

УДК 612.014.1.6.05/578.08:/618.1/2



Насадюк К. М.

*Інститут клітинної терапії, Київ, Україна*e-mail: nasadyukch@gmail.com

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕПРОДУКТОЛОГИИ, АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

РЕЗЮМЕ

В обзоре освещены современные тренды развития клеточных и генных технологий в акушерстве, гинекологии и репродуктивной медицине. Рассмотрены стратегии аллогенной и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в миелоаблятивной терапии герминальных опухолей и рака молочной железы, адоптивная иммунотерапия, современные подходы к лечению женского и мужского бесплодия, а также пренатальная клеточная и генная терапия. Описаны проблемы и достижения в трансплантации матки, а также успехи криоконсервирования репродуктивных клеток и тканей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стволовые клетки, бесплодие, пренатальная трансплантация стволовых клеток, репродуктология.

С развитием биотехнологий и более глубоким пониманием механизма регенеративного действия стволовых клеток в последние годы учеными всего мира разрабатываются подходы к применению клеточных технологий и в репродуктивной медицине, акушерстве и гинекологии. Усилия медиков в этой области направлены, прежде всего, на преодоление бесплодия, лечение онкологических заболеваний половых желез у мужчин и женщин, пренатальную коррекцию аномалий развития плода при помощи клеточных и генных технологий [7, 8, 9, 37, 39]. Вызывает интерес доказанная возможность обмена клетками между организмом матери и плода через плацентарный барьер, вследствие чего у матери, возможно, развитие микрохемизма [39]. Также имеются данные о восстановительном действии стволовых клеток плода на материнский организм, что дополняет существующие знания о взаимодействии организмов матери и плода в период беременности и объясняет наблюдения о положительном влиянии беременности на протекание ряда хронических заболеваний у женщины [38]. В последние годы достигнут значительный прогресс в криоконсервировании репродуктивных клеток и тканей для последующей их реимплантации в целях восстановления репродуктивной функции у онкологических пациентов репродуктивного возраста после химио- и радиотерапии [15].

Таким образом, на сегодняшний день терапевтическое применение стволовых клеток в акушерстве, гинекологии и репродуктивной медицине целесообразно рассматривать в следующих аспектах:

- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и адоптивная иммунотерапия в лечении солидных опухолей женской половой системы [36, 39, 40, 41].
- Лечение женского и мужского бесплодия [2, 4, 11].
- Создание тканево-инженерных конструкций для применения в гинекологии [1, 10, 14].

- Пренатальная трансплантация стволовых клеток и внутриматочная генная терапия для лечения врожденных генетически обусловленных заболеваний плода [7, 8, 18, 38].
- Банкирование и подходы к клиническому применению эндометриальных стволовых клеток, стволовых клеток молочных желез и амниотической жидкости [5, 16, 23].
- Криоконсервирование репродуктивных клеток и тканей [3, 4, 15].
- Реконструктивная хирургия молочной железы [30].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И АДОПТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

На основании результатов экспериментальных и ранних клинических исследований с 1980-х гг. высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток принята многими онкологами как потенциальный метод лечения многих солидных опухолей, прежде всего злокачественных заболеваний женских половых желез [36, 38]. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток также рассматривается в протоколах вакцинации в онкологии и, как источник цитокинов, для посттрансплантационной иммунологической реабилитации. Дендритные клетки исследуются для возможного применения в лечении прогрессирующего рака яичника. В качестве альтернативного подхода предложена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток как метод адоптивной иммунотерапии негематологических злокачественных заболеваний, как после стандартного миелоаблятивного, так

и немиелоаблятивного режима кондиционирования [39, 40]. В то же время проведенное первое рандомизированное клиническое исследование по сравнению эффективности высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток периферической крови и химиотерапии, основанной на применении препаратов платины, охватившее 149 пациенток с нелеченым раком яичника, не показало статистически достоверных различий в обеих группах [31].

По данным литературы, у ряда пациентов с раком почки, молочной железы, яичника, поджелудочной железы, колоректальным раком после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток отмечается реакция «трансплантат-против-опухоли» [9]. Ряд авторов сообщает также о потенцировании антиопухолевого эффекта посредством инфузии донорских лимфоцитов при метастазирующем раке молочной железы, почки, простаты, колоректальном раке и раке поджелудочной железы [43].

В другом исследовании сообщается о положительном эффекте применения мезенхимальных стволовых клеток пуповинной крови человека в качестве способа доставки гена интерлейкина-21 (*IL-21*) для лечения рака яичника у мышей. *IL-21*-мезенхимальные стволовые клетки пуповинной крови вводили внутривенно мышам с раком яичника *A2780*. Эффективность данного подхода подтверждена уменьшением размера опухоли и увеличением выживаемости животных [20].

На линии голых мышей *BALB/c* с привитой опухолью молочной железы, происходящей из клеток *MDA-MB-231*, исследовано влияние трансплантации эпителиальных стволовых клеток амниотической мембраны. Показано, что культивирование эпителиальных стволовых клеток амниотической мембраны и клеток *MDA-MB-231* в соотношении 1:4 или 1:8 (туморных клеток к стволовым клеткам) угнетало рост раковых клеток молочной железы на 67,29 и 67,33% соответственно. По сравнению с мышами, получавшими лечение 5-фторурацилом, антитуморный эффект амниотических стволовых клеток не сопровождался никакими побочными действиями (потеря массы тела, смерть, кровоизлияния) [6, 23].

Имеются данные, что билатеральная трансплантация стволовых клеток жировой ткани непосредственно в яичники способствовала сохранению репродуктивной функции у мышей после химиотерапии [45].

Будущие стратегии применения гемопоэтических стволовых клеток в онкогинекологии основываются на возможностях их экспансии *ex vivo*, применении гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови, а также развитии программ генной терапии рака с использованием гемопоэтических стволовых клеток [39, 40].

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕНСКОГО И МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Клеточные технологии подают надежды на преодоление женского и мужского бесплодия, а также решения других проблем, связанных с функциональной недостаточностью репродуктивной системы у людей, для которых общепринятые консервативные или хирургические методы лечения не дают желаемого эффекта [12, 33, 38]. С этой целью разрабатываются подходы как к имплантации в гонады культур герминальных клеток, в частности у женщин исследуются аутологичные стволовые клетки яичников, так и направленная дифференциация эмбриональных и соматических стволовых клеток в гаметы [4].

На сегодняшний день оспорена догма о том, что количество ооцитов у женщины закладывается еще в фетальном периоде, поскольку было показано восстановление герминальных клеток и во взрослом яичнике [4, 12, 22, 35]. Так, в 2004 году двумя исследованиями подтверждено, что взрослые яичники содержат стволовые клетки, формирующие ооциты, которые можно культивировать *in vitro* в зрелые ооциты [11]. А группой исследователей из *Massachusetts General Hospital (Harvard Medical School)* было заявлено о происхождении герминальных клеток у взрослых самок млекопитающих из костного мозга и последующем попадании их с током крови в яичники [21, 22]. Однако эта же группа исследователей в своей следующей

работе опровергла данный факт, показав, что у овариэктомированных животных герминальные клетки во взрослом организме не образуются. Но в то же время авторы придерживаются мнения о наличии особой взаимосвязи между яичниками и костным мозгом, предполагая, что герминальные клетки, образованные в яичниках, могут попадать в костный мозг. В эксперименте на мышах показано, что у животных с отсутствием первичных фолликулов после миелоабляции и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток развиваются фолликулы с аллогенными ооцитами. Сопутствующая иммуносупрессия позволяет аллогенным ооцитам развиваться как из донорских циркулирующих герминальных клеток яичников, так и благодаря трансплантации донорских иммунокомпетентных клеток, которые в качестве яичниковых макрофагов и Т-лимфоцитов сопровождают развитие герминальных клеток, из некоторых видов стромальных клеток во взрослом и фетальном яичнике [21, 22]. Также имеются данные о положительном влиянии трансплантации костного мозга на репродуктивную функцию яичника у самок, получавших химиотерапию по поводу лечения злокачественных новообразований [27].

Известно, что ограниченная способность к оплодотворению является одним из клинических проявлений анемии Фанкони. В 15 центрах с 1976 г. по 2008 г. было обследовано 578 пациенток с анемией Фанкони, которым была произведена трансплантация костного мозга. В итоге 10 из них забеременели, 4 – дважды. Беременность наступила в период от 4 до 17 лет после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. На основании данного анализа ученые делают вывод о том, что восстановление нормальной функции яичников – вполне реальная задача у больных анемией Фанкони после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, однако все же редко осуществимая [33].

В 2003 г. впервые показана возможность получения герминальных клеток, прежде всего женских особей, из эмбриональных клеток. Ряд авторов показали возможность развития ооцитоподобных клеток из эмбриональных, однако их функциональность требует дальнейшего исследования [34]. Известно также, что как *in vitro* возможно индуцировать гаметогенез, так и взрослую герминальную клетку возможно вернуть в состояние полипотентной, сходной с эмбриональной, клетки. Несколькими лабораториями из эмбриональных стволовых клеток *in vitro* получены примордиальные герминальные клетки [2]. Но все же ученые наиболее близко подошли к индукции неогаметогенеза путем дифференциации эмбриональных стволовых клеток у мужчин, у которых собственные герминальные клетки не определяются, однако результаты этих исследований еще далеки от внедрения в клиническую практику [29, 49].

Цель лабораторного неогаметогенеза – не только использование искусственно культивированных гамет для лечения бесплодия, но и получение лабораторной модели для более глубокого исследования спермато- и оогенеза [13, 28].

Также имеются данные о регенерации эндометрия у женщин после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Разрабатываются подходы к внутриматочной трансплантации эндометриальных стволовых клеток у женщин с недостаточным пролиферативным ответом эндометрия на гормональную стимуляцию, что уже находит практическое применение в экстракорпоральном оплодотворении.

СОЗДАНИЕ ТКАНЕВО-ИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

Одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии является трансплантация матки как альтернатива суррогатному материнству. Длительные экспериментальные исследования в этой области привели к внедрению этого подхода в клиническую практику. Так, в 2010 г. появилось первое сообщение о беременности после

аллогенной трансплантации матки в эксперименте в условиях иммуносупрессии [10].

Впервые в мире трансплантацию матки провела группа врачей в Саудовской Аравии в 2002 г., пересадив 46-летней пациентке матку 26-летней женщины. Пересаженная матка нормально функционировала в течение трех месяцев и пережила два менструальных цикла. Через 99 дней пересаженную матку пришлось удалить в связи с пролапсом и некрозом [14, 24]. На сегодняшний день ряд подобных операций проведено в Швеции и Турции, однако пока не имеется данных о беременности или родах после трансплантации донорской матки. При этом остается ряд нерешенных этических проблем в связи с донорством матки и медицинских вопросов относительно исследования доноров и посттрансплантационного ведения реципиентов [1, 24].

Также в мире широко обсуждается концепция искусственной матки для экстракорпорального созревания плода. А в 2010 г. учеными в эксперименте создан искусственный 3D человеческий яичник для созревания человеческих ооцитов. Текальные и гранулезные клетки, полученные из антральных фолликулов женщины репродуктивного возраста, были засеяны на микромоделирующем геле и самоорганизовались в комплексную 3D микроткань. Иммуногистохимически и «live-dead» окраской была подтверждена идентичность текальных клеток и их жизнеспособность в возрасте 1-й недели. Помещение гранулезных клеточных сфероидов или кумюлюс-ооцитарных комплексов на текальные пористые отверстия вылилось в создание искусственного человеческого яичника. Текальные и гранулезные клетки самоорганизовались в комплексные микроткани, оставаясь жизнеспособными в течение одной недели. Через 72 часа после создания искусственной конструкции человеческого яичника текальные клетки полностью окружали гранулезные сфероиды без стромальной инвазии или разрыва. Экструзия полярного тельца появилась в одном из трех кумюлюс-ооцитарных комплексов. Таким образом, данные исследования подтверждают, что создание искусственного человеческого яичника с самоорганизующейся человеческой текальной и гранулезной микротканями с целью его дальнейшего использования для экстракорпорального оплодотворения и токсикологических исследований – вполне возможно [26].

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ВНУТРИМАТОЧНАЯ ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЛОДА

Пренатальная трансплантация стволовых клеток – новый и многообещающий терапевтический подход для лечения генетических нарушений, который на данный момент находится на стадии перехода от преclinical исследований до внедрения в клиническую практику. В контексте пренатальной трансплантации рассматриваются мультипотентные стволовые клетки взрослого организма из таких источников, как пуповинная кровь, амниотическая жидкость, а также фетальные, эмбриональные и стволовые клетки с индуцированной плюрипотентностью [44].

Первый клинический опыт показывает, что врожденные заболевания, приводящие к развитию тяжелой иммунной недостаточности, могут успешно лечиться *in utero*. В то же время ученые достигли успехов только в лечении состояний, характеризующихся тяжелой степенью иммунной недостаточности [38, 46, 47, 48]. В этом направлении разрабатываются терапевтические стратегии, предусматривающие модификацию трансплантата, пренатальное кондиционирование плода, постнатальную ретрансплантацию после пренатальной индукции иммунного ответа и фетальную генную терапию с применением аутологичных фетальных стволовых клеток. Применение негемопозитических стволовых клеток (мезенхимальных и плюрипотентных), вероятно, позволит расширить спектр показаний

к этому новому методу лечения [47]. Доказано, что пренатальная трансплантация стволовых клеток наиболее эффективна на самых ранних стадиях гестации. Уже разработаны методики интрацеломического введения стволовых клеток под контролем ультразвуковой [38, 46, 48]. В эксперименте ученым удалось провести пренатальную реконструкцию трахеи у плодов ягнят с применением амниотических стволовых клеток [18].

Пренатальная генная терапия предусматривает доставку генов к клеткам и тканям во время раннего внутриутробного развития с целью коррекции генетических дефектов до того, как сформируется неисправимое повреждение ткани. В отличие от постнатальной генной терапии, пренатальные манипуляции могут доставлять гены в популяцию стволовых клеток. Также ранний период гестации позволяет формирование иммунной толерантности к трансгенному белку, что дает возможность повторной постнатальной генной терапии при необходимости [8].

Пренатальная генная терапия – потенциальная альтернатива трансферу генов в уже сформированные легкие. В то же время более глубокого изучения требуют вопросы побочных действий таких манипуляций, риск онкогенных и дегенеративных процессов у плода [7].

БАНКИРОВАНИЕ И ПОДХОДЫ К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ

Относительно недавно в эндометрии выявлено наличие клеток, обладающих генотипическими, фенотипическими и функциональными признаками соматических стволовых клеток и экспрессирующих несколько эндотелиальных маркеров, в основном CD146⁺PDGFR-beta⁺, со способностью дифференциации в эндометриальные glandулярные эпителиальные клетки, стромальные и эндотелиальные клетки. Эндометриальные прогениторные клетки включают эпителиальные, мезенхимальные и эндотелиальные клетки и обеспечивают быстрое восстановление эндометрия после менструации. Терапевтические стратегии применения этих клеток в лечении заболеваний в данный момент находятся на стадии экспериментальных и ранних клинических исследований [5, 17]. Так, в 2012 г. в США стартовало клиническое исследование (1, 2-я фазы) по изучению безопасности и эффективности применения эндометриальных стволовых клеток в лечении критической ишемии нижних конечностей. Также в США, Европе, Индии созданы криобанки, специализирующиеся на хранении эндометриальных стволовых клеток.

Большой интерес со стороны ученых вызывают недавно описанные стволовые клетки молочных желез и амниотической жидкости. Стволовые клетки молочных желез найдены в эпителии и карциноме молочной железы [16]. Их биологическая роль пока изучена мало, считается, что эти клетки принимают участие в развитии и поддержании гомеостаза молочной железы, а также карциногенезе, и их дальнейшее изучение позволит разработать новые подходы к профилактике и лечению рака молочной железы [16].

Стволовые клетки, выделенные из амниотической жидкости, чрезвычайно привлекательны для целей тканевой инженерии и пренатальной коррекции аномалий развития плода, поскольку обладают чрезвычайно высоким пролиферативным потенциалом и способностью к мультилинейной дифференциации [19].

КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ

Высокая частота развития бесплодия у обоих полов после введения химио- и/или радиотерапии, направленной на лечение основного заболевания, обусловила поиски эффективных методов

сохранения фертильности у онкологических больных. Известно, что гонадотоксическая терапия в детстве может привести к бесплодию во взрослом возрасте. Существующие на сегодняшний день техники сохранения фертильности у онкобольных направлены на криоконсервирование репродуктивных клеток и тканей, а также эмбрионов. Имеются достаточно оптимистичные данные о криосохранении ткани яичника: на сегодняшний день в мире родилось как минимум 25 детей после ретрансплантации замороженной овариальной ткани.

В 2012 г. опубликован случай первой беременности в Германии после ретрансплантации замороженной овариальной ткани: 25-летней женщине в 2003 г. проведено химиотерапию и облучение средостения в связи с Ходжкинской лимфомой. Через 2 года у пациентки имел место рецидив заболевания. Лапароскопически ей сделано забор овариальной ткани с последующей ее заморозкой, после чего проведено высокодозную химиотерапию и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. У пациентки наблюдалась 5-летняя ремиссия, в течение этого периода забеременеть она не могла. Женщине проведено лапароскопическую реимплантацию замороженной аутологичной овариальной ткани, которая была подсажена в перитонеальную складку в овариальной ямке правой брюшной стенки. Через 3 месяца у женщины исчезли симптомы менопаузы и появилась первая менструация. Через 6 месяцев после двух менструальных циклов назначение небольшой дозы фолликулостимулирующего гормона привело к развитию доминантного фолликула в тканевом трансплантате. Овуляцию индуцировали человеческим гонадотропным гормоном, после чего женщина забеременела естественным путем. Беременность протекала нормально и закончилась рождением здорового ребенка посредством операции кесарева сечения. Гистологическое исследование подтвердило, что овариальная ткань аутотрансплантата содержала фолликулы, находящиеся на разных стадиях развития, тогда как ее первичные яичники не обладали репродуктивным потенциалом [32].

Однако на сегодняшний день нет сообщений о беременностях после ретрансплантации ткани яичника, замороженной до достижения половой зрелости, но наличие большого количества фолликулов в яичниках молодых девушек дает основания для положительного прогноза таких манипуляций [3, 32, 41].

В 2012 г. в журнале «Lancet» опубликован случай индукции полового созревания у девочки, которой в 10-летнем возрасте (до начала полового созревания) провели криоконсервирование аутологичной

ткани яичника. Ребенку предстояло лечение серповидноклеточной анемии, включающее проведение высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Такое лечение сопровождалось высоким риском развития бесплодия во взрослом возрасте. Поэтому пациентке была проведена лапароскопическая овариэктомия и заморожена ткань яичника, порезанную на 23 фрагмента. Рост ребенка в тот период составлял 142 см, вес – 31 кг, признаков полового созревания не наблюдалось.

Через 27 месяцев после лечения в 13-летнем возрасте для индукции полового созревания девочке проведено аутотрансплантацию овариальной ткани. Перед аутотрансплантацией ткани яичника костный возраст ребенка соответствовал 13 годам, однако рост – 156 см и вес – 39 кг. В 2007 г. девочке осуществили аутотрансплантацию трех фрагментов ткани яичника в подкожную клетчатку брюшной стенки слева между кожей и мышечным слоем живота. Через 2 месяца после трансплантации у ребенка отмечено начало созревания молочных желез с обеих сторон, а через 8 месяцев – начало менструаций. Через 3 года и 3 месяца после аутотрансплантации ткани яичника рост пациентки составлял 172 см и вес – 52 кг. Также отмечено полное развитие молочных желез [42].

Для сохранения фертильности у мужчин и мальчиков перед гонадотоксической терапией возможно криосохранение сперматозоидов и лоскутов тестикулярной ткани. Экспериментальные исследования, проведенные на животных, свидетельствуют о получении здорового потомства после имплантации замороженной суспензии или лоскутов тестикулярной ткани [3, 41].

РЕКОНСТРУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

В последние годы в пластической хирургии молочной железы все чаще применяется аутологичная жировая ткань, которая выполняет функцию не только биоимплантата, но благодаря высокому содержанию мезенхимальных стволовых клеток осуществляет эндокринную, паракринную и экзокринную функции. Результаты длительных наблюдений за пациентками, которым провели реконструктивную хирургию молочных желез с использованием аутологичной жировой ткани, пока отсутствуют, но опубликованные на сегодняшний день данные литературы свидетельствуют о безопасности такого подхода [30].

ВЫВОДЫ

ПРИВЕДЕННЫЕ ДАННЫЕ УКАЗЫВАЮТ НА АКТИВНОЕ ВНЕДРЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ И ГЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ОБЛАСТИ РЕПРОДУКТОЛОГИИ, АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ, ЧТО ЗНАЧИТЕЛЬНО РАСШИРЯЕТ АРСЕНАЛ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ И В СКОРОМ БУДУЩЕМ ПОЗВОЛИТ РАЗРАБОТАТЬ НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ, РАНЕЕ СЧИТАВШИХСЯ НЕИЗЛЕЧИМЫМИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akar M., Ozkan O., Erdogan O. et al. Uterus transplantation from a deceased donor // *Fertil. Steril.* – 2013. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23880349>.
2. Baughman J., Geijsen N. In vitro generation of germ cells: new techniques to solve current issues // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2005. – **1061**. – P. 33–40.
3. Binart N., Sauvat F. Cryopreserved ovaries: models of experimental grafting // *Biol. Aujourd'hui.* – 2011. – **205**, № 4. – P. 235–243.
4. Bukovsky A., Copas P., Virant-Klun I. Potential new strategies for the treatment of ovarian infertility and degenerative diseases with autologous ovarian stem cells // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2006. – **6**, № 4. – P. 341–365.
5. Cervellor I., Gil-Sanchis C., Aymara Mas et al. Human Endometrial Side Population Cells Exhibit Genotypic, Phenotypic and Functional Features of Somatic Stem Cells // *PLoS One.* – 2010. – **5**, № 6. – P. 1–15.
6. Chao K., Yang H., Chen M. Human umbilical cord mesenchymal stem cells suppress breast cancer tumorigenesis through direct cell-cell contact and internalization // *J. Cell. Mol. Med.* – 2012. – **16**, № 8. – P. 1803–1815.
7. Conese M., Ascenzi F., Boyd A. et al. Gene and cell therapy for cystic fibrosis: from bench to bedside // *J. Cyst. Fibros.* – 2011. – **10**, suppl 2. – P. 114–128.
8. David A.L., Waddington S.N. Candidate diseases for prenatal gene therapy // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – **891**. – P. 9–39.

9. Demirer T., Barkholt L., Blaise D. et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: an emerging treatment modality for solid tumors. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2008. – 5, № 5. – P. 256–267.
10. Diaz-García C., Akhi S., Wallin A. et al. First report on fertility after allogeneic uterus transplantation // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2010. – 89, № 11. – P. 1491–1494.
11. Du H., Taylor H. Stem cells and reproduction. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2010. – 22, № 3. – P. 235–241.
12. Dunlop C., Telfer E., Anderson R. Ovarian stem cells – potential roles in infertility treatment and fertility preservation // *Maturitas.* – 2013. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ovarian+stem+cells++potential+roles+in+infertility+treatment+and+fertility+preservation>.
13. Easley C., Simerly C., Schatten G. Stem cell therapeutic possibilities: future therapeutic options for male-factor and female-factor infertility? // *Reprod. Biomed. Online.* – 2013. – 27, № 1. – P. 75–80.
14. Fageeh W., Raffa H., Jabbar H. et al. Transplantation of the human uterus // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2002. – 76, № 3. – P. 245–251.
15. Fish J. Fertility preservation for adolescent women with cancer // *Adolesc. Med. State. Art. Rev.* – 2012. – 23, № 1. – P. 111–122.
16. Fridriksdottir A., Petersen O., Rønnev-Jessen L. Mammary gland stem cells: current status and future challenges // *Int. J. Dev. Biol.* – 2011. – 55, №7–9. – P. 719–729.
17. Gargett C.E., Masuda H. Adult Stem Cells in the Endometrium // *Mol. Hum. Reprod.* – 2010. – 16, № 11. – P. 818-834.
18. Gray F., Turner C., Ahmed A. et al. Prenatal tracheal reconstruction with a hybrid amniotic mesenchymal stem cells-engineered construct derived from decellularized airway // *J. Pediatr. Surg.* – 2012. – 47, № 6. – P. 1072–1079.
19. Hartmann K., Raabe O., Wenisch S. et al. Amniotic fluid derived stem cells give rise to neuron-like cells without a further differentiation potential into retina-like cells // *Am. J. Stem Cells.* – 2013. – 2, № 2. – P. 108-118.
20. Hu W., Wang J., He X. et al. Human umbilical blood mononuclear cell-derived mesenchymal stem cells serve as interleukin-21 gene delivery vehicles for epithelial ovarian cancer therapy in nude mice // *Biotechnol. Appl. Biochem.* – 2011. – 58, № 6. – P. 397–404.
21. Johnson J., Bagley J., Skaznik-Wikiel M. et al. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood // *Cell.* – 2005. – 122. – P. 303–315.
22. Johnson J., Canning J., Kaneko T. et al. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary // *Nature.* – 2004. – 428. – P.145-150.
23. Kang N.H., Yi B.R., Lim S.Y. et al. Human amniotic membrane-derived epithelial stem cells display anticancer activity in BALB/c female nude mice bearing disseminated breast cancer xenografts // *Int. J. Oncol.* – 2012. – 40, № 6. – P. 2022–2028.
24. Kisu I., Banno K., Mihara M. et al. Current status of uterus transplantation in primates and issues for clinical application // *Fertil. Steril.* – 2013. – 100, № 1. – P. 280–294.
25. Kisu I., Mihara M., Banno K. et al. Risks for Donors in Uterus Transplantation // *Reprod. Sci.* – 2013.- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23793471>.
26. Krotz S.P., Robins J.C., Ferruccio T.M. et al. In vitro maturation of oocytes via the pre-fabricated self-assembled artificial human ovary // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2010. – 27, №12. – P. 743–750.
27. Lee H.J., Selesniemi K., Niikura Y. et al. Bone marrow transplantation generates immature oocytes and rescues long-term fertility in a preclinical mouse model of chemotherapy-induced premature ovarian failure // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – 25, № 22. – P. 3198-3204.
28. Li P., Hu H., Yang S. et al. Differentiation of induced pluripotent stem cells into male germ cells in vitro through embryoid body formation and retinoic acid or testosterone induction // *Biomed Res Int.* – 2013. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509752>.
29. Maggiulli R., Neri Q., Monahan D. et al. What to do when ICSI fails // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2010. – 56, № 5. – P. 376–387.
30. Mátrai Z., Pesthy P., Gulyás G. et al. Autologous fat transplantation in the modern reconstructive surgery of breast cancer // *Orv. Hetil.* – 2012. – 153, № 46. – P. 1816–1831.
31. Möbus V., Wandt H., Frickhofen N. et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – 25, № 27. – P. 4187–4193.
32. Müller A., Keller K., Wacker J. et al. Retransplantation of cryopreserved ovarian tissue: the first live birth in Germany // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2012. – 109, № 1-2. – P. 8–13.
33. Nabhan S., Bitencourt M., Duval M. et al. Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients // *Haematologica.* – 2010. – 95, № 10. – P. 1783-1787.
34. Conti M., Giudice L. From stem cells to germ cells and back again // *Nature medicine.* – 2008. – 14, № 11. – P. 1188–1190.
35. Oktem O., Oktay K. Stem cells: a perspective on oocytes // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2008. – 1127. – P. 20-26.
36. Pedrazzoli P., Martinelli G. Proceedings of the 36th annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; 2010 March 21–24; Vienna, Austria. NPG; 2010.
37. Pedrazzoli P., Rosti G., Secondino S. et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors in adults // *Semin. Hematol.* – 2007. – 44, № 4. – P. 286–295.
38. Perillo A., Bonanno G., Pierelli L. et al. Stem cells in gynecology and obstetrics // *Panminerva Med.* – 2004. – 46, №1. – P. 49-59.
39. Perillo A., Ferrandina G., Pierelli L. et al. Stem cell-based treatments for gynecological solid tumors // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2005. – 9, № 2. – P. 93-102.
40. Perillo A., Pierelli L., Scambia G. et al. The role of hematopoietic stem cells in the treatment of ovarian cancer // *Panminerva Med.* – 2002. – 44, № 3. – P. 197–204.
41. Poirot C., Schubert B. Fertility preservation in prepubertal children // *Bull. Cancer.* – 2011. – 98, № 5. – P. 489–499.
42. Poirot C., Abirached F., Prades M. et al. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue // *Lancet.* – 2012. – 379. – P. 588.
43. Ringdén O. Immunotherapy by allogeneic stem cell transplantation // *Adv. Cancer Res.* – 2007. – 97. – P. 25–60.
44. Roybal J., Laje P., Vrecenak J. et al. Use of manipulated stem cells for prenatal therapy // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – 891. – P. 169–181.
45. Sun M., Wang S., Li Y. et al. Adipose-derived stem cells improved mouse ovary function after chemotherapy-induced ovary failure // *Stem Cell Res. Ther.* – 2013. – 4, №4. – P. 80.
46. Surbek D., Gratwohl A., Holzgreve W. In utero hematopoietic stem cell transfer: current status and future strategies // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1999. – 85, № 1. – P. 109–115.
47. Surbek D., Holzgreve W. Prenatal stem cell transplantation: from bench to bedside // *Ther. Umsch.* – 2002. – 59, № 11. – P. 619–623.
48. Surbek D., Holzgreve W., Nicolaides K. Haematopoietic stem cell transplantation and gene therapy in the fetus: ready for clinical use? // *Hum. Reprod. Update.* – 2001. – 7, № 1. – P. 85–91.
49. Yang R., Xiong C. Application prospect of adult stem cells in male infertility // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2013. – 19, № 5. – P. 468–471.