

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ДЕФЕКТАХ ТАЗОВОГО ДНА

**ЯЩУК АЛЬФИЯ ГАЛИМОВНА**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3  
**МУСИН ИЛЬНУР ИРЕКОВИЧ**, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3, тел. +7-917-467-10-64, e-mail: ilnur-musin@yandex.ru

**НАФТУЛОВИЧ РАИСА АРКАДЬЕВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

**ЗАЙНУЛЛИНА РАИСА МАХМУТОВНА**, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

**ПОПОВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

**МЕХТИЕВА ЭЛЬВИРА РИНАТОВНА**, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

**САФИУЛЛИН РУСЛАН ИЛЬЯСОВИЧ**, докт. мед. наук, профессор кафедры урологии с курсом ИПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

**АБСАЛЯМОВА ДИНА ФАРХАДОВНА**, канд. мед. наук, зав. родильным отделением ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница» Демского района г. Уфы, Россия, 450095, Уфа, ул. Правды, 19

**МОЛОКАНОВА АНЖЕЛЛА РАДИКОВНА**, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49

**Реферат.** Стрессовое недержание мочи и пролапс тазовых органов является мировой проблемой, которая пагубно влияет на качество жизни женщин в различных возрастных группах. Данная статья представляет собой анализ методов коррекции этих нарушений при различных дефектах тазового дна. **Цель исследования** – анализ и оценка различных биологических материалов, используемых при несостоятельности тазового дна и стрессового недержания мочи, таких как уретральные слинги, биологические трансплантаты, стволовые клетки, исходя из данных мировой литературы. **Материал и методы.** Для оценки и сравнения использовались работы многих зарубежных и отечественных авторов. Рассмотрены механизмы действия стволовых клеток, сравнительная их характеристика по данным результатов проведенных исследований. Проанализированы достижения в тканевой инженерии и изучено значение собственных стволовых клеток, полученных из мышечной, жировой, мезенхимальной тканей, костного мозга и эндометрия. Оценены преимущества и недостатки синтетических и биологических материалов. **Результаты и их обсуждение.** Несмотря на большое количество отечественных и зарубежных публикаций по проблеме несостоятельности мышц тазового дна и обширных исследований по проблеме недержания мочи, в данное время отсутствует дифференцированный подход к выбору методов хирургического и консервативного лечения при различных дефектах тазового дна, что позволило бы существенно улучшить результаты лечения. **Выводы.** Ряд литературных данных указывает на относительно высокую эффективность использования собственных стволовых клеток. На современном этапе научные исследования в данном направлении представляются крайне перспективными.

**Ключевые слова:** пролапс органов малого таза, биологические материалы, недержание мочи, стволовые клетки.

**Для ссылки:** Сравнительная эффективность некоторых видов биологических материалов при различных дефектах тазового дна / А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Р.А. Нафтулович [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 3. – С.82–88. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).82-88.

## COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF PARTICULAR TYPES OF BIOLOGICAL MATERIALS IN VARIOUS PELVIC FLOOR DEFECTS

**YASCHUK ALFIYA G.**, D. Med. Sci., professor, Head of the Department of obstetrics and gynecology № 2 of Bashkir State Medical University, Russia, 450008, Ufa, Lenin str., 3

**MUSIN ILNUR I.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of obstetrics and gynecology № 2 of Bashkir State Medical University, Russia, 450008, Ufa, Lenin str., 3, tel. +7-917-467-10-64, e-mail: ilnur-musin@yandex.ru

**NAFTULOVICH RAISA A.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of obstetrics and gynecology № 2 of Bashkir State Medical University, Russia, 450008, Ufa, Lenin str., 3

**ZAINULLINA RAISA M.**, C. Med. Sci., associate professor of the Department of obstetrics and gynecology № 2 of Bashkir State Medical University, Russia, 450008, Ufa, Lenin str., 3

**POPOVA ELENA M.**, assistant of professor of the Department of obstetrics and gynecology № 2 of Bashkir State Medical University, Russia, 450008, Ufa, Lenin str., 3

**MEKHTIEVA ELVIRA R.**, assistant of professor of the Department of obstetrics and gynecology № 2 of Bashkir State Medical University, Russia, 450008, Ufa, Lenin str., 3

**SAFIULLIN RUSLAN I.**, D. Med. Sci., professor of the Department of urology of Bashkir State Medical University, Russia, 450008, Ufa, Lenin str., 3

**ABSALYAMOVA DINA F.**, C. Med. Sci., Head of maternity department of Ufa Demskiy District City Clinical Hospital, Russia, 450095, Ufa, Pravda str., 19

**MOLOKANOVA ANZHELLA R.**, student of the general medicine faculty of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49

**Abstract.** Stress urinary incontinence and prolapse of pelvic organs is a global problem that adversely affects the quality of life of women in different age groups. This article is an analysis of the methods of correction of these disorders in various defects of the pelvic floor. **Aim.** Analysis and evaluation of various biological materials used in pelvic floor inconsistency and stress urinary incontinence, such as urethral sling, biological transplants and stem cells have been performed based on the international publication data. **Material and methods.** The papers of multiple foreign and native authors were used for evaluation and comparison. Stem cell mechanisms of action and their comparative characteristics are considered according to the results of conducted research. The achievements in tissue engineering have been analyzed and the value of personal stem cells derived from muscle, fat, mesenchymal tissues, bone marrow and endometrium have been studied. The advantages and disadvantages of synthetic and biological materials are evaluated. **Results and discussion.** Despite a large number of native and foreign publications on the problem of pelvic floor inconsistency and extensive research on incontinence problem, there is currently no differentiated approach to the choice of surgical and conservative treatment methods in various pelvic floor defects that would significantly improve the results of treatment. **Conclusion.** A number of scientific data indicates a relatively high efficiency of using personal stem cells. At the present stage scientific research in this direction is extremely promising.

**Key words:** prolapse of pelvic organs, biological materials, urinary incontinence, stem cells.

**For reference:** Yashchuk AG, Musin II, Naftulovich RA, Zainullina RM, Popova EM, Mekhtieva ER, Safiullin RI, Absalyamova DF, Molokanova AR. Comparative effectiveness of particular types of biological materials for various pelvic floor defects. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (3): 82–88. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).82-88.

Стрессовое недержание мочи (СНМ) и пролапс тазовых органов (ПТО) является социальной и медицинской проблемой, которая пагубно влияет на качество жизни миллионов женщин во всем мире [1]. Согласно мнению многих авторов, недержание мочи и пролапс органов малого таза имеют общий патогенез в виде несостоятельности мышечной и соединительнотканной структур [2].

Недержание мочи – проблема, с которой сталкиваются миллионы женщин во всем мире. Около 35% женщин старше 18 лет в Европе отмечают наличие эпизодов непроизвольного подтекания мочи [3]. По данным отечественных авторов, число случаев пролапса гениталий и связанных с ним нарушений мочеиспускания колеблется от 1,7 до 38,9% [4, 5, 6, 7]. Наиболее часто встречающийся тип недержания мочи – стрессовое недержание мочи (СНМ) и гиперактивный мочевого пузыря. Они связаны с гипермобильностью уретры, а также с недостаточностью сфинктера мочевого пузыря. Частота СНМ у женщин увеличивается с возрастом.

Показаниями к оперативному лечению является умеренно выраженное недержание мочи и неэффективность консервативной терапии. Большинство ранее применяемых методов проводилось с применением собственных тканей, некоторые из этих операций были травматичными (например, операция Гебеля – Штекеля), а некоторые – недостаточно эффективными. В последнее время, по данным литературы, наблюдается тенденция к операциям с реконструкцией тазового дна и применением биологических материалов.

Уретральные слинги стали первой линией терапии СНМ, так как их использование является минимально инвазивным по сравнению с другими методами. Этот метод продемонстрировал прекрасные результаты в исследованиях с коротким периодом наблюдения, а оперативная техника при установке уретральных слингов не считается высоким уровнем сложности [8]. Тем не менее остается широкая прослойка женщин, у которых оперативное лечение было неэффективно, либо его проведение было технически невозможно. Согласно заявлению Европейской ассоциации урологов (EAU) и Европейской ассоциации урогинекологов, сетчатые

протезы можно использовать как один из методов лечения стрессового недержания мочи [9]. При этом все пациенты должны быть проинформированы об альтернативной терапии и потенциальных рисках.

Биологические трансплантаты являются альтернативой синтетическим протезам. Около 100 лет назад были проведены первые операции с использованием аутологичной фасции в лечении недержания мочи с хорошим результатом. Однако, несмотря на эффективность данной операции, основным недостатком ее является необходимость забора трансплантата из донорского участка [широкая фасция (*fascialata*) или прямая фасция из брюшной стенки] и риск соответствующих послеоперационных осложнений (например, раневая инфекция, рубец, повреждение нерва и грыжа) [10]. Биоматериалы имеют узкий круг применения, который связан с их физическими, механическими свойствами и характером иммунного ответа организма на биоматериал.

Тканевая инженерия позволяет ввести новый метод восстановления сфинктерного мышечного аппарата. В настоящий момент ведутся активные исследования с использованием стволовых клеток, полученных из мышечной, жировой и мезенхимальной ткани костного мозга [11, 12, 13]. Инъекции стволовых клеток приводят к улучшению регенерации в тканях благодаря возможности дифференцировки мультипотентных мезенхимальных клеток. Их эффект также реализуется благодаря секреции биоактивных факторов, что проявляется в антиапоптотическом, противорубцовом, иммуномодуляторном эффекте, а также в способности инициировать неоваскуляризацию [14, 15].

В исследовании L. Carr приняли участие 38 женщин с диагнозом стрессового недержания мочи. У женщин данной группы не наблюдалось улучшений после проведенной консервативной терапии в течение 12 мес. Им были проведены интрасфинктерные инъекции низких доз (1, 2, 4, 8,  $16 \times 10^6$ ) или высоких доз (32, 64,  $128 \times 10^6$ ) собственных стволовых клеток, полученных после биопсии *m. quadriceps femoris*. Оценка производилась через 1, 3, 6 и 12 мес после проведенной терапии. Всем пациенткам было предложено пройти повторный курс лечения через 3 мес наблюдения. В исследовании оценивались

частота и выраженность нарушений мочеиспускания. Оценка производилась с помощью PAD-теста, оценки показателей дневников мочеиспускания, а также оценки показателя качества жизни. Из 38 пациенток исследование завершили 33. У 88,9% женщин, прошедших 2 курса терапии (из группы, получавшей терапию по высокодозовому протоколу), было отмечено снижение суммарного веса мочевых прокладок на 50% по сравнению со 2-й группой (получавших терапию по низкодозовому протоколу), где подобное уменьшение наблюдалось лишь в 61,5% случаев. В первой группе у 77,8% женщин на 50% уменьшилась частота подтекания мочи, по данным дневников мочеиспускания, против 53,3% случаев – во 2-й группе. Авторы исследования считают, что данный метод может быть рекомендован в качестве терапии стрессового недержания мочи, так как является безопасным и не дает выраженных побочных эффектов [16].

Во 2-й фазе исследования приняли участие 80 женщин, у которых не наблюдалось улучшений после проведенной консервативной терапии в течение 6 мес. Им были проведены интрасфинктерные инъекции 10, 50, 100, 200×10<sup>6</sup> собственных клеток, полученных после биопсии *m. quadriceps femoris*. Потенциальная эффективность оценивалась с помощью 3-дневных дневников мочеиспускания, 24-часового PAD-теста и опросников о влиянии на качество жизни. Наблюдение в течение 12 мес было завершено у 72 пациенток. Использование препарата не выявило выраженных побочных эффектов, эффективность возростала с увеличением его концентрации [17].

Интерес представляет исследование Stangel Wojcikiewicz, в котором приняли участие 16 женщин. Им были проведены интрасфинктерные инъекции на 3, 9 и 12 часах 6–25×10<sup>6</sup> собственных клеток, полученных после биопсии мышц плечевого пояса. Дальнейшее наблюдение осуществлялось в течение 2 лет. В 75% случаев были отмечены клинические улучшения, а полное излечение отмечено у 50% пациенток [18].

В другом пилотном исследовании была поставлена задача выяснить, могут ли использоваться собственные стволовые клетки, полученные из подкожной жировой ткани, для терапии стрессового недержания мочи у женщин. Инъекции проводились трансуретрально с помощью цистоскопа. Контроль проводился на 3, 6, 12-й мес у 5 пациенток. Оценка проводилась с помощью кашлевого теста и опросников. Через 6 мес одна из пяти пациенток показала отрицательный результат кашлевого теста при наполненном мочевом пузыре. Через год отрицательный результат кашлевого теста наблюдался уже у 3 из 5 пациенток, а две из них были полностью удовлетворены результатами лечения и не считали целесообразным в дальнейшем продолжать терапию. По данным опросников, авторы также отметили некоторое субъективное улучшение показателей. Авторы сделали вывод, что данный метод лечения является безопасным и хорошо переносится пациентками. Исследователи отметили необходимость проведения дальнейших наблюдений в данной области [19].

Что касается использования мезенхимальных клеток, полученных из костного мозга, нами не было найдено ни одного исследования, проведенного на людях. Большинство значимых работ проведено на крысах. Это, по всей видимости, связано с высокими рисками проведения биопсии костного мозга у «относительно» здоровых женщин [20, 21].

Описан опыт трансплантации аутологичных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, 10 женщинам с симптомами стрессового недержания мочи. Результаты оценивались на основании ICIQ-SF и Q<sub>max</sub> при краткосрочном наблюдении. Авторы отмечают значительное улучшение в течение первых 2, 6 и 24 нед после инъекционной терапии. Разница была в результатах теста ( $p < 0,001$ ) и в оценках ICIQ-SF ( $p < 0,001$ ), особенно при сравнении результатов между 2-й и 6-й нед, а также между 6-й и 24-й нед. Q<sub>max</sub> показал улучшение после периода исследования (32,6 против 35,7;  $p = 0,002$ ). Можно сказать, что инъекция аутологичными жировыми клетками в периуретральную область является безопасным, но краткосрочным эффективным вариантом лечения стрессового недержания мочи. Дальнейшие исследования с более длительным наблюдением необходимы для подтверждения его долгосрочной эффективности [22].

#### Пролапс органов малого таза

Трансплантаты, используемые при несостоятельности мышц тазового дна, обычно состоят из фасций [23]. Многие исследования показывают, что трансплантаты способствуют выработке новых коллагеновых волокон и образованию новых кровеносных сосудов, в то время как другие исследования показывают, что происходит деградация трансплантата в различной степени, при этом остаточные участки трансплантата подвергаются инкапсуляции [24].

Около 10 лет назад миру были представлены эндопротезы, содержавшие в себе сетки и одноразовые инструменты, которые открыли совершенно новый виток в оперативном лечении пролапса органов малого таза [25]. Сетчатые материалы были классифицированы на основе пористости (микропористой или макропористой) и структуры нити (монофиламентная или мультифиламентная) [26]. В процессе анализа литературы отмечается большое количество доклинических исследований на животных, которые были направлены на выявление безопасности, целесообразности применения материала, а также на оценку воспалительной реакции [27, 28, 29, 30, 31]. Европейской ассоциации урологов (EAU) и Европейской ассоциации урогинекологов рекомендовано применение материалов из полипропилена только в сложных случаях и при рецидивах (постгистерэктомических пролапсах) [9, 32].

Hirata et al. провели гистологический анализ мышечной и соединительной ткани согласно интегральной теории J.T. Weiet, J.O. DeLancey и обнаружили, что структура коллагена, эластина и гладких мышечных волокон заметно варьируется на разных уровнях [33]. Но несмотря на большое количество морфологических, иммуногистохимических исследований сохраняется высокий процент постгистерэктомических пролапсов, который

связан с неадекватной хирургической коррекцией без учета патогенетических особенностей. Около 19% женщин после реконструкции тазового дна собственными тканями требуется дополнительная фиксация влагалищными сетчатыми протезами. Однако после хирургического лечения сетчатыми протезами наблюдается около 30% случаев с неблагоприятным исходом, таким как боль и эрозия сетки в мочевого пузыря, кишечника или влагалище. В связи с этим FDA (Food and Drug Administration) предостерегла от использования полипропиленовой сетки во влагалищной хирургии, и несколько крупных брендов были выведены с рынка. Таким образом, имеется большой интерес к тканевой инженерии для лечения пролапса органов малого таза как альтернативы влагалищным сеткам [32].

В течение последнего десятилетия различные типы стволовых клеток, особенно мезенхимальные стволовые клетки костного мозга и стволовые клетки, полученные из скелетных мышц, использовались в доклинических и клинических исследованиях для лечения стрессового недержания мочи. Однако, учитывая данные J.O. DeLancey и мировой литературы, одной из основных причин недержания мочи является не только сфинктерная недостаточность, но и повреждение фиброзно-мышечной ткани, что и определяет выбор лечебной тактики [7, 34].

Большой интерес представляют исследования Caroline E. Gargett в лечении десценции тазового дна. Цель данной работы заключалась в разработке терапии на основе собственных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) эндометрия. На доклинических моделях было доказано, что МСК эндометрия вызывают образование новых кровеносных сосудов вокруг имплантированной сетки и изменяют реакцию иммунной системы, способствуют заживлению ран, а не хроническому воспалению [35].

На доклиническом этапе исследования Man-Jung Hung указал, что стволовые клетки жировой ткани влияют на дифференцировку фибробластов, которая приводит к увеличению экспрессии генов коллагена I типа и эластана, а также увеличению соотношения коллагена I/III типа и коллагена I/III+V одновременно с морфологическими изменениями [36]. Таким образом, результаты данного исследования показывают, что стволовые клетки жировой ткани могут быть потенциальным источником для регенерации фасции тазового дна.

В исследовании X. Chen et al. описана технология применения МСК эндометрия для регенерации клеток гладкой мускулатуры как альтернативы коррекции тазового дна после родов. МСК эндометрия были получены из менструальной крови. Фазово-контрастная микроскопия и проточная цитометрия были выполнены с целью описания характеристики морфологии и фенотипа клеток [37].

Самый острый вопрос, связанный с лечением стволовыми клетками, – это вопрос безопасности и экономичности. M. Voennelyске в своей работе отмечает, что использование стволовых клеток может быть альтернативой различным влагалищным имплантам, однако безопасность и экономичность должны быть решены до того, как этот подход будет

готов к клиническим исследованиям. Таким образом, можно предположить, что отношение к этому вопросу неоднозначно даже в мировой научной литературе.

Bin Su в своей работе провел гистологический анализ стенок влагалища у женщин с пролапсом органов малого таза и без десценции тазового дна в менопаузе и пременопаузе. После обработки TGF- $\beta$ 1 он отметил, что наблюдается значительная разница в митотическом индексе в пременопаузальным и менопаузальными периодами, при этом менопаузальный период демонстрирует значительно низкие показатели митоза. Он отмечает, что TGF- $\beta$ 1 не влияет на стимуляцию фибробластов как в пременопаузе, так и в менопаузе [38].

**Выводы.** На сегодняшний день применение стволовых клеток в урогинекологической практике ограничено ввиду небольшого количества пилотных исследований с малой выборкой, высокой стоимости использования данной технологии, а также отсутствия хорошей доказательной базы по профилю безопасности. Необходимо дальнейшее проведение научных изысканий в данной области.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Современная догоспитальная диагностика недержания мочи у женщин репродуктивного возраста / А.Г. Ящук, А.А. Казихинов, И.И. Мусин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 3 (69). – С.145–148.
2. Epidemiology of urinary incontinence and other lower urinary tract symptoms, pelvic organ prolapse and anal incontinence / I. Milsom, D. Altman, R. Cartwright [et al.] // Incontinence. 5th International Consultation on Incontinence / eds. P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A. Wein. – Paris: Health Publication Ltd, 2013. – P.15–107.
3. An International Urogynecological Association (IUGA)/ International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction / B.T. Haylen, D de Ridder, R.M. Freeman [et al.] // International Urogynecology Journal. – 2010. – Vol. 21 (1). – P.5–26.
4. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и его осложнений у женщин. Московский областной НИИ акушерства и гинекологии / М.А. Чечнева, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина [et al.] // Sono Ace Ultrasound. – 2012. – № 23. – С.3.
5. Гутикова, Л.В. Пролапс гениталий: современное состояние проблемы / Л.В. Гутикова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1 (37). – С.86–89.
6. Новые возможности хирургической коррекции тазового пролапса с использованием синтетических имплантов: пути профилактики послеоперационных осложнений / В.Ф. Беженарь, Е.В. Богатырева, А.А. Цыпурдеева

- [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 2. – С.6–13.
7. Wang, H.J. Development of cellular therapy for the treatment of stress urinary incontinence/ H.J. Wang, Y.C. Chuang, M.B. Chancellor // *Int. Urogynecol. J.* – 2011. – Vol. 22 (9). – P.1075–1083.
  8. Virkud, A. Management of stress urinary incontinence / A. Virkud // *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology.* – 2011. – Vol. 25 (2). – P.205–216.
  9. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence / Ch.R. Chapple, F. Cruz, X. Deffieux [et al.] // *European Urology.* – 2017. – Vol. 72 (3). – P.424–431.
  10. Birch, C. The role of synthetic and biological prostheses in reconstructive pelvic floor surgery / C. Birch, M. Fynes // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* – 2002. – Vol. 14 (5). – P.527–535.
  11. Adipose stem cell tissue-engineered construct used to treat large anterior mandibular defect: a case report and review of the clinical application of good manufacturing practice-level adipose stem cells for bone regeneration / G.K. Sándor, V.J. Tuovinen, J. Wolff [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2013. – Vol. 71 (5). – P.938–950.
  12. Lin, C.S. Stem cell therapy for stress urinary incontinence: A critical review / C.S. Lin, T.F. Lue // *Stem. Cells. Dev.* – 2012. – Vol. 21. – P.834–843.
  13. Developing a tissue engineered repair material for treatment of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse, which cell source? / S. Roman, A. Mangera, N.I. Osman [et al.] // *Neurourology and urodynamics.* – 2014. – Vol. 33 (5). – P.531–537.
  14. Tran, C. The potential role of stem cells in the treatment of urinary incontinence / C. Tran, M.S. Damaser // *Therapeutic Advances in Urology.* – 2015. – Vol. 7 (1). – P.22–40.
  15. Применение современных биотехнологий в хирургическом лечении пролапса тазовых органов / Я.Ю. Сулина, А.И. Ищенко, А.В. Люндуп [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2016. – № 2. – С.46–52.
  16. Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study / L.K. Carr, M. Robert, P.L. Kultgen [et al.] // *The Journal of urology.* – 2013. – Vol. 189 (2). – P.595–601.
  17. Tran, C. The potential role of stem cells in the treatment of urinary incontinence / C. Tran, M.S. Damaser // *Therapeutic Advances in Urology.* – 2015. – Vol. 7 (1). – P.22–40.
  18. Autologous muscle-derived cells for the treatment of female stress urinary incontinence: A 2-year follow-up of a polish investigation / K. Stangel-Wojcikiewicz, K. Jarocha, D. Piwowar [et al.] // *Neurourology and Urodynamics.* – 2014. – Vol. 33 (3). – P.324–333.
  19. Autologous adipose stem cells in treatment of female stress urinary incontinence: results of a pilot study / K. Kuismanen, R. Sartoneva, S. Haimi [et al.] // *Stem cells translational medicine.* – 2014. – Vol. 3 (8). – P.936–941.
  20. Experimental study of therapy of bone marrow mesenchymal stem cells or muscle-like cells/calcium alginate composite gel for the treatment of stress urinary incontinence / X.W. Du, H.L. Wu, Y.F. Zhu [et al.] // *Neurourology and Urodynamics.* – 2013. – Vol. 32 (3). – P.281–286.
  21. Myogenic potential of whole bone marrow mesenchymal stem cells in vitro and in vivo for usage in urinary incontinence / M. Gunetti, S. Tomasi, A. Giammò [et al.] // *PLOS one.* – 2012. – Vol. 7 (9). – P.45538.
  22. Concomitant Transurethral and Transvaginal-Periurethral Injection of Autologous Adipose Derived Stem Cells for Treatment of Female Stress Urinary Incontinence: A Phase One Clinical Trial / B. Arjmand, M. Safavi, R. Heidari [et al.] // *Acta Med. Iran.* – 2017. – Vol. 55 (6). – P.368–374.
  23. Lemer, M.L. Tissue strength analysis of autologous and cadaveric allografts for the pubovaginal sling / M.L. Lemer, D.C. Chaikin, J.G. Blaivas // *Neurourology and Urodynamics.* – 1999. – Vol. 18 (5). – P.497–503.
  24. Histologic comparison of pubovaginal sling graft materials: a comparative study / A.J. Woodruff, E.E. Cole, R.R. Dmochowski [et al.] // *Urology.* – 2008. – Vol. 72 (1). – P.85–89.
  25. Проспективное исследование эффективности хирургической реконструкции тазового дна с применением сверхлегких сетчатых эндопротезов «Пелвикс» / Д.Д. Шкарупа, И.А. Горгоцкий, Н.П. Ярова, Е.А. Шкарупа // *Экспериментальная и клиническая урология.* – 2012. – № 3. – С.90–97.
  26. Gomelsky, A. Biocompatibility assessment of Synthetic Sling Materials for Female Stress Urinary Incontinence / A. Gomelsky, R.R. Dmochowski // *Journal of Urology.* – 2007. – Vol. 178 (4). – P.1171–1181.
  27. Tissue reactions of 5 sling materials and tissue material detachment strength of 4 synthetic mesh materials in a rabbit model / A. Yildirim, E.K. Basok, T. Gulpinar [et al.] // *Urology.* – 2005. – Vol. 174 (5). – P.2037–2040.
  28. Hijaz, A. Long-term efficacy of a vaginal sling procedure in a rat model of stress urinary incontinence / A. Hijaz, J. Bena, F. Daneshgari // *Urology.* – 2005. – Vol. 173 (5). – P.1817–1819.
  29. Efficacy of a vaginal sling procedure in a rat model of stress urinary incontinence / A. Hijaz, F. Daneshgari, T. Cannon, M. Damaser // *Urology.* – 2004. – Vol. 172 (pt. 1). – P.2065–2068.
  30. Kolb, C.M. Biocompatibility comparison of novel soft tissue implants vs commonly used biomaterials in a pig model / C.M. Kolb, L.M. Pierce, S.B. Rooffe // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery.* – 2012. – Vol. 147 (3). – P.456–461.
  31. Histological and biomechanical evaluation of implanted graft materials in a rabbit vaginal and abdominal model / W.S. Hilger, A. Walter, M.E. Zobitz [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2006. – Vol. 195 (6). – P.1826–1831.
  32. Emmerson, S.J. Endometrial mesenchymal stem cells as a cell based therapy for pelvic organ prolapse / S.J. Emmerson, C.E. Gargett // *World J. Stem. Cells.* – 2016. – Vol. 8 (5). – P.202–215.
  33. Comparative histological study of levels 1-3 supportive tissues using pelvic floor semiserial sections from elderly nulliparous and multiparous women / E. Hirata, M. Koyama, G. Murakami [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2011. – Vol. 37. – P.13–23.
  34. Bhatia, N.N. Stem cell therapy for urinary incontinence and pelvic floor disorders: a novel approach / N.N. Bhatia // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2004. – Vol. 16. – P.397–398.
  35. Ulrich, D. Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies / D. Ulrich, R. Muralitharan, C.E. Gargett // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2013. – Vol. 13. – P.1387–1400.
  36. Fascia tissue engineering with human adipose-derived stem cells in a murine model: Implications for pelvic floor reconstruction / Man-Jung Hung, Mei-Chin Wen, Ying-Ting Huang [et al.] // *Journal of the Formosan Medical Association.* – 2014. – Vol. 113 (10). – P.704–715.
  37. In vitro differentiation of endometrial regenerative cells into smooth muscle cells: A potential approach for the management of pelvic organ prolapse / X. Chen, X. Kong, D. Liu [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine.* – 2016. – Vol. 38 (1). – P.95–104.

38. Proliferative behavior of vaginal fibroblasts from women with pelvic organ prolapse / Bin Sun, Lu Zhou, Yan Wen [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2014. – Vol. 183. – P.1–4.

## REFERENCES

1. Yashchuk AG, Kazihinurov AA, Musin II, Zajnullina RM, Naftulovich RA, Popova EM. Sovremennaya dogospital'naya diagnostika nederzhaniya mochi u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Modern prehospital diagnosis of urinary incontinence in women of reproductive age]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* [Medical bulletin of Bashkortostan]. 2017; 12 (3): 145-148.
2. Milsom I, Altman D, Cartwright R, Lapitan MC, Nelson R, Sillén U, Tikkinen K. Epidemiology of urinary incontinence and other lower urinary tract symptoms, pelvic organ prolapse and anal incontinence. Paris: Health Publication Ltd. 2013; 15-107.
3. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J et al. An International Urogynecological Association (IUGA); International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *International Urogynecology Journal*. 2010; 21 (1): 5-26.
4. Chechneva MA, Buyanova SN, Shchukina NA, Lysenko SN, Barto RA. Ul'trazvukovaya diagnostika prolapsa genitalij i ego oslozhenij u zhenshchin Moskovskij oblasti NII akusherstva i ginekologii [Ultrasonic diagnosis of prolapse of genitalia and its complications in women Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology]. *Sono Ace Ultrasound* [Sono Ace Ultrasound]. 2012; 23: 3.
5. Gutikova LV. Prolaps genitalij: sovremennoe sostoyanie problemy [Genital prolapse: the current state of the problem]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University]. 2012; 1 (37): 86-89.
6. Bezhenar' VF, Bogatyreva EV, Cypurdeeva AA, Culadze LK, Rusina EI, Guseva ES. Novye vozmozhnosti hirurgicheskoy korrekcii tazovogo prolapsa s ispol'zovaniem sinteticheskikh implantov: puti profilaktiki posleoperacionyh oslozhenij [New possibilities of surgical correction of pelvic prolapse with the use of synthetic implants: ways of preventing postoperative complications]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija* [Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija]. 2012; 6 (2): 6-13.
7. Wang HJ, Chuang YC, Chancellor. Development of cellular therapy for the treatment of stress urinary incontinence. *IntUrogynecol J*. 2011. 22 (9): 1075-1083.
8. Virkud A. Management of stress urinary incontinence. *Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011; 25 (2): 205-216.
9. Chapple CR, Cruz F, Deffieux X, Milani AL, Abdel-Fattah M. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. *European Urology*. 2017; 72 (3): 424-431.
10. Birch C, Fynes M. The role of synthetic and biological prostheses in reconstructive pelvic floor. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2002; 14 (5): 527-535.
11. Sándor GK, Tuovinen VJ, Wolff J, Patrikoski M, Jokinen J, Nieminen E. Adipose stem cell tissue-engineered construct used to treat large anterior mandibular defect: a case report and review of the clinical application of good manufacturing practice-level adipose stem cells for bone regeneration. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013; 71 (5): 938-950.
12. Lin CS, Lue TF. Stem cell therapy for stress urinary incontinence: A critical review. *Stem Cells Dev*. 2012; 21: 834-843.
13. Roman S, Mangera A, Osman NI, Bullock AJ, Chapple CR, Macneil S. Developing a tissue engineered repair material for treatment of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse- which cell source? *Neurourology and urodynamics*. 2014; 33 (5): 531-537.
14. Tran C, Damaser MS. The potential role of stem cells in the treatment of urinary incontinence. *Therapeutic advances in urology*. 2015; 7 (1): 22-40.
15. Sulina YaYu, Ishchenko AI, Lyundup AV, Aleksandrov LS, Ishchenko AA, Muravlev AI. Primenenie sovremennykh biotekhnologij v hirurgicheskom lechenii prolapsa tazovykh organov [Application of modern biotechnology in the surgical treatment of prolapse of pelvic organs]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa* [Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist]. 2016; 2: 46-52.
16. Carr LK, Robert M, Kultgen PL, Herschorn, S, Birch, C, Murphy M, Chancellor MB. Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study. *The Journal of urology*. 2013; 189 (2): 595-601.
17. Tran C, Damaser MS. The potential role of stem cells in the treatment of urinary incontinence. *Therapeutic advances in urology*. 2015; 7 (1): 22-40.
18. Stangel-Wojcikiewicz K, Jarocho D, Piwowar M, Jach R, Uhl T, Basta A, Majka M. Autologous muscle-derived cells for the treatment of female stress urinary incontinence: A 2-year follow-up of a polish investigation. *Neurourology and urodynamics*. 2014; 33 (3): 324-333.
19. Kuismanen K, Sartoneva R, Haimi S, Mannerström B, Tomás E, Miettinen S, Nieminen K. Autologous adipose stem cells in treatment of female stress urinary incontinence: results of a pilot study. *Stem cells translational medicine*. 2014; 3 (8): 936-941.
20. Du XW, Wu HL, Zhu YF, Hu JB, Jin F, Lv RP, Sun S, Wang HY, Xu JW. Experimental study of therapy of bone marrow mesenchymal stem cells or muscle-like cells/calcium alginate composite gel for the treatment of stress urinary. *Neurourology and urodynamics*. 2013; 32 (3): 281-286.
21. Gunetti M, Tomasi S, Giammò A, Boido M, Rustichelli, D, Mareschi K, Vercelli A. Myogenic potential of whole bone marrow mesenchymal stem cells in vitro and in vivo for usage in urinary incontinence. *PLOS ONE*. 2012; 7 (9): 45538.
22. Arjmand B, Safavi M, Heidari R, Aghayan H, Bazargani S, Dehghani S, Goodarzi P, Mohammadi-Jahani F, Heidari F, Payab M, Pourmand G. Concomitant Transurethral and Transvaginal-Periurethral Injection of Autologous Adipose Derived Stem Cells for Treatment of Female Stress Urinary Incontinence: A Phase One Clinical Trial. *Acta Med Iran*. 2017; 55 (6): 368-374.
23. Lemer ML, Chaikin DC, Blaivas JG. Tissue strength analysis of autologous and cadaveric allografts for the pubovaginal sling. *Neurourology and Urodynamics*. 1999; 18 (5): 497-503.
24. Woodruff AJ, Cole EE, Dmochowski RR, Scarpero HM, Beckman EN, Winters JC. Histologic comparison of pubovaginal sling graft materials: a comparative study. *Urology*. 2008; 72 (1): 85-89.
25. Shkarupa DD, Gorgockij IA, Yarova NP, Shkarupa EA. Prospektivnoe issledovanie ehffektivnosti hirurgicheskoy rekonstrukcii tazovogo dna s primeneniem sverhlegkih setchatyh ehndoprotezov «Pelviks» [A prospective study of the effectiveness of surgical reconstruction of the pelvic floor with the use of ultralight mesh endoprostheses «Pelviks»]. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* [Experimental and clinical urology]. 2012; 3: 90-97.
26. Gomelsky A, Dmochowski RR. Biocompatibility assessment of Synthetic Sling Materials for Female Stress Urinary Incontinence. *Journal of Urology*. 2007; 178 (4): 1171-1181.

27. Yildirim A, Basok EK, Gulpinar T, Gurbuz C, Zemheri E, Tokuc R. Urology Tissue reactions of 5 sling materials and tissue material detachment strength of 4 synthetic mesh materials in a rabbit model. 2005; 174 (5): 2037-2040.
28. Hijaz A, Bena J, Daneshgari F. Long-term efficacy of a vaginal sling procedure in a rat model of stress urinary incontinence. Urology. 2005; 173 (5): 1817-1819.
29. Hijaz A, Daneshgari F, Cannon T, Damaser M. Efficacy of a vaginal sling procedure in a rat model of stress urinary incontinence. Urology. 2004; 172: 2065-2068.
30. Kolb CM, Pierce LM, Roofe SB. Biocompatibility comparison of novel soft tissue implants vs commonly used biomaterials in a pig model. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2012; 147 (3): 456-461.
31. Hilger WS, Walter A, Zobitz ME, Leslie KO, Magtibay P, Cornella J. Histological and biomechanical evaluation of implanted graft materials in a rabbit vaginal and abdominal model. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006; 195 (6): 1826-1831.
32. Emmerson SJ, Gargett CE. Endometrial mesenchymal stem cells as a cell based therapy for pelvic organ prolapse. World J Stem Cells. 2016; 8 (5): 202-215.
33. Hirata E, Koyama M, Murakami G, Ohtsuka A, Abe S, Ide Y. Comparative histological study of levels 1-3 supportive tissues using pelvic floor semiserial sections from elderly nulliparous and multiparous women. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2011; 37: 13-23.
34. Bhatia NN. Stem cell therapy for urinary incontinence and pelvic floor disorders: a novel approach. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004; 16: 397-398.
35. Ulrich D, Muralitharan R, Gargett CE. Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies. Expert Opin Biol Ther. 2013; 13: 1387-1400.
36. Hung MJ, Wen MC, Huang YT, Chen GD, Yang VC. Fascia tissue engineering with human adipose-derived stem cells in a murine model: Implications for pelvic floor reconstruction. Journal of the Formosan Medical Association . 2014; 113 (10): 704-715.
37. Chen X, Kong X, Liu D, Gao P, Zhang Y, Li P, Liu M. In vitro differentiation of endometrial regenerative cells into smooth muscle cells: A potential approach for the management of pelvic organ prolapse. International Journal of Molecular Medicine. 2016; 38 (1): 95-104.
38. Sun B, Zhou L, Wen Y, Wang C, Chen B. Proliferative behavior of vaginal fibroblasts from women with pelvic organ. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2014; 183: 1-4.