и степень выраженности, наличие спаечного процесса в брюшной полости, его характер и локализация.

Сравнительный анализ макроскопических характеристик имплантов эндометрия после введения клеточного продукта показал, что импланты после локального введения суспензии стволовых клеток характеризуются меньшей частотой развития выраженной гиперемии и чаще имеют правильную округлую форму. Кроме того, у модельных животных, получивших локальную инъекцию клеточного продукта, чаще наблюдалось отсутствие спаечного процесса в области имплантов (табл. 1).

Таблица 1

Макроскопические характеристики имплантов аутологичного эндометрия после локального (подгруппа 1а) и системного (подгруппа 2а) введения клеточного продукта

Характеристики		Подгруппа 1а, n = 10		Подгруппа 2а, n = 8	
		до введения клеточного продукта	после введения клеточного продукта	до введения клеточного продукта	после введения клеточного продукта
		абс., число наблюдений			
Гиперемия	незначительная	1	1	1	0
	умеренная	8	7	5	5
	выраженная	1	2	2	3
Спаечный процесс	отсутствует	1	1	1	0
	имеется	9	9	7	8
Признаки организации фибрина	отсутствуют	9	9	6	7
	имеются	1	1	2	1
Форма имплантов	округлая	6	8	4	4
	звездчатая	3	1	4	4
	неправильная	1	1	1	1
«Выбухание» имплантов над брюшиной	отсутствует	1	1	2	1
	имеется	9	9	6	7

Таблица 2

Морфологические изменения в ткани имплантов аутологичного эндометрия после локального (подгруппа 1а) и системного (подгруппа 2а) введения клеточного продукта

Морфологические характеристики	Подгруппа 1а, n = 82	Подгруппа 2а, n = 70	P-level*
	встречаемость, %		
Наличие желез	100,0	92,85	0,014
Неравномерный щелевидный промежуток между имплантом и подлежащей брюшиной	62,20	62,85	0,93
Наличие воспалительных инфильтратов	100,0	87,14	0,0007
Плазмоцитарная инфильтрация	46,34	78,57	0,00003
Отек стромы	41,46	71,42	0,0002
Очаговый фиброз стромы	37,80	47,14	0,25
Стаз эритроцитов в спиральных артериях	47,56	67,14	0,015
Склеротические изменения стенок спиральных артерий	29,27	35,71	0,40

* — при использовании непараметрического метода χ^2

В качестве морфологических признаков, характеризующих наличие и динамику хронического воспалительного процесса в ткани имплантов эндометрия, использовались следующие: наличие эндометриальных желез, неравномерный щелевидный промежуток между имплантом и подлежащей брюшиной, воспалительная лейкоцитарная инфильтрация стромы и обнаружение в составе инфильтратов плазматических клеток, отек стромы, очаговый фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий и стаз эритроцитов.

Сравнительная оценка выраженности морфологических проявлений воспалительной реакции в имплантах эндометрия при локальном и системном введении суспензии эндометриальных стволовых клеток показала, что в имплантах, полученных после локального введения клеточного продукта, с достоверно большей частотой наблюдаются воспалительные инфильтраты стромы ($p=0,0007$), тогда как отек стромы ($p=0,0002$), стаз эритроцитов ($p=0,015$)

встречались с достоверно меньшей частотой, чем при системном введении. Очаговый фиброз и склеротические изменения стенок спиральных артерий в имплантах после локального введения стволовых клеток также были менее выражены, однако межгрупповые различия по этим признакам не были статистически значимыми ($p=0,25$ и $p=0,40$ соответственно) (табл. 2).

При помощи иммуногистохимического метода в ткани имплантов эндометрия определялись цитотоксичные NK-клетки (CD16⁺, CD56⁺), отражающие выраженность воспалительных процессов, а также клетки, экспрессирующие маркеры CD90 и CD105 — мезенхимальные стволовые клетки.

После локального введения эндометриальных стволовых клеток относительная площадь экспрессии маркеров CD16 и CD56 была со статистической достоверностью выше в сравнении с аналогичными показателями, полученными после системного введения стволовых клеток ($p=0,027$ и $p=0,0025$ соответственно) (табл. 3).

Таблица 3

Относительная площадь экспрессии маркеров CD16, CD56, CD90 и CD105 в имплантах аутологичного эндометрия после системного и локального введения клеточного продукта и фосфатно-солевого буфера

Маркеры	Подгруппа 1а	Подгруппа 1б	Подгруппа 2а	Подгруппа 2б
	локальное введение клеточного продукта, n = 82	локальное введение плацебо, n = 68	системное введение клеточного продукта, n = 70	системное введение плацебо, n = 66
относительная площадь экспрессии, %				
CD16 ⁺	4,56 ± 0,1*	4,14 ± 0,18	4,04 ± 0,19*	2,97 ± 0,17
CD56 ⁺	3,90 ± 0,13**	3,95 ± 0,16	3,21 ± 0,18**	3,17 ± 0,21
CD90 ⁺	11,59 ± 0,40	0	12,20 ± 0,41	0
CD105 ⁺	7,23 ± 0,27	0	7,27 ± 0,34	0

* $p=0,027$; ** $p=0,0025$ при использовании непараметрического критерия Манна-Уитни

В ходе иммуногистохимического исследования было выявлено, что клетки, экспрессирующие маркеры CD90 и CD105, обнаруживались в имплантах всех животных, получивших инъекцию суспензии стволовых клеток, как после локального (подгруппа 1a), так и после внутривенного (подгруппа 2a) введения. В имплантах эндометрия животных подгрупп 1b и 2b после соответственно локального или системного введения плацебо клетки CD90⁺ и CD105⁺ обнаружены не были (см. табл. 3).

Обсуждение результатов

Способность стволовых клеток к направленной миграции и экспансии в поврежденных тканях показана не только на экспериментальных моделях ряда патологических состояний, но и в нескольких преклинических исследованиях [10–13]. Механизмы, обеспечивающие миграцию и хоуминг стволовых клеток, сводятся к взаимодействию белковых лигандов, синтезирующихся поврежденными тканями, с поверхностными рецепторами стволовых клеток [14, 15]. Эндометриальные стволовые клетки, которые во многом схожи с мезенхимальными стволовыми клетками, также способны к миграции в различные поврежденные ткани [6, 16, 17]. Стремление исследователей использовать направленную миграцию стволовых клеток в терапевтических целях объясняет большое количество работ по изучению эффективности и поиску новых путей введения стволовых клеток [18]. R.J. Henning et al. (2007) на экспериментальной модели инфаркта миокарда провели сравнительный анализ эффективности нескольких путей введения клеточного продукта. Было показано, что стволовые клетки, введенные в толщу мышцы сердца, уменьшают размеры постинфарктного рубца на 93 % в сравнении с контрольным, а стволовые клетки, введенные внутривенно, — лишь на 75–77 % [19]. P.P. Panciani et al. (2012) на экспериментальной модели глиомы также показали терапевтическое преимущество локального (интракраниального) пути введения стволовых клеток перед системным введением [20]. Авторы исследования сделали вывод, что создание тканевого депо стволовых клеток является одним из преимуществ локального пути введения [20].

Для изучения направленной экспансии и репаративного эффекта клеточного продукта на основе эндометриальных стволовых клеток при различных путях введения нами была использована экспериментальная модель повреж-

дения эндометрия. Процесс моделирования патологического состояния представлял собой имплантацию участков аутологичного эндометрия на париетальную брюшину животного с использованием общехирургической техники. Преимуществом данной экспериментальной модели является возможность неоднократного забора ткани имплантов для мониторинга морфологических и иммуногистохимических показателей в процессе развития заданного патологического состояния эндометрия. В то же время все необходимые вмешательства в зоне имплантации фрагментов эндометрия, в том числе инъекции клеточного продукта или плацебо, доступны для проведения под визуальным контролем, что позволяет максимально стандартизировать протокол эксперимента [8].

В ходе экспериментов установлено, что через 10 дней после трансплантации эндометриальные стволовые клетки обнаруживаются во всех фрагментах имплантированного аутологичного эндометрия и величина относительной площади экспрессии маркеров стволовых клеток статистически сопоставима при локальном и системном введении. Следовательно, экспансия поврежденного эндометрия стволовыми клетками эндометриального происхождения от способа введения клеточного продукта не зависит.

Полученные данные могут быть использованы при планировании дальнейших экспериментальных исследований с применением эндометриальных стволовых клеток для обоснования направленного выбора способа введения клеточного продукта. Необходимо, однако, подчеркнуть безусловное преимущество системного введения в связи с его минимальной инвазивностью, что в рамках эксперимента увеличивает выживаемость модельных животных и позволяет не ограничивать период наблюдения за изучаемыми процессами.

В то же время, как показали полученные результаты, при выборе способа введения клеточного продукта следует учитывать, что ожидаемый репаративный эффект при локальном и системном введении может не совпадать, несмотря на равнозначную степень экспансии поврежденного эндометрия стволовыми клетками при различных способах введения. В данном исследовании было показано, что локальное введение суспензии стволовых клеток было ассоциировано с уменьшением макроскопических проявлений продуктивного воспаления в зоне имплантации, таких как развитие рубцово-спаечного процесса и связанное с ним измене-

ние формы имплантов. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании было выявлено, что введение клеточного продукта непосредственно в толщу импланта связано со значительным уменьшением проявлений фиброзно-склеротических процессов, усилением лейкоцитарной инфильтрации ткани и значительным увеличением содержания цитотоксических клеток CD16⁺ и клеток — регуляторов провоспалительных цитокинов CD56⁺. Следует учитывать, что НК-клетки, к которым относятся CD16⁺ и CD56⁺, являясь компонентом клеточного врожденного иммунитета, проявляют антигеннезависимую цитотоксичность в отношении инфицированных, стареющих и опухолевых клеток. Увеличение содержания НК-клеток в имплантах эндометрия после локального введения клеточного продукта свидетельствует об активации факторов местного иммунитета и реактивности поврежденной ткани.

В процессе исследования было показано, что после введения плацебо в образцах имплантов эндометрия клетки CD90⁺ и CD105⁺ не определяются. В связи с этим можно, очевидно, исключить возможность непосредственного влияния операционной процедуры моделирования повреждения эндометрия на активацию резидентных мезенхимальных стволовых клеток эндометрия и на миграцию аутологичных стволовых клеток неэндометриального происхождения из кровотока. Полученные данные свидетельствуют в пользу пригодности предлагаемой экспериментальной модели повреждения эндометрия для изучения терапевтических возможностей стволовых клеток эндометриального происхождения.

В качестве заключения можно сделать вывод о том, что способность эндометриальных стволовых клеток к направленной миграции и экспансии поврежденного эндометрия с репаративным эффектом определяет их потенциал для терапевтического использования и открывает широкие перспективы для их применения в клинической практике.

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства образования и науки Российской Федерации № 16.512.11.2190.

Литература

1. Stoltz JF, de Isla N, Li YP, et al. Stem Cells and Regenerative Medicine: Myth or Reality of the 21st Century. *Stem Cells Int.* 2015;2015:734-731. doi: 10.1155/2015/734731.

2. Земелько В.И., Гринчук Т.М., Домнина А.П., и др. Мультипотентные мезенхимные стволовые клетки десквамированного эндометрия. Выделение, характеристика и использование в качестве фидерного слоя для культивирования эмбриональных стволовых линий человека // *Цитология.* – 2011. – № 12. – С. 919–928. [Zemel'ko VI, Grinchuk TM, Domnina AP, et al. Multipotent mesenchymal stem cells out of desquamated endometrium. Isolation, characterization, and usage as a feeder layer for the cultivation of human embryonic stem lines. *Tsitologiya.* 2011;12:919-928. (In Russ).]
3. Murakami K, Bhandari H, Lucas ES, et al. Deficiency in clonogenic endometrial mesenchymal stem cells in obese women with reproductive failure a pilot study. *PLoS One.* 2013 Dec 10;8(12): e82582. doi: 10.1371/journal.pone.0082582.
4. Djokovic D, Calhaz-Jorge C. Somatic stem cells and their dysfunction in endometriosis. *Front Surg.* 2015 Jan 6;1:51. doi: 10.3389/fsurg.2014.00051.
5. Zhong Z, Patel AN, Ichim TE, et al. Feasibility investigation of allogeneic endometrial regenerative cells. *J Transl Med.* 2009;7:15. doi: 10.1186/1479-5876-7-15.
6. Ichim TE, Solano F, Lara F, et al. Combination stem cell therapy for heart failure. *Int Arch Med.* 2010 Apr 14;3(1):5. doi: 10.1186/1755-7682-3-5.
7. Ichim TE, Alexandrescu DT, Solano F, et al. Mesenchymal stem cells as antiinflammatories: implications for treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cell Immunol.* 2010;260(2):75-82. doi: 10.1016/j.celimm.2009.10.006.
8. Айламазян Э.К., Гзгзян А.М., Савинов П.А., и др. Особенности реакции импланта аутологичного эндометрия на механическое воздействие в эксперименте // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2012. – № 3. – С. 22–30. [Ailamazian EK, Gzgzian AM, Savinov PA, et al. The endometrial implant's reaction after the experimental mechanical tissue damage. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2012;3:22-30. (In Russ).]
9. Айламазян Э.К., Гзгзян А.М., Джемлиханова Д.Х., и др. Опыт получения стволовых клеток из менструальной крови // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2012. – № 5. – С. 25–29. [Aylamazyan EK, Gzgzian AM, Dzhemlikhanova DKh, et al. The experience of obtaining stem cells from menstrual blood. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2012;5:25-29. (In Russ).]
10. Golpanian S, Schulman IH, Ebert RF, et al. Concise review: review and perspective of cell dosage and routes of administration from preclinical and clinical studies of stem cell therapy for heart disease. *Stem Cells Transl Med.* 2016 Feb;5(2):186-91. doi: 10.5966/sctm.2015-0101.

11. Du G, Liu Y, Dang M, et al. Comparison of administration routes for adipose-derived stem cells in the treatment of middle cerebral artery occlusion in rats. *Acta Histochem.* 2014 Jul;116(6):1075-84. doi: 10.1016/j.acthis.2014.05.002.
12. Suncion VY, Ghersin E, Fishman JE, et al. Does transendocardial injection of mesenchymal stem cells improve myocardial function locally or globally? An analysis from the POSEIDON randomized trial. *Circ Res.* 2014 Apr 11;114(8):1292-301. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302854.
13. Leibacher J, Henschler R. Biodistribution, migration and homing of systemically applied mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cell Res Ther.* 2016 Jan 11;7(1):7. doi: 10.1186/s13287-015-0271-2.
14. Кругляков П.В., Лохматова Е.А., Климович В.Б., Зарицкий А.Ю. Мезенхимальные стволовые клетки и иммунопатологические состояния организма // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2006. – № 3 (5). – С. 36–41. [Kruglyakov PV, Lokmatova EA, Klimovich VB, Zaritskiy AYU. Mesenchymal stem cells and immunopathological conditions. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2006;3(5):36-41. (In Russ).]
15. Брюховецкий И.С., Брюховецкий А.С., Мищенко П.В., Хотимченко Ю.С. Роль системных механизмов миграции и хоуминга стволовых клеток в развитии злокачественных опухолей центральной нервной системы и разработке новых методов противоопухолевой терапии // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – № 3. – С. 3–12. [Brjuhoveckij IS, Brjuhoveckij AS, Mishhenko PV, Hotimchenko JS. The role of systemic mechanisms of stem cells migration and homing in the development of malignant tumors of the central nervous system and the development of new anti-tumor therapies. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal.* 2013;3:3-12. (In Russ).]
16. Han X, Meng X, Yin Z, et al. Inhibition of intracranial glioma growth by endometrial regenerative cells. *Cell Cycle.* 2009 Feb 15;8(4):606-10. doi: 10.4161/cc.8.4.7731.
17. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online.* 2014 Jan;28(1):14-38. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.08.011.
18. van Velthoven CT, Kavelaars A, van Bel F, Heijnen CJ. Nasal administration of stem cells: a promising novel route to treat neonatal ischemic brain damage. *Pediatr Res.* 2010 Nov;68(5):419-22. doi: 10.1203/pdr.0b013e3181f1c289.
19. Henning RJ, Burgos JD, Vasko M, et al. Human cord blood cells and myocardial infarction: effect of dose and route of administration on infarct size. *Cell Transplant.* 2007;16(9):907-17. doi: 10.3727/096368907783338299.
20. Panciani PP, Fontanella M, Tamagno I, et al. Stem cells based therapy in high grade glioma: why the intraventricular route should be preferred? *J Neurosurg Sci.* 2012 Sep;56(3):221-9.

■ Адреса авторов для переписки

Елена Олеговна Усолцева — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО СПбГУ. E-mail: usolceva.elena@inbox.ru.

Ляля Харрясовна Джемликханова — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО СПбГУ.

E-mail: office@inform.pu.ru.

Дарико Александровна Ниаури — д-р мед. наук, проф., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО СПбГУ.

E-mail: office@inform.pu.ru

Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, ученый секретарь. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: iagmail@ott.ru

Александр Мкртичевич Гзгзян — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета, руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБУ ВПО СПбГУ; ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: iagmail@ott.ru

Elena O. Usoltceva — MD. St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine. E-mail: usolceva.elena@inbox.ru.

Lialia Kh. Dzhemlikhanova — MD, Associate Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine Department. St. Petersburg State University, Faculty of Medicine.

E-mail: office@inform.pu.ru.

Dariko A. Niauri — MD, Professor, Head of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine Department. St. Petersburg State University, Faculty of Medicine.

E-mail: office@inform.pu.ru.

Igor Yu. Kogan — MD, academic secretary. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. E-mail: iagmail@ott.ru.

Alexander M. Gzgzian — MD, Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine Department, Head of Reproductive Technologies Department. St. Petersburg State University, Faculty of Medicine; D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. E-mail: iagmail@ott.ru.