



# Применение стволовых клеток для улучшения репаративных свойств рубца миометрия

О. Г. Пекарев<sup>1</sup>, И. В. Майборodin<sup>2</sup>, Е. О. Пекарева<sup>3</sup>, И. М. Поздняков<sup>3</sup>, Е. С. Брега<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

<sup>2</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск

<sup>3</sup> Новосибирский городской перинатальный центр

**Цель исследования:** изучить изменения тканей матки и рубца на ней у крыс и установить вероятность самопроизвольных родов после лигирования маточных рогов с последующим введением в эти участки мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), чтобы доказать принципиальную возможность улучшения репарации рубца и снижения частоты кесарева сечения у пациенток с оперированной маткой.

**Материалы и методы.** Определяли возможность наступления беременности и родов при наличии рубца миометрия у 26 лабораторных крыс инбредной линии Wag, а также изучали изменения тканей после использования ММСК с трансфицированным геном *GFP* при моделировании гидрометры. Группой контроля стали 46 крыс с перевязанными маточными рогами после инъекций соответствующего объема культуральной среды без использования ММСК и интактные животные.

**Результаты.** После инъекции в рубец матки ММСК в нем возрастает число сосудов, образованных *de novo* с участием введенных клеток. Из ММСК были построены целиком сосудистые стенки или их отдельные элементы. После применения ММСК животные начинали рожать на 2 эстральных цикла раньше, доля родивших крыс в этой группе была выше (30,8% против 15,2%), у них было больше как общее количество потомства ( $3,13 \pm 2,23$  против  $1,92 \pm 1,12$ ), так и максимальное число крысят (7 против 4), по сравнению с животными, у которых не применяли клеточные технологии. Летальность крыс после использования ММСК была меньше: погибли 2 (7,69%) крысы, тогда как в контроле — 6 (13,04%).

**Заключение.** После введения ММСК появляется четкая тенденция к ускорению репаративных процессов в матке крыс при ее рубцовом изменении.

**Ключевые слова:** рубец матки, гидрометра, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костномозгового происхождения, ангиогенез.



## Using Stem Cells to Improve Myometrial Scar Repair

O. G. Pekarev<sup>1</sup>, I. V. Maiborodin<sup>2</sup>, Ye. O. Pekareva<sup>3</sup>, I. M. Pozdnyakov<sup>3</sup>, Ye. S. Brega<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V. I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

<sup>2</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

<sup>3</sup> Novosibirsk City Perinatal Center

**Study Objective:** To study changes in uterine tissue and uterine scars in rats and assess the chances of spontaneous labor after uterine horn ligation followed by injection of multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC) into these areas, in order to demonstrate the theoretical possibility of improving uterine scar repair and reducing the frequency of cesarean section in patients who have undergone uterine surgery.

**Materials and Methods:** This study was designed to assess the chances of becoming pregnant and delivering offspring in 26 inbred Wag laboratory rats with a myometrial scar. Another part involved the examination of tissues after the use of MMSC transfected with the *GFP* gene in modeling of hydrometra. The control group was 46 rats who had undergone uterine horn ligation followed by injections of the same volume of culture medium without MMSC, and intact animals.

**Study Results:** After injection of MMSC into a myometrial scar, vessel formation occurs *de novo* with the participation of the injected cells, resulting in an increased number of new vessels. Entire vascular walls, or elements thereof, were formed from MMSC. After an MMSC injection, deliveries occurred two estrus cycles earlier. Compared with the group of animals who were not treated using cell technologies, the percentage of female rats in the MMSC group who delivered offspring was higher (30.8% vs. 15.2%), as were the total and maximum numbers of pups ( $3.13 \pm 2.23$  vs.  $1.92 \pm 1.12$  and 7 vs. 4, respectively). The number of deaths among rats treated with MMSC was lower: two cases (7.69%) versus six cases (13.04%) in the control group.

**Conclusion:** In rats with uterine scars, use of MMSC is associated with a clear trend towards more rapid repair of uterine tissue.

**Keywords:** uterine scar, hydrometra, bone-marrow multipotent mesenchymal stromal cells, angiogenesis.

Актуальность изучения репарации рубца на матке определяется продолжающимся ростом частоты кесарева сечения в России. За 10 лет распространенность абдоминального родоразрешения увеличилась в 2,1 раза — с 250 700 операций в 2005 г. до 521 300 в 2015 г. На XXI Всемирном конгрессе International Federation of Gynecology and Obstetrics (2015) особое внимание было уделено

первичной профилактике кесарева сечения, поскольку предлежание плаценты после него встречается в 15 раз чаще, чем после самопроизвольных родов. При этом риск вращающейся плаценты возрастает в 16,7 раза, а риск гистерэктомии — более чем в 70 раз.

В последние годы в структуре показаний к операции кесарева сечения рубец на матке занимает лидирующие позиции.

Брега Евгений Сергеевич — к. м. н., врач родильного отделения ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: e\_brega@oragina4.ru

Майборodin Игорь Валентинович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории стволовой клетки ФГБУН ИХБФМ СО РАН. 630090, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 8. E-mail: itai@mail.ru

Пекарев Олег Григорьевич — д. м. н., профессор, заместитель главного врача ФГБУ ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: o\_pekarev@oragina4.ru

Пекарева Евгения Олеговна — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ НСО НГПЦ. 630089, г. Новосибирск, ул. Адриена Лежена, д. 32. E-mail: e\_pekareva@mail.ru

Поздняков Иван Михайлович — д. м. н., профессор, главный врач ГБУЗ НСО НГПЦ. 630089, г. Новосибирск, ул. Адриена Лежена, д. 32. E-mail: rdngpc@ngs.ru

Практически у каждой четвертой пациентки именно рубец на матке является непосредственной причиной повторного абдоминального родоразрешения [1–5]. Выбор тактики ведения беременности, оптимальных сроков и методов родоразрешения у таких пациенток представляет значительные трудности и в каждом конкретном случае должен осуществляться индивидуально. При этом значительный рост частоты кесарева сечения и за рубежом, и в нашей стране уже перестал быть только медицинской проблемой [6–10].

Достижения в оперативной технике и современный шовный материал повысили репарационные возможности рубца и предопределили оптимизацию акушерской тактики у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения и выбор в пользу самопроизвольного родоразрешения. При этом самый действенный путь снижения частоты кесарева сечения — не только его первичная профилактика, но и ведение родов через естественные родовые пути при наличии рубца на матке [11, 12].

Рубец на матке представляет собой плотное образование, состоящее из гиалинизированной, богатой коллагеновыми волокнами соединительной ткани, возникающее в результате

регенерации при нарушении ее целостности. Заживление расщепленной стенки матки может происходить путем как реституции (полноценная регенерация), так и субституции (неполноценная регенерация). При полноценной регенерации заживление раны происходит благодаря гладкомышечным клеткам, при субституции — пучкам грубой волокнистой соединительной ткани, нередко гиалинизированной, при таком типе заживления с наибольшей вероятностью возможен разрыв матки во время следующей беременности [3, 12, 13].

Степень полноценности сформированного рубца является одной из основополагающих проблем следующей беременности и успешного ее завершения. В настоящее время оценка состояния рубца на матке после кесарева сечения остается важной задачей в акушерстве [1, 3]. Гистологические исследования иссеченных рубцов, проведенные на базе Новосибирского городского перинатального центра, показали, что при экстренном родоразрешении характерны массивные кровоизлияния в миометрии [4, 12]. В тканях матки и рубцах была отмечена выраженная диффузная и очаговая лейкоцитарная инфильтрация со склерозом сосудистой стенки (рис. 1–3). При плановой операции в рубцах

Рис. 1. Кровоизлияния в миометрии после экстренного родоразрешения. Окраска гематоксилин-эозином, 60-кратное увеличение. Здесь и далее в статье фото авторов

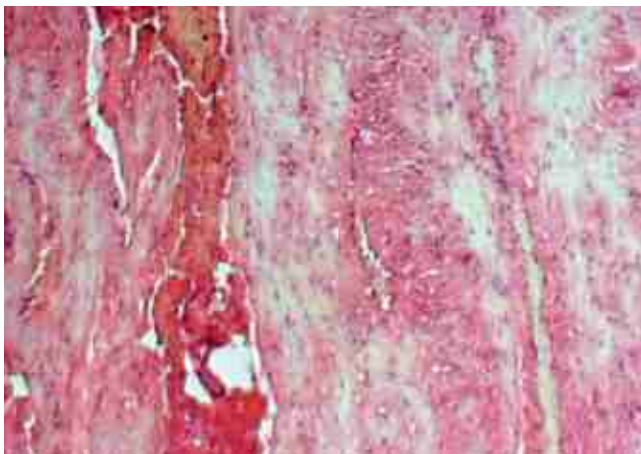


Рис. 2. Лейкоцитарные инфильтраты в миометрии после экстренного родоразрешения. Окраска гематоксилин-эозином, 60-кратное увеличение

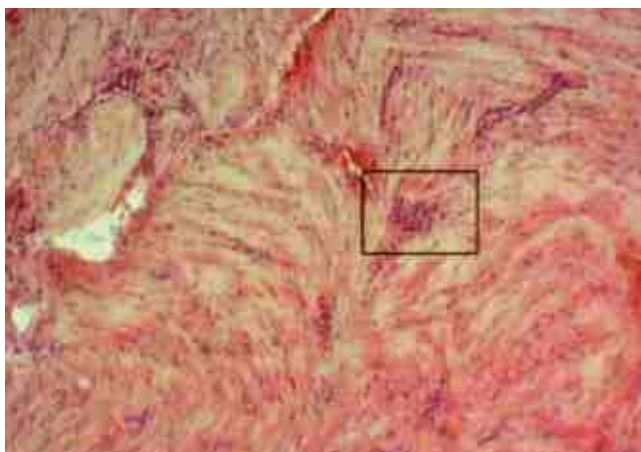


Рис. 3. Склероз стенок кровеносных сосудов в рубце матки при экстренном кесаревом сечении. Окраска гематоксилин-эозином, 60-кратное увеличение

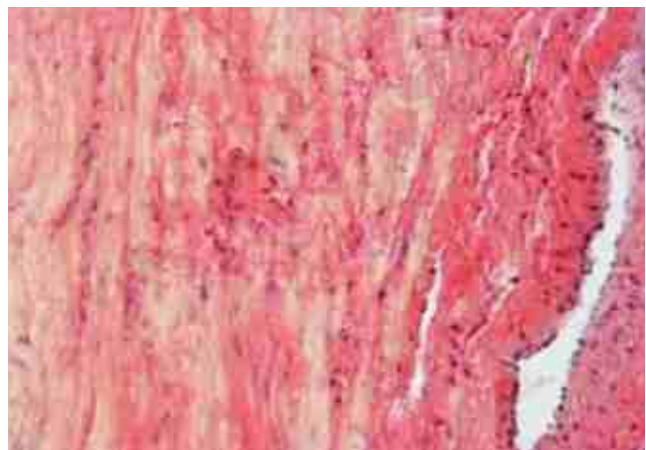
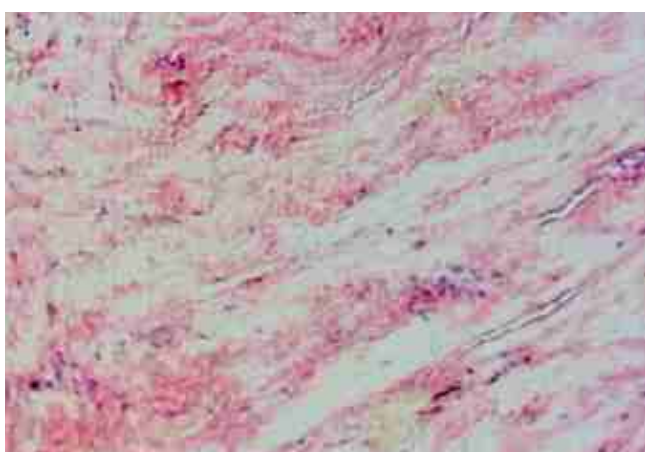


Рис. 4. Рубец на матке во время плановой операции. Отсутствие кровоизлияний и умеренная лейкоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилин-эозином, 60-кратное увеличение



отсутствовали кровоизлияния, а лейкоцитарная инфильтрация была умеренной (рис. 4).

Только на основании морфологического исследования рубца, подтверждающего отсутствие кровоизлияний и лейкоцитарной инфильтрации, делают заключение о возможности ведения родов через естественные родовые пути после предшествующего кесарева сечения, выполненного в плановом порядке. При этом проведенные исследования показали принципиальную возможность ведения самопроизвольных родов у пациенток с рубцом на матке вне зависимости от шовного материала, однако у 40% беременных после предыдущего оперативного родоразрешения формировался неполноценный рубец из-за использования неадекватного шовного материала [4, 12].

**Цель исследования:** изучить изменения тканей матки и рубца на ней у крыс и установить вероятность самопроизвольных родов после лигирования маточных рогов с последующим введением в эти участки мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), чтобы доказать принципиальную возможность улучшения репарации рубца и снижения частоты кесарева сечения у пациенток с оперированной маткой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2009 г. на базе вивария лаборатории стволовой клетки ФГБУН ИХБФМ СО РАН проводится серия экспериментальных работ с лабораторными крысами, в ходе которых изучены изменения рубца на матке у лабораторных животных после наложения лигатур на маточные рога (моделирование гидрометры) и применения ММСК с трансфицированным геном *GFP*.

В качестве модели были использованы самки крыс инбредной линии Wag весом 180–200 г в возрасте 6 месяцев. Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13 ноября 1984 г.) [14–16].

В асептических условиях проводили нижнесрединную лапаротомию. Маточные рога выводили в рану и тщательно обкладывали стерильными салфетками. Под конец каждого рога вблизи тела матки подводили кетгутовую лигатуру и перевязывали оба рога в указанном отделе. Брюшную полость ушивали наглухо послойно [13, 16, 17].

Контролем выступали крысы с перевязанными маточными рогами после инъекций соответствующего объема культуральной среды без использования ММСК и интактные животные.

Сразу по истечении 3 недель к самкам крыс после удаления лигатур с рогов матки с последующим применением ММСК ( $n = 26$ ) или без него ( $n = 46$ ) подсаживали самцов. Регистрировали дату родов и количество новорожденных крысят. В связи с тем, что беременность у этого вида животных длится 22 дня [2, 9, 12], наблюдение вели в течение 10 недель после подсаживания самцов (3 срока наступления и завершения беременности).

ММСК выделяли, вымывая костный мозг из эпифизов бедренных костей у крыс-самцов линии Wag. Полученную суспензию клеток помещали в пластиковые флаконы (Nunk, Дания), через 48 часов после эксплантации костного мозга неприкрепившиеся клетки сливали. Прикрепившиеся клетки культивировали в среде  $\alpha$ -MEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Biolog, Россия) при

37 °C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе с 5% CO<sub>2</sub> в условиях насыщенной влажности. Смену среды производили каждые три дня. При субкультивировании монослойную культуру рассеивали в плотности 1000–5000 клеток/см<sup>2</sup> (в зависимости от ростовых свойств используемой эмбриональной сыворотки), использовали стандартные растворы Версена и трипсина [17–19]. И первый, и второй пассаж ММСК трансфицировали ДНК плазмиды pEGFP-N1 (Clontech Laboratories Inc., США), содержащей ген зеленого флуоресцентного белка GFP [20].

Через 4 часа после трансфекции данные клетки разводили нетрансфицированными клетками в соотношении 1:2,5 соответственно, и по 100 мкл смеси, содержащей 106 клеток в 1 мл, при релапаротомии и после удаления нелизированных остатков шовного материала вводили в область сформированного рубца через 2 месяца после перевязки обоих маточных рогов [21].

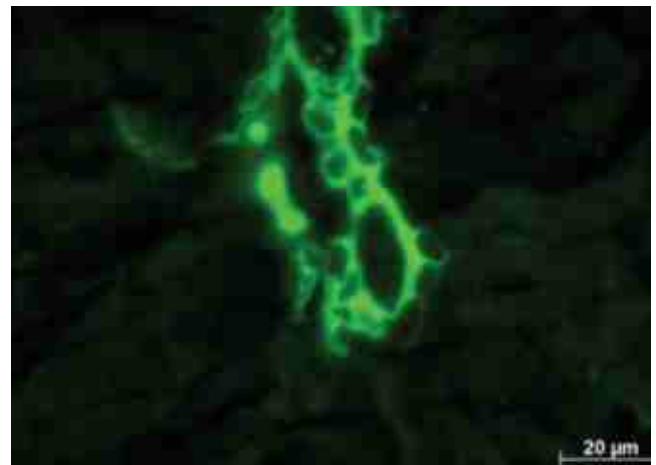
Фрагменты маточного рога с рубцом, удаленные через 4 суток, 1, 2 и 3 недели после введения ММСК, фиксировали в 4%-ном растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH = 7,4) не менее 24 часов, обезвоживали в градиенте этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в гистопласт. Неокрашенные срезы толщиной 5–7 мкм изучали на световом микроскопе Axioimager M1 при увеличении до 1500 раз в режиме люминесценции с фильтром Alexa 488.

Статистическую обработку результатов проводили на прикладной статистической программе MS Excel 7.0 (Microsoft, США). Достоверность различий определяли на основании критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 4 суток после удаления лигатуры с перевязанных рогов матки и введения ММСК в рубце миометрия, тканях вокруг и в миометрии в ходе микроскопии были найдены единичные небольшие сосуды, полностью построенные из светящихся

Рис. 5. Спустя 4 суток после введения мезенхимальных стромальных клеток с трансфицированным геном *GFP* в рубце рога матки присутствуют кольцевые структуры, напоминающие сосуды. Их стенки состоят из крупных клеток, где на фоне ярко светящейся цитоплазмы заметно более темное ядро. Флуоресцирующие клеточные элементы расположены не только внутри сосуда, но и снаружи. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488



клеток. Несколько реже клетки со свечением формировали только часть сосудистой стенки (рис. 5).

Таким образом, уже к 4-м суткам после инъекции в рубец миометрия ММСК собираются в группы и формируют кольцевые структуры, сходные с молодыми сосудами: тонкие однослойные стенки и очень широкий, практически круглый просвет. Скорее всего, такие сосуды образуются в тканях *de novo* и только потом включаются в микроциркуляторное русло.

Спустя неделю после введения ММСК в рубец и тканей рядом с ним присутствовало множество мелких кровеносных сосудов, все оболочки которых были построены из светящихся клеток. В группе кровеносных сосудов светятся хорошо очерченные эндотелиальная выстилка и наружная оболочка. В просвете сосудов расположены эритроциты, то есть сосуды были функциональны (рис. 6).

Через 2 недели после использования ММСК было обнаружено множество сосудов различного диаметра с флуоресцирующими клеточными элементами и структурами в сосудистой стенке. Из светящихся клеток были построены целиком сосудистые стенки или их отдельные элементы. Большинство сосудов содержали разный объем форменных элементов крови, что свидетельствует об их полноценности и активном функционировании (рис. 7).

Максимальное количество сосудов со светящимися стенками сформировалось к 3-й неделе после введения ММСК. Такие сосуды присутствовали в рубце, окружающей клетчатке и в тканях матки. Однако интенсивность флуоресценции заметно уменьшилась, что свидетельствует о снижении интенсивности свечения и эндотелия, и адвентиция (рис. 8).

В то же время сосуды, которые сначала были построены полностью или частично из введенных ММСК, а затем из собственных клеток организма, остаются в тканях матки.

Таким образом, улучшается кровоснабжение атрофичных и склерозированных тканей рубца и создается возможность для его реорганизации. В литературе уже было отмечено, что в результате улучшения микроциркуляции в рубце может произойти омоложение коллагеновых и эластиновых

волокон с появлением более тонких структур и упорядочиванием их расположения [14, 18].

На основании этого сделан вывод, что стволовые клетки, введенные в рубец на матке, формируют кровеносные сосуды за счет их дифференцировки в клетки сосудистых оболочек. Экспрессия гена *GFP* не только в эндотелии сосудов,

Рис. 7. В рубце маточного рога на 2-й неделе после использования мезенхимальных стромальных клеток с трансфицированным геном *GFP* содержатся крупные сосуды артериального типа. Они имеют ярко флуоресцирующие эндотелиальную и адвентициальную оболочки. Большинство сосудов содержат форменные элементы крови с аутофлуоресценцией. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488

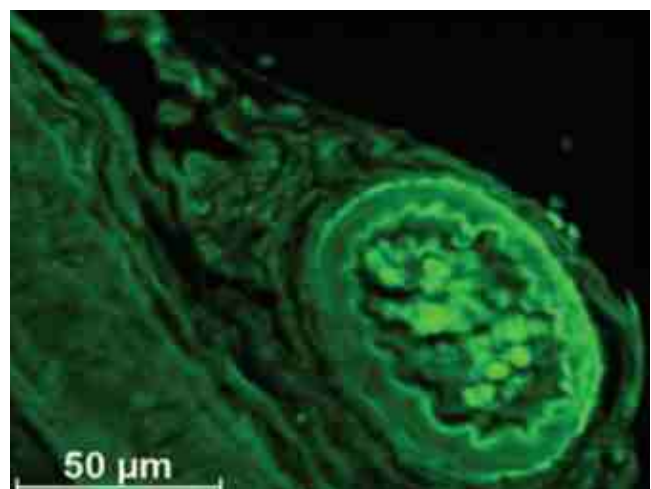


Рис. 8. На 3-й неделе после инъекции мезенхимальных стромальных клеток с трансфицированным геном *GFP* в рубце рога матки отмечено свечение всех оболочек склерозированных сосудов. Их стенка — неомогенная; на фоне яркого свечения внутренней и наружной оболочек флуоресцируют, но менее интенсивно, остальные структуры. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488

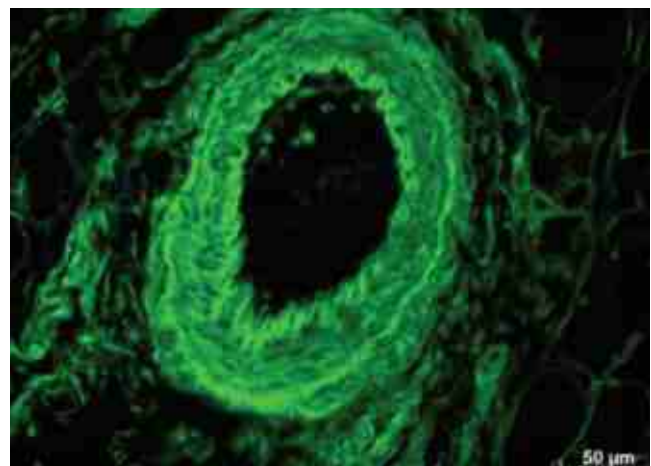


Рис. 6. Через неделю после применения мезенхимальных стромальных клеток с трансфицированным геном *GFP* в рубце матки расположено множество мелких кровеносных сосудов, все оболочки которых построены из светящихся клеток. В этих клетках на фоне ярко флуоресцирующей цитоплазмы видно более темное ядро. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488

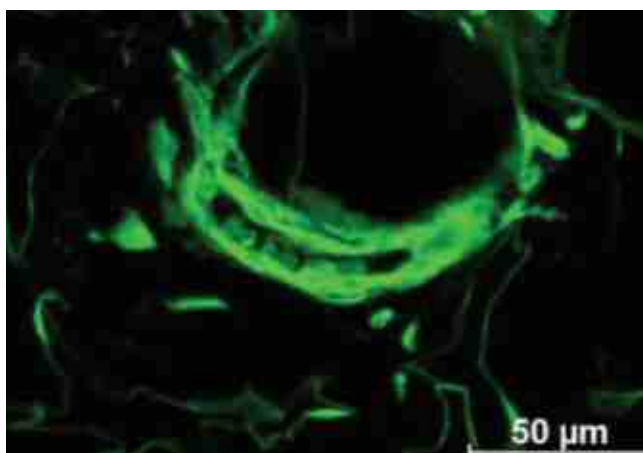
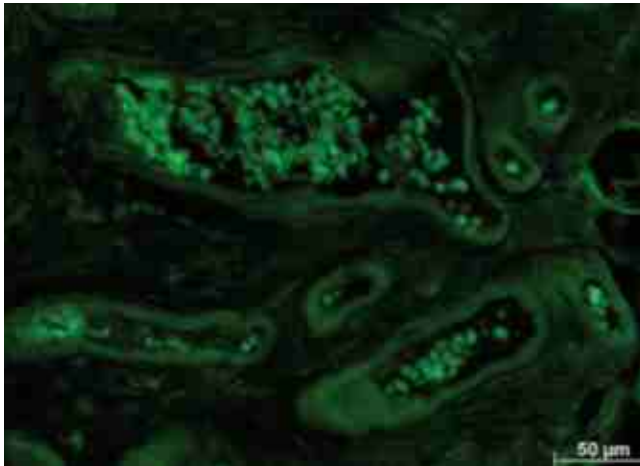


Рис. 9. Рубец маточного рога контрольного животного спустя 2 недели после удаления лигатуры. Специфически светящиеся объекты в стенке сосудов отсутствуют, флуоресцируют только эритроциты. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488



но и в их адвентиции указывает на дифференцирование введенных ММСК как в эндотелиальном, так и в перичитарном направлениях. Было сделано заключение, что после введения в рубец ММСК они формируют кровеносные сосуды за счет дифференцировки в эндотелиоциты и перициты [17, 22].

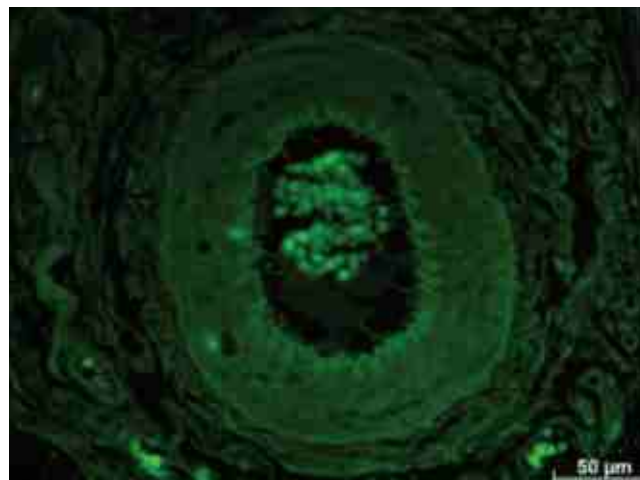
Что касается группы контроля и интактных животных, то были получены следующие результаты. В контроле на всех сроках эксперимента (у животных с гидрометрой без применения ММСК) и у интактных крыс в тканях матки и рубца было отмечено свечение только эритроцитов в многочисленных сосудах (рис. 9, 10).

После инъекций ММСК родили 8 из 26 (30,8%) животных, в контрольной группе без применения клеточных технологий — 7 из 46 (15,2%).

Животные после применения ММСК начали рожать на 7 дней раньше крыс, у которых клеточные технологии не использовали. С учетом длительности эстрального цикла у крыс в 4 дня [23] можно заключить, что у этих животных беременность наступает (восстанавливается проходимость маточных рогов) после введения ММСК на 7 дней, или 2 эстральных цикла, раньше, чем у таких же крыс без введения клеток.

Количество крысят после применения ММСК составило в среднем  $3,13 \pm 2,23$ , максимально 7 новорожденных,

Рис. 10. У интактной крысы в роге матки флуоресцирующих объектов, кроме эритроцитов, нет. Неокрашенный срез в отраженном ультрафиолетовом свете с фильтром Alexa 488



тогда как без использования клеточных технологий средняя численность потомства была равна  $1,92 \pm 1,12$ , а максимальное число крысят — 4. Возможно, что в результате использования ММСК и более быстрой регенерации структуры маточных рогов более эффективно восстанавливается проходимость обоих рогов.

В группе с применением ММСК за время наблюдения в течение 10 недель с момента подсаживания самцов погибли 2 из 26 (7,69%) крыс, в группе контроля — 6 из 46 (13,04%), но различие оказалось недостоверным.

Меньшая летальность животных после введения ММСК является хорошим результатом и указывает как на более быстрое восстановление просвета рога матки, так и на большую прочность оставшихся рубцовых тканей, способных выдержать полноценную родовую деятельность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ


После инъекции в рубец матки лабораторных крыс мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) с трансфицированным геном *GFP* в нем возрастает число сосудов, образованных *de novo* с участием введенных клеток. Из светящихся ММСК были построены целиком сосудистые стенки или их отдельные элементы. Такие сосуды присутствовали в рубце, окружающей клетчатке и в тканях матки. Таким образом, экспериментальное применение клеточных технологий продемонстрировало улучшение репарации рубца.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кан Н. Е., Тютюнник В. Л., Кесова М. И., Балушкина А. А. Выбор способа родоразрешения после операции кесарева сечения. *Акушерство и гинекология*. 2014; 6: 20–6. [Kan N. E., Tyutyunnik V. L., Kesova M. I., Balushkina A. A. *Выбор sposoba rodorazresheniya posle operatsii kesareva secheniya*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 6: 20–6. (in Russian)]
2. Серова В. Н., Сухих Г. Т., ред. *Клинические рекомендации*. *Акушерство и гинекология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1024 с. [Serova V. N., Sukhikh G. T., red. *Klinicheskie rekomendatsii*. *Akusherstvo i ginekologiya*. М.: GEO-TAR-Media; 2014. 1024 s. (in Russian)]
3. Краснополский В. И., Логутова Л. С., Буянова С. Н. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования и лечебная тактика. *Акушерство и гинекология*. 2013; 12: 28–33. [Krasnopol'skii V. I., Logutova L. S.,

Buyanova S. N. *Nesostoyatel'nyi rubets na matke posle kesareva secheniya: prichiny formirovaniya i lechebnaya taktika*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 12: 28–33. (in Russian)]

4. Пекарев О. Г., Поздняков И. М., Майборodin И. В., Пекарева Е. О. Прогноз и перспективы самопроизвольного родоразрешения у женщин с рубцом на матке после операции кесарева сечения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2015; 2: 21–8. [Pekarev O. G., Pozdnyakov I. M., Maiborodin I. V., Pekareva E. O. *Prognoz i perspektivy samoproizvol'nogo rodorazresheniya u zhenshchin s rubtsom na matke posle operatsii kesareva secheniya*. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2015; 2: 21–8. (in Russian)]
5. Приходько А. М., Баяв О. Р., Луньков С. С., Еремина О. В., Гус А. И. Возможности методов оценки состояния стенки матки после операции кесарева сечения. *Акушерство и гинекология*. 2013;

- 10: 12–16. [Priklad'ko A. M., Baev O. R., Lun'kov S. S., Eremina O. V., Gus A. I. Vozmozhnosti metodov otsenki sostoyaniya stenki matki posle operatsii kesareva secheniya. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 10: 12–16. (in Russian)]
6. Савельева Г. М., Караганова Е. Я., Курцер М. А., Кутакова Ю. Ю., Панина О. Б., Трофимова О. А. Кесарево сечение в современном акушерстве. *Акушерство и гинекология*. 2007; 2: 3–8. [Savel'eva G. M., Karaganova E. Ya., Kurtser M. A., Kutakova Yu. Yu., Panina O. B., Trofi-mova O. A. Kesarevo sechenie v sovremennom akusherstve. *Akusherstvo i gi-nekologiya*. 2007; 2: 3–8. (in Russian)]
7. Стрижаков А. Н., Тимохина Т. Ф., Белоусова В. С. Возможно ли снизить частоту кесарева сечения? *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013; 12(3): 5–11. [Strizhakov A. N., Timokhina T. F., Belousova V. S. Vozmozhno li snizit' chastotu kesareva secheniya? *Vopr. gi-nekologii, akusherstva i perinatologii*. 2013; 12(3): 5–11. (in Russian)]
8. Сухих Г. Т., Донников А. Е., Кесова М. И., Кан Н. Е., Амирасланов Э. Ю., Климанцев И. В. и др. Оценка состояния рубца матки с помощью математического моделирования на основании клинических и молекулярно-генетических предикторов. *Акушерство и гинекология*. 2013; 1: 33–9. [Sukhikh G. T., Donnikov A. E., Kesova M. I., Kan N. E., Amiraslanov E. Yu., Klimantsev I. V. i dr. Otsenka sostoyaniya rubtsa matki s pomoshch'yu matematicheskogo modelirovaniya na osnovanii klinicheskikh i molekulyarno-geneticheskikh prediktorov. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 1: 33–9. (in Russian)]
9. Dodd J. M., Crowther C. A., Huertas E., Guise J. M., Horey D. Planned elective repeat caesarean section versus planned vaginal birth for women with a previous caesarean birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 12: CD004224.
10. Guise J. M., Denman M. A., Emeis C. Vaginal birth after caesarean: new in-sights on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(6): 1267–78.
11. Khunpradit S., Tavender E., Lumbiganon P., Laopaiboon M., Wasiak J., Gruen R. L. Non-clinical interventions for reducing unnecessary caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 6: CD005528.
12. Pekarev O. G., Pekareva E. O. Primary prevention of caesarean section in women with a uterine scar after myomectomy. *Giorn. It. Ost. Gin.* 2015; 36(6): 549.
13. Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В. Лабораторные животные. Киев: Віща школа; 1983. 383 с. [Zapadnyuk I. P., Zapadnyuk V. I., Zakhariya E. A., Zapadnyuk B. V. *Laboratorynye zhivotnye*. Kiev: Vishcha shkola; 1983. 383 s. (in Russian)]
14. Бабичев В. Н., Игнатков В. Я. Роль эстрогенчувствительных нейронов аркуатной области гипоталамуса в механизме освобождения лютеинизирующего гормона. *Пробл. эндокринологии*. 1978; 24(2): 53–9. [Babichev V. N., Ignatkov V. Ya. Rol' estrogenchuvstvitel'nykh neuronov arkuatnoi oblasti gipotalamusa v mekhanizme osvobodzheniya lyuteiniziruyushchego gormona. *Probl. endokrinologii*. 1978; 24(2): 53–9. (in Russian)]
15. Лейн-Петтер У. Обеспечение научных исследований лабораторными животными. М.: Медицина; 1964. 194 с. [Lein-Petter U. *Obespechenie nauchnykh issledovaniy laboratornymi zhi-votnymi*. M.: Meditsina; 1964. 194 s. (in Russian)]
16. Сахаров П. П., Метелкин А. И., Гудкова Е. И. Лабораторные животные. М.: Медгиз; 1952. 316 с. [Sakharov P. P., Metelkin A. I., Gudkova E. I. *Labo-ratornye zhivotnye*. M.: Medgiz; 1952. 316 s. (in Russian)]
17. Майбородин И. В., Оноприенко Н. В., Пекарев О. Г., Чистикин Г. А., Матвеева В. А. Самопроизвольные роды после применения мезенхимальных стромальных клеток для коррекции гидрометры в эксперименте. *Молекулярная медицина*. 2015; 6: 42–7. [Maiborodin I. V., Onoprienko N. V., Pekarev O. G., Chistikin G. A., Matveeva V. A. *Samopro-izvol'nye rody posle primeneniya mezenkh-imal'nykh stromal'nykh kletok dlya korrektsii gidrometriy v eksperi-mente*. *Molekulyarnaya meditsina*. 2015; 6: 42–7. (in Russian)]
18. Satli M. A., Aron C. New data on olfactory control of estral receptivity of fe-male rats. *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.* 1976; 282(9): 875–7.
19. Watson J. Suppressing autofluorescence of erythrocytes. *Biotech. Histochem.* 2011; 86(3): 207.
20. Tsuji T, Sawabe M. Elastic fibers in striae distensae. *J Cutan Pathol.* 1988; 15(4): 215–22.
21. Майбородин И. В., Якимова Н. В., Матвеева В. А., Пекарев О. Г., Майбородина Е. И., Пекарева Е. О. и др. Ангиогенез как результат введения мезенхимальных стволовых клеток в рубец матки крыс. *Молекулярная медицина*. 2011; 4: 28–35. [Maiborodin I. V., Yakimova N. V., Matveeva V. A., Pekarev O. G., Maiborodina E. I., Pekareva E. O. i dr. *Angiogenez kak rezul'tat vvedeniya mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok v rubets matki krys*. *Molekulyarnaya meditsina*. 2011; 4: 28–35. (in Russian)]
22. Майбородин И. В., Шевела А. И., Бабко А. Н., Морозов В. В., Загоруйко Т. Ю., Матвеева В. А. Морфологические результаты применения клеточных технологий для коррекции линейной атрофии кожи. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. 2010; 1: 57–62. [Maiborodin I. V., Shevela A. I., Babko A. N., Morozov V. V., Zagoruiko T. Yu., Matveeva V. A. *Morfologicheskie rezul'taty primeneniya kletochnykh tekhnologii dlya korrektsii linei-noi atrofiy kozhi*. *Ros. zhurn. kozhnykh i venericheskikh boleznei*. 2010; 1: 57–62. (in Russian)]
23. Mora O. A., Sanchez-Criado J. E., Guisado S. Role of the vomeronasal organ on the estral cycle reduction by pheromones in the rat. *Rev. Esp. Fisiol.* 1985; 41(3): 305–10. 

## Библиографическая ссылка:

Пекарев О. Г., Майбородин И. В., Пекарева Е. О., Поздняков И. М., Брега Е. С. Применение стволовых клеток для улучшения репаративных свойств рубца миометрия // Доктор.Ру. 2017. № 3 (132). С. 20–25.

## Citation format for this article:

Pekarev O. G., Maiborodin I. V., Pekareva Ye. O., Pozdnyakov I. M., Brega Ye. S. Using Stem Cells to Improve Myometrial Scar Repair. *Doctor.Ru*. 2017; 3(132): 20–25.