ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И.КУЛАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.

На правах рукописи

Пекарева Евгения Олеговна

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Баранов Игорь Иванович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 5
ГЛАВА 1 ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 15
1.1 Проблема оперированной матки в современном акушерстве. 15
1.2 Обоснование применения мезенхимальных стромальных клеток (МСК) в акушерстве и гинекологии. 24
1.2.1 Мезенхимальные стромальные клетки костного мозга (МСККМ) 26
1.2.2 Мезенхимальные стромальные клетки, полученные из жировой ткани (МСКЖТ) 29
1.2.3 Мезенхимальные стромальные клетки, полученные из менструальной крови (МСКМК) 30
1.2.4 Мезенхимальные стромальные клетки, полученные из плаценты (МСКП). 31
1.2.5 Мезенхимальные стромальные клетки, полученные из пуповиной ткани (МСКПТ) 32
1.3 Экзосомы и их исследование в доклинической практике. 33
1.3.1 Результаты использования экзосом и экстрацеллюлярных микровезикул (ЭМВ) различного происхождения в эксперименте и в акушерско-гинекологической практике. 39
1.4 Резюме. 44
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 46
2.1 Дизайн исследования. 46
2.2 Общая характеристика экспериментального материала. 49
2.2.1 Получение культуры мезенхимальных стромальных клеток 50
2.2.2 Получение экстрацеллюлярных микровезикул мезенхимальных стромальных клеток из кондиционной среды. 50
2.2.3 Введение экзосом в интактные ткани матки крыс. 52

2.2.4 Моделирование абдоминального родоразрешения у крыс и введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток в область швов на матке. 55
2.3 Морфологическое исследование лабораторных животных. 56
2.4 Клиническая характеристика пациенток. 58
2.5 Инструментальные методы обследования пациенток. 62
2.5.1 Магнитно-резонансное томографическое исследование. 62
2.5.2 Ультразвуковое исследование. 62
2.5.3 Гистероскопия. 63
2.6 Методы статистической обработки данных. 63
ГЛАВА 3 ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОСОМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ. 65
3.1 Создание модели рассечения рогов матки и результаты родоразрешения лабораторных животных. 65
3.2 Динамика распределения экзосом мезенхимальных стромальных клеток после абдоминального родоразрешения. 69
3.2.1 Динамика распределения экзосом мезенхимальных стромальных клеток у интактных животных. 70
3.2.2 Динамика распределения экзосом мезенхимальных стромальных клеток после их введения в маточные рога лабораторных животных. 74
3.3 Резюме. 78
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 79
4.1 Ретроспективный анализ течения послеоперационного периода у пациенток после абдоминального родоразрешения. 79
4.2 Проспективный анализ течения послеоперационного периода у пациенток после абдоминального родоразрешения. 84
4.3 Резюме. 96
ГЛАВА 5 РОДОРАЗРЕШЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С РУБЦОМ НА МАТКЕ, КОТОРЫМ В ХОДЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ВВОДИЛИСЬ ЭКЗОСОМЫ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК 97
5.1 Ведение родов у пациенток с рубцом на матке после абдоминального

родоразрешения. 99
5.2 Результаты морфологического исследования клинических групп. 108
5.2.1 Структурная организация рубца миометрия после введения экзосом мезенхимальных стромальных клеток. 108
5.2.2 Структурная организация границы между рубцом после кесарева сечения и миометрием на фоне предшествующего введения экзосом мезенхимальных стромальных клеток. 116
5.3 Резюме. 121
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. 123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. 146
ВЫВОДЫ. 148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. 153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 155
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. 184

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Переживая эпидемию роста частоты кесарева сечения, приходится признать, что практически все рычаги ее сдерживания уже в той или иной мере исчерпаны. Разработка новых шовных материалов, биоматериалов, стимулирующих процессы неоангиогенеза и миогенеза, обоснование стандартов антибиотикопрофилактики и терапии, и, наконец, внедрение методик метропластики для хирургической коррекции неполноценного рубца, не привели к существенному изменению в оперативном акушерстве. Вместе с тем в эпоху XXI века наметилась долгожданная смена парадигмы в плане повторного абдоминального родоразрешения у пациенток с рубцом на матке. Это связано с более чем полуторакратным ростом частоты кесарева сечения в Российской Федерации с 250,7 тыс. в 2005 году до 417,3 тыс. в 2021 году и, как результат, ростом материнской заболеваемости, увеличением частоты гнойно-септических осложнений и разрывов матки.

В современном акушерстве рубец на матке после кесарева сечения, безусловно, является патологическим состоянием, которое осложняет течение беременности, родов и послеродового периода [13; 56; 62; 68; 76; 224; 233]. Попытка самопроизвольных родов согласно клиническим рекомендациям «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде» (2021) может быть рекомендована пациенткам с рубцом на матке после одного истмического КС при наличии одноплодной беременности в головном предлежании, при отсутствии разрыва матки в анамнезе, при нормальной локализации плаценты вне рубца и при отсутствии неравномерного критического истончения зоны рубца с признаками деформации и явлениями болезненности при надавливании влагалищным датчиком, то есть при полноценном рубце [11; 25; 34; 35; 39; 40; 54].

Поэтому во всем мире продолжается активный поиск методов улучшения репаративных свойств миометрия после перенесенного абдоминального родоразре-

шения, чтобы обеспечить пациентке в будущем безопасную возможность самопроизвольных родов при наличии рубца на матке [15; 51]. Конечно, лучший вариант – это профилактика первого кесарева сечения, когда пациентка избегает риска возникновения рубца на матке и, соответственно, тех проблем, которые неминуемо возникают при этом патологическом состоянии [65; 66]. Но если по каким-то причинам это не представляется возможным, остается уповать на применение и широкое клиническое внедрение клеточных технологий, которые сегодня приобретают особую актуальность, поскольку наличие рубца на матке представляет сегодня не только медицинскую, но и серьезную социально-демографическую проблему [13].

Дискуссия о преимуществах мезенхимальных стромальных клеток и продуктах их секретома – экстрацеллюлярных микровезикул и экзосом, – начатая в начале XXI века, показала уникальность механизмов действия стволовых клеток, включающую способность взаимодействия и обмена, как белковым, так и генетическим материалом посредством секреции микровезикул. Внеклеточные везикулы, в том числе экзосомы мезенхимальных стромальных клеток, являясь межклеточными коммуникаторами, показали свою перспективность в плане улучшения репарации тканей [11; 79; 111; 158; 164].

В этой связи есть все основания полагать, что использование экзосом мезенхимальных стромальных клеток, лишенных чужеродного генетического и клеточного материала, а значит и потенциального риска канцерогенности, улучшит течение послеоперационного периода и повысит шансы для дальнейшего самопроизвольного родоразрешения пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения [188; 224].

В настоящее время нет данных о клиническом использовании экзосом для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после абдоминального родоразрешения, поэтому их изучение и понимание механизма действия представляется крайне важным для улучшения процессов репарации альтерированного миометрия и снижения частоты последующего кесарева сечения за счет самопроизвольных родов у пациенток с рубцом на матке.

Степень разработанности темы диссертации

Внеклеточные экзосомы мезенхимальных стромальных клеток играют важную роль и выполняют функцию межклеточных коммуникаторов. Они содержат целый спектр биологических субстанций, включая мРНК, miR и ДНК. Экзосомы мезенхимальных стромальных клеток (ЭМСК) могут перепрограммировать поврежденную клетку-реципиент и саногенетически изменить ее функции. Внеклеточные везикулы, включая экзосомы уже обнаружены в эндо- и миометрии различных млекопитающих, где они инициируют купирование воспалительной реакции, потенцируют подготовку эндометрия к имплантации и даже индукцию родов. Вместе с этим до сих пор нет доказанных данных о длительности нахождения введенных в матку экзосомах мезенхимальных стромальных клеток, а также их влияния на регенерацию миометрия после абдоминального родоразрешения как в эксперименте, так и в реальной клинической практике.

Цель исследования

Снижение частоты повторного кесарева сечения у женщин с рубцом на матке после абдоминального родоразрешения и профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде за счет экспериментального обоснования и клинического применения клеточных технологий.

Задачи исследования

1. Разработать экспериментальную модель абдоминального родоразрешения с введением экзосом мезенхимальных стромальных клеток у лабораторных крыс и проследить миграцию введенных экзосом в миометрии экспериментальных животных на основании применения методов световой микроскопии.

2. Оценить эффективность применения экзосом мезенхимальных стромальных клеток после абдоминального родоразрешения в эксперименте.

3. Провести ретроспективный анализ течения послеродового периода, подготовки и течения следующей беременности и повторного родоразрешения у пациенток с рубцом на матке после первого кесарева сечения в условиях традиционного

его ведения.

4. Внедрить в клиническую акушерскую практику интраоперационное введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток.

5. Проанализировать течение послеродового периода, частоту инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц с интраоперационным введением экзосом мезенхимальных стромальных клеток и без экзосомной поддержкой.

6. Определить возможность и обосновать целесообразность ведения родов через естественные родовые пути у женщин, которым в ходе предшествующего абдоминального родоразрешения проводилось введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток.

7. Предложить алгоритм применения клеточных технологий в акушерской клинике и на основании этого снизить частоту повторных операций у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения.

Научная новизна

В эксперименте впервые создана модель кесарева сечения на фоне многоплодной беременности у мелких экспериментальных животных, позволяющая не только изучить особенности течения беременности и родов, но и доказать возможность вагинального родоразрешения у крыс с рубцом на матке в условиях применения клеточных технологий.

В эксперименте впервые подтверждено, что введенные в маточные рога как интактных, так и крыс после абдоминального родоразрешения экзосомы мезенхимальных стромальных клеток, визуализируются при световой люминесцентной микроскопии и присутствуют в месте введения не менее 8 суток.

В клинике впервые в акушерской практике проведено интраоперационное введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток в область разреза нижнего сегмента для улучшения репарации тканей и профилактики инфекционно-воспалительных послеродовых осложнений. Получены морфологические данные о форми-

рования полноценного рубца миометрия после кесарева сечения в условиях применения клеточных технологий.

Обоснована целесообразность применения экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения в ходе первого кесарева сечения для последующего самопроизвольного родоразрешения и снижения частоты повторного кесарева сечения.

Теоретическое и практическое значение работы.

Показана эффективность методики интраоперационного введения экзосом мезенхимальных стромальных клеток как для профилактики инфекционно-воспалительных послеродовых осложнений, так и формирования полноценного рубца в эксперименте и в клинике.

Определена стратегия и тактика применения клеточных технологий, включающая интраоперационное ведение 500 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения в область шва нижнего сегмента матки. Определены группы беременных и рожениц с рубцом на матке после кесарева сечения для повышения вероятности самопроизвольного родоразрешения, улучшения перинатальных исходов и снижения частоты послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний.

Методология и методы диссертационного исследования

В работе применены методы морфологической (световая и люминесцентная микроскопия с морфометрическим анализом), клинико-лабораторной (оценка течения послеоперационного периода, беременности и родов), инструментальной (МРТ, УЗИ, гистероскопия) и статистической оценки полученных данных. В качестве объектов исследований использованы образцы матки как интактных крыс, так и после абдоминального родоразрешения.

В ходе повторного кесарева сечения у женщин изучались биоптаты рубца и окружающей его приграничной зоны миометрия. При этом оценивалось влияние

клеточных технологий, а именно экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения как в эксперименте, так и клинике.

Методология клинико-экспериментального диссертационного исследования проводилась на основании сочетанного анализа структурной организации тканей миометрия лабораторных животных и родильниц с оперированной маткой после абдоминального родоразрешения в условиях применения экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения для оценки их влияния на репаративные процессы.

Положения, выносимые на защиту

1. Экзосомы мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения, введенные в область швов маточных рогов после смоделированного абдоминального родоразрешения, присутствуют там не менее 8 суток, способствуют выживаемости лабораторных крыс, формированию полноценного рубца и приводят к снижению мертворождаемости и летальности при последующем самопроизвольном родоразрешении экспериментальных животных.

2. Родоразрешение женщин путем операции кесарева сечения увеличивает риск развития послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, а также формирования неполноценного рубца на матке и патологической плацентации при последующей беременности. Частота самопроизвольных родов у женщин с рубцом на матке не превышает 9%.

3. Данные комплексных клинических, инструментальных и морфологических исследований указывают на более благоприятное течение послеродового периода, отсутствие осложнений, подтверждают формирование полноценного рубца на матке после операции кесарева сечения с введением экзосом мезенхимальных стромальных клеток. Частота повторного самопроизвольного родоразрешения у этой группы женщин достигает 71,4%.

4. Применение клеточных технологий в акушерской практике эффективно и безопасно при выполнении операции кесарева сечения первородящим, планирую-

щим повторную реализацию репродуктивной функции. Кроме того, интраоперационное введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения целесообразно при абдоминальном родоразрешении для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений.

Степень достоверности

Достоверность результатов подтверждается на основании анализа экспериментальных данных, полученных от 342 лабораторных животных, которым вводили экзосомы мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения как в интактную матку, так и в область швов маточных рогов после абдоминального родоразрешения.

Достоверность результатов подтверждается включением в клиническую часть диссертационного исследования 760 беременных и рожениц с рубцом на матке после кесарева сечения. В этой связи, 60 родильницам с оперированной маткой после абдоминального родоразрешения, впервые в акушерской практике проведено интраоперационное введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения.

Использованные методы световой и люминесцентной микроскопии с применением морфометрического анализа, создание модели рассечения маточных рогов при абдоминальном родоразрешении в экспериментальных условиях на лабораторных крысах, применение клеточных технологий, статистическая обработка полученных данных соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам, что позволяет говорить о достоверности результатов и обоснованности выводов.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных клинико-экспериментальных исследований и вытекают из результатов работы.

Апробация работы

Результаты проведенного исследования доложены и обсуждены на II Национальном конгрессе по регенеративной медицине с международным участием

(Москва, 2015), X – XII и XIV международных конгрессах по репродуктивной медицине (Москва, 2016-2018, 2020), XXVII- XXVIII Всероссийских конгрессах с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2021-2022). XXII-XXIII Всероссийских научно-образовательных форумах «МАТЬ И ДИТЯ» (Москва, 2021-2022). Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Охрана здоровья женщины» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2022).

Диссертация выполнена в соответствии с комплексной темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Молекулярно-биологические маркеры прогрессирования пролиферативных и атрофических процессов в органах женской репродуктивной сферы, подходы к диагностике, лечению и реабилитации», номер государственной регистрации 121061700026-4.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты используются в учебном и научно-исследовательском процессах на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Разработанный на основании экспериментальных и клинических данных алгоритм абдоминального родоразрешения внедрен в научно-прикладную деятельность лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова».

Интраоперационное введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток позволило добиться самопроизвольного родоразрешения у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения в 71,4 % случаев и внедрено в клиническую деятельность ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 27 печатных работ, в том числе 12 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов исследования, рекомендованных ВАК РФ, и 3 - в международных изданиях, включенных в систему Web of Science или Scopus.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 241 источником, из которых 170 в зарубежных изданиях. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 59 рисунками и микрофотографиями.

Личный вклад автора

Автором проведено планирование и разработка дизайна диссертационного исследования. На основании этого сформулированы цель, задачи работы и выполнен анализ отечественной и иностранной литературы, отражающей современное состояние исследований по данной проблеме. В этой связи определен методологический подход, позволяющий наиболее полно решить поставленные в исследовании задачи. Автором самостоятельно выполнен весь комплекс запланированных методов, включая разработку модели абдоминального родоразрешения лабораторных крыс линии Wag. В клинической практике автором проведена оценка течения беременности и родов, материнских и перинатальных исходов, выполнение УЗИ и гистероскопии, статистическая обработка данных, интерпретация и опубликование основных результатов диссертационного исследования.

Автор выражает искреннюю благодарность научному консультанту доктору медицинских наук, профессору И.И.Баранову за научно-методическую помощь и консультации в ходе выполнения работы, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Г.Т.Сухих за уникальную возможность использования клеточных материалов лаборатории клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.Кулакова» Минздрава России, ректору ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России доктору медицинских наук, профессору И.О.Маринкину за возможность работы и написания диссертации на кафедре акушерства и гинекологии, доктору медицинских наук, профессору И.В.Майбородину за практическую помощь в выполнении морфологического фрагмента диссертационной работы и главному врачу ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр» доктору медицинских наук, профессору И.М.Позднякову за возможность набора клинического материала на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр».

ГЛАВА 1 ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Проблема оперированной матки в современном акушерстве

В эпоху XXI века наметилась долгожданная смена парадигмы в плане повторного абдоминального родоразрешения у пациенток с рубцом на матке. Это связано с более чем полуторакратным ростом частоты кесарева сечения в Российской Федерации с 250,7 тыс. в 2005 году до 417,3 тыс. в 2021 году и, как результат, с ростом частоты гнойно-септических осложнений и разрывов матки. В структуре показаний для повторного кесарева сечения рубец миометрия занимает первое место. Между тем повторная беременность у матерей с рубцами на матке представляет угрозу для здоровья матери и плода [236]. Более того, хирургические процедуры, такие как гистероскопия, кюретаж, миомэктомия и абляция эндометрия, могут вызывать повреждение базального слоя эндометрия [232]. В современном акушерстве рубец на матке после кесарева сечения, безусловно, является патологическим состоянием, которое осложняет течение беременности, родов и послеродового периода [13; 62; 56; 68; 76; 224; 233]. Рубец на матке возникает вследствие перенесенного абдоминального родоразрешения у подавляющего большинства (80 %) женщин, после миомэктомии в анамнезе у каждой десятой, у каждой двадцатой после рассечения внутриматочной перегородки и у каждой сотой после хирургических вмешательств, связанных с аномалиями развития матки [50].

На сегодняшний день по-прежнему не представляется возможным точно определить каким беременным с рубцом на матке после кесарева сечения можно предложить безопасное самопроизвольное родоразрешение. В разных государствах этот показатель варьирует от 13 до 50 % [25; 39; 67; 76]. В Российской Федерация частота влагалищных родов у пациенток с рубцом на матке не превышает 1,5 % [69].

На протяжении последнего десятилетия гнойно-септические заболевания

(ГСЗ) в акушерской послеродовой клинике занимают IV место среди причин материнской смертности и, к сожалению, не имеют тенденции к снижению [8; 20; 53]. Частота инфекционно-воспалительных осложнений после кесарева сечения по сравнению с самопроизвольными родами более чем в 5 раз выше [87; 144; 185; 208]. При этом эндометрит после абдоминального родоразрешения имеет более тяжелое течение с развитием гнойно-септических осложнений [22]. Даже при плановом кесаревом сечении (КС) увеличивается риск тромбоэмболических осложнений в 3,8 раза, разрыва матки при последующих беременностях – в 42 раза, абдоминальных болей – в 2 раза, травмы мочевого пузыря – в 36 раз [89]. При этом доказано, что риск материнской заболеваемости и смертности при самопроизвольном родоразрешении пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения значительно ниже, чем при повторной операции. Так материнская смертность связана преимущественно с разрывом матки – у 22–75 женщин из 10 000 – кровотечением, тромбоэмболическими и инфекционными осложнениями, и она в 2,5 раза ниже при попытке влагалищных родов [110]. Преимущество самопроизвольных родов заключается не только в снижении материнских осложнений, но и в улучшении перинатальных исходов. За счет влагалищных родов (ВР) по сравнению с КС у пациенток с рубцом на матке возможно уменьшить риск неонатальных респираторных заболеваний на 20 % [150].

Естественно, это относится к категории «состоятельных» рубцов на матке, к которым согласно Письму Минздравсоцразвития России от 24.06.2011 № 15-4/10/2-6139 «Кесарево сечение в современном акушерстве» следует относить рубцы толщиной не менее 2,5 мм, в которых отсутствуют или имеются в минимальном количестве эхо-позитивные включения с хорошей васкуляризацией [46]. Однако, согласно клиническим рекомендациям «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде», утвержденным Минздравом России в 2021 году, отсутствие у беременной локальной болезненности при пальпации рубца на матке после КС, а также кровянистых выделений из половых путей и гипоксии плода по

данным КТГ указывает на состоятельность рубца и возможность самопроизвольного родоразрешения, что не противоречит указанному выше документу [50].

Необходим тщательный сбор акушерского анамнеза для определения вероятности успешных влагалищных родов с рубцом на матке. При этом необходимо учитывать наличие предгравидарной коррекции несостоятельного рубца и/или ниши [5; 30; 36; 37; 76; 173]. В этой связи несоответствие размеров таза матери и плода, аномалии родовой деятельности и пассивная дистоция шейки матки усугубляют прогноз [179], в то время как наличие в анамнезе влагалищных родов повышает шансы на безопасное самопроизвольное родоразрешение [63].

Нельзя недооценивать и важность сбора соматического анамнеза. Так ожирение, сахарный диабет у матери, возраст женщины старше 40 лет снижают вероятность успешных влагалищных родов с рубцом на матке [50; 225; 229; 177], а в ряде случае анамнестически может быть выявлен эндометриоз в области несостоятельных рубцов [71]. У пациенток с рубцом на матке после КС очень важно определить состояние родовых путей на момент начала родов. Зрелая шейка матки по шкале Bishop повышает вероятность успешных влагалищных родов, также как и спонтанное развитие родовой деятельности [69; 184], а необходимость индукции и стимуляции родовой деятельности, многоводие, преэклампсия и макросомия плода ставят под сомнение данные мероприятия [76; 107; 151].

Ведение самопроизвольных родов с рубцом на матке после КС требует максимального внимания, поскольку они относятся к родам высокой группы риска. В этой связи согласно систематическому обзору не допустимо применение простагландинов с целью преиндукции [168; 235], поскольку их применение повышает риск разрыва матки в 2,9 раза по сравнению с роженицами без индукции, и в 1,3 раза по сравнению с пациентками, которым проводилась внутривенная инфузия окситоцина. При этом преиндукция родов механическими расширителями не противопоказана и может быть рекомендована беременным с рубцом на матке после абдоминального родоразрешения [50; 234].

С началом родовой деятельности не рекомендованы самопроизвольные роды

с рубцом на матке после предшествующих реконструктивных операций на матке: резекции угла матки, гистеротомии, миомэктомии с локализацией узла по задней стенке матки и проникновением в полость матки в анамнезе, миомэктомии лапароскопическим доступом при отсутствии ушивания матки современным шовным материалом. В этом случае врач должен следовать клиническим рекомендациям по кесареву сечению [58], предусматривающим абдоминальное родоразрешение в плановом порядке при наличии двух и более КС, миомэктомии 2-5 типов по классификации FIGO или неизвестном расположении миоматозного узла. Данное требование относится и к беременным с рубцом на матке после предшествующего корпорального кесарева сечения [26; 76], поскольку риск разрыва матки после предшествующего Т- и J-образного разрезов остается на очень высоком уровне, достигая 900 на 10 000 родов [69; 221]. Но даже при отсутствии выше описанных показаний, при отказе беременной от самопроизвольного родоразрешения, ей должно быть проведено плановое кесарево сечение [58; 107; 193].

Расползание неполноценного рубца на матке после КС возникает у 0,2–4,5 % беременных, при этом существует высокий риск разрыва матки. В работе Л. В. Савиной с коллективом соавторов, опубликованной в 2022 году, обобщен опыт ведения трех беременных во II триместре с расползанием рубца на матке после кесарева сечения [51]. Этим пациенткам выполнена метропластика с последующим пролонгированием беременности. Причем уже в 2019 году А. А. Шмидт с соавторами опубликовывали *case report* об успешном ведении беременности у женщины с разрывом матки по рубцу [52]. Кроме несостоятельного рубца на матке, к ее разрыву могут привести и такие акушерские состояния как несвоевременно купированный клинически узкий таз, в том числе при неправильном положении плода, гидроцефалия, миома матки, затяжные роды [55].

В этой связи в группу риска следует включать беременных с рубцом на матке после абдоминального родоразрешения, энуклеации миоматозных узлов как с ушиванием, так и с коагуляцией ложа после лапароскопической миомэктомии, зашивания матки после перфорации и тубэктомии по поводу интрамуральной трубной бе-

ременности [9; 209]. В эту же группу риска следует отнести много рожавших пациенток, женщин после многочисленного прерывания беременности, после послеабортных и/или послеродовых метроэндометритов. При этом риск разрыва матки (РМ) во время родов значительно повышается у беременных с крупным или гигантским плодом, анатомически узком тазе и анатомических изменениях шейки матки вследствие рубцов после диатермокоагуляции, криодеструкции и пластических операций [35].

Частота разрыва матки в общей популяции пациенток не превышает 0,05 % [54; 194]. В структуре всех родов на долю разрывов матки приходится от 0,05 % до 0,10 %, при этом их частота во время беременности значительно ниже, чем при родоразрешении. Частота РМ по данным ВОЗ колеблется от 1,3 на 10 тысяч родов в США (1,6; 2,3; 3,0 и 8,6 в Сингапуре, Ирландии, Канаде и Австралии соответственно) до 50–263 на 10 тысяч родов в Нигерии, Эфиопии, Пакистане и Йемене [83; 143; 182]. Частота разрыва матки в Российской Федерации за последние 15 лет имеет тенденцию в росту, при этом обращает на себя внимание увеличение данного смертельно опасного акушерского осложнения вне стационара [54].

Согласно новой классификации разрывов матки, предложенной академиком РАН Г. М. Савельевой в 2020 году, выделяют 2 большие группы – насильственный и самопроизвольный [55]. В свою очередь самопроизвольный разрыв матки подразделяется на механический (в том числе и во время родов), гистопатический и механо-гистопатический. Когорта РМ во время беременности не претерпела существенных изменений, а вот РМ во время родов пополнился таким понятием как разрыв не оперированной матки. В этой связи насильственные РМ патогенетически отличаются. В данную группу необходимо включать травматические и ятрогенные, возникшие в результате акушерских операций без должного соблюдения условий для наложения акушерских щипцов или вакуум-экстракции плода [55].

Для угрожающего механического разрыва матки характерна бурная родовая деятельность. При этом схватки болезненны и приобретают судорожный характер. Вследствие этого матка расслабляется между схватками хаотично, ее нижний сег-

мент резко растянут и истончен, а ретракционное кольцо, располагаясь косо и, приобретая форму песочных часов, достигает уровня пупка. Отличительной особенностью данного патологического состояния является развитие острой внутриутробной гипоксии плода, затрудненность самопроизвольного мочеиспускания и появление отечности краев шейки матки. При начавшемся РМ симптоматика связана уже напрямую с нарушением целостности миометрия с формированием гематомы. Данная клиническая картина РМ напоминает преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты: гипертонус матки, нарушение сердечной деятельности плода, появление кровянистых выделений из половых путей. Последний из выше перечисленных симптомов при РМ не является строго обязательным, но кровотечение всегда свидетельствует о начавшемся разрыве матки [55].

При начавшемся разрыве матки к симптомам угрожающего РМ присоединяются проявления болевого шока и макрогематурии, в то время как стороны плода прогрессирует тахи-/брадикардия с увеличением двигательной активности и появлением мекония в околоплодных водах. Что касается свершившегося РМ, то при развитии данной катастрофы роженица испытывает невыносимую боль, при этом полностью прекращается родовая деятельность, возможна интранатальная гибель плода и нарастание симптоматики шока. При разрыве матки плод полностью или частично проникает в брюшную полость и его пальпация не представляет сложностей. Наружное кровотечение обычно незначительное, поскольку большая часть изливается непосредственно в брюшную полость [54].

Также в плане диагностики не представляет особых клинических сложностей картина проникающего свершившегося РМ: наступает «тишина»; появляются болевого шока в сочетании с геморрагическим, дистресса плода (чаще брадикардии) вплоть до его гибели. При непроникающем разрыве гематома может формироваться как под пузырно-маточной складкой, так и между листками широкой связки матки. Принципиально это не влияет на клиническую симптоматику, которая сопровождается болями внизу живота в III периоде родов или раннем послеродовом периоде, ухудшением общего состояния, связанного с гиповолемией и гипотонией;

кровотечением из половых путей. Диагноз может быть подтвержден или на основании пальпации послеродовой матки, или с помощью УЗИ.

Разрывы оперированной матки приобретают доминирующий характер во многих странах мира. Прослеживается прямая коррелятивная связь РМ по рубцу с ростом частоты кесарева сечения. В этой связи гистопатический РМ отличается отсутствием четких симптомов, «стертым» течением. Симптомы гистопатического разрыва матки по рубцу во время беременности характеризуются жалобами на тошноту, рвоту, боли в эпигастрии и внизу живота [62].

Начавшийся РМ связан с альтерацией стенки матки по рубцу, с образованием в месте разрыва гематомы. На этом фоне развивается гипертонус матки и брадикардия плода. Кровотечение, которое возникает не всегда, только подтверждает диагноз. Признаки свершившегося РМ зависят от локализации рубца и характера нарушения целостности матки: проникающий и непроникающий. При этом клиническая картина не отличается от таковой при механических разрывах.

Симптомы гистопатического разрыва матки во время родов совпадают с таковыми во время беременности. При этом следует акцентировать внимание на появлении специфического признака угрозы РМ по рубцу – аномалии родовой деятельности (слабость или дискоординация). При начавшемся РМ по рубцу во время родов боли в животе усиливаются, матка находится в гипертонусе, что сопровождается нарушением плацентарного кровотока и брадикардии плода.

Свершившийся РМ по рубцу как во время беременности, так и во время родов может быть, как полным (проникающим), так и неполным (непроникающим). Свершившийся непроникающий разрыв матки по рубцу характеризуется формированием гематомы. Если это происходит во время беременности, то появляются боли в животе, в области рубца на фоне гипертонуса матки и гипоксии плода. Во время родов к перечисленным симптомам присоединяется прекращение родовой деятельности. Объем гематомы и быстрота ее нарастания определяют выраженность симптомов гиповолемии и гипотонии. При этом при проникающем РМ выраженность клинической картины определяется величиной кровопотери [7; 55].

При ведении I периода у рожениц с рубцом на матке после КС необходимо регулярно контролировать партограмму и следить за болезненностью схваток. При необходимости купирования болевого синдрома, учитывая рекомендации Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia, опубликованные в 2016 году с уровнем убедительности А и достоверностью доказательств 2 [187], может быть проведена эпидуральная анестезия (ЭПА), поскольку она не «маскирует» симптомы разрыва матки, при котором ведущими будут проявления острой гипоксии плода [238]. Наряду с адекватной аналгезией ЭПА не только не увеличивает продолжительности активной фазы родов, но и не провоцирует риск кесарева сечения.

Что же касается инструментальных методов визуализации, то согласно опубликованному в 2013 году метаанализу и Клиническим рекомендациям РОАГ 2021 года, толщина нижнего сегмента матки, измеренная до начала родовой деятельности, не имеет принципиального значения, и при отсутствии других признаков неполноценности рубца может не измеряться [50; 205]. Это положение не относится к расползанию рубца/аневризме, которое имеет свои проявления – расхождение рубца и полупрозрачное выбухание, к которому предлежат части плода. Данное осложнение неполноценного рубца может визуализироваться уже с 17 недель гестации на фоне пролонгирования беременности. Поэтому основанием для пренатальной диагностики следует считать, по мнению академика РАН Г. М. Савельевой, толщину нижнего маточного сегмента в области предполагаемого рубца менее 1 мм по данным ультразвукового исследования [35; 62].

При этом исследование рекомендуется проводить на аппарате экспертного класса с использованием критериев Delphi, что позволяет с высокой долей вероятности определить степень дефекта рубца на матке после КС [204]. В случае подозрения на несостоятельность, а также для определения тактики и объема хирургического лечения целесообразно проведение ЭХО-ГСГ для дополнительной «навигационной» информации [65].

Продолжая тему несостоятельных рубцов на матке после абдоминального родоразрешения, ученик Г. М. Савельевой, академик РАН М. А. Курцер в 2022 году наглядно продемонстрировал гистологическое истончение рубцовой ткани до 1 мм,

замещение миометрия соединительной тканью ≥ 50 % у 78,8 % пациенток и расслаивающие кровоизлияния в толще рубца у 41,3 %. На основании этого было сделано заключение, что в случае ультразвуковой верификации во время беременности расползания рубца при отсутствии клинической картины не следует менять тактику ведения и приступать к необоснованному досрочному родоразрешению [56]. При этом особо подчёркивается, что пролонгирование беременности более 38–39 недель нецелесообразно, так как сопровождается риском увеличения массы плода и появления кровоизлияний в толще истонченного соединительнотканного рубца [56]. В этом случае пациентке будет предложено абдоминальное родоразрешение, как и при диагностированном тазовом предлежании плода или визуализации плаценты в области рубца [82; 129; 205].

Таким образом, на сегодняшний день с позиций систематического обзора, предложенного еще в 2013 году J. M. Dodd с коллективом соавторов, и клинических рекомендации (2021) попытка самопроизвольных родов может быть рекомендована пациенткам с рубцом на матке после одного истмического КС при наличии одноплодной беременности в головном предлежании, без разрыва матки в анамнезе, при нормальной локализации плаценты вне рубца и при отсутствии неравномерного критического истончения зоны рубца с признаками деформации и явлениями болезненности при надавливании влагалищным датчиком, то есть при состоятельном рубце [50; 181]. При этом в настоящее время отмечается увеличение частоты как несостоятельных рубцов на матке после КС, так и числа связанных с этим патологическим состоянием осложнений [68; 104].

В работе Ю. Д. Вученович с соавторами, опубликованной в 2022 году, четко указывается, что в случае пробной попытки самопроизвольного родоразрешения у пациенток с рубцом на матке после КС преобладание фиброзной ткани сопряжено с меньшим возрастом менархе, большими показателями исходной массы тела и оценкой новорожденного по Апгар на 5 минуте. Коллектив авторов сделал вывод, что репарация миометрия после кесарева сечения и гистология рубца на матке после КС – это интегративный показатель, включающий в себя совокупность прегестационных, гестационных и интранатальных факторов. И в этой связи гистология

миометрия не является решающим аргументом, оправдывающим или оспаривающим попытки самопроизвольных родов [15].

В то же время понимание и выявление возможных этиологических факторов, приводящих к формированию несостоятельного рубца на матке, могло бы сформировать стратегию профилактики данного грозного осложнения и снизить частоту повторного абдоминального родоразрешения [203; 233]. Вот почему использование клеточных технологий, показавших свою высокую эффективность в регенеративной медицине, представляется крайне важным и своевременным [164; 227].

1.2 Обоснование применения мезенхимальных стромальных клеток в акушерстве и гинекологии

Для повышения регенерации тканей в клинической медицине на протяжении 15 лет с успехом используются клеточные технологии [3; 27]. Тем не менее, существуют определенные трудности для их широкого внедрения [29; 33; 140; 222]. Среди многообразия уникальных механизмов действия стволовых клеток заслуживает самого пристального внимания их способность взаимодействия и обмена, как белковым, так и генетическим материалом посредством секреции микровезикул. Эти межклеточные коммуникаторы перспективны в плане улучшения репарации тканей, поскольку они могут участвовать в передаче межклеточной информации и работать в качестве модулятора [88; 103; 161; 172; 211].

Терапия стволовыми клетками в последние годы является одной из наиболее быстро развивающихся областей биотехнологии, а трансплантация стволовых клеток стала перспективным методом восстановления различных типов повреждений тканей, включая нейродегенеративные заболевания, повреждения костей, сердечно-сосудистые заболевания и диабет [158]. Вот почему в настоящее время использование клеточных технологий в экспериментальной и регенеративной медицине пользуется большой популярностью. Определенный опыт накоплен при коррекции частичной или полной окклюзии полости матки, вызванной аномальной ре-

парацией, приводящей к формированию синдрома Ашермана, который в свою очередь часто сопровождается такими осложнениями как затруднение имплантации эмбриона, гипо- и/или аменорея, привычный выкидыш и/или бесплодие [109; 164].

Другим расстройством, влияющим на репродуктивное здоровье женщин, является преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), проявляющаяся дегенеративными изменениями в яичниках у женщин в возрасте до 40 лет. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) характеризуется расстройствами менструальной функции, аномальными уровнями эстрогенов и гонадотропинов и отсутствием фолликулогенеза. Причины ПНЯ могут быть самыми разнообразными, включая генетические нарушения, аутоиммунные состояния, ятрогенные, экологические и инфекционные факторы [207]. Кроме того, ПНЯ имеет долгосрочные негативные последствия, включая, помимо прочего, психологический дистресс, остеопороз, болезни сердца и аутоиммунные расстройства [79].

И рубцы на матке, и ПНЯ имеют ряд общих черт. На первых порах, когда вышеописанные репродуктивные органы начинают терять нормальную функцию, отмечается повышенный риск бесплодия у женщин старшего продуктивного возраста [227]. Во-вторых, отсутствуют эффективные методы лечения пациентов с рубцами на матке или ПНЯ, поэтому назрела насущная необходимость поиска фундаментальных механизмов коррекции.

Начиная с 2015 года, в литературе активно обсуждаются как преимущества, так и недостатки системного пути введения мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Исследование, опубликованное в 2015 году I. Cervello с коллективом соавторов, показало, что CD133+ МСК введенные путем имплантации в кровеносные сосуды клеток-мишеней, могут продуцировать такие факторы роста как инсулиноподобный фактор роста 1 и тромбоспондин 1 [132]. Данные факторы роста на примере мышиной модели синдрома Ашермана способствовали улучшению скорости пролиферации тканей эндометрия. Год спустя та же команда представила аутологичные CD133+ МСК в качестве лечения тяжелой атрофии эндометрия. Было отмечено восстановление эндометрия у 15 из 16 пациенток, с реализацией фертиль-

ной функции и своевременными родами у 2 женщин [85]. Системный путь введения приводил к лучшему рекрутированию МСК в поврежденную матку, чем локальная инъекция, что побудило исследователей разрабатывать таргетную терапию [210].

Стоит отметить, что в нескольких исследованиях на животных и клинических испытаниях МСК применялись в качестве стратегии лечения дисфункции яичников и рубцов на матке, ведущих к бесплодию [163]. Эти клетки выделялись из различных тканей, включая костный мозг, жировую ткань, пуповину и плацентарную ткань, менструальную кровь и даже пульпу зуба [116]. Иммуномодулирующие, противовоспалительные, ангиогенные, антиапоптотические и трофические свойства МСК в сочетании с легкостью их выделения и экспансии сделали их привлекательным и многообещающим инструментом регенеративной медицины [239].

Кроме того, МСК обладают способностью дифференцироваться в мышечные клетки, гепатоциты, остеобласты, адипоциты, хондроциты, стромальные и другие клетки в подходящих условиях *in vivo* или *in vitro*. Они не только обладают большим потенциалом для самообновления и многолинейной дифференцировки [190], но также способны мигрировать в поврежденные ткани и области хронического воспаления для модуляции иммунного ответа, реконструкции трахеи [146], регенерации нервных клеток [91], заживления кожи [121] и даже восстановления сердечной мышцы [131]. Эти данные делают терапию МСК многообещающей в улучшении репарации у женщин с рубцом на матке, в том числе и после кесарева сечения.

1.2.1 Мезенхимальные стромальные клетки костного мозга (МСККМ)

На сегодняшний день с позиции патоморфологии заживление миометрия после любой альтерации, включая и абдоминальное родоразрешение, представляет собой динамичный и систематический процесс, в котором участвуют и эндотелиальные клетки, и нейтрофилы, и моноциты/макрофаги, и лимфоциты с фибробластами, а также популяция стволовых клеток, обнаруженная в миометрии. В этой

связи целый ансамбль биологических агентов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), изоформы трансформирующего фактора роста (TGF-β), основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и фактор некроза опухоли (TNF) действуют вместе, чтобы заживление рубца, восстановление структуры и функции кожи происходили наиболее адекватно [137].

В настоящее время для ускорения заживления разреза на матке исследуются некоторые подходы, такие как лучевая терапия, криотерапия, хирургическое иссечение, местное или внутри очаговое введение кортикостероидов, а также комбинация с другими адъювантными местными препаратами [108; 155]. Было обнаружено, что некоторые биоматериалы для наружного применения, такие как коллагеновый гель и коллагеновая повязка, обладают преимуществом в заживлении ран, и они, с определенным успехом, могут быть использованы для профилактики образования келлоидных рубцов на коже [198]. Однако методов, позволяющих полностью восстановить миометрий оперированной матки, в том числе и после кесарева сечения, до сих пор не описано. Вот почему определенный интерес представляют исследования Y. Yao и сотрудников его лаборатории, опубликованные в 2019 году и касающиеся клинического применения стволовых клеток, исходя из концепции механизма восстановления поврежденного эндометрия [122].

Основным патологическим проявлением рубцового повреждения матки считается избыточное отложение и рекомбинация внеклеточного матрикса. Стромальные клетки эндометрия женщины играют жизненно важную роль как в поддержании гомеостаза, так и децидуализации эндометрия, реконструкции сосудов и рекрутировании иммунных клеток [166]. С позиции классической патологической физиологии повреждение эндометрия неминуемо приводит к апоптозу эпителиоцитов и снижению их жизнеспособности. Считается, что TGF-1 является основным тригером образования фиброза, и его уровень в ткани эндометрия значительно повышается у пациенток с альтерированной маткой. В настоящее время лечение синдрома Ашермана в большинстве случаев основано на гистероскопическом разрушении спаек и гормо-

нальной терапии для стимуляции регенерации эндометрия. Однако L. Chen и соавторы в 2020 году обнаружили, что частота реадгезии после проведенной манипуляции составляла от 30 % до 62,5 %, а частота наступления беременности не превышала 33,3 % [228].

В этой связи мезенхимальные стволовые/стромальные клетки (МСК) представляют собой новый и очень перспективный класс мультипотентных стволовых клеток с уникальным биологическим багажом. Терапевтический потенциал МСК объясняется способностью к многолинейной дифференцировке и самообновлению. Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) экспрессируют маркеры стволовых клеток, включая CD105, CD73, CD90, CD44 и CD29. При этом МСК лишены способности экспрессировать гемопоэтические антигены, включая CD45, CD34, CD14 и CD11b. Кроме того, они могут дифференцироваться в остеобласты, хондроциты и адипоциты. Уже опубликован целый ряд работ, демонстрирующих доклиническую и клиническую эффективность МСК различного происхождения для лечения рубцов на матке. Первые работы касались МСККМ, которые были выделены M. Owen и A. Friedenstein еще в 1988 году [178]. Мезенхимальные стромальные клетки костного мозга (МСККМ) представляют собой взрослые стволовые клетки с такими характеристиками, как самообновление, плюрипотентная дифференцировка и аутологичная трансплантация без иммунного отторжения. Более того, МСККМ можно было легко выделить и амплифицировать *in vitro* [90].

Благодаря своим паракринным и иммуномодулирующим функциям МСККМ могут мигрировать к месту повреждения тканей и дифференцироваться в определенные типы клеток [156]. Несколько доклинических исследований подтвердили влияние МСККМ на восстановление поврежденного эндометрия и улучшение репродуктивных исходов за счет снижения степени фиброза эндометрия. H. Yang с соавторами уже в 2017 году показали, что гидрогель, действующий в качестве носителя, в сочетании с витамином С способствуют прикреплению и росту МСККМ [240].

Работы 2021 года показали, что МСК функционируют, секретируя широкий спектр паракринных факторов, таких как факторы роста, цитокины и хемокины в

окружающую их среду [94; 137]. Эти паракринные факторы обладают антирубцовым, поддерживающим и ангиогенным действием и являются наиболее биологически активными компонентами МСК-индуцированной реконструкции поврежденных тканей [156]. Большое количество опубликованных исследований продемонстрировало, что защитные эффекты МСК в отношении поврежденных тканей связаны не с дифференцировкой интегрированных МСК, а с иммуномодулирующим действием.

1.2.2 Мезенхимальные стромальные клетки, полученные из жировой ткани (МСКЖТ)

Первые сообщения о получении МСКЖТ появились уже на рубеже XXI века [170]. В этой пионерской работе авторы сообщили, что МСКЖТ под действием специфичных индукционных факторов обладали способностью *in vitro* дифференцироваться в липобласты, хондробласты, миобласты и остеобласты. Жировая ткань как потенциальный источник МСК имеет большие преимущества, среди них плохая иммуногенность, быстрый рост, минимально инвазивная и безопасная аутологическая трансплантация. Кроме того, что особенно важно в современных условиях, отсутствие этических проблем и превосходство над другими источниками [77]. В 2020 году Z. Lic соавторами на крысиной модели бесплодия эндометриального происхождения в группе с МСКЖТ наглядно продемонстрировали достоверно значимое увеличение уровня зачатия, а также уровней экспрессии рецепторов эстрогена Eα/β и прогестерона; экзосомы, выделенные из МСКЖТ, способствовали регенерации эндометрия и восстановлению фертильности [236], а повышенные уровни экспрессии интегрина-β3 и VEGF подтвердили улучшение рецептивности регенерированного эндометрия [120].

Терапия МСКЖТ, по мнению M. Sun с соавторами (2013), значительно увеличивает популяцию фолликулов и овуляцию за счет паракринных функций, а не прямой дифференциации в фолликулярный компонент [78]. В другом похожем исследо-

вании была создана крысиная модель преждевременного истощения яичников, которое подтвердило, что добавление коллагенового каркаса увеличивало сохранение МСКЖТ в яичниках по сравнению изолированной имплантацией этих клеток [226], а трансплантация ткани яичников с МСКЖТ приводила к лучшему долгосрочному сохранению примордиальных фолликулов [153].

Таким образом, сегодня следует считать доказанным факт, что МСКЖТ секретируют ряд цитокинов, в том числе ангиогенные факторы роста (фактор роста гепатоцитов, VEGF, плацентарный фактор роста и TGF-β), поэтому они остаются многообещающим источником стволовых клеток, пригодных для трансплантации в регенеративной медицине и заживления ран [215].

1.2.3 Мезенхимальные стромальные клетки, полученные из менструальной крови (МСКМК)

Первые литературные упоминания о выделенных МСК из менструальной крови относятся к 2007 году, когда X. Meng с коллективом соавторов описали новый источник стволовых клеток в человеческом организме [113]. Данные биологические субстанции экспрессировали CD9, CD29, CD41a, CD44, CD59, CD73, CD90 и CD105, и сегодня их принято называть «регенеративными клетками эндометрия». С момента их открытия прошло 15 лет, но МСКМК не только не утратили свою актуальность, но и вызывают все больший интерес ученых и врачей, благодаря простоте и неинвазивности получения, доступной стоимости и высокой скорости пролиферации, низкой иммуногенности и отсутствию этических проблем [135; 136]. В настоящее время доказана их способность дифференцироваться в адипоциты, остеобласты, хондроциты, нейроны, эндотелиоциты и клетки легочного эпителия [102]. Проведенные на лабораторных животных исследования, показали решающую роль МСКМК в увеличении толщины эндометрия и восстановлении фертильности [112; 183].

В 2020 году Q. Chang с соавторами доказали безопасность внутриматочной трансплантации МСКМК на модели мышей [196]. В том же году H. Xu с командой со

исследователей продемонстрировали лучшую эффективность МСКМК при их внутриматочном введении одновременно с каркасом, что выражалось в стимуляции регенерации эндометрия, а МСКМК, трансфирированные геном FGF2, показали усиленный регенеративный эффект [169]. Мезенхимальные стволовые клетки, полученные из менструальной крови (МСКМК), оказались способны в значительной степени индуцировать ангиогенез, влияя не только на сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы, но и сигнальные пути внеклеточной регулируемой протеинкиназы и протеинкиназы B [114].

В экспериментальных работах M. D. Manshadi с соавторами [217] и P. Noory с соавторами [134], опубликованных в 2019 году, исследователи трансплантировали МСКМК, меченные CM-Dil, в поврежденные бисульфаном яичники у мышей. Было обнаружено, что меченые клетки располагались в интерстиции яичников. В этой связи одно из немногих клинических исследований, выполненное в 2020 году коллективом ученых под руководством H. Ma, показало, что у 5 из этих 12 пациенток с внутриматочными синехиями введенные аутологичные МСКМК приводили к восстановлению фертильности [145].

Таким образом, по мнению M. Gao, опубликованном в 2022 году, несмотря на достаточное экспериментальное обоснование МСКМК, перед их широким клиническим применением необходимо продолжить дальнейшие исследования [164].

1.2.4 Мезенхимальные стромальные клетки, полученные из плаценты (МСКП)

Описывая в предыдущих под главах многочисленные эффекты МСК, полученных из костного мозга, жировой ткани и менструальной крови, нельзя обойти вниманием мезенхимальные стволовые клетки, полученные из плаценты (МСКП). Они являются новым альтернативным источником МСК для регенеративной терапии, и совершенно заслуженно всесторонне изучаются, поскольку обладают силь-

ным иммуносупрессивным действием, низкой иммуногенностью, а также способностью к самообновлению и многолинейной дифференцировке. На это было обращено внимание в онкологической практике, когда на фоне вызванной химиотерапией преждевременной яичниковой недостаточности, проводилась коррекция МСКП [180; 219]. Авторы фиксировали ингибирование апоптоза, а трансформирующий фактор роста β (TGF-β) и интерферон γ (IFN-γ) играли ключевую роль в восстановлении функции скомпрометированных яичников. Кроме того, было обнаружено, что антимюллеров гормон принимает участие в ингибировании чрезмерной атрезии фолликулов и улучшении резервной способности яичников.

В 2016 году группа исследователей под руководством L. Du показала, что кондиционированная среда МСКП уменьшала образование рубцов *in vivo*. Учитывая участие гипоксически индуцируемого фактора-1α (HIF-1α) в защитном эффекте, был сделан вывод о том, что применение МСКП может быть перспективной терапией рубцов на матке уже в ближайшем будущем [138]. Спустя 4 года, в 2020 году коллектив авторов под руководством J. Seok подтвердили потенции МСКП в плане резервного роста фолликулов после овариоэктомии за счет ремоделирования сосудов через сигнальный путь VEGF. При этом были получены очень оптимистичные результаты по участию МСКП в восстановлении эндометрия [180].

1.2.5 Мезенхимальные стромальные клетки, полученные из пуповинной ткани (МСКПТ)

Мезенхимальные стромальные клетки, полученные из пуповинной ткани (МСКПТ), на сегодня, пожалуй, самый обсуждаемый фрагмент фундаментальных исследований. По мнению большинства ученых именно МСКПТ особенно подходят для регенеративной терапии из-за их низкой иммуногенности, отсутствия онкогенности и легкого контроля качества. Такие преимущества как обильные запасы, безболезненный сбор и высокий потенциал распространения делают МСКПТ популярной мишенью для трансплантации. Многочисленные данные показывают,

что МСКПТ способствуют восстановлению костного скелета, кожи и периферической нервной системы [73; 139], а также протезированию функции головного мозга, почек и печени [152].

Мезенхимальные стромальные клетки, полученные из пуповинной ткани (МСКПТ), с их низкой иммуногенностью и высоким пролиферативным потенциалом представляются очень перспективными для регенерации эндометрия/миометрия после различных инвазивных манипуляций и оперативных пособий, включая кесарево сечение. Некоторые эксперименты показали, что местное введение МСКПТ в матку может быть многообещающим методом у пациенток, страдающих бесплодием. В 2019 году L. Xin с соавторами обнаружили возможность МСКПТ индуцировать пролиферацию стромальных клеток эндометрия человека и ингибировать апоптоз *in vitro* за счет паракринных эффектов [72]. При этом происходило повышение уровня экспрессии рецептора эстрогена α и рецептора прогестерона.

Загруженные на гель аутопоперечно сшитой гиалуроновой кислоты МСКПТ обладали двойным репаративным эффектом. С одной стороны они стимулировали регенерацию эндометрия у макак-резусов, с другой имели выраженные анти адгезионные свойства [141]. В этой связи, получив интересные результаты доклинических исследований, в 2018 году было опубликовано долгожданное клиническое испытание I фазы. В этом исследовании указывалось, что МСКПТ, трансплантированные в полость матки, индуцировали пролиферацию, дифференцировку и неоваскуляризацию клеток эндометрия. При этом МСКТ повышали экспрессию ERα, Ki67, фактора Виллебранда и виментина [80].

1.3 Экзосомы и их исследование в доклинической практике

На сегодняшний день по-прежнему бытует мнение о небезопасности применения МСК. Эти спорные опасения касаются в первую очередь потенциальной канцерогенности, что приводит к ограничению их использования в клинической практике. Тем не менее в последние годы большое количество исследований показало,

что терапевтический эффект МСК связан с секрецией таких внеклеточных носителей как экзосомы. Данные биологически активные субстанции обладают способностью стимулировать пролиферацию клеток, индуцировать миграцию стволовых клеток, улучшать репарацию ткани, а также уменьшать воспаление и боль [169; 212]. Ожидается, что экзосомы, полученные из пуповинной ткани (ЭПТ), наконец поставят точку в канцерофобии [164]. Так уже в 2020 году коллектив ученых под руководством L. Xin сформулировал вывод, что экзосомы значимо индуцировали регенерацию эндометрия и ремоделирование коллагена, а также приводили к увеличению экспрессии рецептора ERα/прогестерона и восстановлению фертильности [74].

В доклинических экспериментальных исследованиях были получены данные о том, что ЭПТ могут восстанавливать функцию яичников, регулировать уровни половых гормонов, восстанавливать фертильность и снижать апоптоз [159; 230]. Однако основной механизм действия ЭПТ все еще остается не до конца изученным. Новые результаты свидетельствуют о том, что гемоксигеназа-1 (HO-1), экспрессируемая в ЭПТ, играет ключевую роль в восстановлении функции яичников у мышей с ПНЯ.

По мнению N. Yin c, опубликованному в 2020 году, этот эффект опосредован активацией сигнального пути JNK/Bcl-2, регулируемой аутофагией и активацией циркулирующих CD8+ CD28-Т-клеток [191]. Годом ранее Q. Zheng с соавторами провели исследование, касающееся трансплантации ЭПТ, и продемонстрировали восстановление дезорганизованной секреции гормонов, фолликулогенеза, повышение уровня фактора роста нервов (NGF) и рецептора фактора роста нервов с высоким сродством. При этом было показано уменьшение рецепторов фолликулостимулирующего гормона (FSHR) и уровня каспазы-3 [231].

Несмотря на то, что методы выделения экзосом относительно сложны, наиболее распространенным подходом к их выделению является дифференциальное центрифугирование, описанное M. Gao в 2022 году [164]. Концепция бесклеточной терапии, в которой используются экзосомы клеточного происхожде-

ния, безусловно, привлекает внимание [147]. В первую очередь это касается программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Поскольку имплантация эмбриона представляет собой сложный процесс, включающий такие факторы иммунной регуляции как дисбаланс цитокинов Th1/Th2, то надо обратить особое внимание на то, что маточные естественные клетки-киллеры (uNK) играют важную роль в поддержании баланса цитокинов Th1/Th2 в местном иммунном ответе эндометрия. Начиная с 2014 года, проводится активное изучение роли микроРНК в активации и имплантации бластоцисты.

На протяжении 2014–2016 гг. G. Burns, W. Liu и R. Machtinger выявляли различную экспрессию miR между рецептивным и невосприимчивым эндометрием. Чаще оказывались связанными с рецептивностью эндометрия miR-200, miR-30 и кластеры miR-17-92. Свободные, а также содержащиеся в экзосомах и экстрацеллюлярных везикулах miR были детерминированы в аспирационном секрете полости матки. Эти miR по всей вероятности и являются коммуникаторами в обмене информацией между эмбрионом и эндометрием [126; 165; 154]. На основании этого разработана рабочая гипотеза, согласно которой эндометриальные miR можно использовать в качестве биомаркеров при лечении бесплодия [96; 101; 125; 133; 149; 223]. В этой связи ЭПТ после трансплантации обладают большим потенциалом для улучшения рецептивности эндометрия, увеличения количества здоровых фолликулов, ингибирования фолликулярной атрезии и уменьшения количества uNK-клеток у аутоиммунных мышей с ПНЯ [218].

Среди ученых в настоящее время больше нет противоречий, что МСК являются уникальными биологическими субстанциями и, будучи практически лишенными иммуногенности, обладают целым рядом компетенций, которые делают их изучение для использования в клинической медицине перспективным и обоснованным. Уже сегодня считается доказанным их ангиогенный, антифибротический, антиапоптотический и противовоспалительный эффекты. К отличительным особенностям секретома (продукта кондиционной среды) МСК следует отнести наличие выраженного противовоспалительного, антибактериального и регенеративного действия, которые подчас не уступают по своей силе непосредственно МСК. Вот

почему особый интерес для современной клинической медицины представляют внеклеточные микровезикулы, и одна из их разновидностей – экзосомы. Экзосомы, секретируясь в процессе жизнедеятельности клеток, представляют собой наночастицы диаметром порядка 100 нм. Эти образования являются переносчиками микроРНК через внеклеточную среду к клеткам даже в отдаленных участках макроорганизма. Таким образом, экзосомы являются активными компонентами МСК с недооценённым до сих пор потенциалом репарации поврежденных тканей. В этой связи экзосомы можно ассоциировать с паракринными компонентами МСК, но при этом с большим репаративным потенциалом [13; 44; 81; 97; 115; 117; 118; 120; 123; 125; 130; 148; 154; 171; 174; 175; 188; 189; 197; 220; 223; 224].

Клеточный ансамбль эндометрия наряду с другими системами организма также обладает способностью секретировать МСК, которые непосредственно участвуют в ремоделировании слизистой, необходимой для постоянной регенерации. Проведенные лабораторные исследования, показали выраженный иммуномодулирующий потенциал экзосом эндометриальных МСК. Данный эффект проявлялся в противодействии дифференцированию CD4+ Т-клеток. В 2018 году V. Alvarez с коллективом единомышленников обратили внимание на значимо более высокую концентрацию активного TGF-β в микровезикулах по сравнению с концентрированным супернатантом без экзосом [220]. Именно поэтому нейтрализация TGF-β антителами значительно ослабляла иммуномодулирующую активность внеклеточных пузырьков. Полученные результаты легли в основу экспериментального использования экзосом МСК эндометриального происхождения для оптимизации результатов вспомогательных репродуктивных технологий. Совместное культивирование экстрацеллюлярных везикул с эмбрионами лабораторных мышей приводило к значительному росту количества бластомеров [171].

Дегенеративно-склеротические и рубцовые изменения в матке, которые возникают в результате хирургического воздействия (кесарева сечения, миомэктомии, хирургического кюретажа и др.), а также на фоне наружного генитального эндометриоза или перенесенного генитального туберкулеза, могут приводить не только

к расстройствам менструального цикла, нарушению имплантации и самопроизвольному прерыванию беременности, но и к развитию синдрома тазовых болей и снижению качества жизни. В этой связи исследования, проведенные S. Bazoobandi со своими коллегами (2020) на модели 12 крольчих после экспериментального хирургического кюретажа, когда после ушивания матки в место выскабливания вводили МСК или их культуральную среду, наглядно продемонстрировали, что МСК обладают выраженными антифибротическими свойствами за счет секреции хемокинов [189]. Регенерация эндометрия оценивалась гистологически через 30 дней после операции. Морфологический анализ показал, что выскабливание маточных рогов приводило к увеличению толщины эндометрия. При этом количество фиброзной ткани в группах крольчих после инъекций МСК или среды было таким же, как и в контроле, и достоверно меньше, чем в группе кюретажа без экзосомной поддержки. Даже однократная инъекция МСК или их кондиционной среды значительно снижала образование склеротической матрицы после хирургической агрессии в эндометрии кроликов.

Полученный эффект авторы объясняли тем, что в кондиционной среде, полученной при культивировании МСК, содержались как раз экзосомы, обладающие потенциалом для восстановления поврежденной ткани и предотвращения фиброза [189].

Подобные результаты были получены коллективом исследователей под руководством B. Xiao (2019) на крысиной модели. По сравнению с группой контроля у крыс, которым вводились МСК костномозгового происхождения, уже через 2 недели после травмы эндометрия достоверно значимо снижались уровни коллагена-1α1, α-SMA и TGF-β1. В то же время ученые обратили внимание на статистически значимый рост уровня miR-340 в эндометрии. По справедливому заключению авторов, именно экзосомы увеличивали содержание miR-340 в первичных культивируемых стромальных клетках эндометрия. Это положение было закреплено дополнительно проведенной окраской экзосом красным флуоресцентным белком для их специфичной идентификации. MiR-340 высвобождались из МСК и переносились в

соседние эндометриальные стромальные клетки. Таким образом проведенные исследования подтвердили, что индуцированная TGF-β1 повышенная экспрессия генов фиброза в стромальных клетках эндометрия подавляется miR-340, перенесенной из МСК, которые как раз и способствуют формированию антисклеротического эффекта, предотвращая развитие внутриматочной адгезии [118].

Несмотря на большой арсенал как медикаментозных препаратов, так и физиотерапевтических процедур, до сих пор не существует эффективного лечения синдрома Ашермана [122; 197]. В этой связи по всему миру ведется активный поиск эффективных методов коррекции, включая и применение продуктов секретома. Так в 2019 году Y. Yao с коллегами изучили влияние экзосом из МСК костномозгового происхождения у 64 крольчих с внутриматочными синехиями. Лабораторные животные были рандомизированы в 2 группы: ложно оперированные без экзосомной поддержки и животные после проведенной коррекции [122]. На основании морфологического анализа было сделано заключение о достоверно значимом увеличении эндометриальных желез и снижении площади фиброза эндометрия после экзосомной поддержки. Кроме того, на фоне использования экзосом происходило достоверно значимое снижение экспрессии мРНК TGF-β1, TGF-β1R и Smad-2 в эпителиальных клетках эндометрия [122].

Изучение влияния МСК и экзосом при синдроме Ашермана было продолжено и в 2020 году на модели крыс линии Вистар. G. S. Saribas с соавторами разделили 24 взрослых крысы на 4 группы: интактные животные (контрольная группа); крысы с синдром Ашермана без коррекции; крысы с синдром Ашермана, которым вводились МСК из матки новорожденных крысят Вистар; крысы с синдромом Ашермана на фоне экзосомной коррекции (ЭМСК). Изменения матки были оценены на основании гистохимического и иммуногистохимического анализа. В результате применения МСК и ЭМСК отмечался не только рост пролиферативной активности и васкуляризации тканей, но и снижение фиброза. Терапия и МСК, и ЭМСК способствовала усилению экспрессии MMP-2 и MMP-9 и снижала TIMP-2, который по современным данным считается тканевым ингибитором MMP-2. В этой

связи особого внимания заслуживает заключение G. S. Saribas (2020), что применение ЭМСК по сравнению с МСК оказывает лечебный корригирующий эффект за более короткий период [197].

В продолжение поиска методов коррекции синдрома Ашермана S. Zhao с коллективом соавторов в 2020 году выявили положительную экспрессию маркеров ALIX и CD63 из экзосом МСК жировой ткани [120]. Проведенное экспериментальное лечение с вышеуказанной экзосомной поддержкой способствовало регенерации эндометрия и ремоделированию коллагена, а также увеличивало экспрессию интегрина-β3, LIF и VEGF. В результате исследователи зафиксировали появление рецепторов в регенерированном эндометрии и восстановление фертильности. На подобный предварительный успех годом ранее (2019) указывали и исследователи под руководством L. Sun, применяя экзосомы, продуцируемые МСК менструальной крови, которые по их мнению обладали иммуносупрессивным и антифибротическим действием [117].

1.3.1 Результаты использования экзосом и экстрацеллюлярных микровезикул (ЭМВ) различного происхождения в эксперименте и в акушерско-гинекологической практике

Изучение МСК и секретомных продуктов их жизнедеятельности – экзосом и микровезикул – открывает новые горизонты для их применения. Это связано с возможностью их детерминирования не только в самых разнообразных тканях, но и в жидкостях человеческого организма, включая тканевую жидкость, кровь и мочу. При этом уже в 2012 году коллектив исследователей под руководством K. Racicot показал, что содержимое экзосом надежно защищено от агрессивного воздействия протеаз [192].

Для акушерско-гинекологической клиники важен тот факт, что гены, связанные с межклеточной коммуникацией через экзосомы и ЭМВ, были обнаружены в эпителии просвета полости матки, выстилки ее желез и строме эндометрия [119]. Результаты трансмиссионной электронной микроскопии, проведенные F. Qiao с

коллективом исследователей в 2018 году, показали, что диаметр экзосом не превышает 50–150 нм, и их добавление к четырехдневным эмбрионам значительно увеличило скорость образования бластоцист по сравнению с группой контроля без экзосомной поддержки [95]. В 2018 году в группе с экстракорпоральным оплодотворением и добавлением экзосом было продемонстрировано более высокое соотношение внутренней массы клеток и клеток трофэктодермы и более низкий индекс апоптоза [98].

Тем не менее, в последнее десятилетие не удается радикально повысить эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), частота наступления беременности при которых не превышает 30 %. В этой связи в 2019 году коллективом авторов под руководством A. Luddi был разработан и оптимизирован протокол ВРТ. В качестве новизны в процедуру были добавлены ЭМВ, полученные при промывании шейки матки и ее полости [106]. Простота и безопасность метода в сочетании с возможностью изучения профиля экспрессии в течение всего менструального цикла делает его очень перспективным. Изученные ЭМВ экспрессировали гликоделин А, рецепторы к эстрогенам и прогестерону, что подтверждало их эндометриальное происхождение. Оказалось, что ЭМВ, полученные при промывании полости матки, являются ценным источником транскриптов эндометрия и коррелирует с клеточным происхождением этих микровезикул.

В 2020 году коллективом ученых под руководством E. V. O'Neil были выделены экзосомы и ЭМВ как из аспирата полости матки небеременных овец, так и из амниотической жидкости овец на 14-й день беременности [100]. При помощи трансмиссионной электронной микроскопия в этих образцах верифицированы везикулы диаметром от 50 до 200 нм, которые были положительными по двум общим маркерам экзосом (CD63 и HSP70). Экстрацеллюлярные микровезикулы (ЭМВ) содержали большое количество малых РНК и miR. Везикулы, выделенные от небеременной овцы, метили флуоресцентным красителем PKH67 и инфузировали в полость матки беременной особи в течение 6 дней с использованием осмотического насоса. На 14-й день меченые ЭМВ были обнаружены в трофэктодерме плода, но

не в строме матки. Изолированные ЭМВ из культивируемых клеток уже плода метили PKH67 и вводили в полость матки небеременной овцы в течение 6 дней. На 14-й день меченые объекты присутствовали только в эпителии матки. Меченые ЭМВ не были обнаружены ни в строме матки, ни в миометрии, ни в яичниках. Таким образом, изучение *in vitro* показало, что ЭМВ снижают пролиферацию клеток трофэктодермы овцы. То есть ЭМВ происходят как из трофэктодермы плода, так и из эпителия матки, и участвуют в межклеточном обмене во время беременности.

В настоящее время продолжается активный поиск взаимосвязи экзосом в процессе гестации между материнским и плодовым организмами. Пионерской в этом плане следует признать работу H. Homer 2016 года, указывающую на возможность экзосом плода играть ключевую роль в процессе начала родов [130]. Год спустя M. Bidarimath с коллективом соавторов показал, что ЭМВ, полученные из трофоэктодермальных клеток свиней, оказывали стимулирующие эффекты на пролиферацию материнских эндотелиальных клеток, тем самым потенцируя ангиогенез. Было продемонстрировано двунаправленное перемещение везикул между клетками трофоэктодермы и эндотелиоцитами материнского организма [123].

В продолжение серии экспериментальных исследований в 2019 году на мышиной модели коллективом авторов под руководством S. Sheller-Miller было продемонстрировано их влияние на экспрессию генов. Внеклеточные пузырьки несли клеточные сигналы и контролировали обмен данными между тканями плода и матери, вызывая функциональные изменения в реципиентных клетках [202]. На основании полученных данных, исследователи сделали предварительное заключение, что ЭМВ могут действовать как биомаркеры, а выделение экзосом эмбриона может дать возможность его исследования без проведения инвазивных процедур. При этом был оценен перенос экзосом *in vivo*. Беременным мышам внутрь амниотической полости на 16-й день гестации вводились экзосомы, выделенные из первичных эпителиальных клеток амниона человека, меченные липофильным флуоресцентным красителем DiR. Анализ их присутствия оценивался через сутки. При этом была обнаружена флуоресценция в матке на той стороне, в которую вводили экзосомы. Контрольная поверхность матки, в которую вводили физиологический

раствор и краситель, оставалась интактной, без люминесценции. В ходе патоморфологического исследования была подтверждена миграция экзосом от плода к материнской стороне плаценты. Кроме матки была отмечена флуоресценция и в материнской крови, и в почках.

Экзосомы плацентарного происхождения были обнаружены и в материнской крови беременных коров. Среди 172 экзосомальных белков, полученных из промывной жидкости полости матки, присутствовал протеин, блокирующий макрофаги (CAPG). Этот плодовый белок был идентифицирован на 15-й и 17-й день беременности [148]. На рубеже 2019–2020 гг. C. Alminana и S. Bauersachs [81], а также A. Bridi и E. A. Harris [96; 127], удалось идентифицировать внеклеточные везикулы в секреторном содержимом маточных труб мышей, кошек, собак, свиней и коров. Эти везикулы содержали miR, мРНК, белки и липиды, способные пенетрировать в клетки-мишени.

В настоящее время подтверждено наличие большого количества экзосом и в семенной плазме. S. Paktinat с сотрудниками своей лаборатории в 2019 году выделили экзосомы из спермы здоровых фертильных мужчин [200]. В качестве подтверждения рабочей гипотезы необходимости ЭМВ, ученые дополнительно использовали эндометриальные стромальные клетки, которые они культивировали из биоптатов эндометрия здоровых женщин в пременопаузальном периоде. Помеченные красителем PKH67 экзосомы инкубировали с клетками эндометрия. При этом экзосомы семенной плазмы идентифицировались в эндометриальных стромальных клетках и уже спустя сутки от момента инкубации индуцировали в эндометриальных клетках синтез ИЛ-6 и ИЛ-8, модулирующих имплантацию эмбриона. Жизнеспособность сперматозоидов играет важную роль, поскольку они потенцируют иммунный ответ женского организма и обеспечивают как накопление, так и сохранность семенного материала до овуляции, а обмен экстрацеллюлярными везикулами, по всей вероятности, является способом взаимодействия между клетками маточных труб и эндометрия со сперматозоидами [12; 142; 206].

Таким образом, не смотря на подтвержденность положения о том, что биоло-

гический арсенал экзосом может циркулировать в самых разнообразных биологических жидкостях и тканях организма и передаваться в экосистеме плод-мать, продолжается активный мозговой штурм, направленный на изучение продуктов секретома. Исследование 2019 года, проведенное B. Sun с коллегами, показало потенции miR-644-5p в подавлении апоптоза клеток гранулезы яичников путем нацеливания на p53 клеток [167]. Это означает только одно, что miR-644-5p обладает возможностью восстановления функции яичников. Имеются четкие данные, что экзосомы восстанавливают эстральный цикл у крыс с недостаточностью яичников, увеличивают количество базальных и синусовых фолликулов и регулируют уровень репродуктивных гормонов. Улучшение было связано с ингибированием апоптоза клеток гранулезы [92]. Кроме того, присутствие miRNAs в экзосомах, происходящих из мезенхимальных стромальных клеток, может быть важным фактором их устойчивости к фиброзу во время восстановления эндометрия [212].

В 2022 году коллективом авторов под руководством Gao Mingming на страницах журнала Tissue and Cell опубликована статья, посвященная клиническому применению МСК для лечения рубцов матки и преждевременной недостаточности яичников. Защитное действие МСК на поврежденные ткани, по мнению авторов, было связано с иммуномодулирующим действием. Тканеинженерные материалы – носители МСК – оказывали более выраженный терапевтический эффект, чем приживление одних МСК [164].

Основываясь на вышеизложенном мы полагаем, что использование экстрацеллюлярных микровезикул (ЭМВ) и экзосом, лишенных чужеродного генетического и клеточного материала, а значит и потенциального риска канцерогенности, улучшает течение послеоперационного периода и повышает шансы для дальнейшего самопроизвольного родоразрешения пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Данный оптимизм основан на проведенных экспериментальных исследованиях, в ходе которых была создана модель кесарева сечения у лабораторных крыс инбредной линии Wag. Применение клеточных технологий убедительно продемонстрировало способность экзосом находиться в миометрии как интактных животных, так и после произведённого кесарева сечения не менее 8 суток [21; 224].

В этой связи, первое практическое применение экзосом в акушерской клинике показало более высокую эффективность интраоперационного введения экзосом по сравнению с традиционным ведением послеродового периода [13]. На это указывало отсутствие гнойно-септических осложнений, достоверное повышение толщины рубца по данным МРТ и УЗИ. Пациентки с экзосомной поддержкой достоверно значимо чаще рожали самопроизвольно по сравнению с группами без их введения в ходе предшествующего кесарева сечения. Вот почему на современном этапе назрела настойчивая необходимость в поиске новых методов повышения эффективности репарации миометрия после перенесенных манипуляций и операции, чтобы, спустя 2-3 года интергенетического интервала, женщины с рубцом на матке после кесарева сечения могли родить самопроизвольно [13].

1.4 Резюме

Попытка самопроизвольных родов может быть рекомендована пациенткам с рубцом на матке после одного истмического КС при наличии одноплодной беременности в головном предлежании, без разрыва матки в анамнезе, при нормальной локализации плаценты вне рубца и при отсутствии неравномерного критического истончения зоны рубца с признаками деформации и явлениями болезненности при надавливании влагалищным датчиком, т. е. при состоятельном рубце. При этом экзосомы и ЭМВ играют важную роль в опосредованной межклеточной коммуникации и создании благоприятных условий для улучшенного восстановления тканей, в том числе и рубца на матке. Продукты их секретома богаты мРНК, miR, ДНК, а также протеинами и липидами и способны в определенной мере перепрограммировать клетку-реципиент и изменить ряд ее функции. Сегодня современная лабораторная база позволяет идентифицировать внеклеточные пузырьки в тканях и аспиратах полости матки различных млекопитающих и женщин, где они участвуют в купировании воспалительных процессов, транспорте сперматозоидов, подготовке эндометрия к имплантации и индукции родов. В доступной литературе нет данных о клиническом использовании экзосом для профилактики послеоперационных

осложнений после кесарева сечения. В этой связи определение экзосом, понимание механизма действия и их введение в ходе абдоминального родоразрешения представляется крайне важным для улучшения процессов репарации альтерированного миометрия и снижения частоты последующего кесарева сечения за счет самопроизвольного родоразрешения пациенток с рубцом на матке.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование проведено в рамках соглашения о сотрудничестве между Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России (ФГБУ НМИЦ АГП, директор Г. Т. Сухих) и Федеральным государственным бюджетным учреждением науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН ИХБФМ СО РАН, директор Д. В. Пышный) от 7 июня 2019 года. Клинический фрагмент выполнен в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области Новосибирском городском клиническом перинатальном центре (ГБУЗ НСО «НГКПЦ», главный врач И. М. Поздняков) на основании решения локального этического комитета от 14 ноября 2019 года.

2.1 Дизайн исследования

Выполнение диссертационной работы включало в себя проведение 4 этапов (Рисунок 2.1).

I этап заключался в разработке и проведении комплекса экспериментальных исследований. Была создана модель кесарева сечения у 342 мелких 6 месячных лабораторных крыс линии Wag весом 180 – 200 г. Они были разделены на 2 группы: 153 с введением экзосом при родоразрешении (12 были выведены на 2 и 8 сутки для поиска экзосом в оперированных рогах) и 189 без экзосомной поддержки (9 погибли на 12-16 сутки). Все манипуляции проводились в условиях общей ингаляционной эфирной анестезии в операционной с соблюдением правил асептики и антисептики в соответствии с ГОСТ 33215-2014.

На II этапе был выполнен 5 летний ретроспективный анализ течения беременности, родов и послеродового периода у 600 женщин, а также повторного родоразрешения 240 беременных и рожениц с рубцом на матке после кесарева сечения, прооперированных с 2014 по 2018 г.г. в Новосибирском городском клиническом перинатальном центре. В то время у пациенток не было выраженной мотивации на пробные самопроизвольные роды.

Рисунок 2.1. – Дизайн исследования

На III этапе в ходе выполнения проспективного исследования проанализировано течение беременности и послеродового периода у 160 пациенток. Основную группу составили 60 первородящих беременных и рожениц, которым в процессе истмического кесарева сечения в область шва вводилось 500 мкл экзосом МСК. Первое в мировой акушерской практике интраоперационное введение ЭМСК было осуществлено 14 ноября 2019 года. Этому событию предшествовало получение положительного решения локального этического комитета Новосибирского городского клинического перинатального центра и добровольного информированного согласия пациентки К. 24 лет (история родов ГБУЗ НСО «НГКПЦ» № 5894). В группу сравнения вошли 100 беременных и рожениц с абдоминальным родоразрешением без экзосомной поддержки. Всем 160 пациенткам разрез на матке зашивался однорядным непрерывным викриловым швом и все они имели желание через 2-3 года рожать повторно и самопроизвольно.

На заключительном IV этапе была проведена проспективная предгравидарная оценка состояния рубца на матке после предшествующего кесарева сечения у 60 пациенток основной группы и 100 женщин из группы сравнения; оценка состояния рубца на матке у 21 беременной с предшествующим использованием клеточных технологий и у 20 пациенток без экзосомной поддержки во время беременности. Кроме того проведена интранатальная оценка состояния рубца у 60 рожениц, в том числе у 19 - из основной группы, 11 - из группы сравнения и состояния нижнего сегмента 30 женщин без рубца на матке после кесарева сечения из контрольной группы, которым проводилось УЗИ.

Критерии включения в исследование:

- возраст женщины 18–40 лет;
- одноплодная беременность;
- головное предлежание плода;
- срок гестации 37 недель и более;
- рубец на матке после одного кесарева сечения;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- мотивация на самопроизвольные роды после перенесенного кесарева сечения;

- отсутствие признаков неполноценности рубца и абсолютных противопоказаний для самопроизвольного родоразрешения.

Критерии исключения из исследования:

- отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в исследовании со стороны пациента;
- желание пациентки добровольно прекратить участие в исследовании;
- нарушение пациенткой требований, сформулированных согласно протоколу исследования.

2.2 Общая характеристика экспериментального материала

На экспериментальном этапе исследования была создана модель кесарева сечения у крыс инбредной линии Wag, на основании которой проведен морфологический анализ тканей матки после ушивания как на фоне визуально контролируемого введения экзосом МСК, так и интактным животным. После окончания абдоминального родоразрешения лабораторным животным в каждый шов вводилось 50 мкл экзосом МСК. Передняя брюшная стенка ушивалась послойно наглухо. Всем 342 особям, участвующим в I экспериментальном этапе исследования, хирургическое пособие проводилось в фазу диэструса. На эту фазу, обусловленную гипоэстрогенией, приходится практически половина продолжительности всего цикла [4]. В этой связи для точной идентификации стадии цикла анализировались влагалищные мазки [38]. Среди включенных животных оценивалась летальность, мертворожденность, а также среднее и максимальное число помета.

Животных из 1 группы выводили из эксперимента через 2 и 8 сут после введения экзосом МСК, на точку на точку эксперимента использовали 6 крыс. Гибели животных от хирургического вмешательства и послеоперационных гнойно-воспалительных осложнения на фоне экзосом МСК не отмечено. Для исследования эффективности инъекции экзосом МСК после абдоминального родоразрешения брали фрагменты маточных рогов длиной примерно 1 см в дистальном и проксимальном направлении от каждого шва.

2.2.1 Получение культуры мезенхимальных стромальных клеток

Материал пуповины человека был получен после родов здоровых женщин в возрасте от 25 до 30 лет (n = 6), которые родили здоровых доношенных детей в результате кесарева сечения в ФГБУ НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова. Пуповины, полученные после рождения, промывали в фосфатно-буферном физиологическом растворе (ФСБ) (Paneco, Москва, Россия) несколько раз. После удаления кровеносных сосудов ткань пуповины измельчали на фрагменты размером 1–2 мм^3. Клетки выращивали в полной питательной среде (ППС), состоящей из культуральной среды DMEM / F12 (Paneco, Москва, Россия) (1 : 1), 7 %-й фетальной бычьей сыворотки (Биосера, Nuaille, Франция) с добавлением пенициллина (100 ЕД/мл), стрептомицина (100 мкг/мл) (Gibco, Нью-Йорк, США) и 2 мМ L-глутамина (Paneco, Москва, Россия), и инкубировали во влажной атмосфере с 5 % CO_2 при 37 °C. Питательную среду заменяли раз в 3-4 дня. Рост и морфологию клеток контролировали ежедневно под инвертированным световым микроскопом. По достижении 80 % конфлюэнтности, клетки трипсинизировали, центрифугировали (1 600 g в течение 3 мин), ресуспензировали в ППС и пересаживали на новые культуральные флаконы. Для получения ЭМВ МСК использовали клетки третьего пассажа, с положительными маркерами МСК (CD73, CD90, CD105) и не имеющие антигенов гемопоэтических клеток (CD14, CD20, CD45, CD34) [21].

2.2.2 Получение экстрацеллюлярных микровезикул мезенхимальных стромальных клеток из кондиционной среды

Кондиционную среду от культур МСК собирали на 3-м пассаже при 80–90 % конфлюэнтности через 24 часа после добавления ППС, предварительно прошедшей все этапы центрифугирования с целью очищения от ЭМВ, содержащихся в фетальной бычьей сыворотке. Для выделения ЭМВ из кондиционированной среды использовали дифференциальное центрифугирование [21; 57; 93; 111; 160]. Кондиционированную среду (50 мл) из культур МСК собирали и подвергали

последовательному центрифугированию для удаления мёртвых клеток и дебриса (400 g, 10 мин; 10 000 g, 4 °C, 30 мин). Полученный супернатант использовали для выделения ЭМВ с помощью ультра центрифугирования при 108 000 g, 4 °C в течение 1,5 ч на высокоскоростной центрифуге Avanti JXN-30 (Beckman Coulter) с последующей промывкой осадка ЭМВ в ФСБ и повторным центрифугированием в аналогичных условиях. Окончательный осадок ЭМВ ресуспензировали в 30 мкл ФСБ. Образцы везикул хранили при –80 °C. Полученные суспензии ЭМВ размораживали, объединяли образцы (25 образцов) и проводили окрашивание PKH26 (Sigma-Aldrich) в соответствии с рекомендациями производителя. Общий объём суспензии микровезикул доводили до 2 мл коммерческим растворителем и добавляли 8 мкл красителя PKH26 с последующей инкубацией при комнатной температуре в темноте в течение 5 мин. Для отмывки от не связавшегося красителя суспензию центрифугировали (108 000 g, 1,5 ч, 4 °C). Полученный осадок ресуспензировали в 2.4 мл ФСБ и использовали для введения животным.

2.2.3 Введение экзосом в интактные ткани матки крыс

Под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях операционной с соблюдением правил асептики и антисептики проводилась срединная лапаротомия (Рисунки 2.2, 2.3, 2.4 и 2.5). После выделения маточных рогов, в миометрий на границе проксимальной и средней трети каждого рога с помощью инсулинового шприца вводили 100 мкл экзосом МСК.

Рисунок 2.2. – Кожный разрез

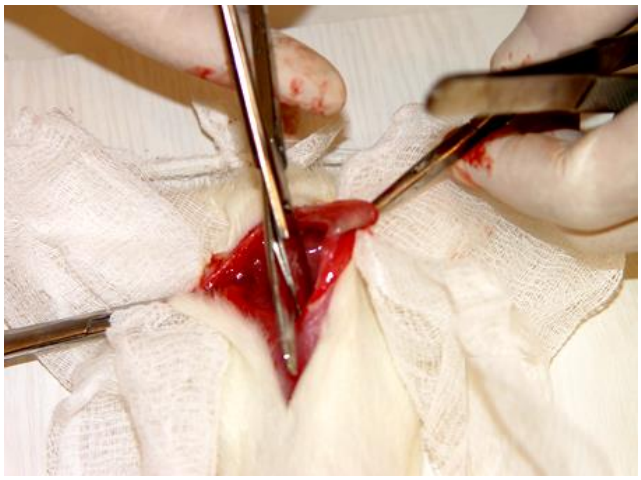


Рисунок 2.3. – Вскрытие брюшины

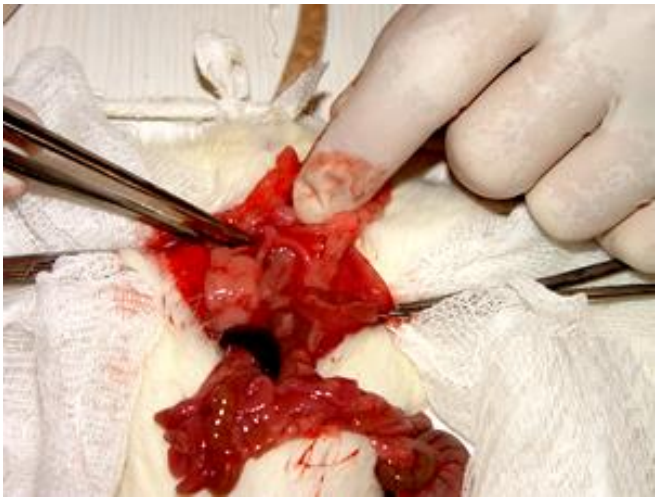


Рисунок 2.4 – Визуализация матки

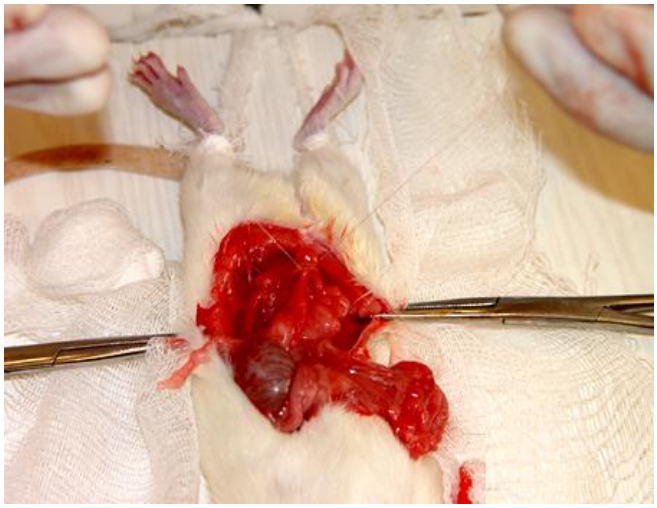


Рисунок 2.5 – Фиксация матки

Иглу шприца располагали под углом 45° к рогу в дистальном направлении его передней поверхности (Рисунок 2.6). На завершающем этапе операции проводили послойное ушивание передней брюшной стенки наглухо (Рисунки 2.7, 2.8 и 2.9).

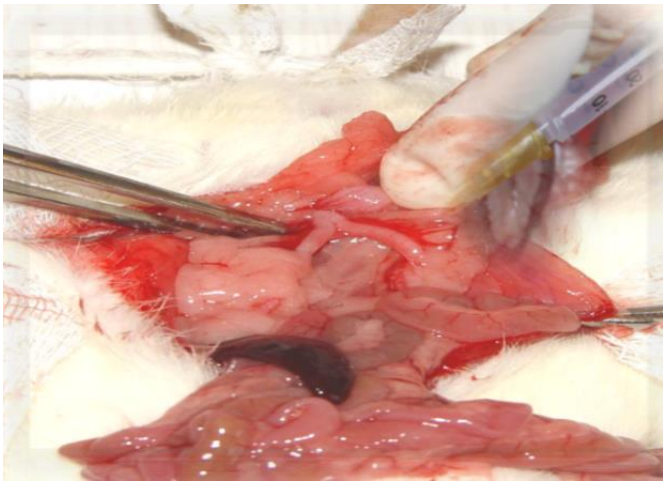


Рисунок 2.6 – Введение экзосом

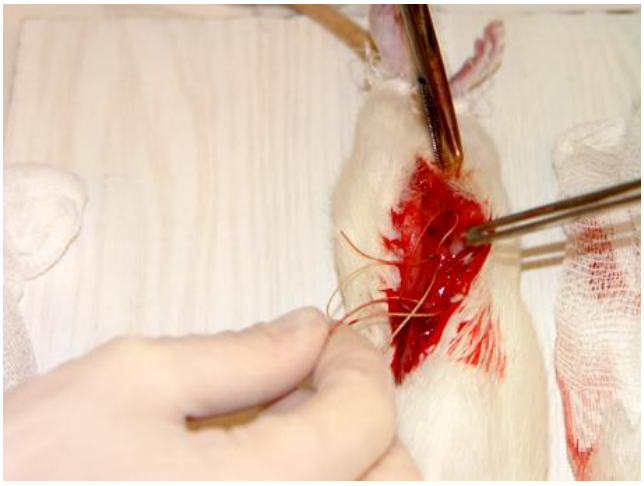


Рисунок 2.7 – Восстановление брюшины

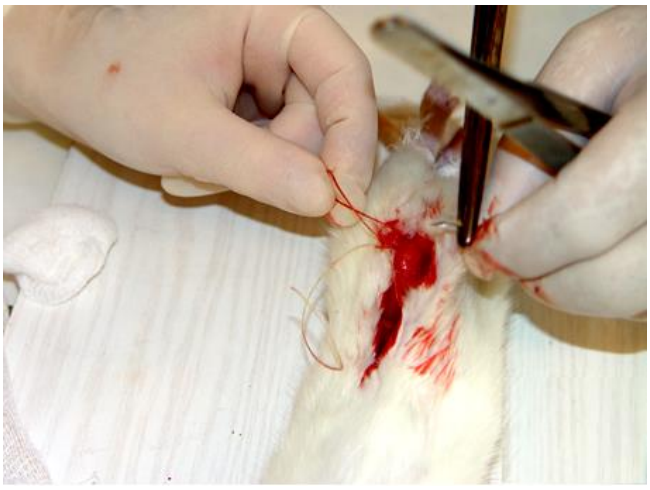


Рисунок 2.8 – Зашивание апоневроза

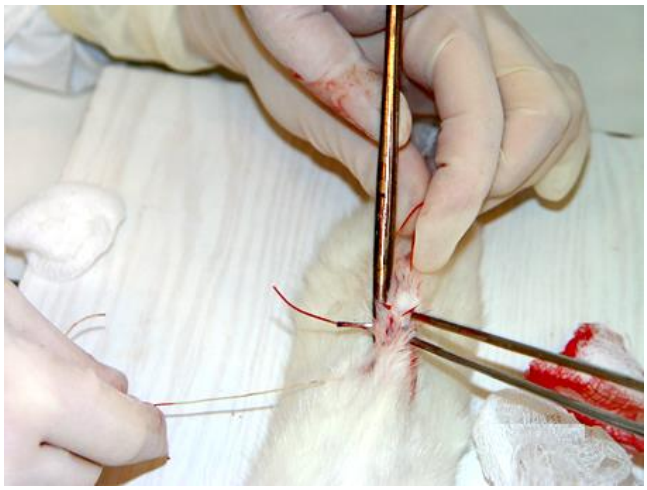


Рисунок 2.9 – Зашивание кожи

Через 4 недели после хирургического пособия к самкам подсаживали самцов, которых убирали из вивария при наступлении беременности. Прооперированных крыс выводили из эксперимента путем сознательной передозировки эфирного

наркоза через 6–8 недель после родов. Интраоперационной и интранатальной гибели животных не было, как и послеоперационных осложнений. У крыс отсутствовали гнойно-септические проявления и спаечный процесс в брюшной полости (Рисунки 2.10 и 2.11).

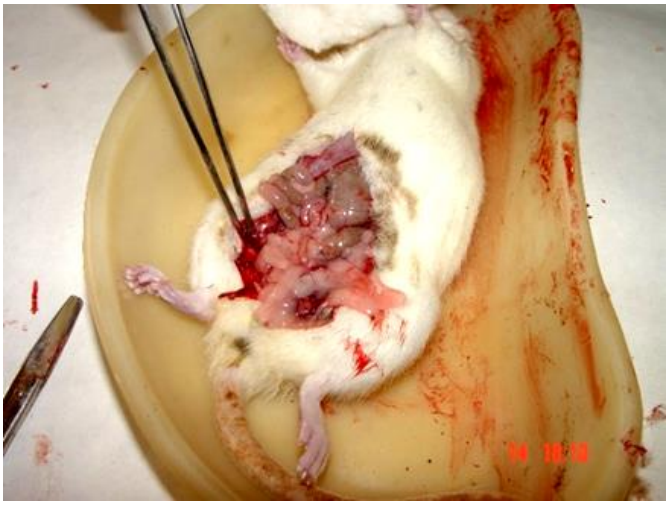


Рисунок 2.10 – Отсутствие спаечного процесса и признаков инфекционно-воспалительного процесса в брюшной полости у животного с рубцом на матке через 7 недель после самопроизвольных родов

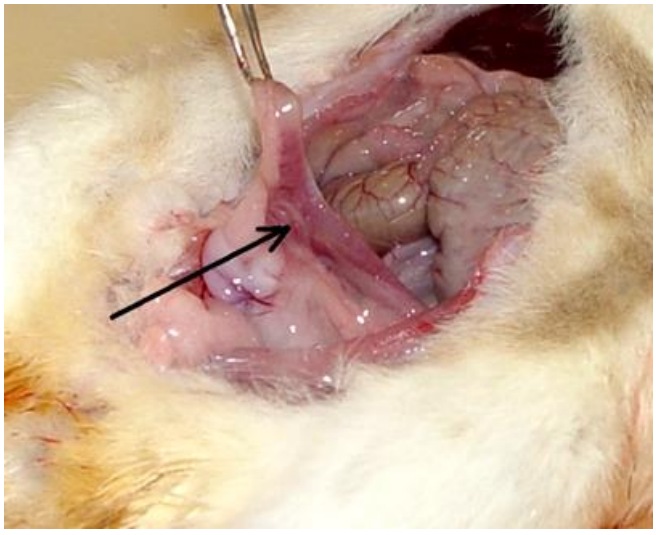


Рисунок 2.11 – Крыса с рубцом на матке через 6 недель после самопроизвольных родов. Состоятельный рубец в области правого маточного рога

2.2.4 Моделирование абдоминального родоразрешения у крыс и введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток в область швов на матке

Выполняли послойную срединную лапаротомию у крыс со сроком беременности 21–23 дня (продолжительность беременности у данного вида грызунов составляет 21–24 дня). Выделяли рога матки, скальпелем производили поперечный разрез рога в области одного из плодных пузырей, через который и удаляли один или несколько плодов вместе с последом.

Учитывая многоплодность беременности у грызунов, на каждом роге матки проводилось 2–3 разреза, которые зашивались узловыми викриловыми серозно-мышечными швами (Рисунок 2.12).

Рисунок 2.12 – Зашивание разрезов на маточных рогах после абдоминального родоразрешения и извлечения плодов с последами

После окончания абдоминального родоразрешения в каждый шов вводилось 50 мкл экзосом МСК (Рисунок 2.13). Передняя брюшная стенка ушивалась послойно наглухо. Животных выводили из эксперимента через 2 и 8 сут после введения ЭМСК. Гибели животных от хирургического вмешательства и послеоперационных гнойно-воспалительных осложнения не отмечено.

Рисунок 2.13 – Интраоперационное введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток в каждый зашитый разрез маточного рога

В качестве контроля использованы virgo-самки данной линии, возраста, веса и фазы эстрального цикла, а также крысы после абдоминального родоразрешения без последующего введения ЭМСК. Всего в экспериментах задействовано 84 животных.

2.3 Морфологическое исследование лабораторных животных

Для морфологического исследования выделяли рога матки. Морфометрическое изучение структурной организации матки проводили в соответствии с рекомендациями литературы [16; 86]. Размерность и обозначение необходимых морфометрических величин, полученных в результате работы, даны согласно E. R. Weibel [241] в соответствии с рекомендациями Международного стереологического общества. При изучении результатов введения ЭМСК в интактные ткани отделяли проксимальную, медиальную и дистальную треть каждого рога без учёта тела матки и яичника.

Для исследования эффективности инъекции ЭМСК после абдоминального родоразрешения брали фрагменты маточных рогов длиной примерно 1 см в дистальном и проксимальном направлении от каждого шва, шовный материал к этому

времени ещё не был абсорбирован и хорошо определялся макроскопически. Образцы фиксировали в 4 %-м растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее 24 ч, обезвоживали и просветляли в растворе изопреп («Биовитрум») и заключали в гистопласт. Неокрашенные гистологические срезы толщиной 5–7 мкм исследовали в режиме люминесценции светового микроскопа AxioImager M1 (Carl Zeiss) при увеличении 1 200 с фильтрами Alexa Fluor 488 (диапазон возбуждения 450–490 нм, диапазон регистрации 515–∞ нм) или для родамина (Rhod, диапазон возбуждения 540–552 нм, диапазон регистрации 575–640 нм).

Образцы тканей в условиях воздействия УФ-светом пропускали через фильтр Alexa Fluor 488 для получения зелёной фоновой аутофлюоресценции. Это позволяло получить хорошее контрастирование объектов с люминесценцией при установке фильтра для родамина (красный цвет и его оттенки хорошо видны на зелёном фоне) и представление о структуре исследуемых тканей и местоположении светящихся красным цветом структур в той или иной ткани. При получении микрофотографий использовалась автоматическая экспозиция, в процессе совмещения изображений с применением фильтров Alexa Fluor 488 и Rhod можно получить зелёный и красный (или оранжевый и жёлтый) цвета в зависимости от преобладания интенсивности свечения при том или ином фильтре. Зелёный цвет даёт флюоресценцию при использовании фильтра Alexa Fluor 488, красный цвет – на фоне применения родаминового фильтра, жёлтый и его оттенки получались в результате смешения зелёного и красного в той или иной пропорции [21; 57; 176].

С целью детальной верификации структурной организации рубца миометрия после абдоминального родоразрешения и его перифокальной границы применялся световой микроскоп с увеличением до 1200 раз. Использована квадратная тестовая система, позволяющая совмещать на экране компьютера изображение с цифровой видеокамеры оптической системы микроскопа. Для подсчета цитограммы клеток задействован объектив с увеличением в 40 раз [28]. На срезе рубца миометрия и окружающей его ткани определяли относительную площадь кровеносных сосудов, интерстициальных пространств и клеточного состава. При этом определялась чис-

ленная плотность нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, макрофагов и базофилов. Типы клеток верифицировали в соответствии с рекомендациями Ю. И. Бородина [6] и Г. И. Козинец [23].

2.4 Клиническая характеристика пациенток

Клиническую часть исследования составили 790 беременных и рожениц, родоразрешенных в 2014-2022 г.г. в Новосибирском городском клиническом перинатальном центре. Ретроспективный анализ проведен у 600 пациенток, немотивированных на повторные самопроизвольные роды, родоразрешенных путем кесарева сечения с зашиванием разреза на матке однорядным непрерывным викриловым швом без экзосомной поддержки. 160 беременных и рожениц, включенных согласно дизайна исследования в проспективный этап, были разделены на 2 группы:

1 группа (основная) – 60 первородящих женщин, мотивированных на повторные самопроизвольные роды, которым интраоперационно в ходе абдоминального родоразрешения и ушивания разреза на матке однорядным непрерывным викриловым швом проводилось введение 500 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения.

2 группа (сравнения) – 100 женщин, мотивированных на повторные самопроизвольные роды, родоразрешенных путем кесарева сечения с зашиванием разреза на матке однорядным непрерывным викриловым швом без экзосомной поддержки.

Кроме того, 30 рожениц без рубца на матке после кесарева сечения, которым проводилась интранатальная ультразвуковая оценка нижнего сегмента, были включены в группу контроля. Пациентки, включенные в исследования, имели возраст от 20 до 36 лет (Таблица 2.1). Как видно из представленной таблицы, беременные и роженицы были молодыми – в 1 (основной) группе - 27,25 (4,13), в группе ретроспективного анализа - 26,86 (4,1) и во 2 группе (сравнения) - 26,28 (3,64). Возраст достоверно значимо не различался ($p > 0,05$).

Таблица 2.1 – Возрастная характеристика беременных и рожениц (лет)

Группы сравнения	20–25		26–29		30–36		M (SD)
	n	%	n	%	n	%	
1 группа (основная), n = 60	20	33,3	26	43,3	14	23,4	27,25 (4,13)
Ретроспективная группа (р), n = 600	210	35	267	44,5	123	20,5	26,86 (4,10)
2 группа (сравнения), n = 100	38	38	49	49	13	13	26,28 (3,64)
ИТОГО (n = 760)	268	35,3	342	45	150	19,7	P_{1-p} = 0,48 P_{1-2}= 0,12 P_{p-2} = 0,18

Примечания:

1) P_{1-p} – значимость различий между 1-й группой и группой ретроспективного анализа;
2) P_{1-2} – значимость различий между 1-й и 2-й группами;
3) P_{p-2} – значимость различий между 2-й группой и группой ретроспективного анализа;

Клинико-демографические характеристики участниц исследования представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Клинико-демографические характеристики беременных рожениц

Нозология	Экстрагенитальная патология беременных и рожениц					
	группы пациенток					
	1 группа (n = 60)		Ретроспективная группа (n = 600)		2 группа (n = 100)	
	n	%	n	%	n	%
Хронический тонзиллит	34	56,6	297	49,5	51	51
Хронический пиелонефрит	28	46,6	250	41,7	43	43
Хронический бронхит	11	18,3	121	20,2	19	19
Ожирение	10	16,6	94	15,7	16	16
Социальное положение беременных и рожениц						
Домохозяйки	29	48,3	306	51	45	45
Служащие	24	40	246	41	43	43
Медицинские работники	5	8,3	36	6	7	7
Студенты	2	3,3	23	3,8	5	5

Продолжение таблицы 2.2

Нозология	Репродуктивный анамнез у беременных и рожениц					
	группы пациенток					
	1 группа (n = 60)		Ретроспективная группа (n = 600)		2 группа (n = 100)	
	n	%	n	%	n	%
Роды в анамнезе						
Одни	5	8,3	66	11	9	9
Двое	—	—	18	3	2	2
Аборты в анамнезе						
Один	10	16,7	114	19	17	17
Два	5	8,3	47	7,8	6	6
Три и больше	—	—	17	2,8	—	—
Выкидыши в анамнезе						
Один	8	13,3	74	12,3	10	10
Два	3	5	38	6,3	7	7
Три и больше	—	—	10	1,7	3	3
Гинекологический анамнез пациенток						
Хронический аднексит	18	30	169	28,2	26	26
Вторичное бесплодие	8	13,3	71	11,8	10	10
Миома матки	4	6,7	47	7,8	7	7

Что касается соматической патологии, то у беременных как основной группы, так и группы сравнения и ретроспективного анализа не было обнаружено достоверно значимых отличий. Практически каждая вторая страдала хроническим тонзиллитом (от 49,5 % до 56,6 %). Более чем у 40 % (41,7–46,6 %) диагностировано хроническое воспаление почек, более чем у 18 % (18,3–20,2 %) – бронхов, и у каждой шестой (15,7–16,6 %) – ожирение. В социальном плане практически половина беременных (от 45 до 51 %), родоразрешенных путем кесарева сечения не работали и занимались домашним хозяйством. При анализе исходов предыдущих беременностей заслуживает внимания и настораживает то, что практически каждая четвертая пациентка – 15/60 (25 %) из 1 группы (основной) с экзосомной поддержкой, 178/600 (29,6 %) из группы ретроспективного анализа и 23/100 (23 %) из 2 группы

(сравнения), которым в ходе кесарева сечения не вводились ЭМСК пуповины, имели в анамнезе прерывание беременности путем артифициального аборта по желанию, что в последующем могло провоцировать самопроизвольное прерывание беременности у 11/60 (18,3 %), 122/600 (20,3 %) и 17/100 (17 %) женщин из основной группы и групп ретроспективного анализа и сравнения, соответственно. Из анамнеза генитальной патологии и при объективном исследовании была выявлена высокая частота перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов, что могло спровоцировать бесплодие, на которое предъявляли жалобы практически каждая восьмая беременная из основной – 8/60 (13,3 %), 71/600 (11,8 %)– из группы ретроспективного анализа, и каждая десятая – 10/100 (10 %) – из группы сравнения.

Возраст менархе у обследованных и родоразрешенных пациенток был практически среднестатистическим для женщин нашей страны и составил в группе пациенток с экзосомной поддержкой 12,9 (1,7), в группе ретроспективного анализа – 12,87 (1,69) и в группе сравнения – 12,81 (1,76) (Таблица 2.3), значимо не отличаясь друг от друга ($p > 0,05$).

Таблица 2.3 – Наступление *menarche* в группах сравнения (лет)

Группы сравнения	10–12		13-14		15 и более		M (SD)
	n	%	n	%	n	%	
1 группа (основная), n = 60	23	38,3	26	43,3	11	18,3	12,90 (1,70)
Ретроспективная группа (р), n = 600	224	37,3	271	45,2	105	17,5	12,87 (1,69)
2 группа (сравнения), n = 100	40	40	46	46	14	14	12,81 (1,76)
ИТОГО (n = 760)	63	39,4	72	45	25	15,6	$P_{1-p} = 0,9$ $P_{1-2} = 0,75$ $P_{p-2} = 0,73$

Примечания:

1) P_{1-p} – значимость различий между 1-й группой и группой ретроспективного анализа;
2) P_{1-2} – значимость различий между 1-й и 2-й группами;
3) P_{p-2} – значимость различий между 2-й группой и группой ретроспективного анализа;

Таким образом, выполненный анализ клинического материала беременных и рожениц не выявил достоверных различий как в основной группе, так и в группах ретроспективного анализа и сравнения.

2.5 Инструментальные методы обследования пациенток

2.5.1 Магнитно-резонансное томографическое исследование

На предгравидарном этапе 110 женщинам с рубцом на матке после предшествующего кесарева сечения через 6-12 месяцев после абдоминального родоразрешения проведена магнитно-резонансная томография. МРТ органов малого таза проводилось с целью оценки толщины и структуры мио-метрия в области послеоперационного шва по стандартной методике в сагиттальной плоскости на аппарате GE SIGNA Voyager 1,5 Т. Данный объективный метод визуальной диагностики проводился 50 пациенткам с экзосомной поддержкой в анамнезе и 60 женщинам без таковой.

2.5.2 Ультразвуковое исследование

Проанализированы результаты 1165 ультразвуковых исследований у 240 пациенток из группы ретроспективного анализа, у 50 женщин из основной и 60 из группы сравнения для изучения структуры и толщины миометрия в проекции послеоперационного рубца через 6-12 месяцев после кесарева сечения и во время последующей беременности. В том числе в процессе родов для анализа динамики толщины нижнего сегмента матки у 30 рожениц с интактной маткой (группа контроля), 19 из I группы, 11 из 2 группы и 26 рожениц, которые анализировались ретроспективно проводилось УЗИ в I периоде родов при открытии шейки матки на 2, 4, 6 и 8 см, соответственно. Использовали надлонное расположение объемного конвексного датчика RAB6-D частотой 2-8 МГц и внутриполостной датчик IC5-9-D частотой 4-9 МГц аппарата «GE Voluson E8».

При этом оценивались признаки неполноценности рубца, предложенные академиком РАН профессором В. И. Краснопольским, включающие в себя крупное уплотнение в сочетании с эхо-негативностью окружающей ткани как результат перифокальных изменений в области шва за счет отека и ускоренной пролиферации, и более крупные эхо-негативные включения в области рубца и в окружающей ткани, а также между маткой и мочевым пузырем локальное истончение рубца [60].

2.5.3 Гистероскопия

Также на этапе планирования будущей беременности проведена офисная гистероскопия 115 женщинам с рубцом на матке после предыдущего абдоминального родоразрешения (45 пациенток с экзосомной поддержкой и 70 – без использования клеточных технологий). Применяли традиционную жидкостную методику, описанную в Атласе и руководстве по гистероскопии академиком РАН, профессором Г. М. Савельевой [61]. Цель проведения данного вида исследования заключалась в выявлении неблагоприятных гистероскопических признаков состояния рубца после перенесенной операции, включающих выпрямление рубца, образование углов и асимметрии, наличие углублений и выбуханий, вдавление по ходу части или всего рубца и изменение окраски над рубцом, вплоть до белого цвета.

2.6 Методы статистической обработки данных

Для статистической обработки данных использовали электронные таблицы «Microsoft Excel» и пакет программ «Graph Pad Prism 6» (Graph Pad Software, USA). При описании количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При анализе параметрических данных рассчитывали среднее значение и среднеквадратичное отклонение. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

На этапе проведения ретроспективного анализа было выявлено, что у 240/600 (40 %) женщин с рубцом на матке после предшествующего КС в 2014–2018 гг.,

возникли повторные желанные беременности в естественном цикле. При этом пациентки не были настойчиво мотивированы на последующее самопроизвольное родоразрешение.

С 2019 года у 21/60 (35 %) женщины 1 группы (основная), которым в ходе первого кесарева сечения вводились экзосомы МСК пуповинного происхождения и которые были мотивированы на самопроизвольные роды, как и у 20/100 (20 %) пациенток из 2 группы (сравнения) без использования клеточных технологий, которые анализировались проспективно, также возникли желанные беременности в естественном цикле. У всех женщин в ходе течения данных беременностей осложнений, требующих госпитализаций, не отмечено.

В Новосибирский городской клинический перинатальный центр поступили в экстренном порядке 25/281 (8,9 %) рожениц с доношенным, но до 40 недель, сроком беременности в связи с началом родовой деятельности и/или преждевременным излитием околоплодных вод. Остальные 256/281 (91,1 %) беременных, т. е. подавляющее большинство, были госпитализированы в отделение патологии в плановом порядке в сроке 40,0– 40,6 недель, где им был проведен общепринятый комплекс обследования и подготовки к родоразрешению, предусмотренные приказом Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

ГЛАВА 3 ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКЗОСОМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

3.1 Создание модели рассечения рогов матки и результаты родоразрешения лабораторных животных

В соответствии с I этапом дизайна исследования была создана и апробирована модель кесарева сечения у 342 мелких 6 месячных лабораторных животных весом 180–200 г. Крысы линии Wag были предоставлены виварием Института цитологии и генетики СО РАН (Рисунок 3.1).

Рисунок 3.1 – Многоплодная беременность в обоих маточных рогах

На основании поставленной задачи экспериментальные крысы были разделены на 2 группы: 153 с введением экзосом МСК (по 6 животных было выведено на 2-е и 8-е сутки для поиска экзосом в оперированных рогах) и 189 без экзосомной поддержки (9 погибли на 12–16 сутки). Все манипуляции проводились в условиях общей ингаляционной эфирной анестезии в соответствии с ГОСТ 33215-2014 [17]. Хирургические вмешательства в связи с необходимостью введения экзосом МСК, а также смоделированное кесарево сечение с последующим введением экзосом

ЭМСК в область швов на матке, выполнялись в условиях операционной с соблюдением правил асептики и антисептики в соответствии с ГОСТ 33216-2014 [18].

После визуального определения плодовместилища приступали к рассечению мышечной стенки маточного рога для извлечения плода и последа. Идеальным вариантом считалось провести кесарево сечение в целом плодном пузыре (Рисунки 3.2 и 3.3).

Рисунок 3.2 – Визуализация одного из плодовместилищ при многоплодной беременности

Рисунок 3.3 – Удаление плода в целом плодном пузыре

При невозможности проведения данной манипуляции приходилось проводить последовательное извлечение плода и удаления плаценты (Рисунок 3.4).

Рисунок 3.4 – Последовательное извлечение плода и плацентарной ткани

После этого приступали к ушиванию маточного рога отдельными узловыми викриловыми швами (Рисунок 3.5).

Рисунок 3.5 – Вид ушитого и не ушитого маточного рога после кесарева сечения

По завершении основного этапа абдоминального родоразрешения вводили

экзосомы МСК в каждый шов – 50 мкл (~5 мкг) на один рог матки (Рисунок 3.6). Приходилось делить 100 мкл на количество швов, чтобы доза на животное была одинакова. Для чистоты эксперимента ЭМСК вводили и в интактный рог (Рисунок 3.7).

Рисунок 3.6 – Введение экзосом в область каждого шва

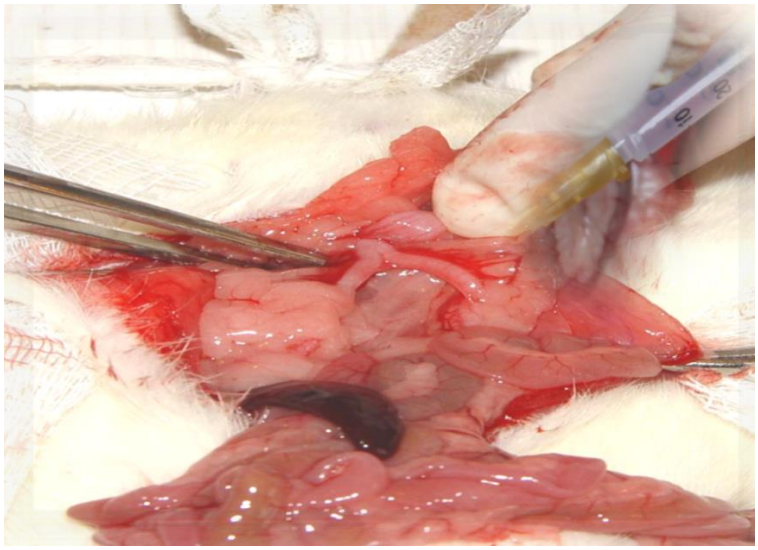


Рисунок 3.7 – Введение экзосом в область интактного рога

Переднюю брюшную стенку ушивали послойно наглухо. Животных выводили из эксперимента через 2 и 8 сут после введения ЭМСК. В каждой группе на каждую точку эксперимента использовали 6 крыс. Интраоперационной гибели животных не было, гнойно-воспалительные осложнения в месте операции не отмечены (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Особенности родоразрешения у лабораторных крыс

Показатели	Группы животных			
	после введения экзосом (n = 144)		без введения экзосом (n = 189)	
	n	%	n	%
Летальность животных	—	—	9	4,8
Мертворожденность	9	6,3	18	9,5
Среднее число помета	5,7 ± 2,06		3,9 ± 2,13	
Мах число помета	10		9	

Таким образом, из группы прооперированных животных с экзосомной поддержкой не было отмечено ни одного случая летальности, в то время как в группе сравнения погибала практически каждая двадцатая крыса – 9/189 (4,8 ± 1,56) %). При этом и частота мертворождений у животных, которым интраоперационно в область шва вводились экзосомы мезенхимальных стромальных клеток, была в 1,5 раза меньше.

3.2 Динамика распределения экзосом мезенхимальных стромальных клеток после абдоминального родоразрешения

Ввиду небольшого размера и числа экзосом МСК на единицу площади среза ткани приходилось фотографировать многочисленные участки тканей матки с ис-

пользованием фильтров Alexa Fluor 488 и Rhod. Вместе с тем большинство объектов, окрашенных PKH26 и, соответственно, со значительной преимущественной флюоресценцией при установке родаминового фильтра, обнаружены случайно.

3.2.1 Динамика распределения экзосом мезенхимальных стромальных клеток у интактных животных

При введении ЭМСК в интактные ткани матки крыс, через 2 сут в проксимальной трети (в направлении, от которого осуществляли инъекцию и где должно быть минимальное количество экзосом МСК) все-таки были обнаружены единичные очень мелкие пылевидные объекты, светящиеся красным цветом, что связано с преимущественной люминесценцией на фоне применения фильтра Rhod (Рисунок 3.8 а).

Такие объекты были расположены в основном свободно в тканях органа, но иногда отмечался чёткий красный оттенок включений в крупных клеточных элементах, скорее всего, в макрофагах (Рисунок 3.8 б, в).

В медиальном отделе, куда в процессе инъекции попал максимальный объём ЭМСК, присутствовали обширные участки ткани с расположенными поодиночке мелкими объектами с более интенсивным свечением при использовании фильтра Rhod (Рисунок 3.8 г, д). Такие структуры имели разный размер и разную яркость люминесценции (Рисунок 3.8 д).

Также в макрофагах наблюдались включения с явным красным оттенком (Рисунок 3.8 е). В дистальном отделе матки обнаруживалось среднее количество меченных PKH26 объектов по сравнению с проксимальным (минимальное число) и медиальным (максимальное содержание) отделом.

Эти светящиеся структуры имели разные размеры, разную яркость флюоресценции на фоне установки фильтра Rhod и располагались в тканях матки свободно поодиночке (Рисунок 3.8 ж, з, и).

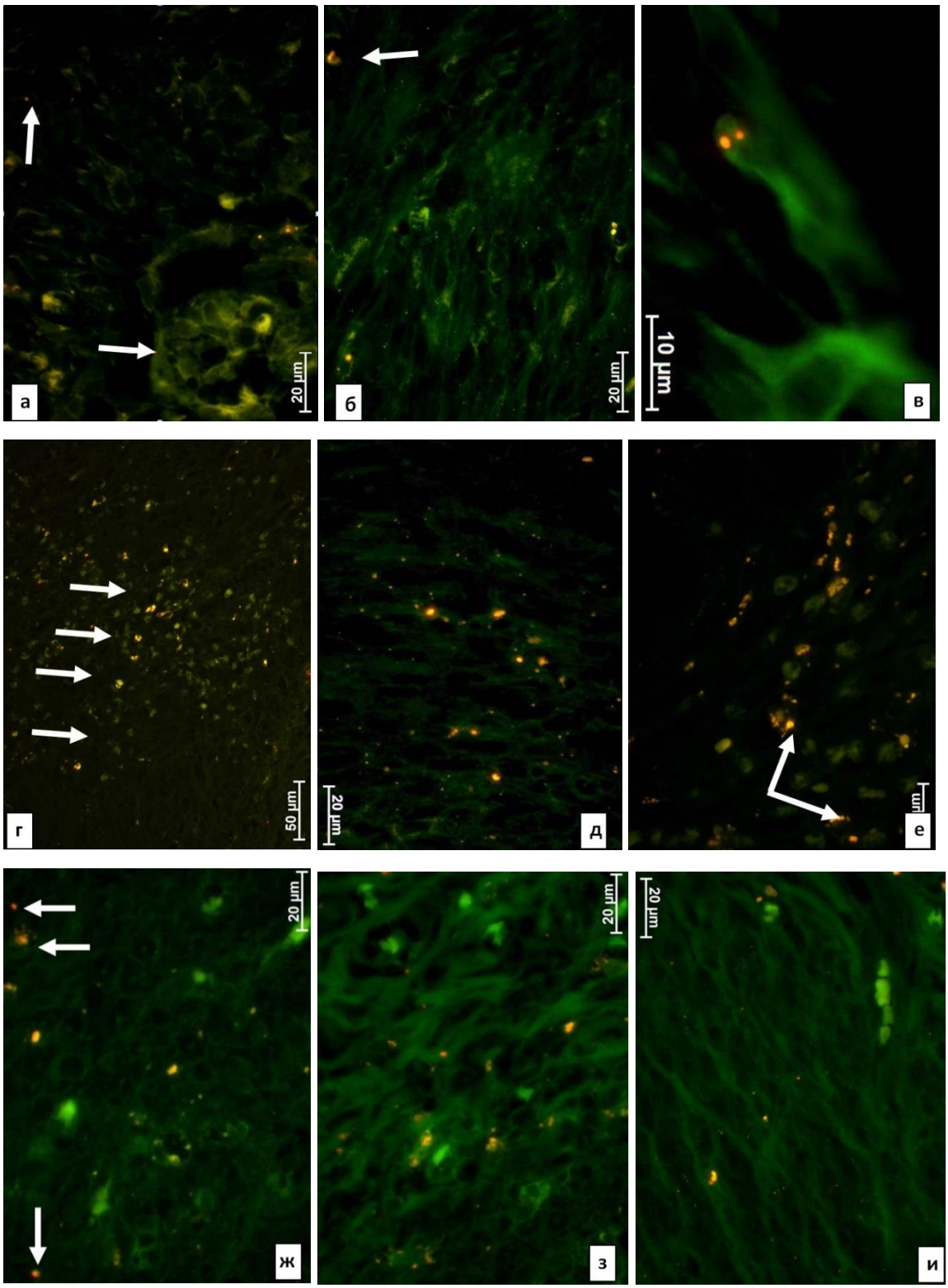


Рисунок 3.8 – Ткани маточных рогов крыс на 2-е сутки после инъекции ЭМСК при совмещении изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с фильтрами Alexa 488 и Rhod: а – преимущественное свечение с фильтром Rhod единичных очень мелких объектов (стрелки); б – в крупной клетке цитоплазма флюоресцирует с сильным красным оттенком (стрелка); в – преобладание свечения с фильтром Rhod включений в клеточной цитоплазме; г – ярко флюоресцирующие с фильтром Rhod мелкие пылевидные объекты (стрелки); д – разного размера объекты светятся с красным оттенком; е – в отдельных крупных клеточных элементах цитоплазма более ярко флюоресцирует с фильтром Rhod (стрелки); ж – объекты интенсивно светятся с фильтром Rhod (стрелки); з – отдельные объекты светятся с красным оттенком, е – расположенные поодиночке объекты флюоресцируют с фильтром Rhod

Через 8 суток количество окрашенных PKH26 объектов значительно уменьшалось во всех исследованных отделах матки (Рисунок 3.9). В проксимальной части рога матки все более интенсивно светящиеся при использовании фильтра Rhod структуры являлись или клеточными элементами с отчасти равномерной и очень яркой флюоресценцией цитоплазмы (Рисунок 3.9 а), или чётко очерченными овальными включениями в макрофагах (Рисунок 3.9 б, в). В медиальном отделе все обнаруженные окрашенные PKH26 объекты имели разные размеры, но были очень небольшими, располагались в ткани свободно и практически всегда вне клеток (Рисунок 3.9 г, д, е). В дистальной трети маточного рога были обнаружены меченые мелкие структуры, расположенные как поодиночке (Рисунок 3.9 ж), так и в виде единичных или множественных овальных включений в крупных клеточных элементов (Рисунок 3.9 ж, з, и).

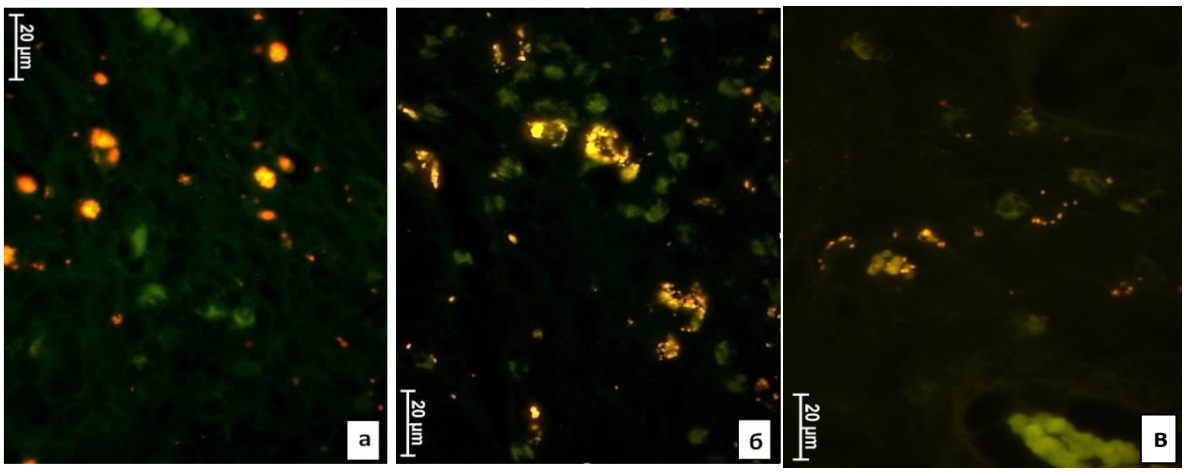


Рисунок 3.9 а, б, в – Ткани различных отделов маточных рогов крыс на 8-е сутки после инъекции ЭМСК при совмещении изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с фильтрами Alexa 488 и Rhod: а – преобладание равномерного свечения с фильтром Rhod крупных овальных объектов; б, в – в больших клетках включения в цитоплазме флюоресцируют с сильным красным оттенком

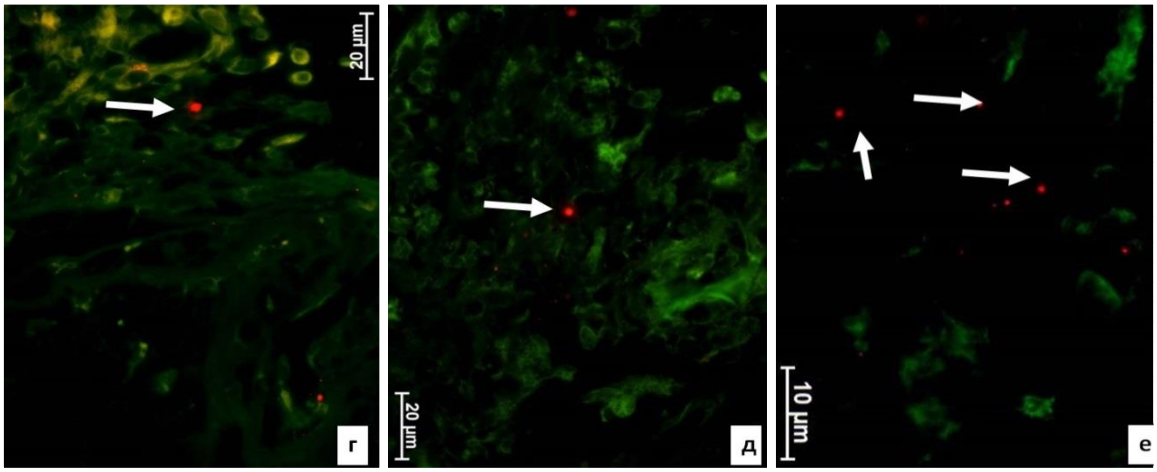


Рисунок 3.9 г, д, е – Ткани различных отделов маточных рогов крыс на 8-е сутки после инъекции ЭМСК при совмещении изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с фильтрами Alexa 488 и Rhod: г, д, е – мелкие единичные объекты ярко светятся (стрелки) с фильтром Rhod.

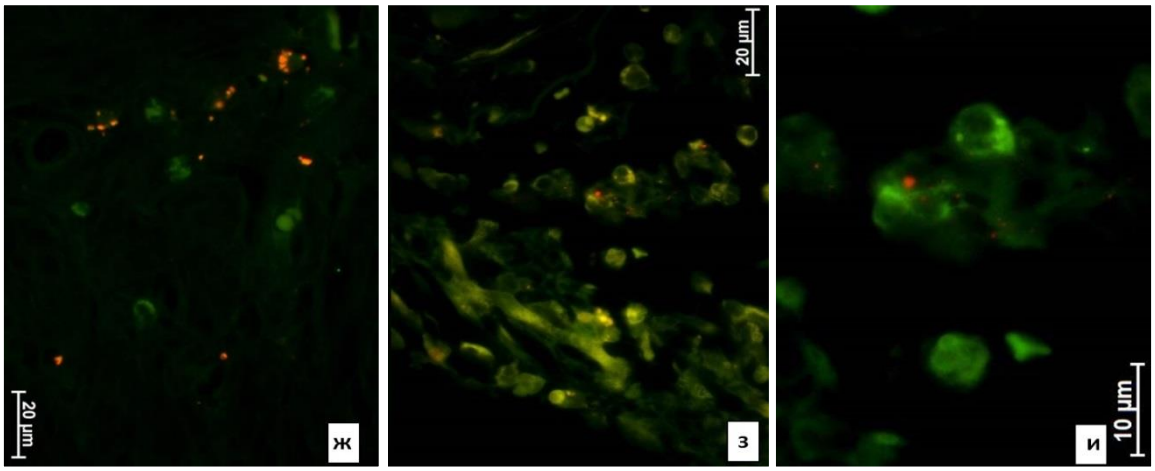


Рисунок 3.9 ж, з, и – Ткани различных отделов маточных рогов крыс на 8-е сутки после инъекции ЭМСК при совмещении изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с фильтрами Alexa 488 и Rhod: ж, з, и – небольшие овальные цитоплазменные включения интенсивно флюоресцируют с фильтром Rhod

3.2.2 Динамика распределения экзосом мезенхимальных стромальных клеток после их введения в маточные рога лабораторных животных

На 2-е сутки после инъекции ЭМСК в область швов на матке только в отдалении от самого шовного материала можно было обнаружить меченые объекты разных размеров, расположенные, как правило, поодиночке (Рисунок 3.10 а, б), в количестве иногда даже большем, чем при введении экзосом МСК в медиальную треть рога интактной матки. Ближе к месту хирургического вмешательства структуры, похожие на ЭМСК, не выявлялись.

Однако следует отметить скопления макрофагов, расположенных вблизи повреждённых при разрезе матки тканей. В таких клетках иногда регистрировали довольно яркое красное свечение при использовании фильтра Rhod (Рисунок 3.10 в).

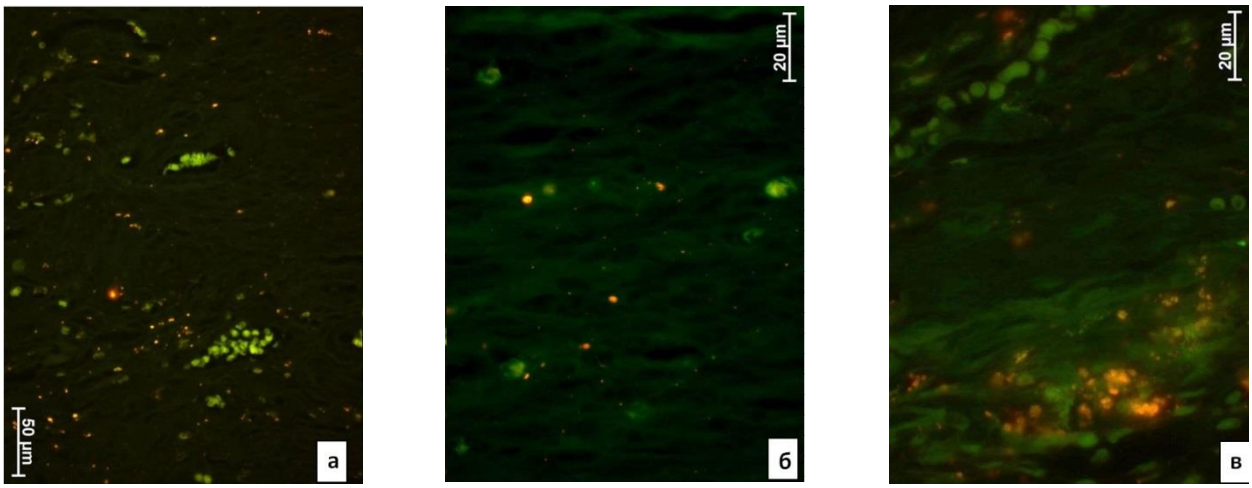


Рисунок 3.10 – Маточные рога крыс после абдоминального родоразрешения и инъекции ЭМСК на вторые сутки после операции, при совмещении изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с фильтрами Alexa 488 и Rhod: а – множество мелких объектов с преимущественным свечением с фильтром Rhod; б – одиночные объекты с преобладанием флюоресценции с фильтром Rhod; в – в крупных клетках включения в цитоплазме светятся с сильным красным оттенком

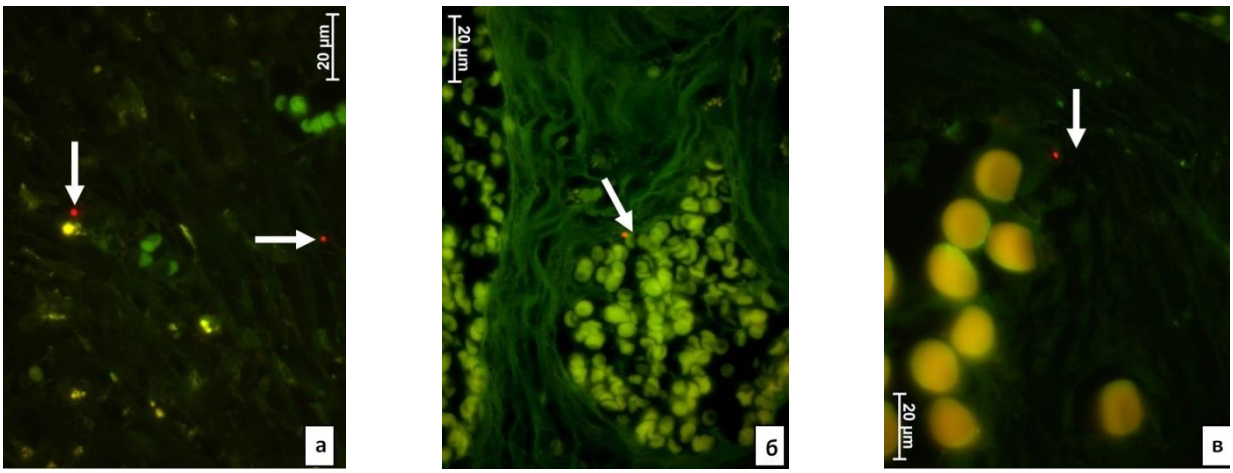


Рисунок 3.11 – Маточные рога крыс после абдоминального родоразрешения и инъекции ЭМСК на 8-е сутки после операции при совмещение изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с фильтрами Alexa 488 и Rhod: а – единичные очень мелкие объекты ярко флюоресцируют в миометрии (стрелки) с фильтром Rhod; б – объект в просвете сосуда светится красным цветом (стрелка); в – рядом с филаментами шовного материала ярко флюоресцирующий с фильтром Rhod объект (стрелка)

К 8-м суткам количество объектов с интенсивной флюоресценцией уменьшалось, но по-прежнему мелкие пылевидные структуры с ярким красным свечением присутствовали, в основном поодиночке, в разных отделах маточных рогов (Рисунок 3.11 а, б, в). Экзосомы мезенхимальных стромальных клеток по специфической метке были зарегистрированы в миометрии (Рисунок 3.11 а) и в сосудах (Рисунок 3.11 б) вдали от места операции, а также непосредственно в месте хирургического вмешательства – рядом с шовным материалом (Рисунок 3.11 в). Обнаружение минимального количества экзосом мезенхимальных стромальных клеток в проксимальной трети рога интактной матки и максимального в медиальном отделе свидетельствует, что инъекция была сделана непосредственно в ткани матки, а не в её полость (просвет маточного рога), откуда введённые экзосомы мезенхимальных стромальных клеток быстро элиминировали бы наружу и не оказались в стенке органа.

Поскольку инъекция осуществлялась под углом 45° к рогу и в дистальном направлении (на границе проксимальной и медиальной трети), то присутствие введённых объектов в проксимальном отделе маточного рога свидетельствует о миграции ЭМВ из места введения. Вероятно, ЭМСК мигрировали по тканям пассивно и вряд ли по току крови, тогда бы они очень быстро исчезли из органа. Скорее всего, перемещение экзосом мезенхимальных стромальных клеток по тканям интактной матки из места инъекции происходило или вследствие спонтанных сокращений органа, осуществляющих движение содержимого к шейке матки и далее наружу, или по лимфатическим путям – в направлении регионарных к матке подвздошных лимфатических узлов. Разный размер выявленных ЭМСК как раз служит доказательством обнаружения искомых объектов.

Краситель PKH26 связывается с мембранными структурами, но поскольку ЭМСК содержат разное количество мембран, то и флюоресценция, обусловленная PKH26, должна иметь разную интенсивность, связанную с общим объёмом мембранных структур. Также необходимо учитывать возможность слипания, агглютинации ЭМСК, так как описано хорошее связывание экзосом с факторами свертывания крови и формирование протромбинового комплекса [195].

К 8-м суткам во всех отделах маточного рога количество экзосом мезенхимальных стромальных клеток значительно уменьшалось, их содержание в разных отделах органа становилось примерно одинаковым. Со временем введённые ЭМСК исчезали из тканей интактной матки. Такая элиминация, по-видимому, происходит как вследствие миграции по сосудистому (кровеносному и лимфатическому) руслу, так и вследствие фагоцитоза макрофагами, каковыми и являются купные клеточные элементы с флюоресцирующими красным цветом включениями. Заключение о макрофагальном происхождении таких крупных клеток сделано на основании следующих признаков: размера клеток (только очень немногие из них превышают 20 мкм, среди таких клеточных элементов – макрофаги); неправильной формы; наличия множества разнокалиберных включений, которые, скорее всего, являются лизосомами. В таком случае светящиеся включения в макрофагах являются фагосомами, флюоресцирующими за счёт поглощённых из тканей ЭМСК. В литературе

имеются данные о возможности люминесценции фагоцитов за счёт адсорбированного флуоресцентного материала [75; 216]. При этом нельзя исключить и окрашивание мембран макрофагов, в том числе фагосом, PKH26, освободившимся после лизиса ЭМСК. На 2-е сутки после инъекции ЭМСК в область швов на матке на фоне абдоминального родоразрешения меченные PKH26 объекты обнаруживались только на некотором удалении от хирургического разреза. Скорее всего, ЭМСК присутствовали и в тканях непосредственно в месте альтерации, но их свечение было замаскировано многочисленными макрофагами. Макрофаги мигрируют в матку для фагоцитоза и лизиса большого объёма детрита, образовавшегося вследствие повреждения тканей при разрезе и ушивании маточного рога и, возможно, неполного удаления фрагментов последа. В этой связи макрофаги обладают выраженной аутофлюоресценцией, и свечение экзосом на таком фоне может быть просто незаметным [84; 199; 213]. Следует учитывать и возможность фагоцитоза экзосом макрофагами вместе с детритом. По-видимому, этим и объясняется значительно выраженный красный оттенок в свечении некоторых макрофагов в месте хирургического вмешательства (Рисунок 3.10 в). В некоторых случаях после хирургического родоразрешения наблюдалось большее количество экзосом, чем после их инъекции в интактную матку. Возможно это связано с изменением микроциркуляции крови и лимфотока при воспалении. Из нормальных тканей ЭМСК элиминируют через лимфатическое и кровеносное русло. В условиях асептического воспаления, которое всегда сопровождает кесарево сечение, и сопутствующего нарушения микроциркуляции, необходимого для предотвращения диссеминации токсинов и антигенов из воспалительного очага, экзосомы остаются в тканях более длительное время. Кроме того, при воспалении фагоциты и другие иммунокомпетентные клетки «заняты» удалением детрита и репарацией повреждённых тканей и не фагоцитируют менее антигенные ЭМСК, которые располагаются на некотором удалении от места операции и повреждения тканей. Следует отметить, что ЭМСК к тому же обладают иммуномодуляторным и даже иммуносупрессивным действием [124; 157; 162].

К 8-м суткам после моделирования рассечения маточных рогов содержание экзосом уменьшалось и практически соответствовало таковому после инъекции

в интактную матку. Следует отметить, что иногда похожие на экзосомы МСК из пуповинной ткани объекты располагались в сосудистых оболочках или даже находились непосредственно в просвете сосудов (Рисунок 3.11 в), что может являться косвенным подтверждением как миграции ЭМСК по тканям матки через сосудистое русло, так и их элиминации из органа.

3.3 Резюме

Проведенные исследования показали, что введенные экзосомы в матку лабораторных животных, как интактных, так и после абдоминального родоразрещения, остаются там в течение минимум 8 суток. Причём на фоне моделирования кесарева сечения экзосомы мезенхимальных стромальных клеток в некоторых случаях присутствуют в матке в большем количестве, чем после введения в интактный орган, что может быть связано с блокадой микроциркуляции крови и лимфотока при воспалении, сопровождающем хирургическое вмешательство. Постепенно количество экзосом в тканях матки уменьшается вследствие фагоцитоза макрофагами и, возможно, миграции в сосудистое русло. После инъекции экзосом мезенхимальных стромальных клеток их можно обнаружить в тканях методами световой микроскопии при соответствующем окрашивании.

Таким образом, из группы прооперированных животных с экзосомной поддержкой не было отмечено ни одного случая летальности, в то время как в группе сравнения погибала практически каждая двадцатая крыса 9/189 (4,8 %). При этом и частота мертворождений у животных, которым интраоперационно в область шва вводились экзосомы мезенхимальных стромальных клеток, была в 1,5 раза меньше.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1 Ретроспективный анализ течения послеоперационного периода у пациенток после абдоминального родоразрешения

В соответствии со II этапом диссертационного исследования проведен ретроспективный анализ течения послеродового периода у 600 пациенток после операции кесарева сечения. Пациентки были родоразрешены в 2014–2018 гг. в Новосибирском городском клиническом перинатальном центре.

В ходе ретроспективного анализа было установлено, что первое предшествующее плановое абдоминальное родоразрешение было произведено 267/600 (44,5 %) беременным (Таблица 4.1). В структуре плановых кесаревых сечений преобладали пациентки с полным (смешанным) ягодичным предлежанием – 246/600 (41 %). При этом 12/600 (2 %) пациенток с полным ягодичным предлежанием были прооперированы в экстренном порядке, учитывая поступление в акушерский стационар в активной фазе родов. Также первое плановое кесарево сечение было произведено 21/600 (3,5 %) беременным с краевым предлежанием плаценты, которые в анамнезе имели 2 артифициальных аборта.

Таблица 4.1 – Структура показаний для абдоминального родоразрешения

Показания	Ретроспективный анализ беременных и рожениц			
	плановое кесарево сечение		экстренное кесарево сечение	
	n	%	n	%
Полное ягодичное предлежание	246	41	12	2
Острый дистресс плода	—	—	168	28
Слабость родовой деятельности	—	—	132	22
Краевое предлежание плаценты	21	3,5	—	—
Выпадение петель пуповины	—	—	21	3,5
Всего (n = 600)	267	44,5	333	55,5

Практически каждая третья роженица – 168/600 (28 %) была прооперирована по поводу острого дистресса плода. При этом только у 5/168 (2,97 %) новорожденных неонатологами фиксировались признаки асфиксии легкой степени – оценка по Апгар 6/7 баллов, – что потребовало их двухдневного пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (Таблица 4.2). У остальных 595/600 (99,2 %) новорожденных состояние при рождении было расценено как удовлетворительное. Оценка по Апгар на первой минуте составила (7,89 ± 0,05) баллов, на пятой минуте жизни (8,16 ± 0,04) баллов (p = 0,007).

Среди рожениц, прооперированных в экстренном порядке, каждая пятая – 132/600 (22 %) – была родоразрешена путем кесарева сечения по поводу слабости родовой деятельности, неподдающейся медикаментозной коррекции, и 21/600 (3,5 %) роженица – из-за выпадения петель пуповины.

Таблица 4.2 – Весо-ростовые показатели и оценка по Апгар новорожденных

Показатели	M ± m	M (SD)
Апгар (на первой минуте)	7,89 ± 0,05	0,67
Апгар (на пятой минуте)	8,16 ± 0,04	0,53
Вес (в граммах)	3 422,30 ± 24,49	244,97
Рост (в см)	52,13 ± 0,17	1,77

У всех женщин кесарево сечение выполнялось в условиях эпидуральной анестезии с проведением однократной интраоперационной антибактериальной профилактики. Показатели длительности операции, общей кровопотери, продолжительности первого периода родов и пребывания родильниц в стационаре, а также состояния безводного промежутка и воспалительной реакции представлены в таблице 4.3.

Анализ родоразрешения у женщин группы ретроспективного наблюдения показал, что у 56/600 (9,3%) родильниц в послеоперационном периоде зарегистрированы инфекционно-воспалительные осложнения.

Таблица 4.3 – Показатели родоразрешения у беременных и рожениц

Показатели	Группа ретроспективного анализа, n=600	
	M	SD
Время операции (мин.)	35,3	2,62
Общая кровопотеря (мл)	593,7	55,4
Время I периода *, ** (в часах)	9,16	2,28
Безводный промежуток *** (в часах)	8,67	2,32
Послеоперационный койко-день	5,41	1,11
Число лейкоцитов (10^9 /л) при выписке	13,2	1,3
Расширение нижней $^1/_3$ полости матки по УЗИ (мм)	18,3	1,71
Примечание: * – для экстренных КС, ** – n = 333, *** – n = 321.		

Так у 33/600 (5,5%) диагностировался эндометрит и в 23/600 (3,8%) – лохиометра. Данные осложнения потребовали перевода в гинекологическое отделение перинатального центра для проведения курса терапии антибактериальной и противовоспалительной терапии.

Поскольку женщины, которым проводился ретроспективный анализ родоразрешения и течения послеоперационного периода, планировали повторные беременности, у 240 пациенток проведено УЗИ и у 60 МРТ через 6 месяцев после предыдущего кесарева сечения.

Толщина миометрия в области рубца по данным МРТ составила 6,76 (1,07) мм. При этом у 11/60 (18,3%) пациенток имело место истончение послеоперационного рубца менее 2 мм с формированием «ниши» на протяжении 4-6 мм (все они перенесли послеродовый метроэндометрит) (Рисунок 4.1, Таблица 4.4).

Рисунок 4.1 – Пациентка З., 1988 года рождения, история родов № 2346. Истмическое кесарево сечение 19.04.2016 без экзосомной поддержки. Через 6 месяцев после абдоминального родоразрешения сформировался неполноценный рубец на матке

Для объективизации состояния послеоперационного рубца на матке 40 пациенткам проведена офисная гистероскопия через 6–12 месяцев после предшествующего кесарева сечения.

Таблица 4.4 – Магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование значения толщины рубца миометрия после предшествующего кесарева сечения

Визуальные методы контроля	M ± m	SD
МРТ (в мм) *	6,76± 0,33	1,07
УЗИ (в мм) **	6,73± 0,17	0,46
Примечание: * – n = 60; ** – n = 240.		

По данным ультразвукового исследования при ретроспективном анализе еще на этапе предгравидарной подготовки толщина миометрия в области рубца составила 6,73 (0,46) мм. При этом практически у каждой четвертой пациентки

– 10/40 (25 %) – визуализировались крупные уплотнения в сочетании с эхонегативностью окружающей ткани, более крупные эхо-негативные включения в области рубца и в окружающей ткани, а также между маткой и мочевым пузырем с локальным истончением рубца, что указывало на признаки неполноценности рубца (Рисунок 4.2).

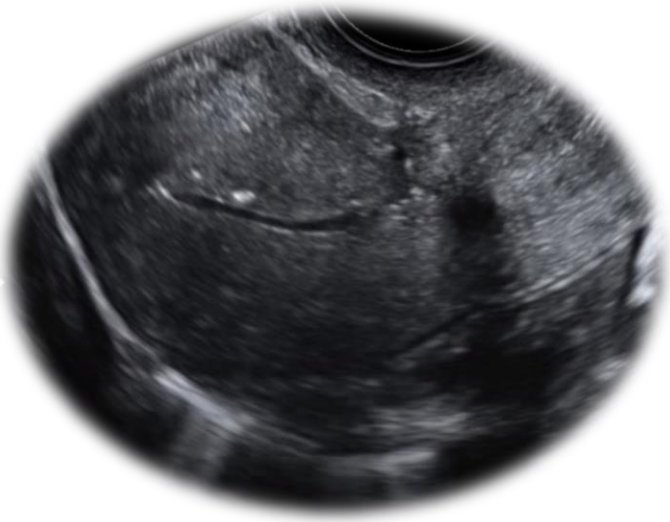


Рисунок 4.2 – Пациентка А., 1987 года рождения, история родов ГБУЗ НСО НГКПЦ № 1877. Истмическое кесарево сечение 02.04.2018 без экзосомной поддержки. Через 6 месяцев после абдоминального родоразрешения сформировался неполноценный рубец на матке

Для объективизации состояния послеоперационного рубца на матке 40 пациенткам, планирующим беременность, проведена офисная гистероскопия через 6-12 месяцев после предшествующего кесарева сечения. При гистероскопическом исследовании у 9/40 (22,5%) были визуализированы признаки неполноценности: выпрямление рубца, образование углов и асимметрии, наличие углублений и выбуханий, вдавление по ходу части или всего рубца и изменение окраски над рубцом, вплоть до белого цвета (Рисунок 4.3).

Рисунок 4.3 – Пациентка Ф., 1991 года рождения, история родов ГБУЗ НСО НГКПЦ № 4632. Истмическое кесарево сечение 11.11.2021 без экзосомной поддержки. Через 6 месяцев после абдоминального родоразрешения сформировался неполноценный рубец на матке

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ течения послеоперационного периода показал наличие инфекционно-воспалительных осложнений у 56/600 (9,3%) родильниц. При этом у 33/600 (5,5%) диагностировался эндометрит и в 23/600 (3,8%) – лохиометра. Предгравидарная оценка рубца на матке выявила признаки его неполноценности у некоторых женщин, которые проявлялись в виде ниши по данным МРТ у 18,3%, по данным УЗИ и гистероскопии у 25% и 22,5% пациенток, соответственно. Полученные результаты исключают возможность самопроизвольного родоразрешения в будущем у этих женщин, которые планируют повторно реализовать свой репродуктивный потенциал.

4.2 Проспективный анализ течения послеоперационного периода у пациенток после абдоминального родоразрешения

На основании III и IV этапов диссертационного исследования проведен проспективный анализ течения послеродового периода у 160 пациенток после опера-

ции кесарева сечения. Пациентки были родоразрешены в 2018–2022 гг. в Новосибирском городском клиническом перинатальном центре и разделены на две группы.

1 группа (основная) – 60 первородящих женщин, мотивированных на повторные самопроизвольные роды, которым интраоперационно в ходе абдоминального родоразрешения и ушивания разреза на матке однорядным непрерывным викриловым швом проводилось введение 500 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения.

2 группа (сравнения) – 100 женщин, мотивированных на повторные самопроизвольные роды, родоразрешенных путем кесарева сечения с зашиванием разреза на матке однорядным непрерывным викриловым швом без экзосомной поддержки. В основной группе первое абдоминальное родоразрешение в плановом порядке было произведено 26/60 (43,3%) беременным (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 - Структура показаний для первого кесарева сечения в группах проспективного исследования.

Показания	1 (основная) (n = 60)				2 (сравнения) (n = 100)			
	План.		Экстр.		План.		Экстр.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Смешанное ягодичное предлежание	21	35	-	-	43	43	-	-
Острый дистресс плода	-	-	18	30	-	-	33	33
Слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции	-	-	14	23,3	-	-	20	20
Краевое предлежание плаценты	5	8,3	-	-	4	4	-	-
Выпадение петель пуповины	-	-	2	3,3	-	-	-	-
Всего	26	43.3	34	56,7	47	47	53	53

В структуре плановых кесаревых сечений преобладали пациентки с полным

(смешанным) ягодичным предлежанием – в основной группе 21/60 (35%), в группе сравнения - 43/100 (43%). Также первое плановое кесарево сечение пациенткам с экзосомной поддержкой было произведено 5/60 (8,3%) беременным с краевым предлежанием плаценты, которые в анамнезе имели 1-3 артифициальных аборта. В группе сравнения это показание фиксировалось у 4/100 (4%).

У 34/60 (56,7%) рожениц основной группы было родоразрешение в экстренном порядке и им в ходе кесарева сечения было интраоперационно введено 500 мкл экзосом МСК пуповинного происхождения. (Рисунок 4.4).

Рисунок 4.4 – Пациентка К., 1995 года рождения, история родов ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр» № 5894, которой 14 ноября 2019 года впервые в мировой акушерской практики интраоперационно введено 500 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток

Что касается слабости родовой деятельности, неподдающейся медикаментозной коррекции, то данное показание имело место у каждой четвертой роженицы основной группы – 14/60 (23,3 %). По поводу выпадения петель пуповины 2/60 (3,3 %) роженицы с экзосомной поддержкой были прооперированы в экстренном

порядке. В этой связи структура показаний для первого абдоминального родоразрешения у пациенток основной группы и группы сравнения значимо не отличалась.

Следует обратить внимание на то, что практически каждая третья роженица основной группы – 18/60 (30 %) – была прооперирована по поводу острого дистресса плода. Поэтому следует подчеркнуть своевременность абдоминального родоразрешения, поскольку ни у одного новорожденного основной группы и только у 2/100 (2 %) новорожденных группы контроля были проявления асфиксии легкой степени – оценка по Апгар 6/7 баллов, – что потребовало их двух-трехдневного пребывания в отделении интенсивной терапии без инвазивной вентиляции легких.

У всех новорожденных основной и 98/100 (98 %) контрольной группы состояние детей при рождении было расценено как удовлетворительное. Оценка по Апгар на первой минуте в группе с экзосомной поддержкой составила (7,95 ± 0,04) баллов, на пятой минуте жизни – (8,36 ± 0,06) баллов (p = 0,003). В группе без использования клеточных технологий (7,82 ± 0,04) баллов, на пятой минуте жизни – (8,44 ± 0,06) баллов (p = 0,0009), соответственно. Масса новорожденных у матерей основной группы составила (3357,40 ± 28,05) г, рост (52,08 ± 0,20) см, в группе без экзосомной поддержки в анамнезе– (3329,3 ± 42,83) г и (51,87 ± 0,17) см соответственно (Таблица 4.6). Таким образом, как оценка по Апгар на пятой минуте, так и весо-ростовые показатели в группах сравнения значимо не отличались (p > 0,05).

Таблица 4.6 – Весо-ростовые показатели и оценка по Апгар новорожденных в группах проспективного исследования

Показатели	1-я группа, n = 60		2-я группа, n = 100		P
	M	SD	M	SD	
Апгар (на 1-й минуте)	7,95	0,34	7,82	0,47	P_{1-2} = 0,06
Апгар (на 5-й минуте)	8,36	0,48	8,44	0,6	P_{1-2} = 0,42
p-value	P = 0,003		P = 0,00098		—
Вес (в граммах)	3 357,4	217,29	3 329,3	383,15	P_{1-2} = 0,61
Рост (в см)	52,08	1,58	51,87	1,56	P_{1-2} = 0,43

Как и у 600 беременных и рожениц, которые подверглись ретроспективному

анализу, у всех 160 пациенток групп проспективного контроля абдоминальное родоразрешение проведено в условиях эпидуральной анестезии с проведением однократной интраоперационной антибактериальной профилактики.

Таблица 4.7 – Показатели родоразрешения у беременных и рожениц в группах проспективного исследования

Показатели	1-я группа, n = 60		2-я группа, n = 100		P
	M	SD	M	SD	
Время операции (мин.)	34,6	4,66	34,8	3,76	$P_{1-2} = 0,77$
Общая кровопотеря (мл)	610	87,7	587	77,6	$P_{1-2} = 0,08$
Продолжительность I периода *, ** (в часах)	9,29	2,55	9,01	1,43	$P_{1-2} = 0,52$
Безводный промежуток*** (в часах)	8,75	1,82	7,87	1,45	$P_{1-2} = 0,02$
Послеоперационный койко-день	4,35	0,51	5,15	1,64	$P_{1-2} = 0,03$
Число лейкоцитов (10^9/л) при выписке	10,9	1,79	13,1	1,19	$P_{1-2} = 0,03$
С-реактивный белок (мг/л) при выписке	3,4	1,44	4,38	3,05	$P_{1-2} = 0,021$
Расширение нижней $^1/_3$ полости матки по УЗИ (мм)	15,6	1,51	19,2	2,3	$P_{1-2} = 0,006$
Примечание: * – для экстренных кесаревых сечений, ** – n1 = 34, n2 = 53, *** – n1 = 29, n2 = 48.					

Среди пациенток с экзосомной поддержкой и родильниц, которым интраоперационно не вводились ЭМСК, не выявлено значимых различий ни по времени оперативного вмешательства – основная группа – 34,6 (4,66) мин, группа сравнения – 34,8 (3,76) мин, $P_{1-2} = 0,77$, ни по объему интраоперационной кровопотери (610,0 (87,7) мл и 587,0 (77,6) мл соответственно, $P_{1-2} = 0,08$ (Таблица 4.7, Рисунок 4.5).

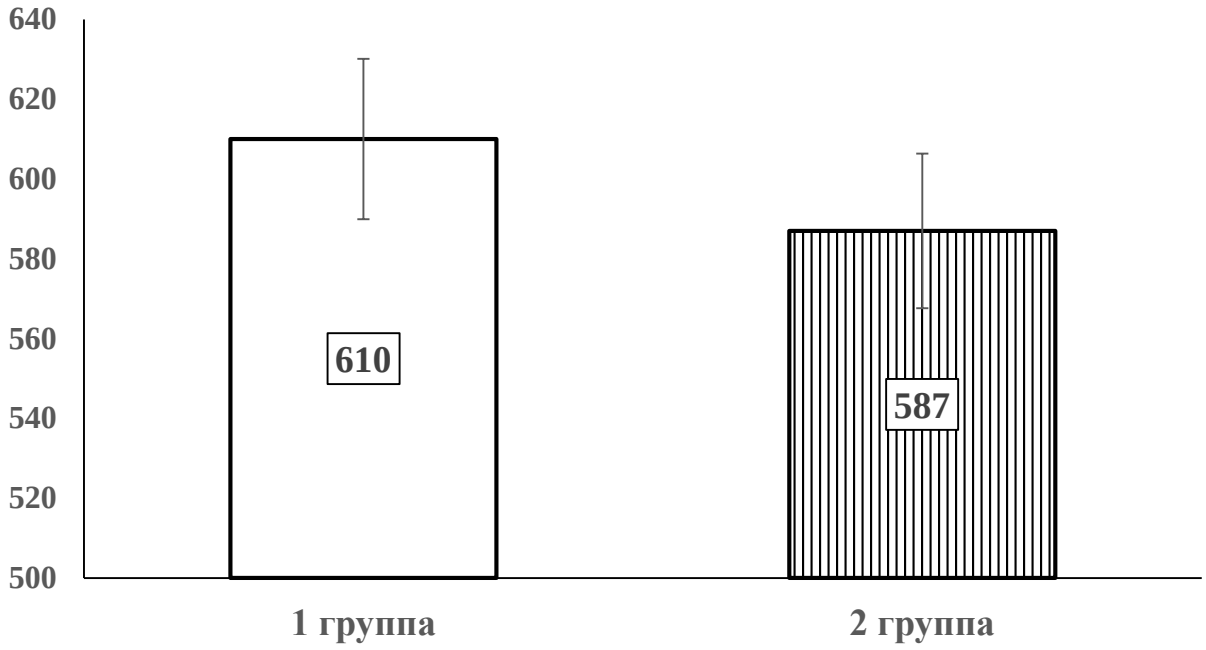
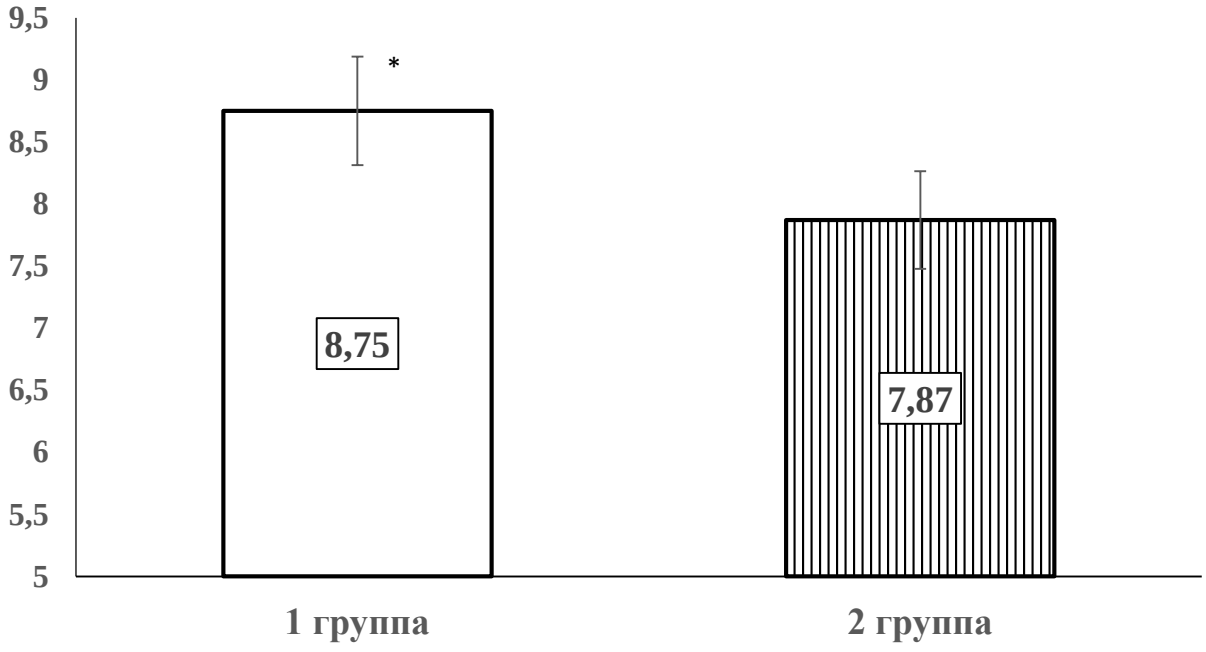


Рисунок 4.5 – Интраоперационная кровопотеря (в мл). Достоверность различий между 1-й и 2-й группами (P_{1-2} = 0,77)

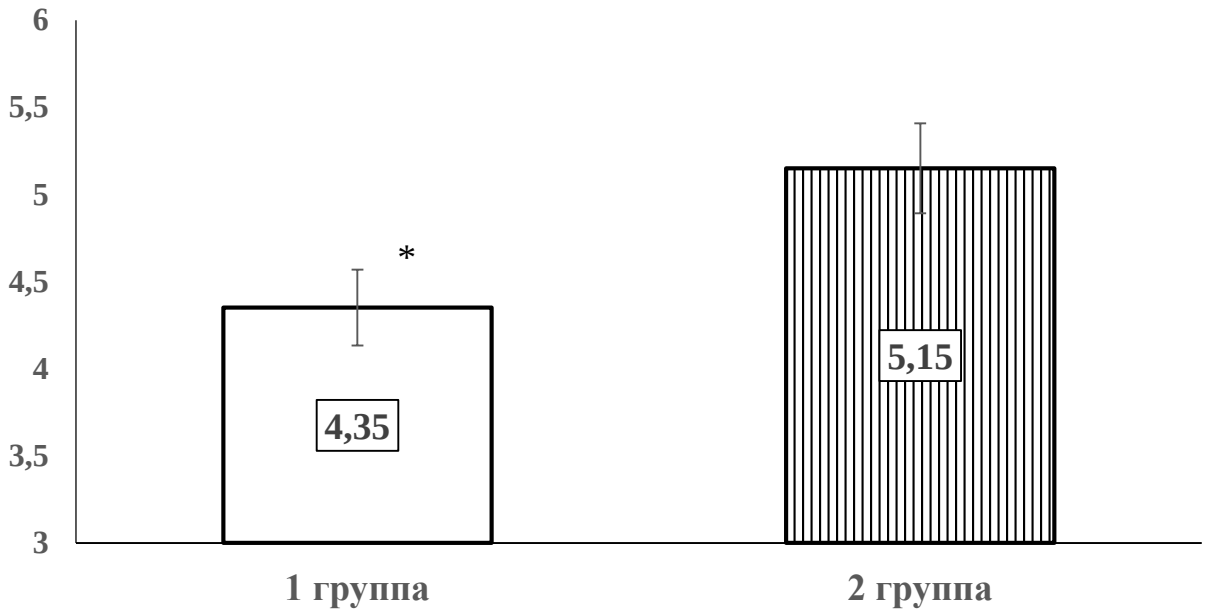


Примечание: * – достоверность различий между 1-й и 2-й группами (P_{1-2} = 0,02).

Рисунок 4.6 – Продолжительность безводного промежутка (в часах)

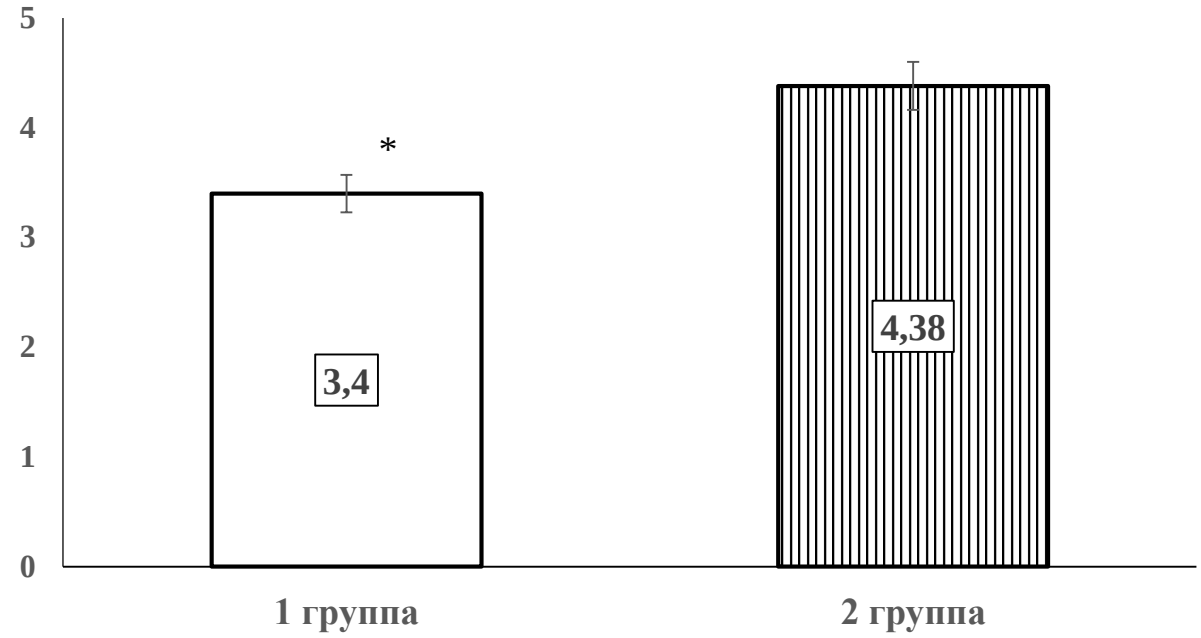
Не было выявлено достоверно значимых различий и по продолжительности I периода родов - 1-я группа (основная) – 9,29 (2,55), 2 группа (сравнения) – 9,01 (1,43) часа, $P_{1-2} = 0,52$, который был подсчитан у 34 рожениц основной группы и 53 пациенток группы сравнения, которые были прооперированы в экстренном порядке.

В то же время в ходе проведенного проспективного исследования было выявлено достоверно значимое различие в продолжительности безводного промежутка между роженицами 1-й (основной) и 2-й (сравнения) групп – 8,75 (1,82) и 7,87 (1,45) часов, соответственно, $P_{1-2} = 0,02$ (Рисунок 4.6). Достоверные различия в меньшей продолжительности пребывания родильниц основной группы в акушерском стационаре 4,35 (0,51), $P_{1-2} = 0,03$ (Рисунок 4.7) были связаны с более низким уровнем СРБ в сыворотке крови - 3,4 (1,44) мг/л, $P_{1-2} = 0,021$ (Рисунок 4.8), содержанием лейкоцитов в периферической крови - 10,9 (1,79) х 10^9 /л на момент выписки $P_{1-2} = 0,03$ (Рисунок 4.9) и с ускоренной инволюцией матки (рисунок 4.10).



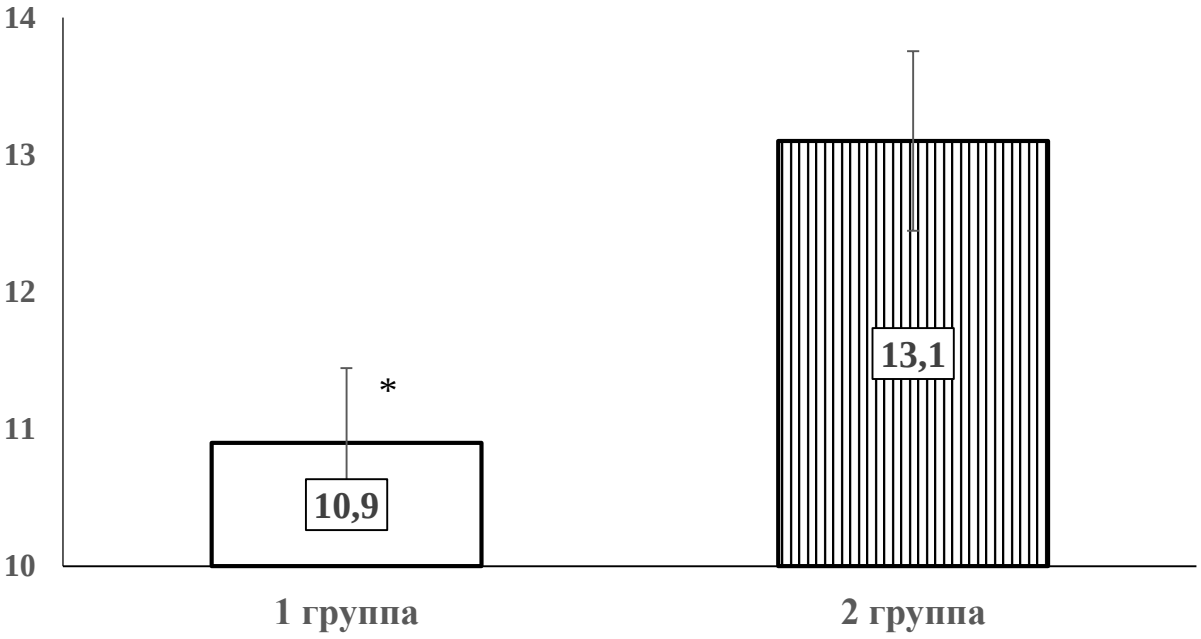
Примечание: * – достоверность различий между 1-й и 2-й группами ($P_{1-2} = 0,03$).

Рисунок 4.7 – Продолжительность послеоперационного койко-дня



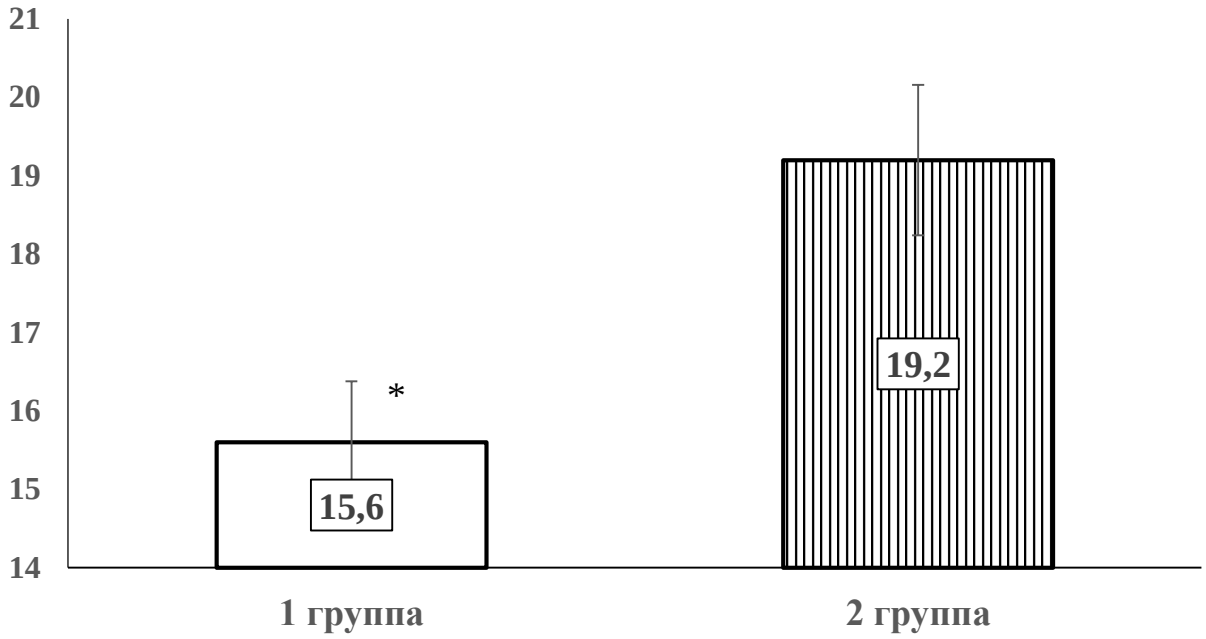
Примечание: * – достоверность различий между 1 и 2 группами (P_{1-2} = 0,021).

Рисунок 4.8 – Показатели СРБ в сыворотке крови (мг/л) при выписке.



Примечание: * – достоверность различий между 1 и 2 группами (P_{1-2} = 0,03).

Рисунок 4.9 – Число лейкоцитов в периферической крови (10^9 /л) при выписке



Примечание: * – достоверность различий между 1 и 2 группами (P_{1-2} = 0,006)

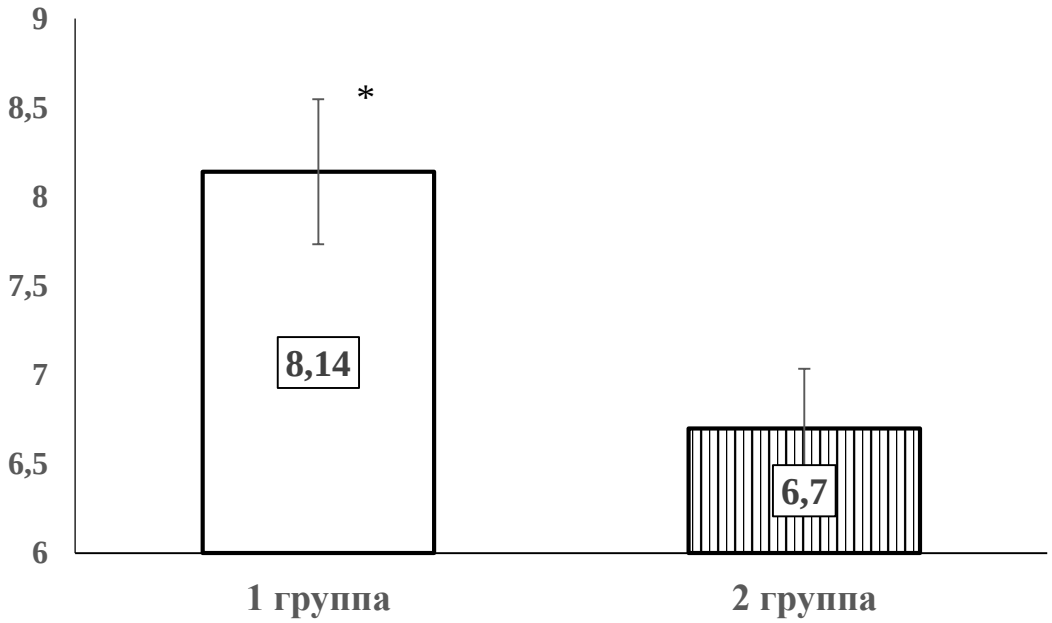
Рисунок 4.10 – Расширение полости матки (в мм) при выписке

Поскольку женщины как основной, так и группы сравнения планировали повторные беременности, у 50 пациенток с предшествующей экзосомной поддержкой и у 60 пациенток из группы сравнения, которым проводилось традиционное ведение послеродового периода, проведено МРТ и УЗИ через 6 месяцев после предыдущего кесарева сечения (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование значения толщины рубца миометрия после кесарева сечения в группах проспективного исследования

Визуальные методы контроля	1-я группа, n = 60		2-я группа, n = 100		p
	M	SD	M	SD	
МРТ (в мм) *	8,14	1,04	6,7	2,09	P_{1-3} = 0,005
УЗИ (в мм) *	7,86	0,91	6,9	1,02	P_{1-3} = 0,006
Примечание: * – n1 (основная группа) = 50, n2 (группа сравнения) = 60					

Данный диагностический поиск проводился с целью определения критериев полноценности рубца, поскольку пациентки планировали последующую беременность и были заинтересованы в самопроизвольном родоразрешении. У пациенток, которым в ходе первого кесарева сечения вводились экзосомы МСК – признаков неполноценности рубца и феномена «ниши» не обнаружено – толщина миометрия в области рубца по данным МРТ составила 8,14 (1,04) мм, тогда как во второй группе (сравнения) - 6,7 (2,09) мм, P_{1-2}= 0,005. В то же время у 6/60 (10%) женщин из 2 группы, которые перенесли послеродовый метроэндометрит, имело место истончение послеоперационного рубца менее 2 мм с формированием «ниши» на протяжении 4-6 мм (Рисунок 4.11).

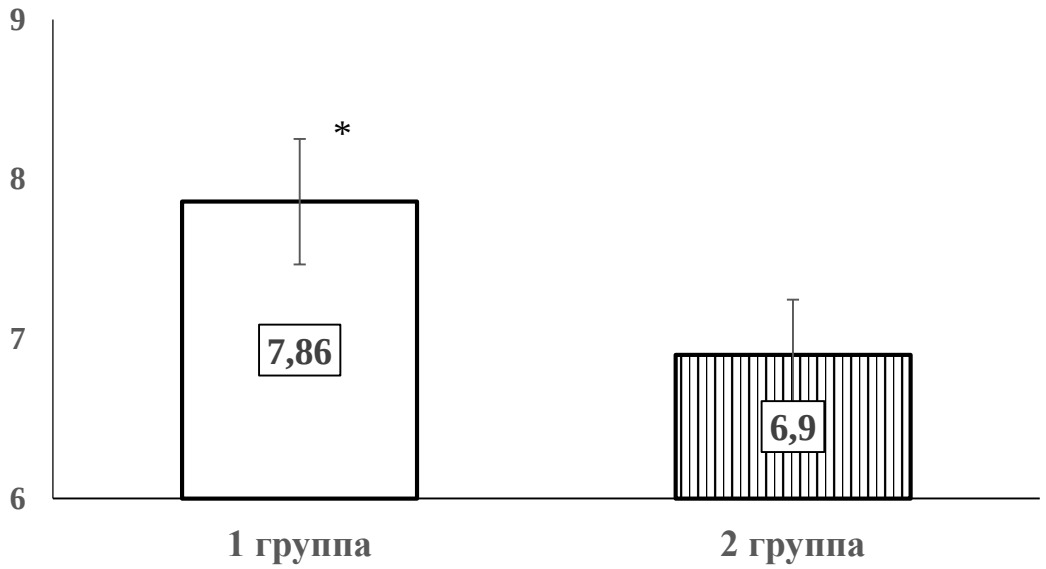


Примечание: * – достоверность различий между 1 и 2 группами (P_{1-2} = 0,005).

Рисунок 4.11 – Магнитно-резонансная томография: толщина миометрия в области рубца (в мм) через 6 месяцев после кесарева сечения (в мм)

Для оценки состояния рубца 50 и 60 пациенткам основной группы и группы сравнения, соответственно, которые были мотивированы на самопроизвольные роды, проведено УЗИ. Толщина миометрия в области рубца составила 7,86 (0,91) мм, тогда как во второй группе (сравнения) - 6,9 (1,01) мм, P_{1-2}= 0,006 (Рисунок 4.12).

По данным УЗИ абсолютно гомогенный миометрий, не имеющий плотных включений и по виду не отличающийся от остальных стенок матки, был выявлен у 39/50 (78%), т.е. у подавляющего большинства пациенток основной группы. При этом у 14/60 (23,3 %), т.е. практически у каждой четвертой пациентки 2-й группы (сравнения) визуализировались крупные уплотнения в сочетании с эхо-негативностью окружающей ткани, более крупные эхо-негативные включения в области рубца и в окружающей ткани, а также между маткой и мочевым пузырем с локальным истончением рубца что указывало на признаки неполноценности рубца.



Примечание: * – достоверность различий между 1 и 2 группами (P_{1-2} = 0,006).

Рисунок 4.12 – Ультразвуковое исследование: толщина миометрия в области рубца (в мм) через 6 месяцев после кесарева сечения (в мм)

С этой же целью для объективизации состояния послеоперационного рубца на матке 45 и 70 женщинам основной группы и группы сравнения, соответственно, в предгравидарном периоде проводилась офисная гистероскопия через 6-12 месяцев после предшествующего кесарева сечения. При гистероскопическом исследовании в основной группе не было выявлено признаков внутриматочной патологии (Рисунок 4.13).

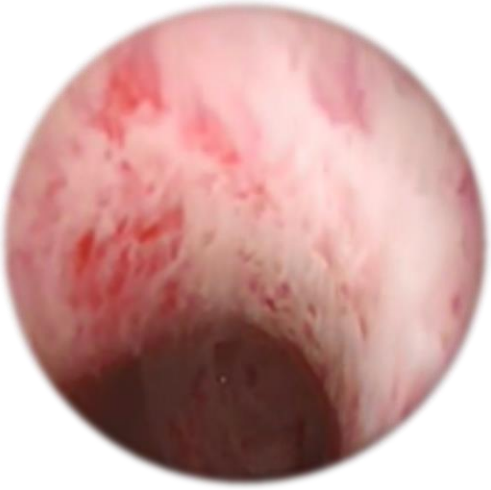


Рисунок 4.13 – Пациентка С., 1994 года рождения, история родов ГБУЗ НСО НГКПЦ № 1610. Кесарево сечение в нижнем сегменте поперечным разрезом с интраоперационным введением 500 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток. Через 6 месяцев после абдоминального родоразрешения сформировался полноценный рубец на матке

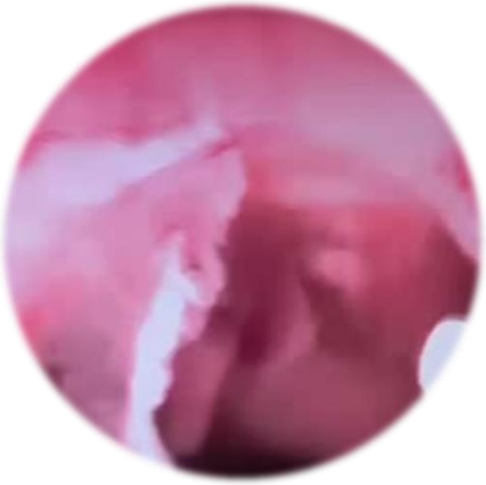


Рисунок 4.14 – Пациентка П., 1989 года рождения, история родов ГБУЗ НСО НГКПЦ № 1200. Кесарево сечение в нижнем сегменте поперечным разрезом без экзосомной поддержки. Через 6 месяцев после абдоминального родоразрешения сформировался неполноценный рубец на матке

Во 2 группе (сравнения) у 19/70 (27,1 %) женщин были визуализированы признаки неполноценности рубца на матке после предыдущего кесарева сечения: выпрямление рубца, образование углов и асимметрии, наличие углублений и выбуханий, вдавление по ходу части или всего рубца и изменение окраски над рубцом, вплоть до белого цвета (Рисунок 4.14).

4.3 Резюме

Таким образом, проведенный проспективный анализ показал значительно более благоприятное течение послеродового периода у женщин, которым в ходе кесарева сечения проводилась экзосомная поддержка. Это проявлялось в значимо меньшей продолжительности послеоперационного койко-дня, расширения нижней трети полости матки, показателей воспалительной реакции (лейкоцитоза и С-реактивного белка), отсутствии инфекционно-воспалительных осложнений и формировании полноценного рубца через 6-12 месяцев по данным МРТ, УЗИ и гистероскопии. Все это позволило с высокой долей вероятности предлагать пациенткам, которые желали повторно реализовать свой репродуктивный потенциал, самопроизвольное родоразрешение.

ГЛАВА 5 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С РУБЦОМ НА МАТКЕ, КОТОРЫМ В ХОДЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ВВОДИЛИСЬ ЭКЗОСОМЫ МСК И БЕЗ ЭКЗОСОМНОЙ ПОДДЕРЖКИ.

Повторные беременности наступили у 281 пациентки. Из них у 240/600 (40%) ретроспективно проанализированных на II этапе женщин с рубцом на матке после кесарева сечения с традиционным ведением послеоперационного периода, у 21/60 (35%) женщин, которым в ходе абдоминального родоразрешения вводились экзосомы мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения (основная группа) и у каждой пятой пациентки 20/100 (20%) без экзосомной поддержки (группа сравнения). Возрастная характеристика и гестационный срок пациенток были сопоставимы и значимо не различались (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Возрастная характеристика (в годах) и срок беременности (в неделях) беременных и рожениц с рубцом на матке

Параметры	1 группа (основная), n = 21		Ретроспективная группа, n = 240		2 группа (сравнения), n = 20		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Возраст	28,47	1,28	29,15	1,94	28,35	1,53	$P_{1\text{-}p} = 0,11$ $P_{1\text{-}2} = 0,77$ $P_{p\text{-}2} = 0,07$
Срок беременности	40,2	0,59	40,08	0,27	40,01	0,56	$P_{1\text{-}p} = 0,06$ $P_{1\text{-}2} = 0,27$ $P_{p\text{-}2} = 0,07$

Практически каждая вторая 10/21 – (47,6 ± 11,2) % – пациентка с рубцом на матке из основной группы поступила на роды со спонтанным развитием родовой деятельности. В группе ретроспективного анализа и во второй группе (сравнения) регулярная родовая деятельность наблюдалась у 115/240 – (47,9 ± 3,22) % – и 12/20 – (60 ± 11,2) % – беременных соответственно. Для подготовки к родам в плановом

порядке были госпитализированы 144/281 (51,2 %) беременные. В экстренном порядке в Новосибирский городской клинический перинатальный центр поступили 25/281 (8,9 %) рожениц с доношенным, но до 40 недель, сроком беременности в связи с началом родовой деятельности и/или преждевременным излитием околоплодных вод. Остальные 256/281 (91,1 %) беременных, т. е. подавляющее большинство, были госпитализированы в отделение патологии в плановом порядке в сроке 40,0–40,6 недель.

При этом следует особо подчеркнуть, что 1/240 (0,42 %) беременная из группы ретроспективного анализа была родоразрешена в сроке 36 недель по поводу предлежания и врастания плаценты в область рубца миометрия. Ей произведено донное кесарево сечение и метропластика с общей кровопотерей 900 мл. Проведенный анализ течения повторных беременностей не выявил значимых различий (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Осложнения повторной беременности у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения

Нозология	1 группа (основная), n = 21		Ретроспективная группа, n = 240		2 группа сравнения, n = 20	
	n	%	n	%	n	%
Нарушение МПК*	8	38,1	112	46,7	9	45
Анемия	7	33,3	81	33,8	7	35
Бактериальный вагиноз	5	23,8	51	21,3	5	25
УСВ**	4	19,1	49	20,4	5	25
Маловодие	3	14,3	41	17,1	3	15
Примечание: * - маточно-плацентарный кровоток, ** - угрожающий самопроизвольный выкидыш						

Практически у каждой третьей беременной с рубцом на матке после КС с экзосомной поддержкой (основная группа) – 8/21 (38,1 %), каждой второй – 112/240 (46,7 %) и 9/45 (45 %) – из группы ретроспективного анализа и группы сравнения, соответственно, отмечались проявления субкомпенсированной фето-плацентарной

недостаточности, подтвержденные КТГ и допплерометрией. Это отчасти можно объяснить компрометацией матки вследствие развития соединительной ткани в области рубца и ишемией миометрия после абдоминального родоразрешения.

У трети пациенток с рубцом на матке после КС беременность протекала на фоне дефицита гемоглобина легкой степени, что требовало проведения антианемической коррекции. У каждой четвертой – в I триместре фиксировались проявления бактериального вагиноза, подтвержденные ПЦР Фемофлор-16. Также показанием для госпитализации в отделение патологии беременных у 4/21 (19,1 %) женщин основной группы, 49/240 (20,4 %) из группы ретроспективного анализа и 5/20 (25 %) – из группы сравнения, явились признаки угрожающего самопроизвольного позднего выкидыша.

5.1 Ведение родов у пациенток с рубцом на матке после абдоминального родоразрешения

Что касается преиндукции родов, то единственным показанием к выполнению этой акушерской манипуляции была тенденция к перенашиванию беременности. Данное состояние встречалось у 9/21 – (42,8 ± 11,06) % – беременных основной группы, и у 110/240 (45,8 %) и 8/20 (40 %) пациенток из групп ретроспективного анализа и сравнения, соответственно. Этим 127/281 (45,2 %) пациенткам с рубцом на матке после кесарева сечения проводилась преиндукция при помощи баллона для ускорения созревания шейки матки, что не противоречит клиническим рекомендациям Минздрава России «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» (2021).

В I периоде родов пациенткам после абдоминального родоразрешения для оценки полноценности рубца на матке, а также 30 роженицам с интактным миометрием (в исследование введена группа контроля) проводили динамическое ультразвуковое исследование как в латентной, так и в активной фазе родов (Таблица 5.3). Анализ ультразвуковых исследований показал отсутствие значимых различий толщины нижнего сегмента между пациентками, которым применялись клеточные

технологии и роженицами из группы контроля практически на протяжении всей активной фазы родов.

Таблица 5.3 - УЗИ нижнего сегмента матки (мм).

Раскрытие шейки матки	Группы рожениц					
	Группа контроля (n = 30)		1 группа (основная) (n=19)		2 группа (сравнения) (n=11)	
	M ± m		M ± m		M ± m	
	M	m	M	m	M	m
2 см	8,66*	0,25	7,66	0,16	6,80**	0,17
4 см	7,20	0,17	6,86	0,13	5,93**	0,18
6 см	5,06*	0,20	3,93	0,18	3,06**	0,11
8 см	3,26	0,18	3,13	0,13	1,86**	0,13
Примечание: * – p < 0,05 рожениц с экзосомной поддержкой от рожениц с интактной маткой; ** – p < 0,05 рожениц без экзосомной поддержки от рожениц без рубца и от рожениц с экзосомной поддержкой.						

Так при раскрытии шейки матки 4 см у рожениц из группы контроля (пациентки без рубца на матке) толщина нижнего сегмента составила 7,2±0,17 мм, в то время как у рожениц основной группы 6,86±0,13 мм (p > 0,05). Подобная динамика прослеживалась и при открытии маточного зева 8 см – 3,26±0,18 и 3,13±0,13 мм, соответственно, p > 0,05. При этом толщина миометрия в области нижнего сегмента у женщин с экзосомной поддержкой в латентной фазе (открытие шейки матки 2 см) была значимо ниже по сравнению с пациентками контрольной группы - 7,66±0,16 мм и 8,66±0,25, p < 0,05. Аналогичная ситуация была выявлена и при раскрытии маточного зева 6 см – 3,93±0,18 и 5,06±0,2 мм, p < 0,05, соответственно.

В тоже время у пациенток, которым в ходе первого КС не применялись клеточные технологии, миометрий оставался достоверно тоньше на протяжении всего I периода родов как по сравнению с пациентками основной группы, так и с женщинами с интактной маткой (Рисунок 5.1).

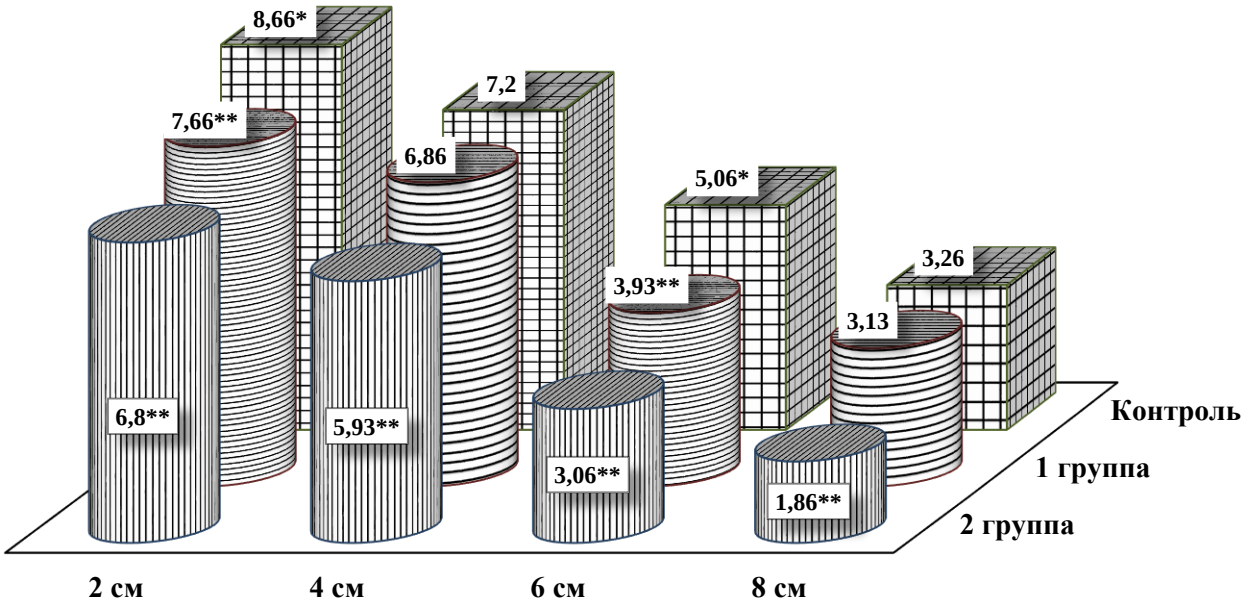


Рисунок 5.1 – УЗИ - толщина интактного миометрия и рубца на матке после КС на протяжении I периода родов (в мм). * p < 0,05 рожениц с экзосомной поддержкой от рожениц с интактной маткой (контрольная группа); ** p < 0,05 рожениц без экзосомной поддержки (2 группа) от рожениц без рубца и от рожениц с экзосомной поддержкой (1 группа).

Длительность I и III периодов родов, а также продолжительность безводного промежутка как в группе с экзосомной поддержкой, так и в группах сравнения и ретроспективного анализа, т.е. без использования клеточных технологий, была практически одинаковой и соответствовала нормативным значениям, указанным в клинических рекомендациях РОАГ «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)», утвержденных в 2021 году Минздравом России [59]. При этом следует обратить внимание, что 2/21

(9,5%) беременные из основной группы, 5/20 (25%) - из группы сравнения и 80/240 (33,3%) - из группы ретроспективного анализа были прооперированы в плановом порядке, поэтому анализ длительности родов и безводного промежутка проведен у 19, 15 и 160 рожениц 1, 2 и группы ретроспективного анализа, соответственно (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 - Продолжительность родов и безводного промежутка.

ПОКАЗАТЕЛИ	1 группа (основная) (n=19)		2 группа (сравнения) (n=15)		Группа ретроспективного анализа (р) (n=160)		Р
Периоды родов	M	SD	M	SD	M	SD	
I (в часах)	11,9	1,8	11,1	1,1	11,5	1,4	$P_{1-2} = 0,17$ $P_{1-p} = 0,41$ $P_{2-p} = 0,37$
II (в минутах)*	45,2	9,9	34,0	0,8	37,3	4,1	**$P_{1-2} = 0,04$** **$P_{1-p} = 0,02$** $P_{2-p} = 0,12$
III (в минутах)*	13,9	3,7	13,0	1,4	14,7	4,25	$P_{1-2} = 0,63$ $P_{1-p} = 0,57$ $P_{2-p} = 0,44$
Безводный промежуток (в часах)	9,8	2,2	9,08	1,39	9,18	1,57	$P_{1-2} = 0,29$ $P_{1-p} = 0,23$ $P_{2-p} = 0,84$
Примечание: * - для 1 группы (основной) n = 15, для 2 группы (сравнения) n = 4, для группы ретроспективного анализа n = 21.							

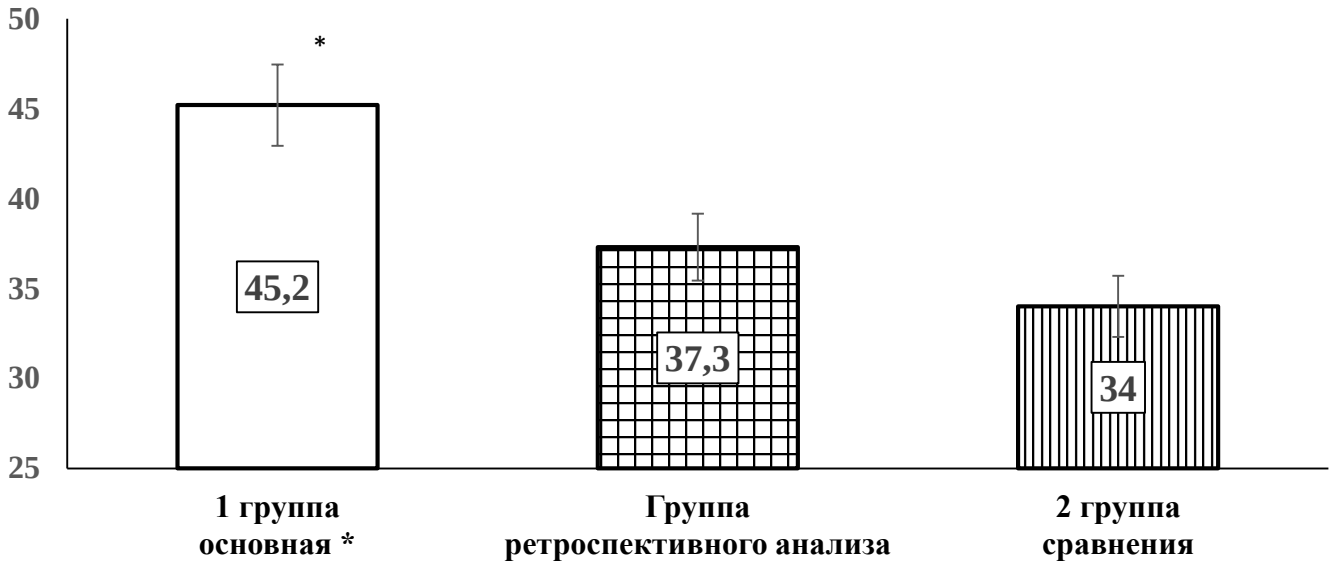
Так продолжительность I периода находилась во временном диапазоне 11,9±0,32 в первой группе, 11,5±0,28 в группе ретроспективного анализа и 11,1±0,41 часов во второй группе ($P_{1-2} = 0,17$, $P_{1-p} = 0,41$, $P_{2-p} = 0,37$). Обращало на себя внимание, что у 4/40 (10 %), т. е. у каждой десятой пациентки с рубцом на матке после КС, родивших в конечном счете самопроизвольно, I период родов осложнился первичной/вторичной слабостью родовой деятельности, что явилось основанием для применения окситоцина под непрерывным кардиомониторным

контролем. Согласно Клиническим рекомендациям РОАГ, применение роженицам с рубцом на матке после КС утеротонических препаратов, за исключением простагландинов E_1, не противопоказано [50]. Всем роженицам с рубцом на матке после КС в I периоде родов с целью купирования болезненности схваток проводилась эпидуральная аналгезия, в том числе ЭПА была выполнена 2/40 (5 %) роженицам для коррекции дискоординации родовой деятельности, что также не противоречит Клиническим рекомендациям [50].

Что касается продолжительности III периода родов, то в 1 группе (основной) и группе ретроспективного анализа она колебалась от (13,93±0,97) до (14,71±0,92) минут ($P_{1\text{-}p}$ = 0,57). При этом у 2/15 (13,3 %) пациенток основной и 3/21 (14,3 %) родильниц группы ретроспективного анализа III период родов осложнился наличием частичного/полного плотного прикрепления плаценты, потребовавшим проведения ручного отделения плаценты и выделения последа. У пациенток второй группы (сравнения) последовый период протекал без осложнений. Его продолжительность составила (13,0±0,71) минут ($P_{1\text{-}2}$ = 0,63; $P_{2\text{-}p}$ = 0,44) и, согласно клиническим рекомендациям РОАГ «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде», утвержденным Минздравом России в 2021 году [50], не потребовала проведения рутинного контрольного ручного обследования стенок полости матки. Этим 4 родильницам, как и 13/15 (86,7 %) и 18/21 (85,7 %) женщинам из 1 (основной) и группы ретроспективного анализа, соответственно, было проведено УЗИ матки непосредственно в родильном зале. Целостность органа подтверждена во всех случаях.

В то же время у женщин 1 группы (основной) было зарегистрировано достоверно значимое увеличение II периода родов (Таблица 5.4, Рисунок 5.2) – 45,26 ± 2,56 минут по сравнению с группой ретроспективного анализа - 37,3±0,91 и 2 группой (сравнения) - 34,0±0,41 ($P_{1\text{-}p}$ = 0,02; $P_{1\text{-}2}$ = 0,04; $P_{2\text{-}p}$ = 0,12). Это можно объяснить накоплением опыта и повышением акушерского терпения, при том, что у 1/15 (6,7 %) роженицы 1-й группы и 1/21 (4,76 %) пациентки из группы ретро-

спективного анализа пришлось завершать самопроизвольные роды путем наложения вакуум-экстрактора по поводу слабости потуг при локализации головки на тазовом дне.



Примечание: * – достоверность различий между 1-й и 2-й группами (P_{1-2} = 0,02) и между 1-й и 3-й группами (P_{1-3} = 0,04).

Рисунок 5.2 – Продолжительность второго периода родов (в минутах)

У 15/21 (71,4±10,1%) пациенток основной группы, которым в ходе предшествующего абдоминального родоразрешения вводились экзосомы МСК пуповинного происхождения роды благополучно завершились через естественные родовые пути. У пациенток группы сравнения этот показатель составил 4/20 (20,0±9,17%), а в группе ретроспективного анализа, которые не были строго мотивированы на самопроизвольные роды – 21/240 (8,75±1,82%) (Рисунок 5.3). В то же время 6/21 (28,5%) женщин 1 группы (основной), 16/20 (80%) беременных и рожениц 2 группы (сравнения) и 219/240 (91,2%) пациенток группы ретроспективного анализа были повторно прооперированы. Показания для абдоминального родоразрешения представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 - Структура показаний для повторного кесарева сечения.

Показания для повторной операции	Группы											
	1 (основная) (n = 6)				2 (сравнения) (n = 16)				Ретроспективная (n = 219)			
	План.		Экстр.		План.		Экстр.		План.		Экстр.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Отсутствие биологической готовности шейки матки	2	33,3	-	-	5	31,2	-	-	79	36,1	-	-
Слабость родовой деятельности, неподдающаяся медикаментозной коррекции	-	-	2	33,3	-	-	4	25	-	-	48	21,9
Острый дистресс плода	-	-	2	33,3	-	-	2	12,5	-	-	53	24,2
Угрожающий разрыв матки	-	-	-	-	-	-	2	12,5	-	-	28	12,8
Сумма относительных показаний	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	4,6
Предлежание и **врастание** плаценты	-	-	-	-	-	-	3	18,7	**1**	**0,45**	-	-
ВСЕГО	2	33,3	4	66,7	5	31,2	11	68,8	80	36,5	139	63,5

При анализе структуры показаний для повторного кесарева сечения было выявлено, что 2/6 (33,3%) беременные из 1 группы (основной) были абдоминально

родоразрешены в виду отсутствия биологической готовности шейки матки при доношенном сроке беременности и 4/6 (66,7%) роженицы основной группы – по поводу слабости родовой деятельности, неподдающейся медикаментозной коррекции и острой внутриутробной гипоксии плода.

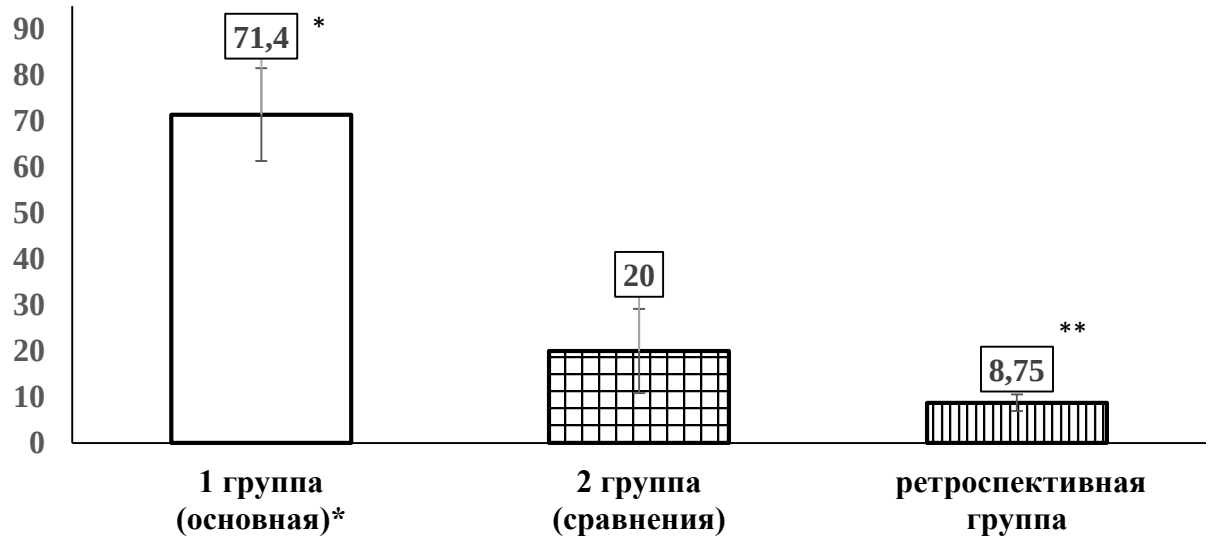


Рисунок 5.3. Частота самопроизвольного родоразрешения у пациенток с рубцом на матке после КС (в %). * - достоверность различий между 1 (основной) и ретроспективной группами и между 1 (основной) и 2 (сравнения) группами. ** - достоверность различий между 2 группой (сравнения) и группой ретроспективного анализа.

Только 2/6 (33,3%), 5/16 (31,2%), и 79/219 (36,1%) беременных 1, 2 и группы ретроспективного анализа, соответственно, были прооперированы в плановом порядке, поскольку у них отсутствовала биологическая готовность шейки матки. Еще 1/219 (0,45%) беременная из группы ретроспективного анализа была прооперирована в сроке 36 недель и 3 дня по поводу предлежания и врастания плаценты в рубец после предыдущего кесарева сечения. Остальные беременные, у которых родовая деятельность развилась спонтанно или на фоне преиндукции цервикальным баллоном, и которые после тщательного клинико-инструментального обследования и исключения признаков неполноценности рубца были включены в программу

самопроизвольного родоразрешения, прооперированы в экстренном порядке. В структуре показаний для экстренного абдоминального родоразрешения преобладали слабость родовой деятельности, неподдающаяся медикаментозной коррекции – 2/6 (33,3%), 4/16 (25%) и 48/219 (21,9%) и острая внутриутробная гипоксия плода, подтвержденная данными КТГ, скальп-лактата при отсутствии условий для немедленных самопроизвольных родов у 2/6 (33,3%), 2/16 (12,5%) и 53/219 (24,2%) рожениц 1,2 и группы ретроспективного анализа, соответственно. Особо следует подчеркнуть, что у пациенток, которым в ходе предшествующего КС вводились экзосомы МСК, в структуре показаний для повторного абдоминального родоразрешения не было угрожающего разрыва матки по рубцу, тогда как у 2/16 (12,5%) женщин из 2 группы (сравнения) и 28/219 (12,8%) рожениц из группы ретроспективного анализа именно проявления угрожающего разрыва матки послужили основанием для повторного экстренного кесарева сечения.

Поскольку 6/21 (28,6%) пациенткам 1 группы (основной) и 16/20 (80%) второй группы (сравнения) не удалось избежать повторного абдоминального родоразрешения, всем этим родильницам после подписания информированного согласия на получение биопсионного материала проведено патоморфологическое исследование биоптатов иссеченных рубцов и участков нижнего сегмента матки.

5.2 Результаты морфологического исследования клинических групп

5.2.1 Структурная организация рубца миометрия после введения экзосом мезенхимальных стромальных клеток

В ходе проведения морфологического фрагмента было изучено строение иссеченного рубца и окружающего его миометрия у 6 пациенток с предшествующей экзосомной поддержкой. В качестве группы сравнения были использованы участки аналогичных тканей, биоптированные у 16 беременных и рожениц без использования клеточных технологий (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Результаты изучения гемомикроциркуляции и лимфотока в рубце после абдоминального родоразрешения (M ± m)

Морфологический субстрат	Клинические группы			
	ЭМСК (n = 6)		Без ЭМСК (n = 16)	
	M ± m		M ± m.	
	M	m	M	m
	P_1		P_2	
Артерии, Vv	1,211*	0,329	0,983	0,247
Вены, V_v	3,024*	0,731	2,527	0,611
Лимфатические сосуды, V_v	3,426	0,798	3,373**	0,813
Интерстициальные пространства (ИП), V_v	5,211*	1,336	4,399	1,071
Клеточный состав и межклеточное вещество (КСиМВ), V_v	80,968	6,529	89,011**	6,868
Примечание: Vv – объемная плотность структур (% площади среза зоны); * – $P_{1-2} < 0,05$; ** – $P_{2-1} < 0,05$.				

Миометрий у беременных и рожениц после предыдущей экзосомной поддержки характеризовался полнокровием. На некоторых его участках присутство-

вали небольшие кровоизлияния (Рисунок 5.4). Имело место незначительное расширение лимфатических сосудов (Рисунок 5.5).

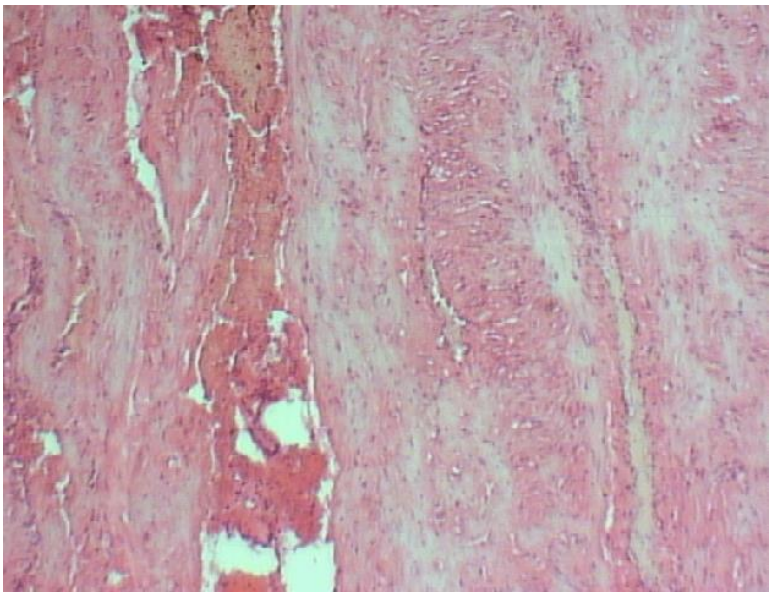


Рисунок 5.4 – Рубец у пациенток с экзосомной поддержкой. Умеренные кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75

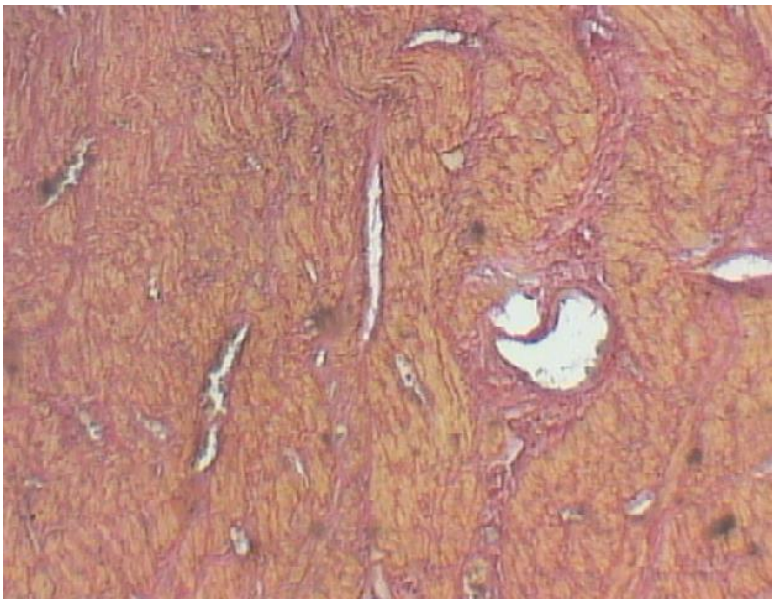


Рисунок 5.5 – Рубец у пациенток с экзосомной поддержкой. Соединительнотканные фрагменты по ходу расширенных сосудов. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение × 75

Содержание соединительной ткани в рубце миометрия было умеренным. Присутствовали небольшие ее включения по ходу сосудов (Рисунки 5.6 и 5.7).

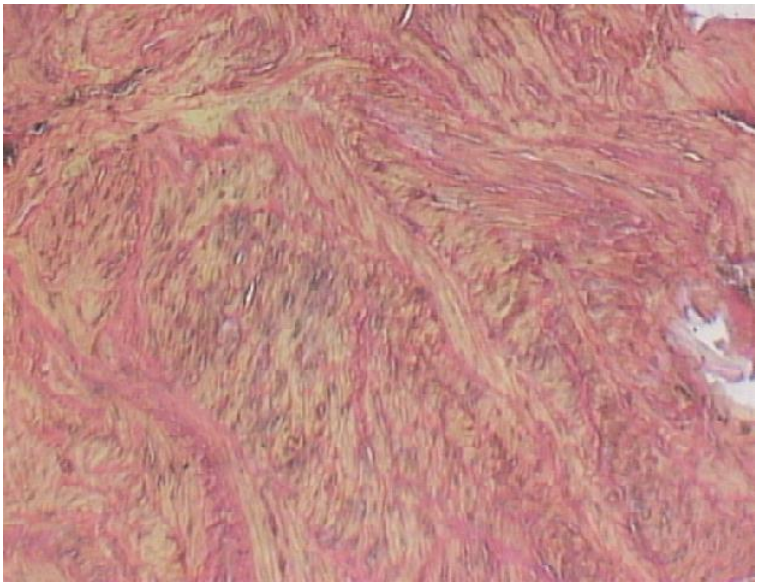


Рисунок 5.6 – Рубец у пациенток с экзосомной поддержкой. Прослойки соединительной ткани в миометрии. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение × 75

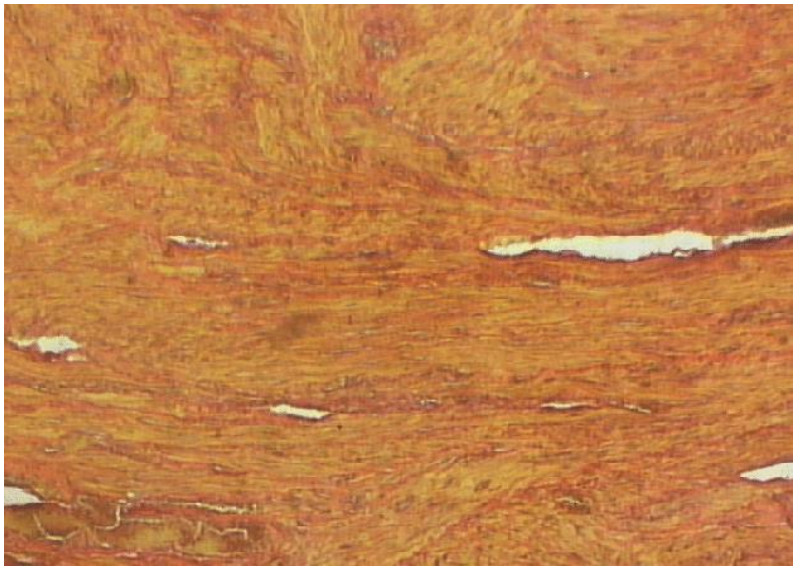


Рисунок 5.7 – Рубец у пациенток с экзосомной поддержкой. Соединительная ткань по ходу сосудов. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение × 75

Количество тканевых лейкоцитов в миометрии у пациенток с экзосомной поддержкой также было умеренным (Таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Цитоморфологический анализ тканевых лейкоцитов в рубце миометрия после абдоминального родоразрешения (M ± m)

Морфологический субстрат	Клинические группы			
	ЭМСК (n = 6)		Без ЭМСК (n = 16)	
	M ± m		M ± m.	
	M	m	M	m
Численная плотность лейкоцитов	26,3	6,31	53,8	15,8
Нейтрофилы	37,9 %	9,02 %	51,8 %	9,62 %
	9,71	2,19	28,3**	5,71
Лимфоциты	24,1 %	5,89 %	18,1 %	3,98 %
	5,92	1,53	9,57	2,33
Эозинофилы	5,38 %	1,31 %	2,96 %	0,79 %
	1,35	0,32	1,32	0,41
Тучные клетки	1,16 %	0,21 %	4,38 %**	1,01 %
	0,31	0,07	2,41**	0,61
Моноциты	8,41 %	2,36 %	6,13 %	1,61 %
	2,07	0,61	3,42	0,84
Макрофаги	11,2 %	3,02 %	6,01 %	1,48 %
	3,06	0,82	2,98	0,79
Дегенерирующие клетки	3,29 %	0,76 %	5,41 %	1,29 %
	0,91*	0,19	2,98	0,71

Примечание: N_A – численная плотность клеток на 10^5 мкм^2 площади среза зоны; * $P_{1-2} < 0,05$; ** $P_{1-2} < 0,05$.

Только у 1/6 (16,7 %) пациентки с предшествующей экзосомной поддержкой в миометрии присутствовали лейкоцитарные инфильтраты с преобладанием нейтрофилов и лимфоцитов (Рисунки 5.8 и 5.9).

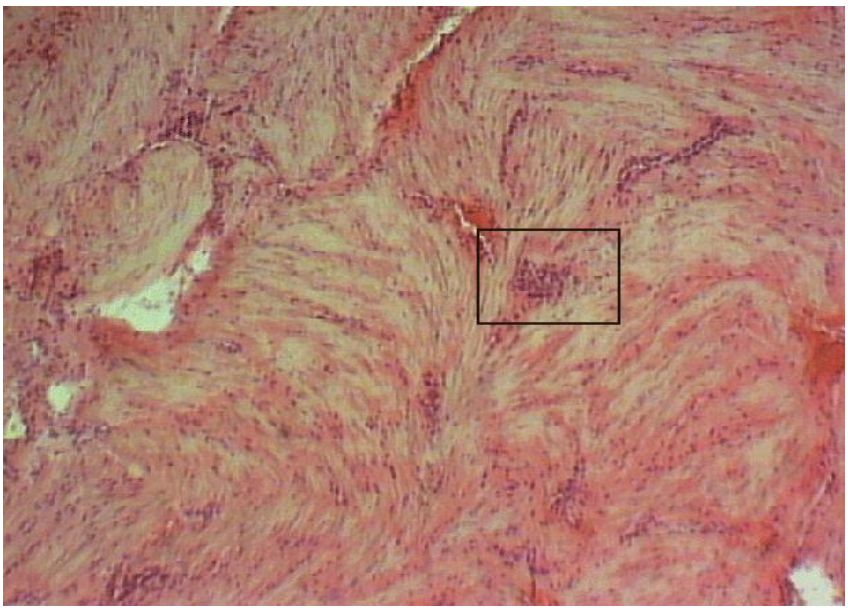


Рисунок 5.8 – Миометрий после кесарева сечения у пациенток с экзосомной поддержкой. Лейкоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75

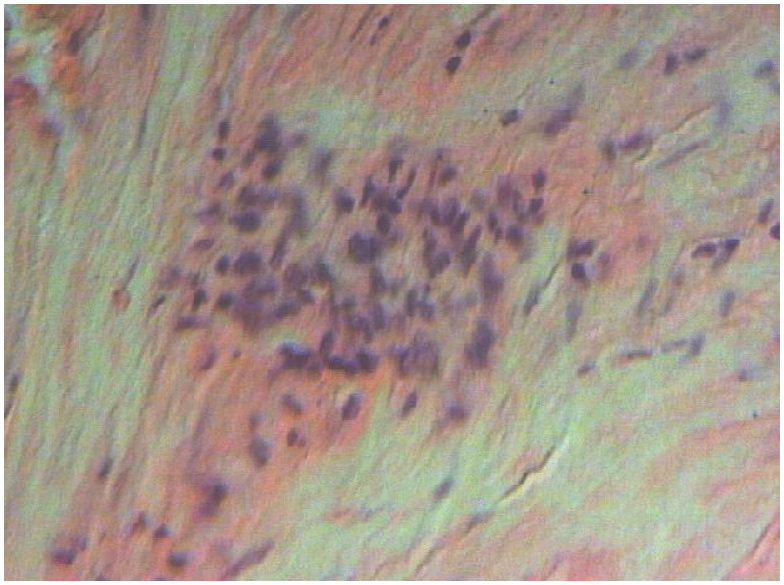


Рисунок 5.9 – Миометрий после кесарева сечения (увеличенный фрагмент рисунка 5.8). Лейкоцитарный инфильтрат с преобладанием лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 600

При исследовании биоптата рубца передней стенки матки обращало на себя внимание наличие деликатных кровоизлияний у пациенток как с экзосомной поддержкой, так и без таковой.

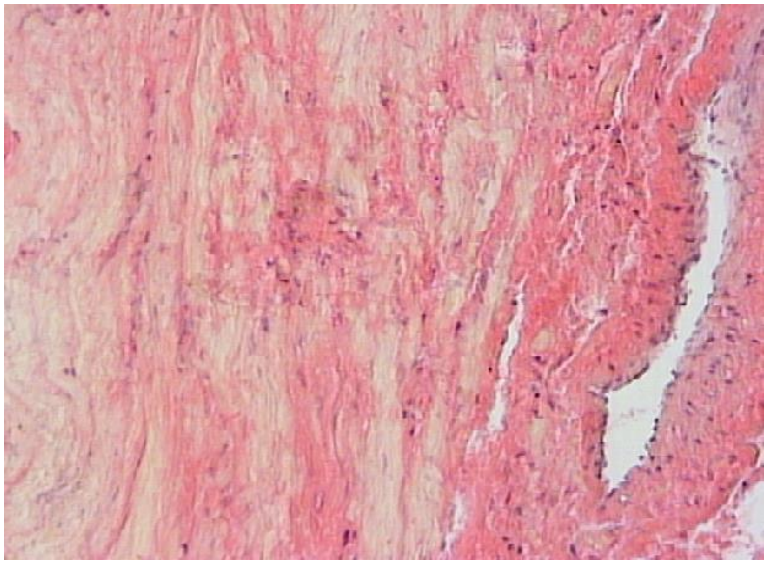


Рисунок 5.10 – Рубец после кесарева сечения с экзосомной поддержкой. Склероз стенок кровеносного сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75

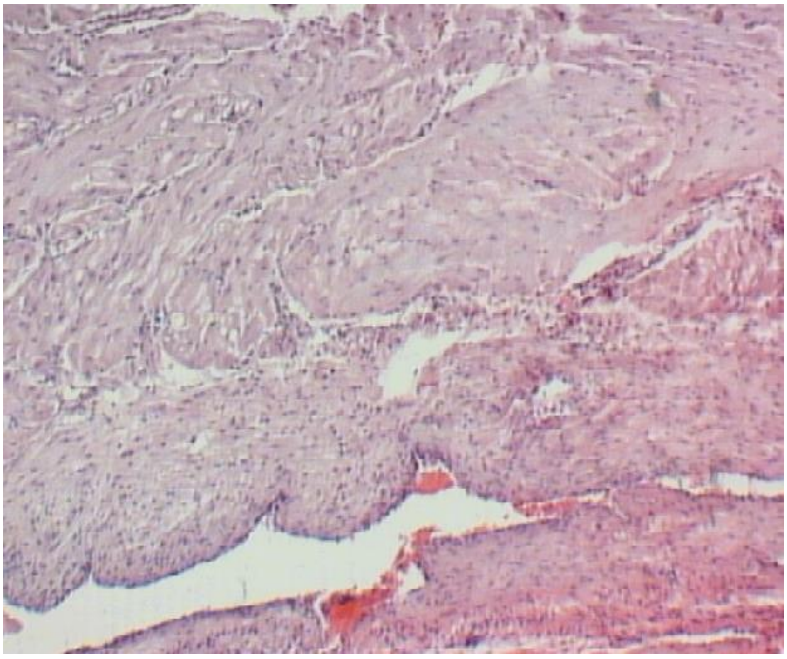


Рисунок 5.11 – Рубец после кесарева сечения без экзосомной поддержки. Склероз стенок сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75

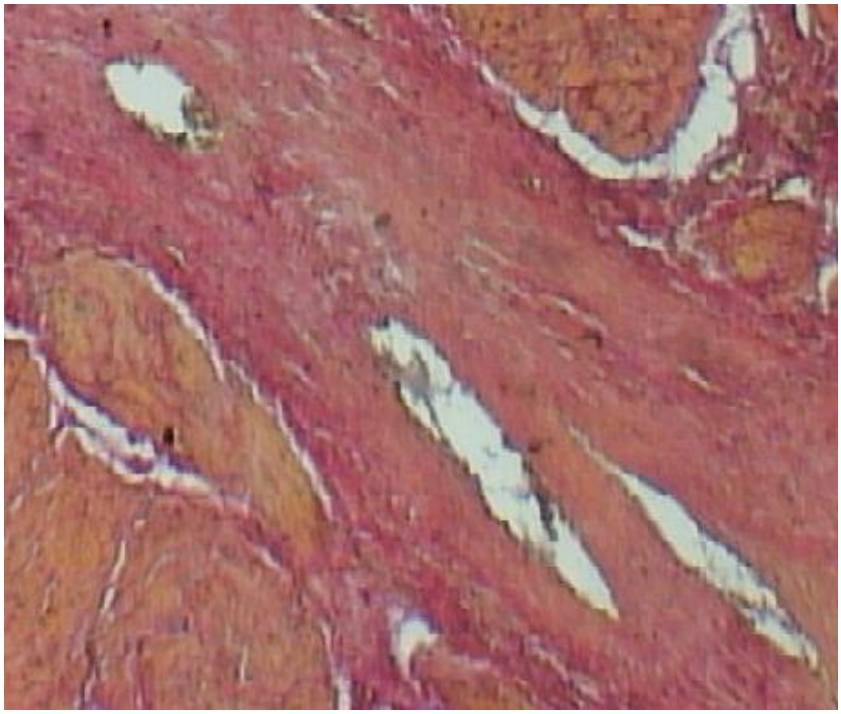


Рисунок 5.12 – Рубец после кесарева сечения без экзосомной поддержки. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение × 75

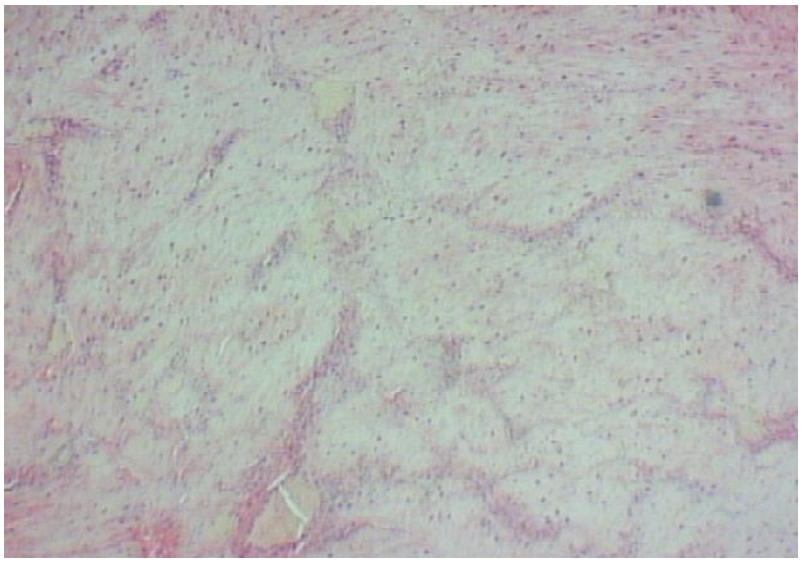


Рисунок 5.13 – Тканевые лейкоциты в рубце после кесарева сечения у пациенток с экзосомной поддержкой. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75

Что касается микроциркуляции и лимфотока, то значимых различий между группами сравнения не было. Несмотря на меньшую объемную плотность сосудов в грубоволокнистой соединительной ткани рубца относительно миометрия, также не получено достоверных отличий (Рисунки 5.10, 5.11 и 5.12).

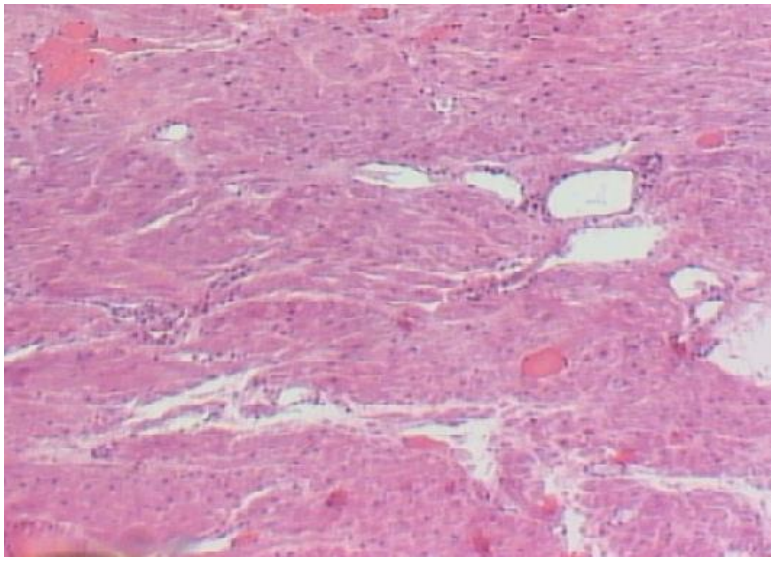


Рисунок 5.14 – Тканевые лейкоциты в рубце после кесарева сечения у пациенток без экзосомной поддержки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75

При этом в цитограмме лейкоцитов миометрия у пациенток с рубцом после предшествующего КС без экзосомной поддержки было в 7,8 раза больше тучных клеток, в 3,3 раза больше дегенерирующих и в 2,9 раза больше нейтрофилов на 10^5 мкм^2 площади среза зоны, чем в рубцах у пациенток после экзосомной поддержки (см. таблицу 5.6, см. рисунки 5.13 и 5.14).

5.2.2 Структурная организация границы между рубцом после кесарева сечения и миометрием на фоне предшествующего введения экзосом мезенхимальных стромальных клеток

По границе рубца проходит зона разграничения соединительной и мышечной ткани. В этой пограничной области, имеющей большое количество склерозированных сосудов, как правило, и происходят микроразрывы (Рисунки 5.15 и 5.16).

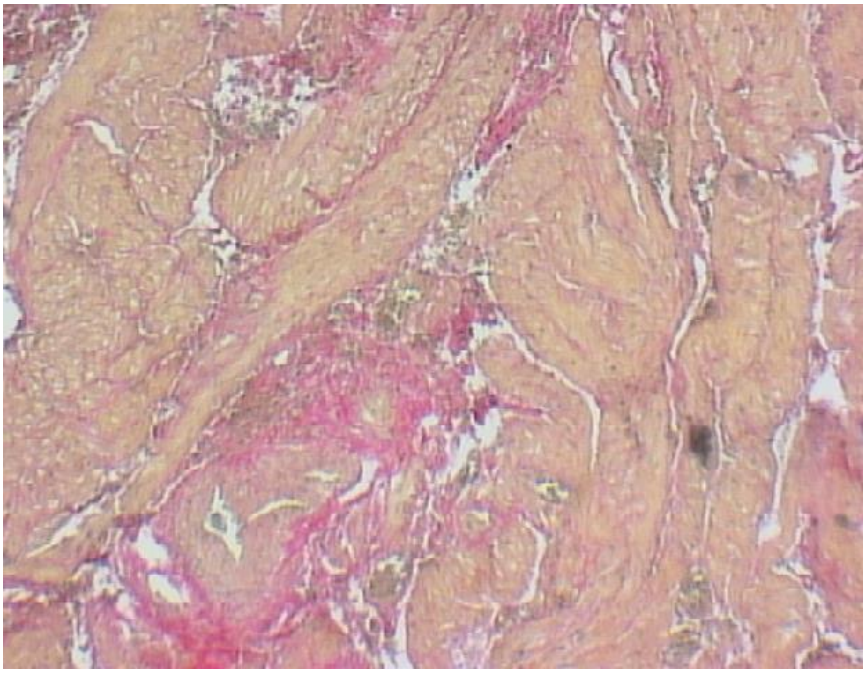


Рисунок 5.15 – Граница рубца после кесарева сечения и миометрия без экзосомной поддержки. Склероз сосудов. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение × 75

Деликатные свежие кровоизлияния присутствовали у пациенток обеих групп сравнения как на границе рубца и миометрия, так и в миометрии, и в соединительной ткани самого рубца. При исследовании микроциркуляции и лимфотока на границе рубца передней стенки матки и окружающего его миометрия не было обнаружено значимых различий (Таблица 5.8).

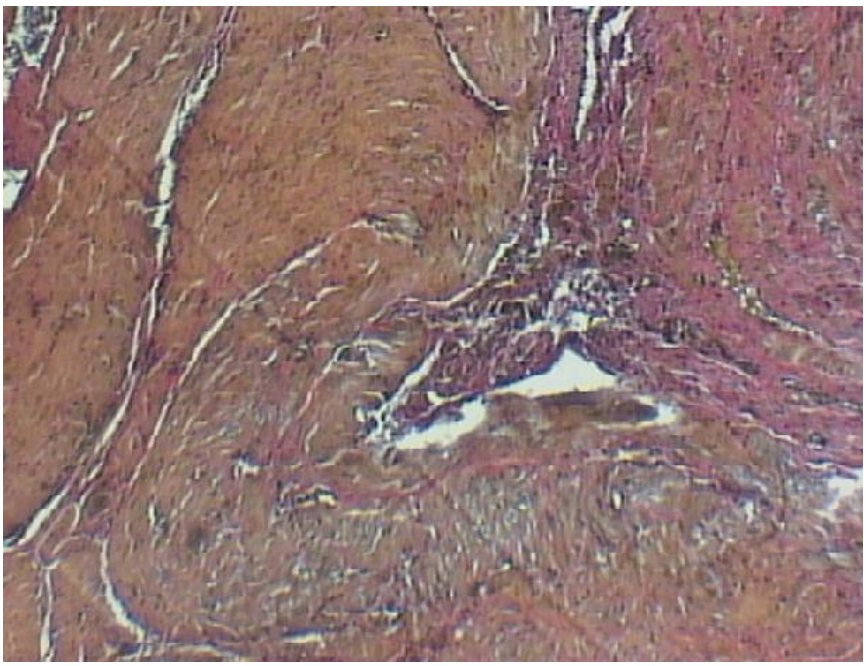


Рисунок 5.16 – Граница рубца после кесарева сечения и миометрия после экзосомной поддержки. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение × 75

Таблица 5.8 – Результаты изучения гемомикроциркуляции и лимфотока на границе рубца после кесарева сечения и миометрия (M ± m)

Морфологический субстрат	Клинические группы			
	ЭМСК (n = 6)		Без ЭМСК (n = 16)	
	M ± m		M ± m.	
	M	m	M	m
Артерии, V_v	1,06	0,251	1,11	0,256
Вены, V_v	2,79	0,797	2,81	0,846
Лимфатические сосуды, V_v	3,46	0,839	3,36	0,812
Интерстициальные пространства (ИП), Vv	4,76	1,15	4,88	1,61
Клеточный состав и межклеточное вещество (КСиМВ), Vv	82,4	6,411	87,7	5,483
Примечание: V_V – объемная плотность структур (% площади среза зоны); $P_{1-2} > 0,05$.				

Также не было выявлено достоверных отличий в состоянии сосудистого русла между самим рубцом и его приграничной зоной (Рисунки 5.17 и 5.18).

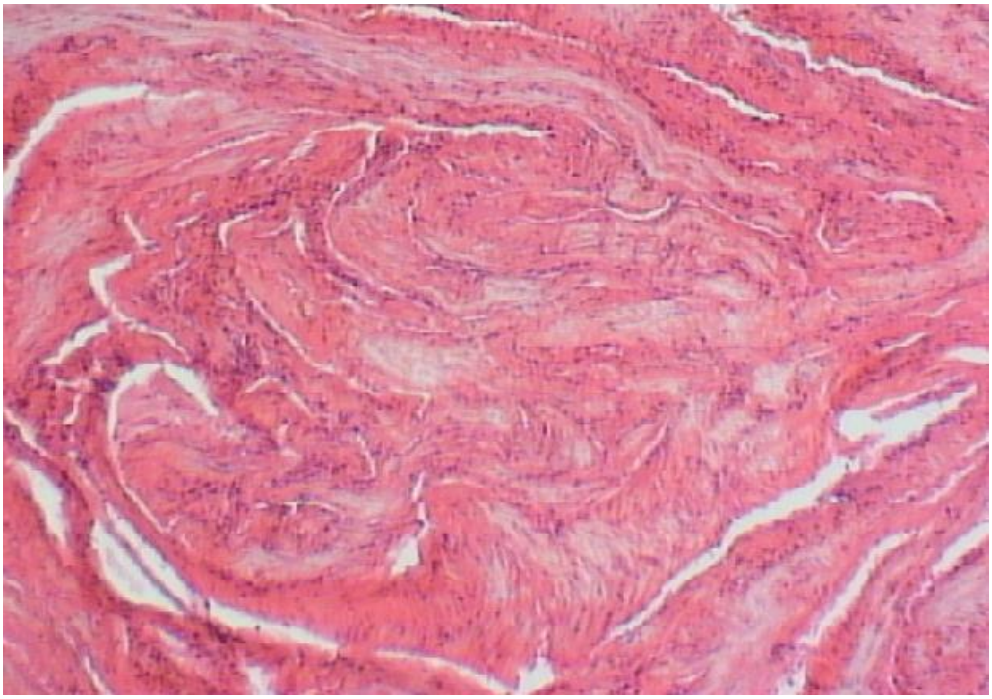


Рисунок 5.17 – Граница рубца матки и миометрия с экзосомной поддержкой. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75

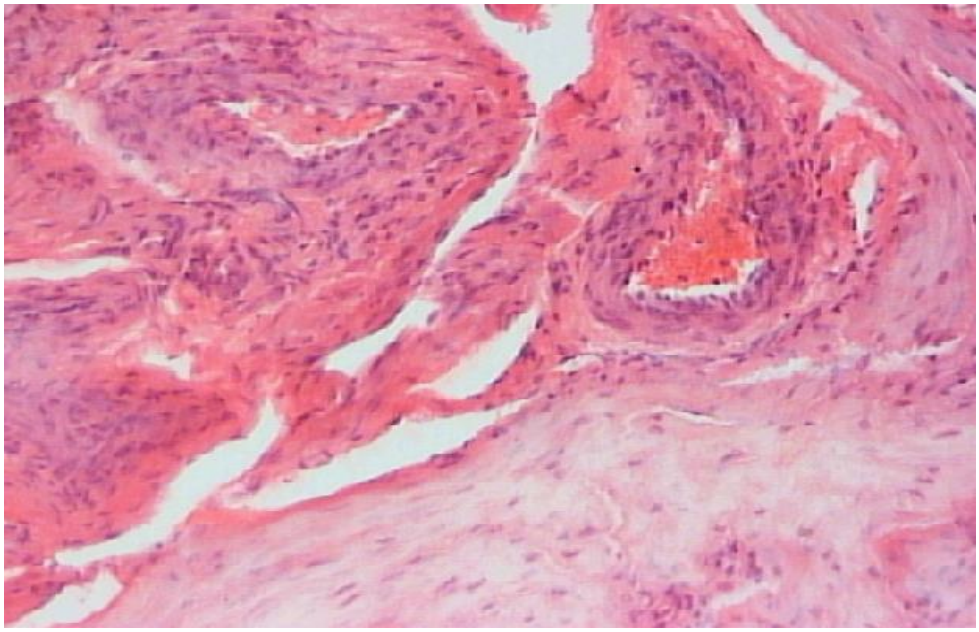


Рисунок 5.18 – Граница рубца матки и миометрия без экзосомной поддержки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75

При этом некоторый клеточный состав у пациенток с применением клеточных технологий в ходе предшествующего кесарева сечения в приграничной зоне претерпевал достоверно значимые изменения (Таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Цитоморфологический анализ тканевых лейкоцитов на границе рубца и миометрия после абдоминального родоразрешения (M ± m)

Морфологический субстрат	Клинические группы			
	ЭМСК (n = 6)		Без ЭМСК (n = 16)	
	M ± m		M ± m	
	M	m	M	m
Численная плотность лейкоцитов	34,9	7,98	37,1	7,63
Нейтрофилы	38,1 %	6,84 %	46,1 %	7,1 %
	9,67	2,19	15,1**	2,84
Тучные клетки	1,21 %	0,23 %	3,51 %**	0,796 %
	0,286	0,06	1,12**	0,249
Дегенерирующие клетки	3,41 %	0,81 %	4,23 %	1,07 %
	0,841*	0,211	1,34	0,314
Примечание: NA – численная плотность клеток на 10^5 мкм^2 площади среза зоны; * $P_{1-2} < 0,05$; ** $P_{1-2} < 0,05$.				

Так абсолютное число нейтрофилов и дегенерирующих клеток у пациенток без экзосомной поддержки было в 1,6 раза больше, в то время как тучных клеток у родильниц на фоне клеточных технологий было в 3,9 раза меньше (Рисунки 5.19 и 5.20).

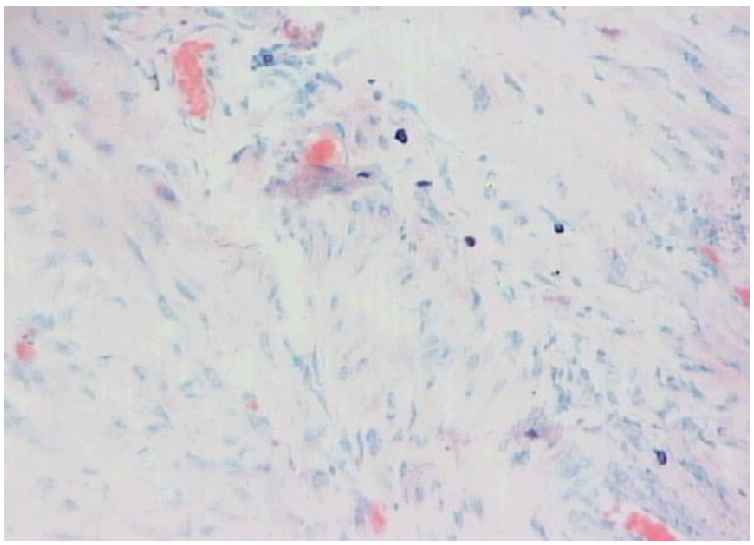


Рисунок 5.19 – Граница рубца и миометрия после введения экзосом мезенхимальных стромальных клеток. Тучные клетки возле кровеносных сосудов. Окраска по Романовскому. Увеличение × 380

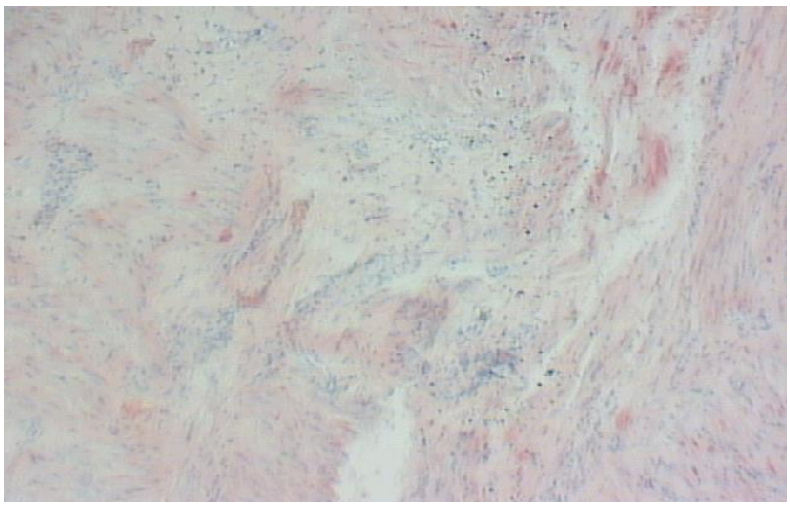


Рисунок 5.20 – Граница рубца и миометрия без экзосом мезенхимальных стромальных клеток. Тучные клетки только в соединительной ткани. Окраска по Романовскому. Увеличение × 75

Данный клеточный ансамбль, с высокой долей вероятности, указывал на более полноценное заживление рубца на матке после первого абдоминального родоразрешения.

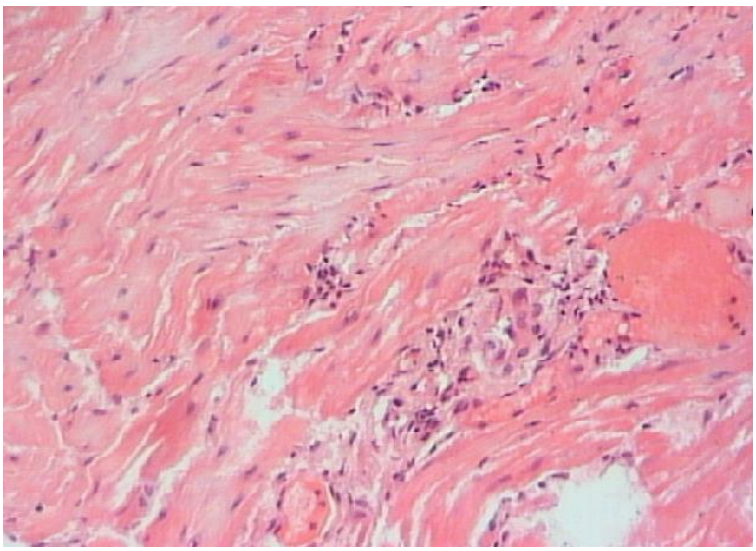


Рисунок 5.21 – Граница рубца и миометрия без экзосом мезенхимальных стромальных клеток. Лейкоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 240

Что касается лейкоцитарных инфильтратов на границе рубца и миометрия, то они не были выявлены у родильниц основной группы, но фиксировались у 4/16 (25 %) пациенток без использования клеточных технологий. При этом в отличие от самого рубца, в клеточных инфильтратах приграничной к рубцу зоны у пациенток без экзосомной поддержки было найдено большое количество эритроцитов (см. рисунок 5.21).

5.3 Резюме

Таким образом, полученные данные указывают на более высокую эффективность интраоперационного использования клеточных технологий – введения экзосом МСК по сравнению с традиционным ведением послеродового периода. На это указывают данные клинических, инструментальных и морфологических исследований. Показано отсутствие гнойно-септических осложнений, достоверное увеличение толщины рубца по данным МРТ и УЗИ. У пациенток с введенными в ходе первого кесарева сечения экзосомами МСК, частота самопроизвольного родоразрешения достигла 15/21 (71,4%), что в 8,16 раза больше по сравнению с женщинами

из группы ретроспективного анализа – 21/240 (8,75%) и в 3,6 раза больше по сравнению с беременными и роженицами 2 группы (сравнения) – 4/20 (20%). Не выявлено ни одного случая аномальной плацентации, в то время как у 1/219 (0,45%) беременной из группы ретроспективного анализа было диагностировано предлежание и врастание плаценты в область послеоперационного рубца на матке, потребовавшее плановое родоразрешение в 36 недель 3 дня путем донного кесарева сечения и метропластики. При исследовании как самих рубцов миометрия после абдоминального родоразрешения так и границы между рубцом и миометрием у пациенток с примененными клеточными технологиями была отмечена меньшая по сравнению с женщинами без экзосомной поддержки численная плотность нейтрофилов, тучных и дегенерирующих клеток. Данные изменения могли быть связаны с различной степенью морфологической полноценности и, как результат, с меньшей эластичностью и большей травматизацией рубца во время беременности и родов у пациенток, которым в ходе предыдущего кесарева сечения не вводились экзосомы МСК.

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Переживая эпидемию роста частоты кесарева сечения, приходится признать, что практически все рычаги ее сдерживания уже в той или иной мере исчерпаны. Разработка новых шовных материалов, биоматериалов, стимулирующих процессы неоангиогенеза и миогенеза, обоснование стандартов антибиотикопрофилактики и терапии, и, наконец, внедрение методик метропластики для хирургической коррекции неполноценного рубца, не привели к существенному изменению в оперативном акушерстве. Тому имеется ряд объективных предпосылок. Средний возраст первородящих в России перешагнул 30-летний рубеж, увеличение доли вспомогательных репродуктивных технологий, тренд на улучшение перинатальных исходов в условиях демографических вызовов не позволяют пока радикально переломить ситуацию. В настоящее время мы имеем дело с более чем полуторакратным ростом частоты кесарева сечения в Российской Федерации (с 250,7 тысяч в 2005 году до 417,3 тысяч в 2021 году) и, как результат, ростом частоты гнойно-септических осложнений и разрывов матки.

Поэтому во всем мире продолжается активный мозговой штурм и поиск методов улучшения репаративных свойств миометрия после перенесенного абдоминального родоразрешения, чтобы обеспечить пациентке в будущем безопасную возможность самопроизвольных родов в условиях рубца на матке. Конечно, лучший вариант – это профилактика первого кесарева сечения, когда пациентка избегает риска возникновения рубца на матке и, соответственно, тех проблем, которые неминуемо возникают при этом патологическом состоянии. Но если по каким-то причинам это не представляется возможным, остается уповать на применение и широкое клиническое внедрение клеточных технологий, которые сегодня приобретают особую актуальность, поскольку наличие рубца на матке представляет сегодня не только медицинскую, но и серьезную социально-демографическую проблему. В этой связи совершенно правы лидеры отечественной акушерской науки, указывающие на важность данной патологии, осложняющей течение беременности, родов и послеродового периода [13; 19; 25; 40; 53; 56; 62].

Таким образом, снижение частоты повторного кесарева сечения у женщин с рубцом на матке после абдоминального родоразрешения и профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде за счет экспериментального обоснования и клинического применения клеточных технологий представляются современными и необходимыми. Это и составило цель данной диссертации.

На основании цели были обозначены 7 задач: разработать экспериментальную модель абдоминального родоразрешения с введением экзосом мезенхимальных стромальных клеток у лабораторных крыс и проследить миграцию введенных экзосом в миометрии экспериментальных животных на основании применения методов световой микроскопии; оценить эффективность применения экзосом мезенхимальных стромальных клеток после абдоминального родоразрешения в эксперименте; провести ретроспективный анализ течения послеродового периода, подготовки и течения следующей беременности и повторного родоразрешения у пациенток с рубцом на матке после первого кесарева сечения в условиях традиционного его ведения; внедрить в клиническую акушерскую практику интраоперационное введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток; проанализировать течение послеродового периода, частоту инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц с интраоперационным введением экзосом мезенхимальных стромальных клеток и без экзосомной поддержки; определить возможность и обосновать целесообразность ведения родов через естественные родовые пути у женщин, которым в ходе предшествующего абдоминального родоразрешения проводилось введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток; предложить алгоритм применения клеточных технологий в акушерской клинике и на основании этого снизить частоту повторных операций у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения.

Исследование проводилось в рамках соглашения о сотрудничестве между Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБУ НМИЦ АГП, директор Г. Т. Сухих) и Федеральным государственным бюджетным учреждением науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН ИХБФМ СО РАН, директор Д. В. Пышный) от 7 июня 2019 года. Клинический фрагмент выполнялся в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский городской клинический перинатальный центр» (ГБУЗ НСО «НГКПЦ») на основании решения локального этического комитета от 14 ноября 2019 года.

Выполнение диссертационной работы включало в себя проведение четырех этапов. I этап заключался в разработке и проведении комплекса экспериментальных исследований. Была создана модель кесарева сечения у 342 мелких 6 месячных лабораторных крыс линии Wag весом 180 – 200 г. Они были разделены на 2 группы: 153 с введением экзосом при родоразрешении (12 были выведены на 2 и 8 сутки для поиска экзосом в оперированных рогах) и 189 без экзосомной поддержки (9 погибли на 12-16 сутки). Все манипуляции проводились в условиях общей ингаляционной эфирной анестезии в операционной с соблюдением правил асептики и антисептики в соответствии с ГОСТ 33215-2014.

Дискуссия о преимуществах мезенхимальных стромальных клеток и продуктах их секретома – экстрацеллюлярных микровезикул и экзосом, начатая в начале XXI века, показала уникальные механизмы действия стволовых клеток, включающие способность взаимодействия и обмена как белковым, так и генетическим материалом посредством секреции микровезикул. В этой связи есть уверенность, что изучение экзосом мезенхимальных стромальных клеток открывает новые горизонты для их применения. Это связано с возможностью их детерминирования не только в самых разнообразных тканях, но и в биологических субстратах человеческого организма, включая эпителий просвета полости матки, выстилки ее желез и стромы эндометрия. Данные находки напрямую согласуется с результатами исследования I. Campoy [119]. Экзосомы мезенхимальных стромальных клеток – а

именно эти продукты секретома называют сегодня межклеточными коммуникаторами – являются многообещающими и уже показали свою перспективность в плане улучшения репарации тканей. Причем фундаментальность данных положений согласуется с исследованиями Г. Т. Сухих [21] и M. Gao [164].

Основываясь на вышеизложенном, была предложена рабочая гипотеза, что использование экзосом мезенхимальных стромальных клеток, лишенных чужеродного генетического и клеточного материала, а значит и потенциального риска канцерогенности, улучшит течение послеоперационного периода и повысит шансы для дальнейшего самопроизвольного родоразрешения пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения.

Обсуждая результаты экспериментального этапа при введении экзосом мезенхимальных стромальных клеток в интактную матку крыс, следует исходить из того, что уже через 2 суток были обнаружены единичные объекты, идентифицированные как экзосомы, которые располагались свободно в тканях органа. В медиальном отделе маточного рога, куда в процессе инъекции попал максимальный объём экзосом мезенхимальных стромальных клеток, присутствовали обширные участки ткани с расположенными объектами и интенсивным свечением при использовании фильтра Rhod. Такие структуры имели разный размер и разную яркость люминесценции, при этом в макрофагах наблюдались включения с явным красным оттенком. В дистальном отделе матки обнаруживалось среднее по сравнению с проксимальным и медиальным отделами маточных рогов количество меченных PKH26 объектов. Эти светящиеся структуры имели разные размеры и разную яркость флюоресценции на фоне установки фильтра Rhod. Через 8 суток количество окрашенных PKH26 объектов значительно уменьшалось во всех исследованных отделах матки. В проксимальной части маточного рога все структуры, имеющие интенсивную окраску, являлись или клеточными элементами или овальными включениями в макрофагах. В медиальном отделе все обнаруженные окрашенные PKH26 объекты располагались в ткани свободно и практически всегда вне клеток. Что касается дистальной трети маточного рога, то в этой локации были обнаружены меченые мелкие структуры, расположенные как поодиночке, так и в виде

овальных включений в крупных клеточных элементах.

По завершении исследования интактного органа на фоне введения экзосом мезенхимальных стромальных клеток, проведено изучение матки лабораторных животных в условиях абдоминального родоразрешения и моделирования рассечения маточных рогов с применением клеточных технологий. Уже спустя двое суток после инъекции 100 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток в область швов на матке, меченые объекты обнаруживались в отдалении от самого шовного материала. При этом непосредственно в области хирургического вмешательства структуры, похожие на экзосомы, не выявлялись. В то же время обращало на себя внимание скопление макрофагов, расположенных в непосредственной близости к месту разреза на матке. В этих клетках удалось зарегистрировать яркое красное свечение при использовании фильтра Rhod. К 8-м суткам количество объектов с интенсивной флюоресценцией уменьшалось. В то же время экзосомы мезенхимальных стромальных клеток по специфической меткой визуализировались в миометрии и в сосудах как на достаточном удалении от места альтерации, так и непосредственно в области хирургического вмешательства, рядом с шовным материалом. При этом обнаружение минимального количества экзосом мезенхимальных стромальных клеток в проксимальной трети рога интактной матки и максимального в медиальном отделе свидетельствовало о точности инъекции непосредственно в ткань матки, а не в её полость. Поскольку согласно концепции I этапа инъекция осуществлялась под углом 45 °, то присутствие введённых объектов в проксимальном отделе маточного рога доказывало миграцию экзосом мезенхимальных стромальных клеток из места введения. Вероятно, экзосомы мезенхимальных стромальных клеток пенетрировали в ткани пассивно. На малую вероятность гематогенного пути указывает присутствие экзосом даже на 8-е сутки после кесарева сечения. В противном случае по току крови они быстро бы элиминировались из органа. Скорее всего перемещение экзосом мезенхимальных стромальных клеток по тканям матки происходило как вследствие спонтанных сокращений мышечного органа, так и по лимфатическим путям. Как раз неодинаковый размер экзосом мезенхимальных стромальных клеток, выявленный на 8-е сутки, и может служить

доказательством обнаружения искомых объектов. На это указывала и разная интенсивность свечения, поскольку ЭМСК содержат разное количество мембран и обладают способностью к агглютинации, подтвержденной S. Sadallah, A. Luddi и G. S. Saribas [106; 195; 197].

Тем не менее, к 8-м суткам количество экзосом мезенхимальных стромальных клеток уменьшалось, и их количество в разных отделах маточного рога становилось примерно одинаковым. Такая элиминация, по всей вероятности, происходила и за счет гематогенной и лимфогенной миграции и вследствие реакции фагоцитоза. В пользу последнего положения свидетельствовали выявленные макрофаги с включениями, флюоресцирующие красным цветом. Заключение о макрофагальном происхождении основывалось на размере (как правило, не превышал 20 мкм), неправильной форме и наличии большого количества разнокалиберных включений, которые, по всей вероятности, являлись лизосомами. На подобный эффект люминесценции фагоцитов за счёт адсорбированного флуоресцентного материала указывали U. F. Luhmann с коллективом соавторов [216]. Этот же тезис подтверждался коллективом исследователей под руководством L. Lei [75]. При этом нельзя исключить окрашивание мембран макрофагов PKH26 освободившимися экзосомами мезенхимальных стромальных клеток после лизирования.

При создании модели абдоминального родоразрешения и рассечения маточных рогов лабораторных животных на 2-е сутки после инъекции экзосом мезенхимальных стромальных клеток в область швов на маточных рогах меченные PKH26 объекты обнаруживались только на некотором удалении от хирургического разреза. Скорее всего, экзосомы мезенхимальных стромальных клеток присутствовали в тканях непосредственно в месте альтерации, но их свечение было замаскировано многочисленными макрофагами. С позиций классической патологической физиологии макрофаги мигрируют в матку для фагоцитоза. Кроме того в задачу макрофагов входит и лизис большого объёма детрита, образовавшегося вследствие повреждения тканей при разрезе и зашивании маточного рога и, возможно, неполного удаления фрагментов последа. Полученные данные полностью согласовывались с результатами исследований F. Li [84], L. Mendes-Jorge [199] и A. J. Mitchell [213],

которые подчеркивали возможности макрофагов к аутофлюоресценции, на фоне которой свечение экзосом мезенхимальных стромальных клеток может быть просто незаметным. Нельзя исключить и саму возможность макрофагального фагоцитоза ЭМСК. По-видимому, этим и объяснялся выраженный красный оттенок в свечении некоторых макрофагов в месте хирургического вмешательства после абдоминального родоразрешения.

На 2-е сутки после смоделированного кесарева сечения удалось визуализировать большее количество экзосом мезенхимальных стромальных клеток даже по сравнению с их инъекцией в интактную матку. Возможно, это связано с изменением микроциркуляции крови и лимфотока при асептическом воспалении, всегда сопровождающем любую альтерацию, включая абдоминальное родоразрешение. В данном случае это следует расценивать как защитную реакцию для предотвращения диссеминации токсинов и антигенов из воспалительного очага. Вот почему, на наш взгляд, экзосомы мезенхимальных стромальных клеток регистрировались в оперированной матке более длительное время. В этой связи полученные морфологические данные непосредственно согласовывались и подтверждались результатами исследований, опубликованных в 2022 году в обзоре M. Gao, Z. Yu и D. Yao [164].

Кроме того, при воспалительном процессе фагоциты участвуют в элиминации детрита и способствуют восстановлению повреждённых тканей. Поэтому было совершенно логично предположить отсутствие активного фагоцитоза экзосом мезенхимальных стромальных клеток, которые обладают значительно меньшей антигенностью и располагаются на определенном удалении от места разреза после абдоминального родоразрешения. Полученные данные практически совпали с положением о иммуномодуляторном и иммуносупрессивном действии ЭМСК, озвученном в 2017 году H. Haga [124], N. Milosavljevic [162] и X. D. Tang [157].

К 8-м суткам после моделирования кесарева сечения и абдоминального родоразрешения содержание экзосом мезенхимальных стромальных клеток уменьшалось и практически соответствовало таковому после инъекции в интактную матку. При этом похожие на ЭМСК объекты располагались в сосудистых оболочках или

даже находились непосредственно в просвете сосудов, что может являться косвенным подтверждением как миграции ЭМСК по тканям матки через сосудистое русло, так и их элиминации из органа, что не противоречит данным T. Furuta [161], H. Homer [130], Y. Koh [101], D. Wu [94] и H. Xu [169].

Таким образом, результаты I этапа экспериментального исследования наглядно продемонстрировали, что введенные экзосомы мезенхимальных стромальных клеток как в миометрий интактных крыс линии Wag, так и на фоне модели рассечения маточных рогов и абдоминального родоразрешения, присутствуют в ткани по меньшей мере не менее 8-ми суток. При этом количество ЭМСК на фоне кесарева сечения превышает их содержание в интактном органе. Это может быть связано непосредственно с блокадой гемо- лимфоциркуляции при асептическом воспалении на фоне абдоминального родоразрешения. Спустя 1 неделю, т. е. к 8-м суткам после смоделированного кесарева сечения, количество экзосом в миометрии уменьшалось как за счет фагоцитоза, так и за счет миграции в сосудистое русло. В этой связи после инъекции экзосом мезенхимальных стромальных клеток при определенном окрашивании их можно обнаружить в тканях даже при световой микроскопии.

Подводя итог экспериментального фрагмента диссертационного исследования, можно заключить, что экзосомы мезенхимальных стромальных клеток показали свою высокую эффективность. Интраоперационной гибели животных и инфекционно-воспалительных осложнений не было. В группе прооперированных животных с экзосомной поддержкой не было отмечено ни одного случая летальности, что указывало на формирование полноценного рубца миометрия у лабораторных животных, в то время как в группе сравнения погибала практически каждая двадцатая крыса 9/189 (4,8 %). При этом и частота мертворождений у животных, которым интраоперационно в область шва вводились экзосомы мезенхимальных стромальных клеток, была в 1,5 раза меньше. Это указывает на безопасность ЭМСК и согласуется с данными И. В. Майбородина [57], F. Chen [93], M. Gao [164], U. Kharazi [147] и K. Klisch [148]. Полученные результаты позволили сделать вывод

о целесообразности и технической возможности использования клеточных технологий в реальной акушерской практике и приступить к выполнению следующих этапов клинического исследования.

В соответствии со II и III этапом диссертационного исследования клиническую часть исследования составили 790 беременных и рожениц, родоразрешенных в 2014-2022 г.г. в Новосибирском городском клиническом перинатальном центре. Ретроспективный анализ проведен у 600 пациенток, немотивированных на повторные самопроизвольные роды, родоразрешенных путем кесарева сечения с зашиванием разреза на матке однорядным непрерывным викриловым швом без экзосомной поддержки. 160 беременных и рожениц, включенных согласно дизайна исследования в проспективный этап, были разделены на 2 группы. В первую (основную) вошли 60 первородящих женщин, мотивированных на повторные самопроизвольные роды, которым интраоперационно в ходе абдоминального родоразрешения и ушивания разреза на матке однорядным непрерывным викриловым швом проводилось введение 500 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения. Вторую (группу сравнения) составили 100 женщин, мотивированных на повторные самопроизвольные роды, родоразрешенных путем кесарева сечения с зашиванием разреза на матке однорядным непрерывным викриловым швом без экзосомной поддержки. Кроме того, 30 рожениц без рубца на матке после кесарева сечения, которым проводилась интранатальная ультразвуковая оценка нижнего сегмента, были включены в группу контроля.

Пациентки с рубцом на матке после абдоминального родоразрешения были в возрасте от 20 до 36 лет, т. е. находились в репродуктивном периоде и по этому показателю значимо не различались, что подтверждает социальную составляющую данной проблемы и результаты исследований М. А. Курцера [56] и Л. В. Савиной [51]. При анализе соматической патологии также не было выявлено достоверно значимых различий. Практически каждая вторая беременная страдала хроническим тонзиллитом. Более чем у 40 % диагностировано хроническое воспаление почек, у 18 % – бронхолегочной системы. Указанные заболевания, безусловно, можно отнести к неблагоприятному преморбидному фону, который может осложнить течение

послеродового периода. Кроме того, у каждой шестой пациентки с рубцом на матке после кесарева сечения выявлялось повышение индекса массы тела более 30 кг/м^2.

При анализе репродуктивных потерь заслуживал внимания тот факт, что практически каждая четвертая пациентка имела в анамнезе прерывание беременности путем артифициального аборта по желанию, что в последующем могло спровоцировать самопроизвольное прерывание беременности у 11/60 (18,3 %), 17/100 (17 %) и 122/600 (20,3 %) женщин из основной группы, группы сравнения и ретроспективного анализа, соответственно. Из анамнеза генитальной патологии и при объективном исследовании была выявлена высокая частота перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваний женских половых органов и, как результат, вторичное бесплодие, на которое предъявляли жалобы практически каждая восьмая беременная из основной группы– 8/60 (13,3 %), каждая десятая – 10/100 (10 %) – из группы сравнения и 71/600 (11,8 %) – из группы ретроспективного анализа, а также внутренний эндометриоз, что, по мнению А. А. Малышевой [71], может способствовать развитию неполноценного рубца на матке.

В основной группе первое предшествующее кесарево сечение было произведено 26/60 (43,3 %) беременным. В структуре плановых кесаревых сечений преобладали пациентки со смешанным ягодичным предлежанием – от 21/26 (80,8 %) до 246/267 (92,1 %) и 43/47 (91,5 %) в основной группе, группах ретроспективного анализа и сравнения, соответственно. В то же время 12/600 (2 %) пациенток группы ретроспективного анализа с полным ягодичным предлежанием были прооперированы в экстренном порядке, поскольку поступали в родильное отделение в активной фазе родов. Также первое плановое абдоминальное родоразрешение пациенткам основной группы с экзосомной поддержкой выполнено 5/26 (19,2 %) беременным с краевым предлежанием плаценты, которые уже имели прерывание двух и более беременностей.

В настоящее время в Российской Федерации на долю экстренных абдоминальных родоразрешений, по данным Клинических рекомендаций [58], приходится более 50 %. В этой связи результаты II и III этапа исследований не стали исключе-

нием. Так 34/60 (56,7 %) рожениц основной группы были прооперированы экстренно, и им в ходе кесарева сечения было введено 500 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения, причем первое в мировой акушерской практике введение ЭМСК осуществлено 14 ноября 2019 года. При этом фактически каждая третья роженица основной группы – 18/60 (30 %) – была прооперирована по поводу острого дистресса плода, каждая четвертая – 14/60 (23,3 %) – по поводу слабости родовой деятельности, неподдающейся медикаментозной коррекции, и 2/60 (3,3 %) – роженицы из-за выпадения петель пуповины. Вместе с тем, структура показаний для первого абдоминального родоразрешения у пациенток группы ретроспективного анализа и группы сравнения достоверно значимо не отличалась, что указывало на их сопоставимость и не противоречило Основным показателям деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации [41].

У всех беременных и рожениц кесарево сечение выполнялось в условиях эпидуральной анестезии. В качестве антибактериальной поддержки использована периоперационная профилактика, что не противоречит клиническим рекомендациям «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» [58]. Среди пациенток без экзосомной поддержки не выявлено значимых различий ни по времени операции, ни по общей кровопотере, что также соответствует среднестатистическим российским параметрам КС, указанным в Клинических рекомендациях [58]. Не было выявлено достоверно значимых различий и по продолжительности I периода родов (группа ретроспективного анализа – 9,16 (2,28) часа, группа сравнения – 9,01 (1,43) часа, основная группа – 9,29 (2,55) часа, $P_{1\text{-}р} = 0,76$, $P_{1\text{-}2} = 0,52$, $P_{р\text{-}2} = 0,64$). В ходе проведения как ретро-, так и проспективного исследований не зарегистрировано значимых различий в продолжительности безводного промежутка между роженицами основной группы и группой ретроспективного анализа – 8,75 (1,82) и 8,67 (2,32) часов соответственно, $P_{1\text{-}р} = 0,84$.

В то же время следует отметить большую продолжительность безводного периода, а значит и более высокую степень инфекционного риска, между роженицами 1 группы (с экзосомной поддержкой) и 2 группы (сравнения) – 8,75 (1,82) и

7,87 (1,45) часов, P_{1-2} = 0,02. Достоверные различия фиксировались и в продолжительности послеоперационного койко-дня, который у пациенток с экзосомной поддержкой был значительно меньше, чем у родильниц из группы ретроспективного анализа (4,35 (0,51) против 5,41 (1,11), P_{1-p} = 0,006) и родильниц группы сравнения (4,35 (0,51) против 5,15 (1,64), P_{1-2} = 0,02). Возможно, это было связано с замедленной скоростью инволюции матки у пациенток с традиционным ведением послеродового периода.

В пользу экзосомной поддержки и, как следствие, улучшения репаративного потенциала и формирования полноценного рубца указывала динамика лейкоцитарной реакции периферической крови и СРБ плазмы крови. Число лейкоцитов на момент выписки из акушерского стационара у родильниц основной группы составило 10,9 (1,79) × 10^9/л, и их количество было значимо ниже, чем в группе ретроспективного анализа (13,2 (1,3) × 10^9/л, P_{1-p} = 0,007) и в группе сравнения (13,1 (1,19) × 10^9/л, P_{1-2} = 0,03), при этом содержание лейкоцитов между родильницами из групп ретроспективного анализа и сравнения значимо не различались (P_{p-2} = 0,32). Получены достоверные различия и в показателе СРБ между родильницами основной группы и группы сравнения (3,4 (1,44) и 4,38 (3,05, соответственно, P_{1-2} = 0,021).

У пациенток основной группы, несмотря на достоверно больший безводный промежуток, не было послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, что указывало на высокую эффективность экзосом МСК в плане профилактики гнойно-септических осложнений и формировании полноценного рубца. При этом в группе ретроспективного анализа было зафиксировано осложнение течения послеоперационного периода у 56/600 (9,3 %) родильниц. У каждой двадцатой – 33/600 (5,5 %) – диагностировался эндометрит и в 23/600 (3,8 %) случаях – лохиометра. В группе сравнения прослеживалась подобная же динамика – 6/100 (6 %) и 2/100 (2 %), соответственно. В этом плане полученные результаты в группах без использования клеточных технологий соответствуют данным С. В. Баринова [20] и П. В. Буданова [8]. Инфекционно-воспалительные осложнения ухудшают будущий прогноз на самопроизвольное родоразрешение, при котором в соответствии

с Клиническими рекомендациями RCOG [89] риск тромбоэмболических осложнений в 3,8 раза, травмы мочевого пузыря – в 36 раз, а разрыва матки – в 42 раза ниже по сравнению с повторным кесаревым сечением.

Поскольку женщины всех групп планировали повторные беременности, им преконцепционно проводилось МРТ, УЗИ и гистероскопия для оценки полноценности рубца и включения в когорту беременных для самопроизвольного родоразрешения. Признаки полноценности рубца сегодня хорошо известны, описаны академиками РАН В. И. Краснопольским [60] и Г. М. Савельевой [61] и нашли свое применение в клинических рекомендациях «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде» [50]. Они включают в себя такие проявления ультразвуковой картины как идеальный или благоприятный прогностические варианты (абсолютно гомогенный миометрий, не имеющий плотных включений, по виду не отличающийся от остальных стенок матки; мелкие точечные эхо-плотные включения в миометрии без изменения окружающей ткани), на основании которых пациенткам не противопоказана попытка самопроизвольных родов. В то же время при верификации прогностически неблагоприятного или неудовлетворительного вариантов (крупное уплотнение в сочетании с эхо-негативностью окружающей ткани; перифокальные изменения в области шва за счет отека и ускоренной пролиферации; эхо-негативные включения между маткой и мочевым пузырем; локальное истончение рубца) в данном диссертационном исследовании пациенткам предлагалось повторное плановое кесарево сечение, несмотря на мотивацию.

Гистероскопические критерии, используемые при выполнении II и III этапов клинического исследования, включали в себя градацию на благоприятные (область рубца на матке по своему строению не отличается от других отделов; наличие небольшого количества соединительнотканных волокон со слабо выраженной сосудистой сетью в этих участках) и неблагоприятные (выпрямление рубца; образование углов и асимметрии; наличие углублений и выбуханий; вдавление по ходу части или всего рубца; изменение окраски над рубцом, вплоть до белого цвета и со-

четанные признаки). В этой связи для объективизации состояния послеоперационного рубца на матке у 50 пациенток основной группы, 240 - из группы ретроспективного анализа и у 60 пациенток из группы сравнения, которым проводилось традиционное ведение послеродового периода, на предгравидарном этапе выполнено УЗИ. Для этих же целей 170 женщинам с рубцом на матке после предшествующего кесарева сечения через 6 -12 месяцев после абдоминального родоразрешения проведена магнитно-резонансная томография, а 115 женщинам (45 пациенток с экзосомной поддержкой, 40 – из группы ретроспективного анализа и 70 из группы сравнения) - офисная гистероскопия.

На основании проведенного комплекса инструментальных методов визуализации было выявлено, что у пациенток, которым в ходе первого кесарева сечения вводились экзосомы мезенхимальных стромальных клеток, признаков неполноценности рубца и «ниши» не обнаружено. Толщина миометрия в области рубца у женщин после клеточных технологий по данным МРТ составила 8,14 (1,04) мм, тогда как в группе ретроспективного анализа – 6,76 (1,07) мм, $P_{1\text{-}p}$ = 0,008, а в группе сравнения – 6,7 (2,09) мм, $P_{1\text{-}2}$ = 0,005. При этом в группах ретроспективного анализа и сравнения толщина миометрия достоверно значимо не отличалась ($P_{p\text{-}2}$ = 0,83). В то же время у 11/60 (18,3 %) пациенток из группы ретроспективного анализа и у 6/60 (10 %) женщин из 2-й группы, которые перенесли послеродовый метроэндометрит, имело место истончение послеоперационного рубца менее 2 мм с формированием «ниши» на протяжении 4–6 мм, что соответствовало данным В. Ф. Беженаря [5], З. Н. Макияна [36], С. А. Мартынова и Л. В. Адамян [30], О. Н. Ножницевой [37], Ю. Н. Пономаревой [49], J. Hoffmann [99], S. Stegwee [203], и предполагало проведение метропластики, в том числе и робот-ассистированной, еще на предгравидарном этапе.

По данным УЗИ абсолютно гомогенный миометрий, не имеющий плотных включений и по виду не отличающийся от остальных стенок матки, был выявлен у 39/50 (78 %), т. е. у подавляющего большинства пациенток основной группы. Толщина миометрия в области рубца у этой когорты женщин после экзосом МСК пуповинного происхождения составила 7,86 (0,91) мм, тогда как во второй группе

(сравнения) – 6,9 (1,01) мм, P_{1-2} = 0,006, что указывало на высокий репаративный потенциал примененной клеточной технологии и соответствовало данным F. Chen [93] и Y. Lin [160]. При этом в группах ретроспективного анализа и сравнения практически у каждой четвертой пациентки визуализировались крупные уплотнения в сочетании с эхо-негативностью окружающей ткани, а также в области рубца и между маткой и мочевым пузырем с локальным истончением рубца – 10/40 (25 %) и 14/60 (23,3 %) соответственно, – что указывало на признаки неполноценности рубца и не противоречило данным А. И. Гуса [66].

При гистероскопическом исследовании у пациенток основной группы внутриматочной патологии не было выявлено: область рубца на матке по своему строению не отличалась от других отделов, имело место наличие небольшого количества соединительнотканных волокон со слабо выраженной сосудистой сетью в этих участках. Что касается групп ретроспективного контроля и сравнения, то у 9/40 (22,5 %) и 8/30 (26,6 %), соответственно, были визуализированы признаки неполноценности: выпрямление рубца, образование углов и асимметрии, наличие углублений и выбуханий, вдавление по ходу части или всего рубца и изменение окраски над рубцом вплоть до белого цвета, что согласуется с данными Э. К. Айламазяна [40], Л. С. Логутовой [10], В. А. Мудрова [32] и И. М. Позднякова [48].

Таким образом, проведенный проспективный анализ показал значительно более благоприятное течение послеродового периода у женщин, которым в ходе кесарева сечения проводилась экзосомная поддержка. Это проявлялось в значимо меньшей продолжительности послеоперационного койко-дня, расширения нижней трети полости матки, показателей воспалительной реакции (лейкоцитоза и С-реактивного белка), отсутствии инфекционно-воспалительных осложнений и формировании полноценного рубца через 6 -12 месяцев по данным МРТ, УЗИ и гистероскопии. Все это позволило с высокой долей вероятности предлагать пациенткам, которые желали повторно реализовать свой репродуктивный потенциал, самопроизвольное родоразрешение. На основании этого они были включены в когорту исследований IV этапа.

В ходе выполнения этого заключительного этапа, который включал в себя

анализ родоразрешения беременных и рожениц с рубцом на матке после кесарева сечения как с использованием в анамнезе клеточных технологий, так и без экзосомной поддержки было констатировано, что повторные беременности наступили у 240/600 (40%) ретроспективно проанализированных на II этапе женщин с рубцом на матке после кесарева сечения с традиционным ведением послеоперационного периода, у 21/60 (35%) женщин, которым в ходе абдоминального родоразрешения вводились экзосомы мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения (основная группа) и к каждой пятой пациентки 20/100 (20%) без экзосомной поддержки (группа сравнения).

Практически каждая вторая – 10/21 (47,6 %) – пациентка с рубцом на матке из основной группы была госпитализирована в акушерский стационар в связи со спонтанным развитием родовой деятельности. В группах ретроспективного анализа и сравнения регулярная родовая деятельность наблюдалась у 115/240 (47,9 %) и 12/20 (60 %) беременных соответственно. Госпитализированы для подготовки к родам в плановом порядке были 144/281 (51,2 %) беременные. В экстренном порядке в Новосибирский городской клинический перинатальный центр поступили 25/281 (8,9 %) рожениц с доношенным (до 40 недель) сроком беременности в связи с началом родовой деятельности и/или преждевременным излитием околоплодных вод. Остальные 256/281 (91,1 %) беременных, т. е. подавляющее большинство, были госпитализированы в отделение патологии в плановом порядке в сроке 40.0–40,6 недель. При этом следует особо подчеркнуть, что 1/240 (0,42 %) беременная из группы ретроспективного анализа была родоразрешена в сроке 36 недель по поводу предлежания и врастания плаценты в область рубца миометрия. Ей произведено донное кесарево сечение и метропластика с ОКП 900 мл. Это еще раз указывает на риск возникновения данного смертельно опасного осложнения после перенесенного абдоминального родоразрешения и согласуется с данными А. В. Каюмовой [43], А. А. Михеевой [14] и Р. Г. Шмакова [70].

Возрастная характеристика и гестационный срок пациенток на момент госпитализации в ГБУЗ НСО «НГКПЦ» были сопоставимы и значимо не различались.

Проведенный анализ течения 281 беременности также не выявил значимых различий. Фактически у каждой третьей беременной с рубцом на матке после КС с экзосомной поддержкой – 8/21 (38,1 %), у каждой второй из групп ретроспективного анализа и сравнения – 112/240 (46,7 %) и 9/45 (45 %) соответственно, отмечались проявления субкомпенсированной ФПН, подтвержденные КТГ и допплерометрией. Это отчасти можно объяснить компрометацией матки вследствие развития соединительной ткани в области рубца и ишемией миометрия после абдоминального родоразрешения, что не противоречит данным И. М. Позднякова [48]. У трети пациенток с рубцом на матке после КС беременность протекали на фоне дефицита гемоглобина легкой степени, что требовало проведения антианемической коррекции. У каждой четвертой в I триместре фиксировались проявления бактериального вагиноза, подтвержденные ПЦР Фемофлор-16. Также показанием для госпитализации в отделение патологии беременных у 4/21 (19,1 %) женщин основной группы, 49/240 (20,4 %) и 5/20 (25 %) женщин из группы ретроспективного анализа и группы сравнения, соответственно, явились признаки угрожающего самопроизвольного позднего выкидыша.

Что касается повторного родоразрешения пациенток, то преиндукция родов была проведена 127/281 (45,2 %) беременным с тенденцией к перенашиванию. Данное состояние встречалось у 9/21 (42,8 %) женщин основной группы, у 110/240 (45,8 %) и 8/20 (40 %) пациенток группы ретроспективного анализа и сравнения, соответственно. Этим пациенткам с рубцом на матке после кесарева сечения вводился интрацервикальный баллон для ускорения созревания шейки матки, что не противоречит клиническим рекомендациям Минздрава России «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» (2021).

В I периоде родов пациенткам после абдоминального родоразрешения для оценки полноценности рубца на матке, а также 30 роженицам с интактным миометрием (в исследование введена группа контроля) проводили динамическое ультразвуковое исследование как в латентной, так и в активной фазе родов. Анализ ультразвуковых исследований показал отсутствие значимых различий толщины нижнего сегмента между пациентками, которым применялись клеточные технологии и

роженицами из группы контроля практически на протяжении всей активной фазы родов. Так при раскрытии шейки матки 4 см у рожениц из группы контроля (пациентки без рубца на матке) толщина нижнего сегмента составила 7,2 ± 0,17 мм, в то время как у рожениц основной группы 6,86 ± 0,13 мм ($p > 0,05$). Подобная динамика прослеживалась и при открытии маточного зева 8 см – 3,26 ± 0,18 и 3,13 ± 0,13 мм, соответственно, $p > 0,05$. В то же время у пациенток, которым в ходе первого кесарева сечения не применялись клеточные технологии, миометрий оставался достоверно тоньше на протяжении всего I периода родов как по сравнению с пациентками основной группы, так и женщинами из контрольной группы.

Длительность I и III периодов родов, а также продолжительность безводного промежутка как в группе с экзосомной поддержкой, так и в группах без использования клеточных технологий была практически одинаковой и соответствовала нормативным значениям, указанным в клинических рекомендациях РОАГ «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)», утвержденных в 2021 году Минздравом России [59]. Обращало на себя внимание, что у 4/40 (10 %), т. е. у каждой десятой пациентки с рубцом на матке после КС, родившей, в конечном счете, самопроизвольно, I период родов осложнился первичной/вторичной слабостью родовой деятельности, что явилось основанием для применения окситоцина под непрерывным кардиомониторным контролем. На сегодняшний день, согласно Клиническим рекомендациям РОАГ [50], применение роженицам с рубцом на матке после КС утеротонических препаратов, за исключением простагландинов E_1, не противопоказано. Всем роженицам с рубцом на матке после КС в I периоде родов с целью купирования болезненности схваток проводилась эпидуральная аналгезия, в том числе ЭПА была выполнена 2/40 (5 %) роженицам для коррекции дискоординации родовой деятельности, что также не противоречит клиническим рекомендациям РОАГ, утвержденным Минздравом России в 2021 году, «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде» [50].

Что касается продолжительности III периода родов, то в основной группе и

группе ретроспективного анализа она колебалась от (13,9 ± 0,97) минут до (14,7 ± 0,92) минут ($P_{1-р}$= 0,57). При этом у 2/15 (13,3 %) пациенток основной и 3/21 (14,3 %) родильниц из группы ретроспективного анализа третий период родов осложнился наличием частичного/полного плотного прикрепления плаценты, потребовавшим проведения ручного отделения плаценты и выделения последа. У всех четверых пациенток из группы сравнения последовый период протекал без осложнений. Его продолжительность составила (13,0 ± 0,71) минут (P_{1-2} = 0,63; $P_{р-2}$ = 0,44) и, согласно клиническим рекомендациям РОАГ, утвержденным Минздравом России «Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде» в 2021 году [50], не потребовала проведения рутинного контрольного ручного обследования стенок полости матки. Этим 4 родильницам, как и 13/15 (86,7 %) и 18/21 (85,7 %) женщинам из основной группы и группы ретроспективного анализа, соответственно, было проведено УЗИ матки непосредственно в родильном зале. Целостность органа подтверждена во всех случаях.

В то же время у женщин 1 (основной) группы с экзосомной поддержкой было зарегистрировано достоверно значимое увеличение продолжительности II периода родов – 45,26 $\pm$ 2,56 минут по сравнению как с группой ретроспективного анализа (37,78±0,91), $P_{1-р}$ = 0,02, так и роженицами из 2 группы (сравнения) - 34,0 $\pm$ 0,41, P_{1-3} = 0,04. Это можно объяснить разумным консерватизмом и повышением акушерского терпения при том, что у 1/15 (6,7 %) роженицы 1-й группы и 1/21 (4,76 %) пациентки из группы ретроспективного анализа пришлось завершать самопроизвольные роды путем наложения вакуум-экстрактора по поводу слабости потуг при локализации головки на тазовом дне. Эта влагалищная акушерская операция также допустима и не противопоказана согласно Клиническим рекомендациям РОАГ [50].

Таким образом, родоразрешена 281 беременная и роженица с рубцом на матке. У 15/21 (71,4 %) пациенток, которым в ходе предшествующего абдоминального родоразрешения вводились экзосомы МСК пуповинного происхождения, роды благополучно завершились через естественные родовые пути. При этом сравнительный анализ самопроизвольного родоразрешения выявил разброс от 21/240

(8,75 %) – в группе ретроспективного анализа, пациентки которой не были строго мотивированы на естественные роды, до 4/20 (20 %) во второй группе (сравнения), женщины которой планировали самопроизвольное родоразрешение. В то же время 6/21 (28,5 %) женщин основной группы, 219/240 (91,2 %) пациенток из группы ретроспективного анализа и 16/20 (80 %) беременных и рожениц из группы сравнения были повторно прооперированы.

Только 87/241 (36,1 %) беременных были прооперированы в плановом порядке, поскольку у них отсутствовала биологическая готовность шейки матки при доношенном сроке беременности. Еще 1/219 (0,45 %) беременная из группы ретроспективного анализа была прооперирована в сроке 36 недель и 3 дня по поводу предлежания и врастания плаценты в рубец после предыдущего кесарева сечения. Остальные 154/241 (63,9 %) беременные, у которых родовая деятельность развилась спонтанно или на фоне преиндукции цервикальным баллоном, и которые после тщательного клинико-инструментального обследования и исключения признаков неполноценности рубца были включены в программу самопроизвольного родоразрешения, прооперированы в экстренном порядке. В структуре показаний для экстренного абдоминального родоразрешения преобладали слабость родовой деятельности, неподдающаяся медикаментозной коррекции и острая внутриутробная гипоксия плода, подтвержденная данными КТГ и скальп-лактата, при отсутствии условий для немедленных самопроизвольных родов.

Следует обратить внимание на то, что практически каждая третья роженица была прооперирована по поводу острого дистресса плода. Поэтому следует подчеркнуть своевременность абдоминального родоразрешения, поскольку ни у одного новорожденного, рожденного от матерей основной группы не было асфиксии, и только у 5/168 (2,97 %) и у 2/100 (2 %) новорожденных групп ретроспективного анализа и сравнения, соответственно, были проявления асфиксии легкой степени (оценка по Апгар 6/7 баллов). Это потребовало их двух-трехдневного пребывания в отделении интенсивной терапии без инвазивной вентиляции легких. Оценка по Апгар новорожденных от матерей основной группы на первой минуте жизни составила (7,95 $\pm$ 0,04) баллов, на пятой минуте – (8,36 $\pm$ 0,06) баллов ($p = 0,003$). В

группе ретроспективного анализа оценка по Апгар на первой минуте составила (7,89 ± 0,05) баллов, на пятой минуте жизни – (8,16 ± 0,04) баллов (p = 0,007); и в группе сравнения – (7,82 ± 0,04) баллов, на пятой минуте жизни – (8,44 ± 0,06) баллов (p = 0,0009) соответственно. Масса новорожденных у матерей основной группы составила (3 357,40 ± 28,05) г, рост – (52,08 ± 0,20) см; в группе ретроспективного анализа – (3 422,30 ± 24,49) г, рост (52,130 ± 0,17) см, и в группе сравнения без экзосомной поддержки в анамнезе – (3 329,30 ± 42,83) г и (51,87 ± 0,17) см, соответственно. Таким образом, оценка по Апгар на пятой минуте, как и весо-ростовые показатели в группах сравнения, значимо не отличались (p > 0,05).

Особо следует подчеркнуть, что у пациенток, которым в ходе предшествующего КС вводились экзосомы МСК, в структуре показаний для повторного абдоминального родоразрешения не было угрожающего разрыва матки по рубцу, тогда как у 28/219 (12,8 %) рожениц из группы сравнения и 2/16 (12,5 %) пациенток из группы сравнения именно проявления угрожающего разрыва матки послужили основанием для повторного экстренного кесарева сечения. При этом в ходе проведения IV этапа учитывалась новая классификация разрывов матки, предложенная академиком РАН Г. М. Савельевой [55]. Согласно этой классификации у 30 рожениц без использования клеточных технологий регистрировалась бурная родовая деятельность. Схватки были болезненны даже на фоне ЭПА. Симптомы угрожающего гистопатического разрыва матки характеризовались появлением специфического признака угрозы РМ по рубцу, а именно аномалией родовой деятельности (слабостью или дискоординацией), сопровождающейся нарушением плацентарного кровотока и брадикардией плода. Данная клиническая картина соответствовала и не противоречила данным Г. М. Савельевой, М. А. Курцера и И. Ю. Бреслав [62].

Поскольку 6/21 (28,6 %) пациенткам 1 группы (основной) и 16/20 (80 %) – 2 группы (сравнения) не удалось избежать повторного абдоминального родоразрешения, всем этим родильницам проведено патоморфологическое исследование биоптатов иссеченных рубцов и участков нижнего сегмента матки. В ходе проведения морфологического фрагмента было изучено строение иссеченного рубца и окружающего его миометрия у 6 пациенток с предшествующей экзосомной поддержкой.

В качестве группы сравнения были использованы участки аналогичных тканей, биоптированные у 16 беременных и рожениц без использования клеточных технологий. Миометрий у беременных и рожениц после предыдущей экзосомной поддержки характеризовался полнокровием. На некоторых его участках присутствовали небольшие кровоизлияния и незначительное расширение лимфатических сосудов. Поскольку экзосомы МСК вводились впервые в акушерской практике, сравнить с данными других исследователей не представлялось возможным. Содержание соединительной ткани в рубце миометрия было умеренным с небольшими ее включения по ходу сосудов. Также умеренным оказалось и количество тканевых лейкоцитов в миометрии у пациенток после проведения клеточной технологии. Только у 1/6 (16,7 %) пациентки с предшествующей экзосомной поддержкой в миометрии присутствовали лейкоцитарные инфильтраты с преобладанием нейтрофилов и лимфоцитов.

При исследовании биоптата рубца передней стенки матки обращало на себя внимание наличие умеренных кровоизлияний у пациенток как с экзосомной поддержкой, так и без таковой. Что касается микроциркуляции и лимфотока, то значимых различий между основной группой и группой сравнения не было. Несмотря на меньшую объемную плотность сосудов в грубоволокнистой соединительной ткани рубца относительно миометрия, также не было получено достоверных отличий. При этом в цитограмме лейкоцитов миометрия у пациенток с рубцом после предшествующего КС без экзосомной поддержки было в 7,8 раза больше тучных клеток, в 3,3 раза больше дегенерирующих и в 2,9 раза больше нейтрофилов на 10^5 мкм^2 площади среза зоны, чем в рубцах у пациенток из группы сравнения.

Дальнейшие различия были выявлены и при анализе структурной организации границы между рубцовой тканью и миометрием. Именно по границе рубца проходит зона разграничения соединительной и мышечной ткани. Незначительные свежие кровоизлияния присутствовали у пациенток обеих групп как на границе рубца и миометрия, так и в миометрии, и в соединительной ткани самого рубца, что подтверждало данные И. М. Позднякова [48]. В то же время при исследовании

микроциркуляции и лимфотока на границе рубца передней стенки матки и окружающего его миометрия не было обнаружено значимых различий. Также не было выявлено достоверных отличий в состоянии сосудистого русла между самим рубцом и его приграничной зоной. При этом некоторый клеточный состав у пациенток с применением клеточных технологий в ходе предшествующего кесарева сечения в приграничной зоне претерпевал достоверно значимые изменения. Это касалось в первую очередь абсолютного показателя нейтрофилов и дегенерирующих клеток, число которых у пациенток без экзосомной поддержки было в 1,6 раза больше, а тучных клеток у родильниц на фоне клеточных технологий было в 3,9 раза меньше. Данный клеточный ансамбль с высокой долей вероятности указывал на более полноценное заживление рубца после предшествующего КС. Что касается лейкоцитарных инфильтратов на границе рубца и миометрия, то они не были выявлены у родильниц основной группы, но фиксировались у 4/16 (25 %) пациенток из группы сравнения без использования клеточных технологий. При этом в отличие от самого рубца в клеточных инфильтратах приграничной к рубцу зоны у пациенток без экзосомной поддержки было найдено и большое количество эритроцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное диссертационное исследование и полученные в результате этого данные достоверно значимо указывают на более высокую эффективность интраоперационного использования клеточных технологий – введения экзосом мезенхимальных стромальных клеток – по сравнению с традиционным ведением послеродового периода. Это касается прежде всего отсутствия гнойно-септических осложнений, значимого увеличения толщины рубца по данным МРТ и УЗИ. У пациенток с введенными в ходе первого кесарева сечения экзосомами мезенхимальных стромальных клеток, частота самопроизвольного родоразрешения достигла 15/21 (71,4 %), что в 8,16 раза больше по сравнению с женщинами из группы ретроспективного анализа – 21/240 (8,75 %) и в 3,6 раза больше по сравнению с беременными и роженицами группы сравнения – 4/20 (20 %). В ходе проспективного исследования не выявлено ни одного случая аномальной плацентации, в то время как у 1/219 (0,45 %) беременной из группы ретроспективного анализа без экзосомной поддержки было диагностировано предлежание и врастание плаценты в область послеоперационного рубца на матке, повлекшее за собой плановое родоразрешение в 36 недель и 3 дня путем донного кесарева сечения и метропластики. При исследовании как самих рубцов миометрия после абдоминального родоразрешения, так и границы между рубцом и миометрием у пациенток с примененными клеточными технологиями была отмечена меньшая по сравнению с женщинами без экзосомной поддержки численная плотность нейтрофилов, тучных и дегенерирующих клеток. Данные изменения могли быть связаны с различной степенью морфологической полноценности и, как результат, с меньшей эластичностью и большей травматизацией рубца во время беременности и родов у пациенток, которым в ходе предыдущего кесарева сечения не вводились экзосомы МСК. В этой связи клинико-экспериментальное применение продуктов секретома открывает новые горизонты улучшения репарации рубца миометрия, а использование в повседневной акушерской практике клинических рекомендации РОАГ «По-

слеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде», утвержденных в 2021 году Минздравом России [50], доказывает целесообразность и безопасность самопроизвольного родоразрешения у пациенток с рубцом на матке после КС на фоне ЭМСК, и позволяет предложить конкретный алгоритм применения клеточных технологий в акушерской клинике. Он предусматривает интраоперационное введение 500 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения всем первородящим с отсутствием противопоказаний для самопроизвольных родов и мотивированных на повторную вагинальную реализацию репродуктивной функции, которым в ходе истмического кесарева сечения миометрий ушивался однорядным непрерывным викриловым швом.

ВЫВОДЫ

I экспериментальный этап.

1. Созданная экспериментальная модель абдоминального родоразрешения при многоплодной беременности у лабораторных крыс линии Wag предусматривает разрезы маточных рогов в проекции плодовместилища, извлечение плода и последа (преимущественно в целом плодном пузыре), восстановление целостности миометрия однорядным узловым викриловым швом и введение 100 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток.

2. Интраоперационное введение 100 мкл ЭМСК в маточные рога как интактных животных, так и после экспериментальной модели кесарева сечения обеспечивает их нахождение в миометрии не менее 8 суток, что подтверждается данными люминесценции светового микроскопа (с фильтрами Alexa Fluor 488 нм или для родамина, диапазон возбуждения 540-552 нм, диапазон регистрации 575-640 нм).

3. Выявлена высокая эффективность и безопасность экзосом МСК. При их внутриматочном введении как интактным лабораторным животным, так и после кесарева сечения, не было отмечено ни одного случая интраоперационной гибели и послеродовых гнойно-воспалительных осложнений, а частота мертворождений при повторных самопроизвольных родах у экспериментальных крыс с экзосомной поддержкой была в 1,5 меньше. В группе без применения клеточных технологий после абдоминального родоразрешения погибала практически каждая двадцатая крыса 9/189 (4,8 %).

II ретроспективный этап

4. Ретроспективный анализ показал осложненное течение послеродового периода у 56/600 (9,3 %) пациенток. Из них в 33/600 (5,5 %) случаях диагностировался метроэндометрит и в 23/600 (3,8 %) лохиометра, подтвержденные данными УЗИ и гистероскопии.

5. Поскольку женщины, которым проводился ретроспективный анализ родоразрешения и течения послеоперационного периода, планировали повторные беременности - 60 пациенткам проведено МРТ, 40 женщинам УЗИ и гистероскопия через 6 месяцев после предыдущего кесарева сечения. Толщина миометрия в области рубца по данным МРТ составила 6,76 (1,07) мм. При этом у 11/60 (18,3 %) пациенток, которые перенесли послеродовый метроэндометрит имело место истончение послеоперационного рубца менее 2 мм с формированием «ниши» на протяжении 4-6 мм. По данным УЗИ - толщина миометрия в области рубца составила 7,73 (0,46) мм. При этом практически у каждой четвертой пациентки 10/40 (25 %) визуализировались признаки неполноценности. При гистероскопическом исследовании у 9/40 (22,5 %) были визуализированы признаки неполноценности: выпрямление рубца, образование углов и асимметрии, наличие углублений и выбуханий, вдавление по ходу части или всего рубца и изменение окраски над рубцом, вплоть до белого цвета, что потребовало проведение лапароскопической метропластики.

III – IV проспективные этапы

6. Впервые в мировой акушерской практике проведена клиническая апробация с последующим внедрением технологии внутриматочного введения 500 мкл ЭМСК после абдоминального родоразрешения и зашивания разреза однорядным непрерывным викриловым швом.

7. У родильниц 1 группы (основной) с интраоперационным введением экзосом МСК не было отмечено ни одного случая осложненного течения послеродового периода, в том числе инфекционно-воспалительного характера, что позволило достоверно значимо сократить послеоперационный койко-день до 4,35 (0,51) по сравнению с пациентками из 2 группы (сравнения) 5,15 (1,65), $p = 0,03$.

8. В ходе предгравидарной подготовки у женщин 1 группы (основной) с экзосомной поддержкой на основании инструментальной оценки признаков неполноценности рубца и «ниши» не обнаружено. Толщина миометрия в области рубца по данным МРТ составила 8,14 (1,04) мм, тогда как во второй группе (сравнения) - 6,7 (2,09) мм, $P_{1-2} = 0,005$. По данным УЗИ толщина миометрия в области рубца у них

составила 7,86 (0,91) мм, что значимо больше показателей во второй группе (сравнения) – 6,9 (1,02), P_{1-2} = 0,0061. Во второй группе (сравнения) – у 8/60 (13,3 %) женщин были визуализированы признаки неполноценности рубца.

9. На основании проведенного комплекса клинико-инструментального обследования определена возможность и обоснована целесообразность самопроизвольного родоразрешения у рожениц с рубцом миометрия после кесарева сечения в условиях предшествующей экзосомной поддержки. В данной когорте беременных не выявлено ни одного случая аномальной плацентации, в то время как у 1/240 (0,41%) беременной без введенных экзосом МСК было диагностировано предлежание и врастание плаценты в область послеоперационного рубца, повлекшее за собой плановое родоразрешение в 36 недель 3 дня путем донного кесарева сечения и метропластики.

10. Анализ интранатального УЗИ показал отсутствие значимых различий толщины нижнего сегмента между роженицами основной группы и пациентками с интактной маткой на 8 см открытия маточного зева – 3,26 $\pm$ 0,13 мм и 3,13 $\pm$ 0,13 мм, соответственно ($p > 0,05$). При этом толщина миометрия в области нижнего сегмента у женщин основной группы была значимо больше по сравнению с роженицами без экзосомной поддержки на протяжении всего I периода родов ($p < 0,05$). У пациенток с экзосомной поддержкой не было симптомов угрожающего разрыва матки по рубцу, тогда как у 2/16 (12,5%) пациенток группы сравнения именно проявления угрожающего разрыва матки послужили основанием для повторного экстренного кесарева сечения.

11. Целесообразность ведения родов per vias naturalis у женщин, которым в ходе предшествующего кесарева сечения проводилось введение экзосом МСК, по сравнению с беременными без экзосомной поддержки (группа сравнения), обоснована 3,57 кратным ростом частоты самопроизвольного родоразрешения 15/21 (71,4 $\pm$ 10,1 %) и 4/20 (20,0 $\pm$ 9,17 %), соответственно ($p < 0,05$). В то же время у пациенток из группы ретроспективного анализа, не заинтересованных в вагинальных родах она была в 8,16 раза ниже в сравнении с роженицами основной группы - 21/240

(8,75 ± 1,82 %), $p < 0,05$.

12. Морфологический анализ биоптатов рубца и пограничной зоны миометрия выявил, что в цитограмме лейкоцитов миометрия у пациенток без экзосом МСК было в 7,8 раза больше тучных клеток, в 3,3 раза больше дегенерирующих и в 2,9 раза больше нейтрофилов на 10^5 мкм^2 площади среза зоны, чем в рубцах у родильниц с экзосомами МСК, у которых не были визуализированы лейкоцитарные инфильтраты на границе рубца и миометрия. При этом данный клеточный ансамбль в приграничной зоне фиксировался у 4/16 (25,0±11,2%) пациенток без экзосом МСК, что указывало на различную степень гистологической полноценности, меньшую эластичность и большую травматизацию рубца во время беременности и родов у пациенток без применения клеточных технологий.

13. Предложенный алгоритм применения клеточных технологий в акушерской клинике, предусматривает интраоперационное введение 500 мкл экзосом МСК пуповинного происхождения всем пациенткам для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, в том числе первородящим с отсутствием противопоказаний для самопроизвольных родов и мотивированных на повторную реализацию репродуктивной функции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений в ходе абдоминального родоразрешения и снижения частоты повторного кесарева сечения целесообразно использование экзосом МСК пуповинного происхождения, включающих клетки третьего пассажа, с положительными маркерами МСК (CD73, CD90, CD105), не имеющих антигенов гемопоэтических клеток (CD14, CD20, CD45, CD34) и полученных в условиях ультрацентрифугирования при 108 000 g.

2. Введение ЭМСК в ходе абдоминального родоразрешения безопасно, поскольку лишено антигенной нагрузки и клеточного чужеродного генетического материала и может быть рекомендовано беременным и роженицам, планирующим повторную реализацию репродуктивной функции.

3. Применение экзосом мезенхимальных стромальных клеток эффективно в плане профилактики инфекционно-воспалительных осложнений и может быть рекомендовано при проведении абдоминального родоразрешения.

4. Для исключения признаков неполноценности рубца на матке после кесарева сечения на этапе предгравидарной подготовки у женщин, планирующих беременность, необходимо проведение комплекса инструментального обследования, включающего МРТ, УЗИ и офисную гистероскопию через 6-12 месяцев после предшествующего абдоминального родоразрешения.

5. Проведение рутинного интранатального УЗИ роженицам с рубцом на матке после кесарева сечения и экзосомной поддержки не является обязательным, поскольку толщина нижнего сегмента у данной категории пациенток не отличается от женщин с интактной маткой.

6. Всем первородящим, планирующим повторную реализацию репродуктивной функции, которым предстоит кесарево сечение, следует рекомендовать интраоперационное введение 500 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток пуповинного происхождения в область шва нижнего маточного сегмента для последующего самопроизвольного родоразрешения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВР	вагинальные роды
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ГБУЗ НСО «НГКПЦ»	государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский городской клинический перинатальный центр»
ГСГ	гистеросальпингография
ГСЗ	гнойно-септические заболевания
ИП	интерстициальные пространства
КСиМВ	клеточный состав и межклеточное вещество
КС	кесарево сечение
КТГ	кардиотокография
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСК	мезенхимальные стромальные клетки
МСКЖТ	мезенхимальные стромальные клетки, полученные из жировой ткани
МСККМ	мезенхимальные стромальные клетки костного мозга
МСКМК	мезенхимальные стволовые клетки, полученные из менструальной крови
МСКП	мезенхимальные стволовые клетки, полученные из плаценты
МСКПТ	мезенхимальные стволовые клетки, полученные из пуповиной ткани
ОКП	общая кровопотеря
ПНЯ	преждевременная недостаточность яичника
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РАН	российская академия наук
РМ	разрыв матки
УЗИ	ультразвуковое исследование

ФГБУ НМИЦ АГП	федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБУН ИХБФМ СО РАН	федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук
ФПН	фето-плацентарная недостаточность
ЭМВ	экстрацеллюлярные микровезикулы
ЭМСК	экзосомы мезенхимальных стромальных клеток
ЭПА	эпидуральная анестезия
ЭПТ	экзосомы, полученные из пуповинной ткани
CTGF	фактор роста соединительной ткани
FGF2	трансфирированный ген
FSHR	рецептор фолликулостимулирующего гормона
HO-1	гемоксигеназа-1
PDGF	тромбоцитарный фактор роста
NGF	фактор роста нервов
TGF-1	тригер образования фиброза
TGF-β	трансформирующий фактор роста
TrkA	TNF-фактор некроза опухоли альфа
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста
uNK	маточные естественные клетки-киллеры

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство : национальное руководство / Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1080 с. – Текст : электронный // Консультант студента : электронно-библиотечная система : [сайт]. – URL: http://www.studentlibrary.ru /book/ISBN9785970449165.html (дата обращения : 25.10.2022).

2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – Москва : ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – 1088 с.

3. Ангиогенез в рубце матки крыс после введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения / И. В. Майбородин, Н. В. Якимова, В. А. Матвеева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 150 (12). – С. 705–11.

4. Аппаратный способ определения стадий эстрального цикла у мелких лабораторных грызунов / И. В. Белозерцева, Д. Д. Меркулов, О. Е. Вилитис, Б. В. Скрябин. – DOI: 10.29296/2618723X-2018-04-10. – Текст : электронный // Лабораторные животные для научных исследований. – 2018. – № 4. – С. 125–135. – URL: https://labanimalsjournal.ru/2618723X-2018-04-10 (дата обращения : 12.05.2022).

5. Беженарь, В. Ф. Передовые клинические практики и технологии в акушерстве: клиническое руководство (алгоритмы диагностики и лечения): в 2-х ч. / В. Ф. Беженарь, И. М. Нестеров. – Санкт-Петербург : РИЦ ПСПбГМУ, 2019. – Ч. 1. – С. 267–288.

6. Бородин, Ю. И. Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях / Ю. И. Бородин, В. Н. Григорьев. – Новосибирск : Наука, 1986. – 272 с.

7. Бреслав, И. Ю. Органосохраняющие операции при неотложных состояниях в акушерстве (послеродовые кровотечения, врастание плаценты, разрывы матки) : специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : авторефе-

рат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Бреслав Ирина Юрьевна; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И. И. Пирогова. – Москва. 2018. – 52 с. : ил. – Библиогр. : с. 46–78. – Место защиты : Российский национал. иссл. мед. ун-т им. И. И. Пирогова. – Текст : непосредственный.

8. Буданов, П. В. Современная структура и распространенность осложнений абдоминального родоразрешения / П. В. Буданов, С. В. Регул // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 32–34.

9. Буданов, П. В. Современная структура и распространенность осложнений абдоминального родоразрешения / П. В. Буданов, С. В. Регул // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 32–34.

10. Вагинальные роды или кесарево сечение – осознанный выбор акушера / Л. С. Логутова, С. Н. Буянова, А. Л. Гридчик [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 135–142.

11. Влияние внеклеточных везикул фолликулярной жидкости женщин молодого и старшего репродуктивного возраста с различным профилем мРНК на функциональные свойства сперматозоидов человека / А. П. Сысоева, О. С. Непша, Н. П. Макарова [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2022.– № 2. – С. 117–126.

12. Влияние внеклеточных пузырьков фолликулярной жидкости на морфофункциональные характеристики спермы человека / А. П. Сысоева, Н. П. Макарова, Д. Н. Силачев [и др.] – DOI: 10.1007/s10517-021-05372-4. – Текст : электронный // BullExpBiolMed. – 2021. – № 172 (2). – С. 254–262. – URL: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/34855079/ (дата обращения : 25.09.2022).

13. Возможности родоразрешения пациенток, которым в ходе предшествующего кесарева сечения вводились экстрацеллюлярные микровезикулы мезенхимальных стромальных клеток / Г. Т. Сухих, Е. О. Пекарева, О. Г. Пекарев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 4. – С. 103–114.

14. Возможности сохранения репродуктивной функции у женщин после органосохраняющих операций при врастании плаценты / А. А. Михеева, Р. Г. Шмаков, О. В. Рогачевский [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 1. – С. 90–96.

15. Гистологические детерминанты попытки вагинальных родов после кесарева сечения / Ю. Д. Вученович, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 5. – С. 128–139.

16. Горчаков, В. Н. Морфологические методы исследования сосудистого русла / В. Н. Горчаков. – Новосибирск : СО РАМН, 1997. – 440 с.

17. ГОСТ 33215 – 2014. Правила оборудования помещений и организации процедур : дата введ. 2016-07-01. – Текст : электронный // Международный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. – URL: http://docs.cntd.ru/document/1200127789 (дата обращения : 25.09.2022).

18. ГОСТ 33216 – 2014. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами: дата введ. 2016-07-01. – Текст : электронный // Международный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. – URL: http://docs.cntd.ru/document/1200127506 (дата обращения : 25.09.2022).

19. Инновационный подход к изучению состояния рубца на матке после операции кесарево сечение на основании сравнительного исследования / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, А. А. Чурганова, А. Г. Асланов // Вестник российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 5. – С.429–435.

20. К вопросу о выполнении органосохраняющих операций при послеродовом эндометрите после операции кесарева сечения / С. В. Баринов, О. В. Лазарева, И. В. Медянникова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 10. – С. 76–84.

21. К вопросу о сохранности экстрацеллюлярных микровезикул мезенхимных стромальных клеток после абдоминального родоразрешения в эксперименте / Г. Т. Сухих, О. Г. Пекарев, И. В. Майбородин [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2020. – № 1. – С. 3–11.

22. Клинические и диагностические критерии развития послеродового эндометрита в зависимости от метода родоразрешения / С. В. Баринов, О. Л. Лазарева, Л. Л. Шкабарня [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 108–116.

23. Козинец, Г. И. Атлас клеток крови и костного мозга / Г. И. Козинец, Т. Г. Сырачев, Г. Д. Ашуров. – Москва : Триада, 1998. – 160 с.

24. Краснопольский, В. И. Альтернативное родоразрешение при наличии относительных показаний к кесареву сечению / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – Т. 49, № 1. – С. 88–94.

25. Краснопольский, В. И. Кесарево сечение. Проблемы абдоминального акушерства : руководство для врачей / В. И. Краснопольский. – Москва : СИМК; 2018. – 224 с.

26. Краснопольский, В. И. Несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения: причины формирования и лечебная тактика. / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, С. Н. Буянова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 12. – С. 28–33.

27. Майбородин И.В., Оноприенко Н.В., Частикин Г.А. Морфологические изменения тканей матки крыс и возможность самопроизвольных родов в результате введения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток на фоне гидрометры. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 159(4): 511-6.

28. Майбородин, И. В. Количество тучных клеток как индикатор ангиогенеза в аутотрансплантированных тканях / И. В. Майбородин, А. В. Домников, К. П. Ковалевский // Морфология. – 2003. – Т. 124, № 6. – С. 66–70.

29. Макрофагальный ответ у крыс на введение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в регион хирургической травмы / И. В. Майбородин, В. В. Морозов, А. А. Аникеев [и др.] // Новости хирургии. – 2017. – № 25 (3). – С. 233–41.

30. Мартынов, С. А. Рубец на матке после кесарева сечения: терминологические аспекты / С. А. Мартынов, Л. В. Адамян // Гинекология. – 2020. – № 22 (5). – С. 70–5.

31. Морфологический анализ результатов введения аутологичных стволовых стромальных клеток костномозгового происхождения в рубец матки крыс / И. В. Майбородин, Н. В. Якимова, В. А. Матвеева [и др.] // Морфология. – 2010. – № 138 (6). – С. 47–55.

32. Мудров, В. А. Особенности родоразрешения беременных с рубцом на матке через естественные родовые пути на современном этапе / В. А. Мудров, М. Н. Мочалова, А. А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 1. – С. 26–37.

33. Некоторые реакции регионарных лимфатических узлов крыс после имплантации в дефект костной ткани мультипотентных стромальных клеток, адсорбированных на полигидроксиалканоате / И. В. Майбородин, В. А. Матвеева, Р. В. Маслов [и др.] // Морфология. – 2016. – № 149 (2). – С. 21–6.

34. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии / В. Н. Серов, И. И. Баранов, О. Г. Пекарев [и др.] – Москва : «ГЭОТАР-Медиа», 2017. – 240 с.

35. Непроникающий разрыв матки по рубцу после кесарева сечения и расползание / аневризма рубца на матке во второй половине беременности и родах / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, И. Ю. Бреслав [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 6. – С. 66–72.

36. Новый метод хирургического лечения несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения с помощью внутриматочного манипулятора с желобом / З. Н. Макиян, Л. В. Адамян, В. В. Карабач, В. Д. Чупрынин // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 2. – С. 104–10.

37. Ножницева, О. Н. Оптимизация диагностики и хирургического лечения локального истончения рубца на матке после операции кесарева сечения : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ножницева Ольга Николаевна ; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

имени академика И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2020. – 142 с. – Библиогр.: с. 136-141. – Текст : непосредственный.

38. Определение фаз эстрального цикла белых крыс по клеточному составу влагалищных мазков / Т. Э. Владимирская, И. А. Швед, С. Г. Криворот [и др.] // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2011. – № 4. – С. 88–91.

39. Оптимизация предгравидарной тактики ведения пациенток с дефектом рубца на матке после кесарева сечения / М. А. Курцер, Н. М. Егикян, Н. А. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 12. – С. 68–75.

40. Оптимизация репаративных процессов миометрия после кесарева сечения (клинико-экспериментальное исследование) / Э. К. Айламазян, В. Ю. Андреева, Т. У. Кузьминых [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 4. – С. 4–12.

41. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2020 году / Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения. – Москва : Минздрав России, 2021.

42. Основы гистологии и гистологической техники / В. Г. Елисеев, М. Я. Субботин, Ю. И. Афанасьев, Е. Ф. Котовский. – Москва : Медицина, 1967. – 268 с.

43. Патогенетические параллели опухолевого роста и патологической инвазии плаценты / А. В. Каюмова, О. А. Мелкозерова, Н. В. Башмакова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 5. – С. 14–22.

44. Первые результаты клинического применения экстрацеллюлярных микровезикул мезенхимальных стромальных клеток после абдоминального родоразрешения / Г. Т. Сухих, О. Г. Пекарев, Е. О. Пекарева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 52–60.

45. Пирс, Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – Москва : Изд-во иностр. лит., 1964. – 488 с.

46. Письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 24 июня 2011 г. № 15-4/10/2-6139 «Кесарево сечение в современном акушерстве». – Москва, 2011. Доступ из информационно-правового портала ГАРАНТ.РУ.

47. Плохинский, Н. Биометрия / Н. Плохинский. – Москва : Изд. Московского ун-та, 1970. – 368 с.

48. Поздняков, И. М. Патоморфология и клиника самопроизвольного родоразрешения у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения : специальность 14.00.15 «Патологическая анатомия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Поздняков Иван Михайлович; Научно-исследовательский институт региональной патологии и патологической морфологии Сибирского отделения РАМН. – Новосибирск, 2006. – 44 с. : ил. – Библиогр.: с. 42–43. – Место защиты : Науч.-исслед. ин-т регион. патологии и патологич. морфологии СО РАМН. – Текст : непосредственный.

49. Пономарева, Ю. Н. Робот-ассистированная коррекция несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения / Ю. Н. Пономарева, Е. А. Логинова, Н. А. Семенцова // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 10. – С. 143–152.

50. Послеоперационный рубец на матке, требующий предоставления медицинской помощи матери во время беременности, родов и в послеродовом периоде : клинические рекомендации. – Москва : РОАГ, 2021. – 40 с.

51. Пролонгирование беременности при расползании рубца на матке после кесарева сечения / Л. В. Савина, А. Г. Ящук, З. Г. Гурова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 3. – С. 148–154.

52. Пролонгированные беременности у женщины с разрывом матки по рубцу / А. А. Шмидт, Н. Б. Тимофеева, Д. В. Соломко [и др.] // StatusPraesens. – 2019. – № 1. – С. 111–3.

53. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – Москва : StatusPraesens, 2017. –872 с.

54. Радзинский, В. Е. Акушерство / В. Е. Радзинский, А. М. Фукс. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1040 с.

55. Разрывы матки в современном акушерстве / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, И. Ю. Бреслав [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 48–55.

56. Расползание рубца на матке после кесарева сечения / М. А. Курцер, И. Ю. Бреслав, О. П. Барыкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 2. – С. 59–64.

57. Регенерация костного дефекта в условиях экспериментального применения экстрацеллюлярных микровезикул мультипотентных стромальных клеток / И. В. Майбородин, А. А. Шевела, С. В. Марчуков [и др.] // Новости хирургии. – 2020. № 28 (4). – С. 366–376. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.4.359.

58. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения : клинические рекомендации. – Москва : РОАГ, 2021. – 66 с.

59. Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды) : клинические рекомендации. – Москва : РОАГ, 2021. – 66 с.

60. Роды у беременных женщин с предыдущими операциями на матке / В. И. Краснопольский, Л. С. Мареева, О. Н. Шалаев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 6. – С. 41–45.

61. Савельева, Г. М. Гистероскопия : атлас и руководство / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, Л. М. Каппушева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 248 с.

62. Савельева, Г. М. Разрыв матки / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, И. Ю. Бреслав. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 208 с.

63. Самопроизвольное родоразрешение пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Реалии и перспективы. / О. Г. Пекарев, И. В. Майбородин, Е. О. Пекарева, И. М. Поздняков // Женское здоровье и репродукция. – 2018. – № 9 (28).

64. Саркисов, Д. С. Микроскопическая техника : руководство для врачей и лаборантов / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. – Москва : Медицина, 1996. – 544 с.

65. Сравнение эффективности ультразвуковых методов диагностики в оценке дефектов рубца на матке после операции кесарева сечения / Т. А. Сидорова, С. А. Мартынов, Л. В. Адамян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 4. – С. 132–140.

66. Стандартизированное исследование послеоперационного рубца на матке / А. И. Гус, Т. А. Ярыгина, А. А. Михеева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 1. – С. 42–47.

67. Стрижаков, А. Н. Беременность после кесарева сечения: течение, осложнения, исходы / А. Н. Стрижаков, Т. Е. Кузьмина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – № 1 (2) – С. 40–6.

68. Факторы риска дефекта рубца на матке после кесарева сечения / А. А. Малышева, В. И. Матухин, Н. Н. Рухляда [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 77–83.

69. Хирургическая тактика операции кесарева сечения. Учебное пособие / Р. Г. Шмаков, О. Р. Баев, О. Г. Пекарев [и др.]. – Москва : Бином, 2019. – 82 с.

70. Хирургическая тактика при врастании плаценты с различной глубиной инвазии / Р. Г. Шмаков, М. М. Пирогова, О. Н. Васильченко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 78–82.

71. Эндометриоз в области несостоятельных рубцов на матке после кесарева сечения (клинический случай) / А. А. Малышева, В. И. Матухин, В. А. Резник [и др.] // Проблемы репродукции. – 2021. – № 27 (2). – С. 51–55.

72. A collagen scaffold loaded with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells facilitates endometrial regeneration and restores fertility / L. Xin, X. Lin, Y. Pan [et al.] // Acta Biomater. – 2019. – Vol. 92. – P. 160–171. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.05.012.

73. A conditioned medium of umbilical cord mesenchymal stem cells overexpressing Wnt7a promotes wound repair and regeneration of hair follicles in mice / L. Dong, H. Hao, J. Liu [et al.] // Stem Cells Int. – 2017. – Vol. 2017. – P. 3738071. DOI: 10.1155/2017/3738071.

74. A scaffold laden with mesenchymal stem cell-derived exosomes for promoting endometrium regeneration and fertility restoration through macrophage immunomodulation / L.Xin, X.Lin, F.Zhou [et al.] // Acta Biomater. – 2020. – Vol. 113. – P. 252–266. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.06.029.

75. Accumulation and autofluorescence of phagocytized rod outer segment material in macrophages and microglial cells / L. Lei, R. Tzekov, S. Tang, S. Kaushal // Mol. Vis. – 2012. – Vol. 18. – P. 103–113.

76. ACOG Practice Bulletin No. 205 : Vaginal birth after cesarean delivery / American College of Obstetricians and Gynecologists // ObstetGynecol. – 2019. – Vol. 133. – P. 110–27. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003078.

77. Adipose-derived stem cells for tissue engineering and regenerative medicine applications / R. Dai, Z. Wang, R. Samanipour [et al.] // Stem Cells Int. – 2016. – Vol. 2. – P. 6737345. DOI: 10.1155/2016/6737345.

78. Adipose-derived stem cells improved mouse ovary function after chemotherapy-induced ovary failure / M. Sun, S. Wang, Y. Li [et al.] // Stem Cell Res. Ther. –2013. – Vol. 4 (4). – P. 80. DOI: 10.1186/scrt231.

79. Adult stem cell therapy for premature ovarian failure: from bench to bedside / M. Y. Wang, Y. X. Wang, J. Li-Ling, H. Q. Xie // Tissue Eng. Part B Rev. – 2022. – Vol. 28 (1). – P. 63–78. DOI: 10.1089/ten.TEB.2020.0205.

80. Allogeneic cell therapy using umbilical cord MSCs on collagen scaffolds for patients with recurrent uterine adhesion: a phase I clinical trial / Y. Cao, H. Sun, H. Zhu [et al.] // Stem Cell Res Ther. – 2018. – Vol. 9 (1). – P. 192. DOI: 10.1186/s13287-018-0904-3.

81. Alminana, C. Extracellular Vesicles in the Oviduct: Progress, Challenges and Implications for the Reproductive Success // C. Alminana, S. Bauersachs // Bioengineering (Basel). – 2019. – Vol. 6 (2). – P. 32. DOI: 10.3390/bioengineering6020032.

82. Ananth, C. V. The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: a metaanalysis / C. V. Ananth, J. C. Smulian, A. M. Vintzileos // Am J Obstet Gynecol. – 1997. – Vol. 177 (5). – P. 1071–8. DOI: 10.1016/s0002-9378(97)70017-6.

83. Augustin, G. Spontaneous Uterine Rupture. In: Acute Abdomen During Pregnancy / G. Augustin – Cham : Springer International Publishing, 2018. – P. 621–62.

84. Autofluorescence contributes to false-positive intracellular Foxp3 staining in macrophages: a lesson learned from flow cytometry / F. Li, M. Yang, L. Wang [et al.] // J. Immunol. Methods. – 2012. – Vol. 386 (1-2). – P. 101–107. DOI: 10.1016/j.jim.2012.08.014.

85. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study / X. Santamaria, S. Cabanillas, I. Cervello [et al.] // Hum. Reprod. – 2016. – Vol. 31 (5). – P. 1087–1096.

86. Avtandilov, G. G. Computerized microtelephotometry in diagnostic histocytopathology / G. G. Avtandilov. – Moscow : Folium Publishing Company, 1998. – p. 144.

87. Axelsson, D. Postpartum infection in relation to maternal characteristics, obstetric interventions and complications / D. Axelsson, J. Brynhildsen, M. J. Blomberg // Perinat. Med. – 2018. – Vol. 46 (3). – P. 271–8. DOI: 10.1515/jpm-2016-0389.

88. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies / J. C. Akers, D. Gonda, R. Kim [et all.] // J. Neurooncol. – 2013. – Vol. 113 (1). – P. 1–11. DOI: 10.1007/s11060-013-1084-8.

89. Birth After Previous Caesarean Birth (Green-top Guideline No. 45) / RCOG, 2015. – URL: https://www.rcog.org.uk/media/kpkjwd5h/gtg_45.pdf (date of the application :25.09.2022). – Text : electronic.

90. Bone marrow mesenchymal stem cell aspirates from alternative sources: is the knee as good as the iliac crest? / J. Narbona-Carceles, J. Vaquero, S. Suárez-Sancho [et al.] // Injury. – 2014. – Vol. 45 (4). – P. 42–47. DOI: 10.1016/S0020-1383(14)70009-9.

91. Bone marrow mesenchymal stem cell condition medium loaded on PCL nanofibrous scaffold promoted nerve regeneration after sciatic nerve transection in male rats / A. Raoofi, Y. Sadeghi, A. Piryaei [et al.] // Neurotox. Res. – 2021. – Vol. 39 (5). – P. 1470–1486. DOI: 10.1007/s12640-021-00391-5.

92. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-144-5p improves rat ovarian function after chemotherapy-induced ovarian failure by targeting PTEN / M. Yang, L. Lin, C. Sha [et al.] // Lab. Invest. – 2020. – Vol. 100 (3). – P. 342–352. DOI: 10.1038/s41374-019-0321-y.

93. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate cardiac hypertrophy and fibrosis in pressure overload induced remodeling / F. Chen, X. Li, J. Zhao [et al.] // In Vitro Cell Dev Biol Anim. – 2020. – Vol. 56 (7). – P. 567–576. DOI: 10.1007/s11626-020-00481-2.

94. Bone mesenchymal stem cells stimulation by magnetic nanoparticles and a static magnetic field: release of exosomal miR-1260a improves osteogenesis and angiogenesis / D. Wu, X. Chang, J. Tian [et al.] // J. Nanobiotechnol. – 2021. – Vol. 19 (1). – P. 209. DOI: 10.1186/s12951-021-00958-6.

95. Bovine uterus-derived exosomes improve developmental competence of somatic cell nuclear transfer embryos / F. Qiao, H. Ge, X. Ma [et al.] // Theriogenology. – 2018. – Vol. 114. – P. 199–205. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2018.03.027.

96. Bridi, A. Extracellular Vesicles Mediated Early Embryo-Maternal Interactions / A. Bridi, F. Perecin, J. C. D. Silveira // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21 (3). – P. 1163. DOI: 10.3390/ijms21031163.

97. Burns, G. W. Extracellular Vesicles Originate from the Conceptus and Uterus During Early Pregnancy in Sheep / G. W. Burns, K. E. Brooks, T. E. Spencer // BiolReprod. – 2016. – Vol. 94 (3). – P. 56. DOI: 10.1095/biolreprod.115.134973.

98. Cell type-specific analysis of transcriptome changes in the porcine endometrium on Day 12 of pregnancy / S. Zeng, J. Bick, S. E. Ulbrich, S. Bauersachs // BMC Genomics. – 2018. – Vol. 19 (1). – P. 459. DOI: 10.1186/s12864-018-4855-y.

99. Cesarean section scar in 3 T magnetic resonance imaging and ultrasound: image characteristics and comparison of the methods / J. Hoffmann, M. Exner, K. Bremicker [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2019. – Vol. 299 (2). – P. 439–449. DOI: 10.1007/s00404-018-4988-x.

100. Characterization and regulation of extracellular vesicles in the lumen of the ovine uterus / E. V. O'Neil, G. W. Burns, C. R. Ferreira, T. E. Spencer // Bio lReprod. – 2020. – Vol. 102 (5). – P. 1020–1032. DOI: 10.1093/biolre/ioaa019.

101. Characterization of exosomal release in bovine endometrial intercaruncular stromal cells / Y. Q. Koh, H. N. Peiris, K. Vaswani [et al.] // Reprod Biol Endocrinol. – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 78. DOI: 10.1186/s12958-016-0207-4.

102. Chen, L. The multi-functional roles of menstrual blood-derived stem cells in regenerative medicine / L. Chen, J. Qu, C. Xiang // Stem Cell Res.Ther. – 2019. – Vol. 10 (1). – P. 1. DOI: 10.1186/s13287-018-1105-9.

103. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles / E. Van der Pol, A. N. Böing, P. Harrison [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2012. – Vol. 64 (3). – P. 676–705. DOI: 10.1124/pr.112.005983.

104. Clinical diagnosis and therapy of uterine scar defects after caesarean section in non-pregnant women / N. Schepker, G. J. Garcia-Rocha, F. von Versen-Höynck [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2015. – Vol. 291 (6). – P. 1417–1423. DOI: 10.1007/s00404-014-3582-0.

105. Clinical management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists/ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) // Practice Bulletin. – 2017. – № 184.

106. Clues to Non-Invasive Implantation Window Monitoring: Isolation and Characterisation of Endometrial Exosomes / A. Luddi, N. Zarovni, E. Maltinti [et al.] // Cells. – 2019. – Vol. 8 (8). – P. 811. DOI: 10.3390/cells8080811.

107. Committee Opinion No. 664: Refusal of Medically Recommended Treatment During Pregnancy / American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 127 (6). – P. 175–82. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001485.

108. Concentrated small extracellular vesicles from menstrual blood-derived stromal cells improve intrauterine adhesion, a pre-clinical study in a rat model / S. Zhang, Q. Chang, P. Li [et al.] // Nanoscale. – 2021. – Vol. 13 (15). – P. 7334–7347. DOI: 10.1039/d0nr08942g.

109. Corrigendum to’ Endometrial membrane organoids from human embryonic stem cell combined with the 3D Matrigel for endometrium regeneration in asherman syndrome / X. Jiang, X. Li, J. Fei [et al.] // Bioactive Mater. – 2021. – Vol. 6 (12). – P. 3935–3946. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.04.035.

110. Does information available at delivery improve the accuracy of predicting vaginal birth after cesarean? Validation of the published models in an independent patient cohort / M. M. Costantine, K. A. Fox, L. D. Pacheco [et al.] // Am J Perinatol. – 2011. – Vol. 28 (4). – P. 293–8. DOI: 10.1055/s-0030-1271214.

111. Effect of MSCs and MSC-Derived Extracellular Vesicles on Human Blood Coagulation / D. N. Silachev, K. V. Goryunov, M. A. Shpilyuk [et al.] // Cells. – 2019. – T. 8, № 3. – P. 258. DOI: 10.3390/cells8030258.

112. Effects of menstrual blood‐derived stem cells on endometrial injury repair / J. Hu, K. Song, J. Zhang [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2019. – Vol. 19 (2). – P. 813–820. DOI: 10.3892/mmr.2018.9744.

113. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population / X. Meng, T. E. Ichim, J. Zhong [et al.] // J. Transl. Med. – 2007. – Vol. 5. – P. 57. DOI: 10.1186/1479-5876-5-57.

114. Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via AKT and ERK pathways / Y. Zhang, X. Lin, Y. Dai [et al.] // Reproduction. – 2016. – Vol. 152 (5). – P. 389–402. DOI: 10.1530/REP-16-0286.

115. Enhanced Cardioprotection by Human Endometrium Mesenchymal Stem Cells Driven by Exosomal MicroRNA-21 / K. Wang, Z. Jiang, K. A. Webster [et al.] // Stem Cells Transl Med. – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 209–222. DOI: 10.5966/sctm.2015-0386.

116. Examining the characteristics and applications of mesenchymal, induced pluripotent, and embryonic stem cells for tissue engineering approaches across the germ layers / C. Priester, A. MacDonald, M. Dhar, A. Bow // Pharmaceuticals (Basel). – 2020. – Vol. 13 (11). – P. 344. DOI: 10.3390/ph13110344.

117. Exosomal miRNA Let-7 from Menstrual Blood-Derived Endometrial Stem Cells Alleviates Pulmonary Fibrosis through Regulating Mitochondrial DNA

Damage / L. Sun, M. Zhu, W. Feng [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2019. – Vol. 16. – P. 4506303. DOI: 10.1155/2019/4506303.

118. Exosomal transfer of bone marrow mesenchymal stem cell-derived miR-340 attenuates endometrial fibrosis / B. Xiao, Y. Zhu, J. Huang [et al.] // Biol Open. – 2019. – Vol. 8 (5). – P. 39958. DOI: 10.1242/bio.039958.

119. Exosome-like vesicles in uterine aspirates: a comparison of ultracentrifugation-based isolation protocols // I. Campoy, L. Lanau, T. Altadill [et al.] // J Transl Med. – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 180. DOI: 10.1186/s12967-016-0935-4.

120. Exosomes Derived from Adipose Mesenchymal Stem Cells Restore Functional Endometrium in a Rat Model of Intrauterine Adhesions / S. Zhao, W. Qi, J. Zheng [et al.] // Reprod Sci. – 2020. – Vol. 27 (6). – P. 1266–1275. DOI: 10.1007/s43032-019-00112-6.

121. Exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells stimulate regenerative wound healing via transforming growth factor-beta receptor inhibition / Y. Zhang, Y. Pan, Y. Liu [et al.] // Stem Cell Res. Ther – 2021. – Vol. 12 (1). – P. 434. DOI: 10.1186/s13287-021-02517-0.

122. Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF-β1/Smad pathway and promote repair of damaged endometrium / Y. Yao, R. Chen, G. Wang [et al.] // Stem Cell Res Ther. – 2019. – Vol. 10 (1). – P. 225. DOI: 10.1186/s13287-019-1332-8.

123. Extracellular vesicle mediated intercellular communication at the porcine maternal-fetal interface: A new paradigm for conceptus-endometrial cross-talk / M. Bidarimath, K. Khalaj, R. T. Kridli [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 40476. DOI: 10.1038/srep40476.

124. Extracellular vesicles from bone marrow-derived mesenchymal stem cells protect against murine hepatic ischemia/reperfusion injury / H. Haga, I. K. Yan, D. A. Borrelli [et al.] // Liver Transpl. – 2017. – Vol. 23 (6). – P. 791–803. DOI: 10.1002/lt.24770.

125. Extracellular Vesicles in Human Oogenesis and Implantation / F. Andronico, R. Battaglia, M. Ragusa [et all.] // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20 (9). – P. 2162. DOI: 10.3390/ijms20092162.

126. Extracellular vesicles in luminal fluid of the ovine uterus / G Burns, K Brooks, M Wildung [et al.] // TE.PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (3). –P. e90913. DOI: 10.1371/journal.pone.0090913.

127. Harris, E. A. Vesicles and the Oviduct Function / E. A. Harris, K. K. Stephens, W. Winuthayanon // Extracellular Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21 (21). – P. 8280. DOI: 10.3390/ijms21218280.

128. Head, J. R. Lymphatic vessels in the uterine endometrium of virgin rats / J. R. Head, L. L. Seeling Jr. // J. Reprod. Immunol. – 1984. – Vol. 6 (3). – P. 157–166. DOI: 10.1016/0165-0378(84)90021-4.

129. Hofmeyr, G. J. Planned caesarean section for term breech delivery / G. J. Hofmeyr, M. Hannah, T. A. Lawrie // Cochrane database Syst Rev. – 2015. – Vol. 7. – P. 166. DOI: 10.1002/14651858.CD000166.pub2.

130. Homer, H. Review: Embryo- and endometrium-derived exosomes and their potential role in assisted reproductive treatments-liquid biopsies for endometrial receptivity // H. Homer, G. E. Rice, C. Salomon // Placenta. – 2017. – Vol. 54. – P. 89–94. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.12.011.

131. Huang, Y. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in therapy against fibrotic diseases / Y. Huang, L. Yang // Stem Cell Res. Ther. – 2021. – Vol. 12 (1). – P. 435.

132. Human CD133(+) bone marrow-derived stem cells promote endometrial proliferation in a murine model of Asherman syndrome / I. Cervello, C. Gil-Sanchis, X. Santamaría [et al.] // Fertil. Steril. – 2015. – Vol. 104 (6). – P. 1552–1560. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.032.

133. Human Endometrial Exosomes Contain Hormone-Specific Cargo Modulating Trophoblast Adhesive Capacity: Insights into Endometrial-Embryo Interactions / D. W. Greening, H. P. Nguyen, K. Elgass [et al.] // BiolReprod. – 2016. – Vol. 94 (2). – P. 38. DOI: 10.1095/biolreprod.115.134890.

134. Human menstrual blood stem cell-derived granulosa cells participate in ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure In Vivo / P. Noory, S. Navid, B. Zanganeh [et al.] // Cell. Reprogram. – 2019. – Vol. 21 (5). – P. 249–259. DOI: 10.1089/cell.2019.0020.

135. Human menstrual blood: a renewable and sustainable source of stem cells for regenerative medicine / H. Lv, Y. Hu, Z. Cui, H. Jia // Stem Cell Res. Ther. – 2018. – Vol. 9 (1). – P. 325. DOI: 10.1186/s13287-018-1067-y.

136. Human menstrual blood-derived stem cells ameliorate liver fibrosis in mice by targeting hepatic stellate cells via paracrine mediators / L. Chen, C. Zhang, L. Chen [et al.] // Stem Cells Transl. Med. – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 272–284. DOI: 10.5966/sctm.2015-0265.

137. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improve the function of liver in rats with acute-on-chronic liver failure via downregulating Notch and Stat1/Stat3 signaling / Y. He, X. Guo, T. Lan [et al.] // Stem Cell Res. Ther. – 2021. – Vol. 12 (1). – P. 396. DOI: 10.1186/s13287-021-02468-6.

138. Hypoxia enhances the protective effects of placenta-derived mesenchymal stem cells against scar formation through hypoxia-inducible factor-1α / L. Du, R. Lv, X. Yang [et al.] //Biotechnol. Lett. – 2016. – Vol. 38. – P. 931–939. DOI: 10.1007/s10529-016-2067-6.

139. Immediate intracoronary delivery of human umbilical cord mesenchymal stem cells reduces myocardial injury by regulating the inflammatory process through cell-Cell contact with t lymphocytes / C. Liu, L. Kang, F. Chen [et al.] // Stem Cells Dev. – 2020. – Vol. 29 (20). – P. 1331–1345. DOI: 10.1089/scd.2019.0264.

140. Improved transplanted stem cell survival in a polymer gel supplemented with Tenascin C accelerates healing and reduces scarring of murine skin wounds / C. C. Yates, A. Nuschke, M. Rodrigues [et al.] // Cell Transplant. – 2017. – Vol. 26 (1). – P. 103–13. DOI: 10.3727/096368916X692249.

141. In situ repair abilities of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and autocrosslinked hyaluronic acid gel complex in rhesus monkeys with intrauterine adhesion / L. Wang, C. Yu, T. Chang [et al.] // Sci. Adv. – 2020. – Vol. 6 (21). – P. 6357. DOI: 10.1126/sciadv.aba6357.

142. In vitro cultured human endometrial cells release extracellular vesicles that can be uptaken by spermatozoa / V. Murdica, E. Giacomini, S. Makieva [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 8856. DOI: 10.1038/s41598-020-65517-9.

143. Incidence and outcomes of uterine rupture among women with prior caesarean section: WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health / K. Motomura, T. Ganchimeg, C. Nagata [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 44093. DOI: 10.1038/srep44093.

144. Incidence of maternal peripartum infection: a systematic review and meta-analysis / S. L. Woodd, A. Montoya, M. Barreix [et al.] // PLoS Med. – 2019. – Vol. 16 (12). – P. 1002984. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002984.

145. Intrauterine transplantation of autologous menstrual blood stem cells increases endometrial thickness and pregnancy potential in patients with refractory intrauterine adhesion / H. Ma, M. Liu, Y. Li [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2020. – Vol. 46 (11). – P. 2347–2355. DOI: 10.1111/jog.14449.

146. iPSC-derived MSC therapy induces immune tolerance and supports long-term graft survival in mouse orthotopic tracheal transplants / M. A. Khan, F. Alanazi, H. A. Ahmed [et al.] // Stem Cell Res. Ther. – 2019. – Vol. 10 (1). – P. 290. DOI: 10.1186/s13287-019-1397-4.

147. Kharazi, U. A review on the stem cell therapy and an introduction to exosomes as a new tool in reproductive medicine / U.Kharazi, R.Badalzadeh // Reprod. Biol. – 2020. – Vol. 20 (4). – P. 447–459. DOI: 10.1016/j.repbio.2020.07.002.

148. Klisch, K. Intraluminal vesicles of binucleatetrophoblast cell granules are a possible source of placental exosomes in ruminants / K. Klisch, E. M. Schraner // Placenta. – 2020. – Vol. 90. – Vol. 58–61. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.12.006.

149. Kurian, N. K. Extracellular vesicle mediated embryo-endometrial cross talk during implantation and in pregnancy / N. K. Kurian, D. Modi // J Assist Reprod Genet. – 2019. – Vol. 36 (2). – P. 189–198. DOI: 10.1007/s10815-018-1343-x.

150. Labor patterns in women attempting vaginal birth after cesarean with normal neonatal outcomes / K. L. Grantz, V. Gonzalez-Quintero, J. Troendle [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 213 (2). – P. 226. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.04.033

151. Lappen, J. R. Outcomes of Term Induction in Trial of Labor After Cesarean Delivery: Analysis of a Modern Obstetric Cohort / J. R. Lappen, D. N. Hackney, J. L. Bailit // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 126 (1). – P. 115–23. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000922.

152. Lelek, J. Perspectives for future use of extracellular vesicles from umbilical cord- and adipose tissue-derived mesenchymal Stem/Stromal cells in regenerative therapies-synthetic review / J. Lelek, E. Zuba-Surma // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21 (3). – P. 799. DOI: 10.3390/ijms21030799.

153. Long-term advantages of ovarian reserve maintenance and follicle development using adipose tissue-derived stem cells in ovarian tissue transplantation / L. Cacciottola, T. Nguyen, M. Chiti [et al.] // Clin. Med. – 2020. – Vol. 9 (9). – P. 9. DOI: 10.3390/jcm9092980.

154. Machtinger, R. Extracellular vesicles: roles in gamete maturation, fertilization and embryo implantation / R. Machtinger, L. C. Laurent, A. A. Baccarelli // Hum Reprod Update. – 2016. – Vol. 22 (2). – P. 182–93. DOI: 10.1093/humupd/dmv055.

155. Marine fish peptides (collagen peptides) compound intake promotes wound healing in rats after cesarean section / X. Peng, J. Xu, Y. Tian [et al.] // Food Nutr. Res. – 2020. – Vol. 31. – P. 64. DOI: 10.29219/fnr.v64.4247.

156. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy / X.Fan, Y.Zhang, X.Li, Q.Fu // Cell. Mol. Life Sci. – 2020. – Vol. 77 (14). – P. 2771–2794. DOI: 10.1007/s00018-020-03454-6.

157. Mesenchymal stem cell microvesicles attenuate acute lung injury in mice partly mediated by Ang-1 mRNA / X. D. Tang, L. Shi, A. Monsel [et al.] // Stem Cells. – 2017. – Vol. 35 (7). – P. 1849–1859. DOI: 10.1002/stem.2619.

158. Mesenchymal stem cell sheet promotes functional recovery and palliates neuropathic pain in a subacute spinal cord injury model / K. Yamazaki, M. Kawabori, T. Seki [et al.] // Stem Cells Int. – 2021. – Vol. (9). – P. 9964877. DOI: 10.1155/2021/9964877.

159. Mesenchymal stem cell therapy using human umbilical cord in a rat model of autoimmune-induced premature ovarian failure / Z. Wang, Q. Wei, H. Wang [et al.] // Stem Cells Int. – 2020. – Vol. 4. – P. 3249495. DOI: 10.1155/2020/3249495.

160. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve diabetes mellitus-induced myocardial injury and fibrosis via inhibition of TGF-β1/Smad2 signaling pathway / Y. Lin, F. Zhang, X. F. Lian [et al.] // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). – 2019. – Vol. 65 (7). – P. 123–126.

161. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote fracture healing in a mouse model / T. Furuta, S. Miyaki, H. Ishitobi [et al.] // Stem Cells Transl. Med. – 2016. – Vol. 5 (12). – P. 1620–30. DOI: 10.5966/sctm.2015-0285.

162. Mesenchymal stem cells attenuate acute liver injury by altering ratio between IL-17 producing and regulatory NKT cells / N. Milosavljevic, M. Gazdic, B. Simovic Markovic [et al.] // Liver Transpl. – 2017. – Vol. 23 (8). – P. 1040–1050. DOI: 10.1002/lt.24784.

163. Mesenchymal stem cells in the treatment of Cesarean section skin scars: study protocol for a randomized, controlled trial / D. Fan, Q. Xia, S. Wu [et al.] // Trials. – 2018. – Vol. 19 – P. 155. DOI: 10.1186/s13063-018-2478-x.

164. Mesenchymal stem cells therapy: A promising method for the treatment of uterine scars and premature ovarian failure / M. Gao, Z. Yu, D. Yao [et al.] // Tissue and Cell. – 2022. – Vol. 74. – P. 101676. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101676.

165. MicroRNA and Embryo Implantation / W. Liu, Z. Niu, Q. Li [et al.] // Am J ReprodImmunol. – 2016. – Vol. 75 (3). – P. 263–71. DOI: 10.1111/aji.12470.

166. MiR-370-3p inhibits the development of human endometriosis by down-regulating EDN1 expression in endometrial stromal cells / S. Zhou, C. Huang, W. Wang, J. Liu // Cell Biol. Int. – 2021. – Vol. 45 (6). – P. 1183–1190. DOI: 10.1002/cbin.11552.

167. miR-644-5p carried by bone mesenchymal stem cell-derived exosomes targets regulation of p53 to inhibit ovarian granulosa cell apoptosis / B. Sun, Y. Ma, F. Wang [et al.] // Stem Cell Res. Ther. – 2019. – Vol. 10 (1). – P. 360. DOI: 10.1186/s13287-019-1442-3.

168. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review / V. Berghella, J. Airoldi, A. M. O'Neill [et al.] // BJOG. – 2009. – Vol. 116 (9). – P. 1151–7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02190.x.

169. Multifunctional role of microRNAs in mesenchymal stem cell-derived exosomes in treatment of diseases / H. Xu, L. Chen, S. Zhou [et al.] // World J. Stem Cells – 2020. – Vol. 12 (11). – P. 1276–1294. DOI: 10.4252/wjsc.v12.i11.1276.

170. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies / P. Zuk, M. Zhu, H. Mizuno [et al.] // Tissue Eng. – 2001. – Vol. 7 (2). – P. 211–228. DOI: 10.1089/107632701300062859.

171. Murine embryos exposed to human endometrial MSCs-derived extracellular vesicles exhibit higher VEGF/PDGF AA release, increased blastomere count and hatching rates / R. Blazquez, F. M. Sánchez-Margallo, V. Álvarez [et al.] // PLoS One. – 2018. –Vol. 13 (4). – P. 0196080. DOI: 10.1371/journal.pone.0196080.

172. Narayanan, R. Hijacking the cellular mail: exosome mediated differentiation of mesenchymal stem cells / R. Narayanan, C. C. Huang, S. Ravindran // Stem Cells Int. – 2016. – Vol. 1. – P. 3808674. DOI: 10.1155/2016/3808674.

173. Niche-related outcomes after caesarean section and quality of life: a focus group study and review of literature / S. I. Stegwee, A. Beij, R. A. de Leeuw [et al.] // Qual Life Res. – 2020. – Vol. 29 (4). – P. 1013–1025. DOI: 10.1007/s11136-019-02376-6.

174. Non Pregnant Human Uterus as Source of Mesenchymal Stem Cells / N. Eiro, M. Fraile, J. Schneider, F. J. Vizoso // Curr Stem Cell Res Ther. – 2018. – Vol. 13 (6). – P. 423–431. DOI: 10.2174/1381612824666180426120459.

175. O'Neil, E. V. Extracellular vesicles: Novel regulators of conceptus-uterine interactions? / E. V. O'Neil, G. W. Burns, T. E. Spencer // Theriogenology. – 2020. – Vol. 150. – P. 106–112. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2020.01.083.

176. Opportunity for elimination of injected multipotent stromal cells via lungs / I. V. Maiborodin, R. V. Maslov, T. V. Mikheeva [et al.] // Cellular Therapy and Transplantation (CTT). – 2020. – Vol. 9 (1). – P. 67–73. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-1-67-73.

177. Outcomes of induction of labour in women with previous caesarean delivery: a retrospective cohort study using a population database / S. J. Stock, E. Ferguson, A. Duffy [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (4). – P. 60404. DOI: 10.1371/journal.pone.0060404.

178. Owen, M. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors / M. Owen, A. Friedenstein // Ciba Foundation Symposium. – 1988. –Vol. 136. –P. 42–60. DOI: 10.1002/9780470513637.ch4.

179. Palatnik, A. Induction of labor versus expectant management for women with a prior cesarean delivery // A. Palatnik, W. A. Grobman // Am J Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 212 (3). – P. 358.

180. Placenta-derived mesenchymal stem cells restore the ovary function in an ovariectomized rat model via an antioxidant effect / J. Seok, H. Park, J. Choi [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2020. – Vol. 9 (7). – P. 591. DOI: 10.3390/antiox9070591

181. Planned elective repeat caesarean section versus planned vaginal birth for women with a previous caesarean birth / J. M. Dodd, C. A. Crowther, E. Huertas [et al.] // Cochrane database Syst Rev. – 2013. – Vol. 12. – P. 4224. DOI: 10.1002/14651858.CD004224.pub2.

182. Planned mode of delivery after previous cesarean section and short-term maternal and perinatal outcomes: A population-based record linkage cohort study in Scotland / K. E. Fitzpatrick, J. J. Kurinczuk, S. Bhattacharya, M. A. Quigley // PLoS Med. – 2019. – Vol. 16 (9). – P. 1002913. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002913.

183. Platelet-rich plasma improves therapeutic effects of menstrual blood-derived stromal cells in rat model of intrauterine adhesion / S. Zhang, P. Li, Z. Yuan, J. Tan // Stem Cell Res. Ther. – 2019. – Vol. 10 (1). – P. 61. DOI: 10.1186/s13287-019-1155-7.

184. Position and integrity of uterine scar are determined by degree of cervical dilatation at time of Cesarean section / R. Kamel, T. Eissa, M. Sharaf [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2021. – Vol. 57 (3). – P. 466–70. DOI: 10.1002/uog.22053.

185. Postpartum endometritis: CNGOF and SPILF pelvic inflammatory diseases guidelines / K. Faure, R. Dessein, S. Vanderstichele, D. Subtil // Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. – 2019. – Vol. 47 (5). – P. 442–50. DOI: 10.1016/j.gofs.2019.03.013.

186. Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia / American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 133 (1). – P. 1–25. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003018.

187. Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. // Anesthesiology. – 2016. – Vol. 124 (2). – P. 270–300. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000935.

188. Preservation of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles after abdominal delivery in the experiment / G. T. Sukhikh, O. G. Pekarev, I. V. Maiborodin Bull. Exp. Biol. Med. – 2020. – Vol. 169 (1). – P. 122–9. DOI: 10.1007/s10517-020-04838-1.

189. Preventive Effects of Intrauterine Injection of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cell-Conditioned Media on Uterine Fibrosis Immediately after Endometrial Curettage in Rabbit / S. Bazoobandi, N. Tanideh, F. Rahmanifar [et al.] // Stem Cells Int. – 2020. – Vol. 7. – P. 8849537. DOI: 10.1155/2020/8849537.

190. Protective effect of Wharton’s jelly-derived mesenchymal stem cells on renal fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction / A. Kheradmand, M. Hashemitabar, P. Kheradmand [et al.] // Eur. Urol. Open Sci. – 2020. – Vol. 20. – P. 48–53. DOI: 10.1016/j.euros.2020.06.004.

191. Protective properties of heme oxygenase-1 expressed in umbilical cord mesenchymal stem cells help restore the ovarian function of premature ovarian failure mice through activating the JNK/Bcl-2 signal pathway-regulated autophagy and upregulating the circulating of $CD8^{+}CD28^{-}$ T cells / N. Yin, C. Wu, J. Qiu [et al.] // Stem Cell Res. Ther. – 2020. – Vol. 11 (1). – P. 49. DOI: 10.1186/s13287-019-1537-x.

192. Racicot, K. The myxovirus-resistance protein, MX1, is a component of exosomes secreted by uterine epithelial cells / K. Racicot, A. Schmitt, T. Ott // Am J ReprodImmunol. – 2012. – Vol. 67 (6). –P. 498–505. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2012.01109.x.

193. Route of Delivery in Women With Stillbirth: Results From the Stillbirth Collaborative Research Network / A. Boyle, J. P. Preslar, C. J. R. Hogue [et al.] // Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 129 (4). – P. 693–8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001935.

194. Ruptured Uterus guideline (GL908). – Maternity & Children's Services Clinical Governance Committee, 2019.

195. Sadallah, S. Ectosomes as modulators of inflammation and immunity / S. Sadallah, C. Eken, J. A. Schifferli // Clin. Exp. Immunol. – 2011. – Vol. 163 (1). – P. 2632. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04271.x.

196. Safety of menstrual blood-derived stromal cell transplantation in treatment of intrauterine adhesion / Q. Chang, S. Zhang, P. Li [et al.] // World J. Stem Cells – 2020. – Vol. 12 (5). – P. 368–380. DOI: 10.4252/wjsc.v12.i5.368.

197. Saribas, G. S. Effects of uterus derived mesenchymal stem cells and their exosomes on asherman's syndrome / G. S. Saribas, C. Ozogul, M. Tiryaki // Acta Histochem. – 2020. – Vol. 122 (1). – P. 151465. DOI: 10.1016/j.acthis.2019.151465.

198. Sato, K. Collagen-derived di-peptide, Prolylhydroxyproline (Pro-Hyp): a new low molecular weight growth-initiating factor for specific fibroblasts associated with wound healing Front / K. Sato, T. Asai, S. Jimi // Cell Dev. Biol. – 2020. – Vol. 8. – P. 548975. DOI: 10.3389/fcell.2020.548975.

199. Scavenger function of resident autofluorescent perivascular macrophages and their contribution to the maintenance of the blood-retinal barrier / L. Mendes-Jorge, D. Ramos, M. Luppo [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009. – Vol. 50 (12). – P. 5997–6005. DOI: 10.1167/iovs.09-3515.

200. Seminal exosomes induce interleukin-6 and interleukin-8 secretion by human endometrial stromal cells / S. Paktinat, S. M. Hashemi, M, G. Novin [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2019. – Vol. 235. – P. 71–76. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.010.

201. Sferruzzi-Perri, A. N. Interleukin-5 transgene expression and eosinophilia are associated with retarded mammary gland development in mice / A. N. Sferruzzi-Perri, S. A. Robertson, L. A. Dent // Biol. Reprod. – 2003. – Vol. 69 (1). – P. 224–233. DOI: 10.1095/biolreprod.102.010611

202. Sheller-Miller, S. Cyclic-recombinase-reporter mouse model to determine exosome communication and function during pregnancy / S. Sheller-Miller, K. Choi, C. Choi // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 221 (5). – P. 502. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.010.

203. Single-versus double-layer closure of the caesarean (uterine) scar in the prevention of gynaecological symptoms in relation to niche development – the 2 Close study: a multicentrerandomised controlled trial / S. I. Stegwee, I. P. M. Jordans, L. F. van der Voet [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2019. – Vol. 19 (1). – P.85. DOI: 10.1186/s12884-019-2221-y.

204. Sonographic examination of uterine niche in non-pregnant women: a modified Delphi procedure / I. P. M. Jordans, R. A. de Leeuw, S. I. Stegwee [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 53 (1). – P. 107–115. DOI: 10.1002/uog.19049.

205. Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous Cesarean section: a meta-analysis / N. Kok, I. C. Wiersma, B. C. Opmeer [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 42 (2). – P. 132–9. DOI: 10.1002/uog.12479

206. Sperm interactions with the female reproductive tract: A key for successful fertilization in mammals / M. Saint-Dizier, C. Mahé, K. Reynaud [et al.] // Mol Cell Endocrinol. – 2020. – Vol. 516. – P. 110956. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110956.

207. Stem cell transplantation improves ovarian function through paracrine mechanisms / W. Jiao, X. Mi, Y. Qin, S. Zhao // Curr. Gene Ther. – 2020. – Vol. 20 (5). – P. 347–355. DOI: 10.2174/1566523220666200928142333.

208. Surgical site infections after cesarean sections at the University Clinical Center of Kosovo: rates, microbiological profile and risk factors / V. A. Zejnullahu, R. Isjanovska, Z. Sejfija, V. A. Zejnullahu // BMC Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 752. DOI: 10.1186/s12879-019-4383-7.

209. Symptomatic uterine rupture: a fifteen year review / E. Savukyne, R. Bykovaite-Stankeviciene, E. Machtejeviene [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2020. – Vol. 56 (11). – P. 574. DOI: 10.3390/medicina56110574.

210. Systemic administration of bone marrow-derived cells leads to better uterine engraftment than use of uterine-derived cells or local injection / Y. Liu, R. Tal, N. Pluchino [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 67–76. DOI: 10.1111/jcmm.13294.

211. Takeda, Y. S. Neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells using exosomes derived from differentiating neuronal cells / Y. S. Takeda, Q. Xu // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (8). – P. 0135111. DOI: 10.1371/journal.pone.0135111

212. Tan, Q. miR-29a in exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells inhibit fibrosis during endometrial repair of intrauterine adhesion / Q. Tan, D. Xia, X. Ying // Int. J. Stem Cells. – 2020. – Vol. 13 (3). – P. 414–423. DOI: 10.15283/ijsc20049.

213. Technical advance: autofluorescence as a tool for myeloid cell analysis / A. J. Mitchell, L. C. Pradel, L. Chasson [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2010. – Vol. 88 (3). – P. 597–603. DOI: 10.1189/jlb.0310184.

214. The correlation between histopathological and ultrasound findings regarding Cesarean section scars: a three-year survey study / O.Balalau, N.Bacalbasa, C.Balalau [et al.] // J. Mind Med. Sci. – 2019. – Vol. 6 (1). – P. 143–9. DOI: 10.22543/7674.61.P143149.

215. The crosstalk of adipose-derived stem cells (ADSC), oxidative stress, and inflammation in protective and adaptive responses / L. Rochette, L. Mazini, G. Malka [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21 (23). – P. 9262. DOI: 10.3390/ijms21239262.

216. The drusenlike phenotype in aging Ccl2knockout mice is caused by an accelerated accumulation of swollen autofluorescentsubretinal macrophages / U. F. Luhmann, S. Robbie, P. M. Munro [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009. – Vol. 50 (12). – P. 5934–5943. DOI: 10.1167/iovs.09-3462.

217. The effects of human menstrual blood stem cells-derived granulosa cells on ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure /

M. D. Manshadi, S. Navid, Y. Hoshino [et al.] // Microsc. Res. Tech. – 2019. – Vol. 82 (6). – P. 635–642. DOI: 10.1002/jemt.23120.

218. The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice / X. Lu, J. Cui, L. Cui [et al.] // Stem Cell Res. Ther. – 2019. – Vol. 10 (1). – P. 214. DOI: 10.1186/s13287-019-1313-y.

219. The effects of inhibin B in the chemotherapy drug-induced premature ovarian insufficiency mice and hPMSCs treatment / Q. Luo, R. Liu, L. Wang [et al.] // Reprod. Sci. (Thousand Oaks, Calif.). – 2020. – Vol. 27 (5). – P. 1148–1155. DOI: 10.1007/s43032-019-00128-y.

220. The immunomodulatory activity of extracellular vesicles derived from endometrial mesenchymal stem cells on CD4+ T cells is partially mediated by TGFbeta / V. Alvarez, F. M. Sánchez-Margallo, B. Macías-García [et all.] // J Tissue EngRegen Med. – 2018. – Vol. 12 (10). – P. 2088–2098. DOI: 10.1002/term.2743.

221. The impact of a single- or double-layer closure on uterine rupture / E. A. Joura, A. Nather, M. Hohlagschwandtner, P. Husslein // Am J Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 189 (3). – P. 895. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00637-9.

222. The matrikinetenascin-C protects multipotential stromal cells/mesenchymal stem cells from death cytokines such as FasL / M. Rodrigues, C. C. Yates, A. Nuschke [et al.] // Tissue Eng. Part A. – 2013. – Vol. 19 (17-18). – P. 1972–83. DOI: 10.1089/ten.TEA.2012.0568.

223. The Microenvironment of Human Implantation: Determinant of Reproductive Success / L. A. Salamonsen, J. Evans, H. P. Nguyen, T. A. Edgell // Am J ReprodImmunol. – 2016. – Vol. 75 (3). –P. 218–25. DOI: 10.1111/aji.12450.

224. The potential of extra-cellular microvesicles of mesenchymal stromal cells in obstetrics / O. G. Pekarev, E. O. Pekareva, I. V. Mayborodin [et al.] // Fetal Neonatal Med. – 2021. – Vol. 4. – P. 1–3. DOI: 10.1080/14767058. 2021.1951213.

225. The role of maternal body mass index in outcomes of vaginal births after cesarean / E.Bujold, A.Hammoud, C.Schild Am J Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 193 (4). – P. 1517–21.

226. Transplantation of adipose-derived stem cells combined with collagen scaffolds restores ovarian function in a rat model of premature ovarian insufficiency / J. Su, L. Ding, J. Cheng [et al.] // Hum. Reprod. – 2016. – Vol. 31 (5). – P. 1075–1086. DOI: 10.1093/humrep/dew041.

227. Transplantation of human amniotic epithelial cells promotes morphological and functional regeneration in a rat uterine scar model / Y. Fan, J. Sun, Q. Zhang, D. Lai // Stem Cell Res Ther. – 2021. – Vol. 12. – P. 207. DOI: 10.1186/s13287-021-02260-6.

228. Transplantation of menstrual blood-derived mesenchymal stem cells (MbMSCs) promotes the regeneration of mechanical injuried endometrium / L. Chen, L. Guo, F. Chen [et al.] // Am J Transl. Res. – 2020. – Vol. 12 (9). – P. 4941–4954.

229. Trial of labor or repeat cesarean delivery in women with morbid obesity and previous cesarean delivery / J. U. Hibbard, S. Gilbert, M. B. Landon [et al.] // Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 108 (1). – P. 125–33. DOI: 10.1097/01.AOG.0000223871.69852.31.

230. Umbilical cord blood mesenchymal stem cells as an infertility treatment for chemotherapy induced premature ovarian insufficiency / S. Mohamed, S. Shalaby, S. Brakta [et al.] // Biomedicines. – 2019. – Vol. 7 (1). – P. 7. DOI: 10.3390/biomedicines7010007.

231. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation prevents chemotherapy-induced ovarian failure via the NGF/TrkA pathway in rats / Q. Zheng, X. Fu, J. Jiang [et al.] // Biomed Res. Int. – 2019. – Vol. 23. – P. 6539294. DOI: 10.1155/2019/6539294.

232. Unresponsive thin endometrium caused by Asherman syndrome treated with umbilical cord mesenchymal stem cells on collagen scaffolds: a pilot study / L. Zhang, X. Shi, F. Lin [et al.] // Stem Cell Res. Ther. – 2021. – Vol. 12 (1). – P. 420. DOI: 10.1186/s13287-021-02499-z.

233. Uterine cesarean scar tissue – an immunohistochemical study / M. Ziętek, M. Świątkowska-Freund, Z. Celewicz, M. Szczuko // J. Reprod. Med. Gynecol. Obstet. – 2021. – Vol. 6. – P. 081. DOI: 10.24966/RMGO-2574/100081.

234. Uterine rupture in patients with a prior cesarean delivery: the impact of cervical ripening / M. K. Hoffman, A. Sciscione, M. Srinivasana [et al.] // Am J Perinatol. – 2004. – Vol. 21 (4). – P. 217–22. DOI: 10.1055/s-2004-828608.

235. Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion after cesarean delivery: a systematic review // V. Goyal // Obstet Gynecol. – 2009. – Vol. 113 (5). – P. 1117–23. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31819dbfe2.

236. Uterine scarring leads to adverse pregnant consequences by impairing the endometrium response to steroids / Z. Li, X. Bian, Y. Ma [et al.] // Endocrinology – 2020. – Vol. 161 (11). – P. 174. DOI: 10.1210/endocr/bqaa174.

237. Uterine wound healing: a complex process mediated by proteins and peptides / D. Lofrumento, M. Di Nardo, M. De Falco, A. Di Lieto // Curr. Protein Pept. Sci. – 2017. – Vol. 18 (2). – P. 125–128. DOI: 10.2174/1389203717666160322145939.

238. Vaginal birth after cesarean: new insights / J.-M. Guise, K. Eden, C. Emeis [et al.] // Evid Rep Technol Assess (Full Rep). – 2010. – Vol. 191. – P. 1–397.

239. Vimentin-Rab7a pathway mediates the migration of MSCs and lead to therapeutic effects on ARDS / K. Wang, B. Du, Y. Zhang [et al.] // Stem Cells Int. – 2021. – Vol. 29. – P. 9992381. DOI: 10.1155/2021/9992381.

240. Vitamin C plus hydrogel facilitates bone marrow stromal cell-mediated endometrium regeneration in rats / H. Yang, S. Wu, R. Feng [et al.] // Stem Cell Res. Ther. – 2017. – Vol. 8 (1). – P. 267. DOI: 10.1186/s13287-017-0718-8.

241. Weibel, E. Stereological methods / E. Weibel. – London : Academic Press, 1979. – 415 p.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 2.1. – Дизайн исследования. . . . . С. 47
2. Рисунок 2.2. – Кожный разрез. . . . . С. 52
3. Рисунок 2.3. – Вскрытие брюшины. . . . . С. 52
4. Рисунок 2.4 – Визуализация матки. . . . . С. 52
5. Рисунок 2.5 – Фиксация матки. . . . . С. 52
6. Рисунок 2.6 – Введение экзосом. . . . . С. 53
7. Рисунок 2.7 – Восстановление брюшины. . . . . С. 53
8. Рисунок 2.8 – Зашивание апоневроза. . . . . С. 53
9. Рисунок 2.9 – Зашивание кожи. . . . . С. 53
10. Рисунок 2.10 – Отсутствие спаечного процесса и признаков инфекционно-воспалительного процесса в брюшной полости у животного с рубцом на матке через 7 недель после самопроизвольных родов. . . С. 54
11. Рисунок 2.11 – Крыса с рубцом на матке через 6 недель после самопроизвольных родов. Состоятельный рубец в области правого маточного рога. . . . . С. 54
12. Рисунок 2.12 – Зашивание разрезов на маточных рогах после абдоминального родоразрешения и извлечения плодов с последами С. 55
13. Рисунок 2.13 – Интраоперационное введение экзосом мезенхимальных стромальных клеток в каждый зашитый разрез маточного рога. С. 56
14. Рисунок 3.1 – Многоплодная беременность в обоих маточных рогах. С. 65
15. Рисунок 3.2 – Визуализация одного из плодовместилищ при многоплодной беременности. . . . . С. 66
16. Рисунок 3.3 – Удаление плода в целом плодном пузыре. . . . . С. 66
17. Рисунок 3.4 – Последовательное извлечение плода и плацентарной ткани. . . . . С. 67
18. Рисунок 3.5 – Вид ушитого и не ушитого маточного рога после кесарева сечения. . . . . С. 67
19. Рисунок 3.6 – Введение экзосом в область каждого шва. . . . . С. 68

20. Рисунок 3.7 – Введение экзосом в область интактного рога. . . . . С. 68

21. Рисунок 3.8 – Ткани маточных рогов крыс на 2-е сутки после инъекции ЭМСК при совмещении изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с фильтрами Alexa 488 и Rhod: а – преимущественное свечение с фильтром Rhod единичных очень мелких объектов (стрелки); б – в крупной клетке цитоплазма флюоресцирует с сильным красным оттенком (стрелка); в – преобладание свечения с фильтром Rhod включений в клеточной цитоплазме; г – ярко флюоресцирующие с фильтром Rhod мелкие пылевидные объекты (стрелки); д – разного размера объекты светятся с красным оттенком; е – в отдельных крупных клеточных элементах цитоплазма более ярко флюоресцирует с фильтром Rhod (стрелки); ж – объекты интенсивно светятся с фильтром Rhod (стрелки); з – отдельные объекты светятся с красным оттенком, е – расположенные поодиночке объекты флюоресцируют с фильтром Rhod . . . . . С. 71

22. Рисунок 3.9 а, б, в – Ткани различных отделов маточных рогов крыс на 8-е сутки после инъекции ЭМСК при совмещении изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с фильтрами Alexa 488 и Rhod: а – преобладание равномерного свечения с фильтром Rhod крупных овальных объектов; б, в – в больших клетках включения в цитоплазме флюоресцируют с сильным красным оттенком. . . . . С. 72

23. Рисунок 3.9 г, д, е – Ткани различных отделов маточных рогов крыс на 8-е сутки после инъекции ЭМСК при совмещении изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с фильтрами Alexa 488 и Rhod: г, д, е – мелкие единичные объекты ярко светятся (стрелки) с фильтром Rhod. . . . . С. 73

24. Рисунок 3.9 ж, з, и – Ткани различных отделов маточных рогов крыс на 8-е сутки после инъекции ЭМСК при совмещении изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с фильтрами

Alexa 488 и Rhod: ж, з, и – небольшие овальные цитоплазменные включения интенсивно флюоресцируют с фильтром Rhod. . . . . С. 73

25. Рисунок 3.10 – Маточные рога крыс после абдоминального родоразрешения и инъекции экстрацеллюлярных микровезикул на вторые сутки после операции, при совмещении изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с фильтрами Alexa 488 и Rhod: а – множество мелких объектов с преимущественным свечением с фильтром Rhod; б – одиночные объекты с преобладанием флюоресценции с фильтром Rhod; в – в крупных клетках включения в цитоплазме светятся с сильным красным оттенком. . . . . С. 74

26. Рисунок 3.11 – Маточные рога крыс после абдоминального родоразрешения и инъекции экстрацеллюлярных микровезикул на 8-е сутки после операции при совмещение изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с фильтрами Alexa 488 и Rhod: а – единичные очень мелкие объекты ярко флюоресцируют в миометрии (стрелки) с фильтром Rhod; б – объект в просвете сосуда светится красным цветом (стрелка); в – рядом с филаментами шовного материала ярко флюоресцирующий с фильтром Rhod объект (стрелка). . . . . С. 75

27. Рисунок 4.1 – Пациентка З., 1988 года рождения, история родов № 2346. Истмическое кесарево сечение 19.04.2016 без экзосомной поддержки. Через 6 месяцев после абдоминального родоразрешения сформировался неполноценный рубец на матке. . . . . С. 82

28. Рисунок 4.2 – Пациентка А., 1987 года рождения, история родов ГБУЗ НСО НГКПЦ № 1877. Истмическое кесарево сечение 02.04.2018 без экзосомной поддержки. Через 6 месяцев после абдоминального родоразрешения сформировался неполноценный рубец на матке. . . . . С. 83

29. Рисунок 4.3 – Пациентка Ф., 1991 года рождения, история родов ГБУЗ НСО НГКПЦ № 4632. Истмическое кесарево сечение

11.11.2021 без экзосомной поддержки. Через 6 месяцев после абдоминального родоразрешения сформировался неполноценный рубец на матке. . . . . С. 84

30. Рисунок 4.4 – Пациентка К., 1995 года рождения, история родов ГБУЗ НСО «Новосибирский городской клинический перинатальный центр» № 5894, которой 14 ноября 2019 года впервые в мировой акушерской практики интраоперационно введено 500 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток. . . . . С. 86

31. Рисунок 4.5 – Интраоперационная кровопотеря (в мл). Достоверность различий между 1-й и 2-й группами (P_{1-2} = 0,77). . . . . С. 89

32. Рисунок 4.6 – Продолжительность безводного промежутка (в часах). . . . . С. 89

33. Рисунок 4.7 – Продолжительность послеоперационного койко-дня. . С. 90

34. Рисунок 4.8 – Показатели СРБ в сыворотке крови (мг/л) при выписке. . . . . С. 91

35. Рисунок 4.9 – Число лейкоцитов в периферической крови (10^9 /л) при выписке. . . . . С. 91

36. Рисунок 4.10 – Расширение полости матки (в мм) при выписке. . . . . С. 92

37. Рисунок 4.11 – Магнитно-резонансная томография: толщина миометрия в области рубца (в мм) через 6 месяцев после кесарева сечения (в мм). . . . . С. 93

38. Рисунок 4.12 – Ультразвуковое исследование: толщина миометрия в области рубца (в мм) через 6 месяцев после кесарева сечения (в мм). С. 94

39. Рисунок 4.13 – Пациентка С., 1994 года рождения, история родов ГБУЗ НСО НГКПЦ № 1610. Кесарево сечение в нижнем сегменте поперечным разрезом 30.03.2021 с интраоперационным введением 500 мкл экзосом мезенхимальных стромальных клеток. Через 6 месяцев после абдоминального родоразрешения сформировался полноценный рубец на матке. . . . . С. 95

40. Рисунок 4.14 – Пациентка П., 1989 года рождения, история родов

ГБУЗ НСО НГКПЦ № 1200, поступила 26.01.2021. Кесарево сечение в нижнем сегменте поперечным разрезом 26.01.2021 без экзосомной поддержки. Через 6 месяцев после абдоминального родоразрешения сформировался неполноценный рубец на матке. . . . . С. 95

41. Рисунок 5.1 – Ультразвуковое исследование: толщина интактного миометрия и рубца на матке после кесарева сечения на протяжении I периода родов (в мм). . . . . С. 101

42. Рисунок 5.2 – Продолжительность второго периода родов (в минутах). . . . . С. 104

43. Рисунок 5.3 – Частота самопроизвольного родоразрешения у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения (в %). . . . . С. 106

44. Рисунок 5.4 – Рубец у пациенток с экзосомной поддержкой. Умеренные кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75. . . . . С. 109

45. Рисунок 5.5 – Рубец у пациенток с экзосомной поддержкой. Соединительнотканные фрагменты по ходу расширенных сосудов. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение × 75. . . . . С. 109

46. Рисунок 5.6 – Рубец у пациенток с экзосомной поддержкой. Прослойки соединительной ткани в миометрии. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение × 75. . . . . С. 110

47. Рисунок 5.7 – Рубец у пациенток с экзосомной поддержкой. Соединительная ткань по ходу сосудов. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение × 75. . . . . С. 110

48. Рисунок 5.8 – Миометрий после кесарева сечения у пациенток с экзосомной поддержкой. Лейкоцитарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75. . . . . С. 112

49. Рисунок 5.9 – Миометрий после кесарева сечения (увеличенный фрагмент рисунка 5.8). Лейкоцитарный инфильтрат с преобладанием лимфоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 600. . . . . С. 112

50. Рисунок 5.10 – Рубец после кесарева сечения с экзосомной поддержкой. Склероз стенок кровеносного сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75. . . . . С. 113
51. Рисунок 5.11 – Рубец после кесарева сечения без экзосомной поддержки. Склероз стенок сосуда. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75. . . . . С. 113
52. Рисунок 5.12 – Рубец после кесарева сечения без экзосомной поддержки. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение × 75. . . . . С. 114
53. Рисунок 5.13 – Тканевые лейкоциты в рубце после кесарева сечения у пациенток с экзосомной поддержкой. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75. . . . . С. 114
54. Рисунок 5.14 – Тканевые лейкоциты в рубце после кесарева сечения у пациенток без экзосомной поддержки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75. . . . . С. 115
55. Рисунок 5.15 – Граница рубца после кесарева сечения и миометрия без экзосомной поддержки. Склероз сосудов. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение × 75. . . . . С. 116
56. Рисунок 5.16 – Граница рубца после кесарева сечения и миометрия после экзосомной поддержки. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение × 75. . . . . С. 117
57. Рисунок 5.17 – Граница рубца матки и миометрия с экзосомной поддержкой. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75. . . . С. 118
58. Рисунок 5.18 – Граница рубца матки и миометрия без экзосомной поддержки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 75. . С. 118
59. Рисунок 5.19 – Граница рубца и миометрия после введения экзосом мезенхимальных стромальных клеток. . . . . С. 120
60. Рисунок 5.20 – Граница рубца и миометрия без экзосом мезенхимальных стромальных клеток. . . . . С. 120
61. Рисунок 5.21 – Граница рубца и миометрия без экзосом мезенхимальных стромальных клеток. Лейкоцитарные инфильтраты. . . . . С. 121

62. Таблица 2.1 – Возрастная характеристика беременных и рожениц (лет). . . . . С. 59
63. Таблица 2.2 – Клинико-демографические характеристики беременных рожениц. . . . . С. 59
64. Таблица 2.3 – Наступление *menarche* в группах сравнения (лет). . . . С. 61
65. Таблица 3.1 – Особенности родоразрешения у лабораторных крыс. . С. 69
66. Таблица 4.1 – Структура показаний для абдоминального родоразрешения. . . . . С. 79
67. Таблица 4.2 – Весо-ростовые показатели и оценка по Апгар новорожденных. . . . . С. 80
68. Таблица 4.3 – Показатели родоразрешения у беременных и рожениц. . . . . С. 81
69. Таблица 4.4 – Магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование значения толщины рубца миометрия после предшествующего кесарева сечения. . . . . С. 82
70. Таблица 4.5 – Структура показаний для кесарева сечения в группах проспективного исследования. . . . . С. 85
71. Таблица 4.6 – Весо-ростовые показатели и оценка по Апгар новорожденных в группах проспективного исследования. . . . . С. 87
72. Таблица 4.7 – Показатели родоразрешения у беременных и рожениц в группах проспективного исследования. . . . . С. 88
73. Таблица 4.8 – Магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование значения толщины рубца миометрия после кесарева сечения в группах проспективного исследования. . . . . С. 92
74. Таблица 5.1 – Возрастная характеристика (в годах) и срок беременности (в неделях) беременных и рожениц с рубцом на матке. . . . . С. 97
75. Таблица 5.2 – Осложнения беременности у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. . . . . С. 98
76. Таблица 5.3 – Ультразвуковое исследование толщины нижнего сегмента матки (мм). . . . . С. 100

77. Таблица 5.4 – Продолжительность родов и безводного промежутка. С. 102
78. Таблица 5.5 – Структура показаний для повторного кесарева сечения. . . . . С. 105
79. Таблица 5.6 – Результаты изучения гемомикроциркуляции и лимфотока в рубце после абдоминального родоразрешения (M ± m). . . . . С. 108
80. Таблица 5.7 – Цитоморфологический анализ тканевых лейкоцитов в рубце миометрия после абдоминального родоразрешения (M ± m). . С. 111
81. Таблица 5.8 – Результаты изучения гемомикроциркуляции и лимфотока на границе рубца после кесарева сечения и миометрия (M ± m). С. 117
82. Таблица 5.9 – Цитоморфологический анализ тканевых лейкоцитов на границе рубца и миометрия после абдоминального родоразрешения (M ± m). . . . . С. 119