

ЛЕЧЕНИЕ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ ПРИ НАПРЯЖЕНИИ У ЖЕНЩИН СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ

Нечипоренко А. Н.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

В западных странах примерно 15% всех женщин страдают недержанием мочи при напряжении. Заболеваемость значительно выше среди пожилых – более 25% пожилых женщин страдают этим заболеванием. Если такие методы лечения, как физические упражнения, лекарственные препараты или электростимуляция сфинктера, не восстанавливают удержание мочи, может быть применена клеточная терапия для улучшения функции сфинктера уретры.

Развитие недержания мочи при напряжении у женщин связывают с нарушением структуры сфинктера уретры, обеспечивающего герметичность мочевого пузыря. Нарушение структуры сфинктера проявляется потерей мышечных клеток и замещением их соединительной тканью.

В предлагаемом читателям обзоре кратко суммированы современные знания о стволовых клетках, применяемых для терапии недержания мочи: мезенхимальных стромальных клетках, стволовых клетках, полученных из мочи и мышечных сателлитных клетках; о совершенствовании методов хирургической навигации; инъекций клеток в мышцу сфинктера и перспективы, полученные из недавних доклинических исследований.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки; недержание мочи при напряжении; применение стволовых клеток; методы инъекции клеток.

Для цитирования: Нечипоренко, А. Н. Лечение недержания мочи при напряжении у женщин стволовыми клетками / А. Н. Нечипоренко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 4. С. 358-364. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-4-358-364>.

Введение

Недержание мочи при напряжении (НМпН) у женщин – не только серьезная проблема для пациентки, но и большая социальная, медицинская и экономическая нагрузка на общество [1]. Развитие НМпН связано с разными факторами [2, 3]: структурными изменениями в составе мышц, потерей мышечных клеток, дисплазией соединительной ткани, изменениями в сосудистой сети и нервах, механической нагрузке.

В настоящее время консервативное лечение НМпН, направленное на улучшение функции сфинктера уретры, включает тренировку мышц тазового дна (упражнения Кегеля), электростимуляцию и фармакотерапию.

Радикальным методом лечения НМпН у женщин, дающим хорошие отдаленные результаты, продолжает оставаться хирургическое вмешательство, включающее механическую поддержку мочеиспускательного канала в виде слингов.

Основным недостатком хирургического лечения НМпН у женщин методом имплантации подуретрального слинга является возможность развития интра- и послеоперационных осложнений и рецидива НМпН [4].

Использование инъекций объемобразующих веществ в область сфинктера уретры не оправдало клинических ожиданий, хотя у ряда пациентов был отмечен положительный эффект в виде восстановления удержания мочи [5, 6].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что хотя у ряда пациенток при использовании упомянутых методов лечения и отмечаются положительные результаты, но они не устраняют причину заболевания: нарушение структуры сфинктерного комплекса.

Доклинические исследования использования стволовых клеток для лечения НМпН дали мно-

гообещающие результаты [7, 8, 9, 10]. Эксперименты показали, что применение препаратов на основе стволовых клеток может повысить функцию сфинктера уретры.

Несмотря на то, что в настоящее время клеточная терапия в лечении НМпН все же находится на экспериментальной стадии [11, 12], несколько центров сообщили о результатах клинического использования этого метода лечения НМпН у женщин [13, 14, 15, 16, 17]. Причем использовались разные типы клеток, включая мышечные стволовые клетки [13, 17], мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [16, 18] или миообласты и фибробласты [15].

В целом, с учетом полученных положительных результатов доклинических исследований с использованием жировых МСК (ЖМСК) [10] и результатов клинических исследований начато клиническое исследование II фазы [18].

Для оценки возможностей клеточной терапии для лечения НМпН важно определить оптимальный тип клеток, необходимых для регенерации сфинктера уретры, разработать хирургическую технику введения клеток, оценить отдаленные результаты.

Мезенхимальные стволовые клетки

Мезенхимальные стволовые клетки, также называемые мультипотентными стромальными клетками, впервые описаны Фриденштейном и его коллегами около 40 лет назад как фибробласты-предшественники, выделенные из костного мозга мыши [19]. Позднее МСК из костного мозга (КМСК) были описаны как остеогенные предшественники [20, 21, 22, 23] и в 1999 г. сообщалось о способности к дифференцировке МСК по нескольким линиям [24]. МСК были также обнаружены в жировой ткани [25] и других источниках [26, 27]. МСК модулируют иммунные ответы

[28, 29] и могут служить источниками факторов роста при заживлении ран [30, 31] и регенерации тканей [31, 32]. Регенеративный потенциал МСК исследовали в разных тканях, в том числе в кости [33], хряще [34], сердечной ткани [35], МСК даже способствовали росту нейронов [36].

Сообщалось об исследованиях использования ЖМСК [10] или КМСК [37, 38, 39] для лечения недержания мочи в доклинических исследованиях *in vivo* [10, 37, 38]. Оценка результатов лечения в этих исследованиях проводилась в сроки от одной недели [38] до 13 недель [39]. Использовались разные типы клеток и при разных видах недержания мочи [8]. Поэтому сравнение результатов этих исследований должно проводиться с осторожностью.

Тем не менее, в целом применение МСК на животных моделях с экспериментально вызванным недержанием мочи оказалось положительным.

Что касается используемых типов клеток, применение ЖМСК или КМСК может дать несколько преимуществ по сравнению с терапией с использованием мышечных клеток-предшественников, включая сателлитные клетки или миобласты. ЖМСК или КМСК могут быть получены без серьезных осложнений и в достаточном количестве у пациентов, страдающих НМпН. ЖМСК или КМСК могут применяться в качестве недифференцированных клеток-предшественников или после миогенной дифференцировки *in vitro*. Тем не менее, эффективность миогенной дифференцировки в клетки гладких или поперечнополосатых мышц еще не является доказанной.

Другое преимущество заключается в том, что из 6 г подкожной жировой клетчатки человека может быть получено за одну неделю культивирования *in vitro* приблизительно 105-106 ЖМСК. А из аспирата костного мозга (в среднем 18±3 мл) приблизительно 107 готовых к пролиферации и дифференцировке МСК менее чем за две недели культивирования *in vitro* [42].

Стволовые клетки, полученные из мочи

В последнее время описан необычный источник клеток-предшественников [40, 41, 43, 44]. Сбор образцов мочи в течение трех дней от взрослых позволил исследователям изучить стволовые клетки мочи (ММСК), их хранение, культивирование *in vitro*, характеристику и дифференциацию, способность генерировать зрелые клетки с уротелий-подобным и гладко-мышечным-подобным фенотипами [40]. *Ex vivo*, ММСК человека экспрессируют панель маркеров клеточной поверхности, таких как CD44, CD73, CD90 и CD105, но отсутствуют CD31, CD34 и CD45, что свидетельствует о том, что эти клетки имеют мезенхимальное происхождение и тесно связаны с МСК, включая ЖМСК.

ММСК, инкубированные в средах для дифференцировки, обогащенных фактором роста-β, и, полученным из тромбоцитов, фактором роста-BB дифференцировались в клетки гладких миоцитов экспрессией десмина, кальпонины, смутелина, миозина и α-актина гладких мышц [40]. В дополнение к образованию клеток, подобных гладким

мышцам ММСК [40] были также протестированы на их способность к регенерации *in vivo* и образованию эндотелиальных клеток (экспрессией CD31 и фактора Виллебранда) и дифференцировки в поперечнополосатые мышечные клетки (обнаружением десмина, MyoD и Myf-5) [41].

Кроме того, инкубация ММСК с эпидермальным фактором роста индуцировала клетки уротелия, которые экспрессировали уротелиальные маркеры уроплазин, цитокератины-7, -13 и -20 и эпителиальные антигены цингулин и Е-кадгерин [40]. Поскольку ММСК были клонированы до индукции дифференцировки, ММСК могут дифференцироваться по двум разным клеточным линиям: а) мезенхимальная линия – клетки, происходящие из мезодермы; б) линия эпителиальных клеток, происходящая из энтодермы.

Однако такая пластичность взрослых клеток-предшественников или транс-дифференциация взрослых соматических клеток через границы зародышевой линии – предмет дискуссии [45], что не должно отвлекать от клинического потенциала ММСК. Если применение ММСК позволит улучшить результаты лечения недержания мочи в доклинических исследованиях, ММСК может быть интересной альтернативой КМСК и ЖМСК в будущем урологической или гинекологической регенеративной медицины.

Мышечные сателлитные клетки

Омега-образная мышца сфинктера уретры состоит из гладких мышц и поперечнополосатых мышечных волокон [46]. Следовательно, регенерация и/или восстановление функции обеих частей этой мышцы может потребоваться для эффективной и длительной работы сфинктера. Дифференциация функционирующих поперечнополосатых мышечных клеток из ЖМСК или МСК подтверждена [47, 48]. Тем не менее, эффективность поперечнополосатых мышечных клеток из МСК *in vitro* довольно низкая. Кроме того, протоколы дифференциации в настоящее время используют рекомбинантные методы, ксенобиотическую сыворотку или факторы роста в средах [47], раковые компоненты [37] или их комбинации для миогенной дифференцировки. Вероятно, более безопасный способ создания поперечнополосатой мышечной ткани из стволовых клеток – это выделение и размножение сателлитных клеток (СК), так как эти клетки являются природными предшественниками для генерации и регенерации поперечнополосатой мышечной ткани [49]. СК находятся между базальной пластинкой и сарколеммой в мышечных волокнах поперечнополосатой мышечной ткани, активируются факторами роста или другими стимулами, включая гипоксию или травму, для роста многоядерных миофибрилл. Потенциал СК для лечения НМпН был исследован в доклинических [50] и даже клинических экспериментальных исследованиях [13, 15, 51]. Однако в этом исследовании пациенты получали смешанную популяцию клеток [17]. Последующее наблюдение в клинических исследованиях после применения СК в сроке от одного до четырех лет также показало

перспективные результаты [51]. В некоторых из этих случаев отсутствие эффекта может быть связано с неясными клеточными фенотипами инъецируемых клеток. Однако эксперты сходятся во мнении, что СК приносят клиническую пользу пациентам, страдающим НМпН. Однако большое количество СК, требуемых для введения для лечения НМпН, может привести к серьезному воздействию на здоровые мышцы.

Соответственно, в настоящее время продолжается клиническое исследование II фазы с использованием МСК из аутологичной жировой ткани [18].

Определение положения и улучшение техники введения клеток

Этапы клеточной терапии: 1) получение клеток, 2) имплантация клеток, 3) оценка результатов лечения. Учитывая тенденцию к малоинвазивной хирургии, часто введение клеток выполняется с помощью эндоскопов и высококачественных инструментов визуализации [13, 17]. При этом имплантация клеток может быть выполнена непосредственно в сфинктер уретры с помощью иглы, которая вручную проводится через эндоскоп к месту инъекции клеток.

С технической точки зрения, такая процедура с использованием прямой иглы довольно проста. Тем не менее, точный контроль места введения клеток и их распределения внутри сфинктера оказывается сложной задачей. Кроме того, при использовании игл для введения клеток имеется риск повреждения тканей, что сопровождается кровотечением.

На основе существующих систем определения положения сфинктера уретры для сфинктерной клеточной терапии текущие исследования посвящены разработке новых методов определения положения сфинктера и области для инъекции клеток.

В будущем процедура может выглядеть следующим образом: во-первых, точные индивидуальные анатомические параметры пациентки, а область для введения клеток в сфинктер определяется и намечается с помощью МРТ или ультразвукового исследования, что позволит создать виртуальную трехмерную "карту". С помощью

системы отслеживания, прикрепленной к эндоскопу и инъекционной игле, можно обнаружить деликатную мышцу сфинктера и с высокой точностью ввести клетки.

Хотя точное расположение инъекционной иглы в зоне сфинктера очень важно, второй момент, определяющий успех клеточной терапии, – это оптимальное пространственное распределение клеток в зоне инъекции.

До настоящего времени это еще не было тщательно исследовано для регенерации сфинктера. Вероятно, это связано с тем, что во многих доклинических исследованиях использовались грызуны [10, 37, 38, 39, 53]. В таких моделях контролируемые исследования, сравнивающие, например, инъекцию клеток в одном месте сфинктера с несколькими инъекциями под разными углами или положениями, исследования повышения количества клеток [52] или комбинации клеток и биоматериалов не могут быть рассмотрены из-за малых анатомических размеров уретры у этих животных. Следовательно, отмеченные выше хирургические аспекты должны быть рассмотрены на более крупных моделях животных [53].

Чтобы преодолеть механическое повреждение тканей при инъекции клеток иглами, новые технологии имплантации клеток могут облегчить процедуру и в то же время улучшить клинический результат. Например, одним из возможных способов было бы «впрыскивание» клеток через сопло воздухом в ткань. Изменения давления и объема воздушного импульса, конструкции канала, размера капель и плотности клеток во впрыскиваемой жидкости могут позволить оптимизировать глубину, плотность и распределение впрыскиваемых клеток.

Выводы

Механические устройства еще не являются удовлетворяющим решением для лечения НМпН. Из-за демографических изменений в западных обществах заболеваемость и распространенность НМпН растет. Следовательно, необходимы безопасные и эффективные новые методы лечения. Терапия на основе стволовых клеток может помочь в решении данной проблемы.

Литература

1. High costs of urinary incontinence among women electing surgery to treat stress incontinence / L. L. Subak [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2008. – Vol. 111 (4). – P. 899-907. – doi: 10.1097/AOG.0b013e31816a1e12.
2. Prevalence of urinary incontinence in men: Results from the national health and nutrition examination survey / A. D. Markland [et al.] // *Journal of Urology*. – 2010. – Vol. 184 (3). – P. 1022-1027. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.025.
3. Delancey, J. O. L. Why do women have stress urinary incontinence? / J. O. L. Delancey // *Neurourology & Urodynamics*. – 2010. – Vol. 29, suppl. 1. – P. S13-S17. – doi: 10.1002/nau.20888.
4. Chermansky, C. J. Complications of vaginal mesh surgery / C. J. Chermansky, J. C. Winters // *Current Opinion in Urology*. – 2012. – Vol. 22 (4). – P. 287-291. – doi: 10.1097/MOU.0b013e32835480b2.
5. Kerr, L. A. Bulking agents in the treatment of stress urinary incontinence: History, outcomes, patient populations, and reimbursement profile / L. A. Kerr // *Reviews Urology*. – 2005. – Vol. 7, suppl. 1. – P. S3-S11.
6. Stem cell therapy for incontinence: Where are we now? What is the realistic potential? / C. Dissaranan [et al.] // *Current Urology Reports*. – 2011. – Vol. 12 (5). – P. 336-344. – doi: 10.1007/s11934-011-0210-4.
7. Staack, A. Stem cells for the treatment of urinary incontinence / A. Staack, L. V. Rodriguez // *Current Urology Reports*. – 2011. – Vol. 12 (1). – P. 41-46. – doi: 10.1007/s11934-010-0155-z.
8. Wang, H. J. Development of cellular therapy for the treatment of stress urinary incontinence / H. J. Wang, Y. C. Chuang, M. B. Chancellor // *International Urogynecology Journal*. – 2011. – Vol. 22 (9). – P. 1075-1083. – doi: 10.1007/s00192-011-1432-1.

9. Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells / G. Lin [et al.] // *Cytotherapy*. – 2010. – Vol. 12 (1). – P. 88-95. – doi: 10.3109/14653240903350265.
10. Goldman, H. B. Will we ever use stem cells for the treatment of SUI? ICI-RS 2011 / H. B. Goldman, K.-D. Sievert, M. S. Damaser // *Neurourology & Urodynamics*. – 2012. – Vol. 31 (3). – P. 386-389. – doi: 10.1002/nau.22217.
11. Stem cell therapy in bladder dysfunction: Where are we? And where do we have to go? / J. H. Kim [et al.] // *BioMed Research International*. – 2013. – Vol. 2013. – Art. ID 930713. – doi: 10.1155/2013/930713.
12. Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: A randomized controlled trial / H. Strasser [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369 (9580). – P. 2179-2186. – doi: 10.1016/S0140-6736(07)61014-9.
13. Urinary incontinence in the elderly and age-dependent apoptosis of rhabdosphincter cells / H. Strasser [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354 (9182). – P. 918-919. – doi: 10.1016/S0140-6736(99)02588-X.
14. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-Year follow up of 63 patients / M. Mitterberger [et al.] // *Journal of Urology*. – 2008. – Vol. 179 (1). – P. 226-231. – doi: 10.1016/j.juro.2007.08.154.
15. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells for the treatment of stress urinary incontinence in patients undergoing radical prostatectomy: Report of two initial cases / T. Yamamoto [et al.] // *International Journal of Urology*. – 2010. – Vol. 17 (1). – P. 75-82. – doi: 10.1111/j.1442-2042.2009.02429.x.
16. Muscle-derived cells for treatment of iatrogenic sphincter damage and urinary incontinence in men / H. Gerullis [et al.] // *Scientific World Journal*. – 2012. – Vol. 2012. – Art. ID 898535. – doi: 10.1100/2012/898535.
17. Stem Cells Treatment for the Local Feminine Stress Urinary Incontinence Treatment (HULPURO) [Electronic resource] // *ClinicalTrials.gov* / U.S. National Library of Medicine. – Mode of access: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01300598>. – Date of access: 01.05.2020.
18. Friedenstein, A. J. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs / A. J. Friedenstein, J. F. Gorskaja, N. N. Kulagina // *Experimental Hematology*. – 1976. – Vol. 4 (5). – P. 267-274.
19. Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo / B. A. Ashton [et al.] // *Clinical Orthopaedics & Related Research*. – 1980. – Vol. 151. – P. 294-307.
20. Kinetics and differentiation of marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo / I. Bab [et al.] // *Journal of Cell Science*. – 1986. – Vol. 84. – P. 139-151.
21. Friedenstein, A. J. Bone marrow osteogenic stem cells: In vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers / A. J. Friedenstein, C. A. Chailakhyan, U. V. Gerasimov // *Cell Tissue Kinet*. – 1987. – Vol. 20 (3). – P. 263-272. – doi: 10.1111/j.1365-2184.1987.tb01309.x.
22. Caplan, A. I. Mesenchymal stem cells / A. I. Caplan // *Journal of Orthopaedic Research*. – 1991. – Vol. 9 (5). – P. 641-650. – <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051>.
23. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger [et al.] // *Science*. – 1999. – Vol. 284 (5411). – P. 143-147. – doi: 10.1126/science.284.5411.143.
24. Multipotential human adipose-derived stromal stem cells exhibit a perivascular phenotype in vitro and in vivo / A. C. W. Zannettino [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. – 2008. – Vol. 214 (2). – P. 413-421. – doi: 10.1002/jcp.21210.
25. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular cells and fibroblasts / D. T. Covas [et al.] // *Experimental Hematology*. – 2008. – Vol. 36 (5). – P. 642-654. – doi: 10.1016/j.exphem.2007.12.015.
26. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs / M. Crisan [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2008. – Vol. 3 (3). – P. 301-313. – doi: 10.1016/j.stem.2008.07.003.
27. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro but fail to prevent graft-versus-host disease in mice / M. Sudres [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2006. – Vol. 176 (12). – P. 7761-7767. – doi: 10.4049/jimmunol.176.12.7761.
28. Placenta-derived mesenchymal stem cells have an immunomodulatory effect that can control acute graft-versus-host disease in mice / M. J. Jang [et al.] // *Acta Haematologica*. – 2013. – Vol. 129 (4). – P. 197-206. – doi: 10.1159/000345267.
29. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing / L. Chen [et al.] // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3 (4). – P. e1886. – doi: 10.1371/journal.pone.0001886.
30. Adipose tissue derived stem cells secretome: Soluble factors and their roles in regenerative medicine / A. J. Salgado [et al.] // *Current Stem Cell Research & Therapy*. – 2010. – Vol. 5 (2). – P. 103-110. – doi: 10.2174/157488810791268564.
31. Minguell, J. J. Mesenchymal stem cells and the treatment of cardiac disease / J. J. Minguell, A. Erices // *Experimental Biology & Medicine*. – 2006. – Vol. 231 (1). – P. 39-49.
32. Stem cell- and growth factor-based regenerative therapies for avascular necrosis of the femoral head / L. Rackwitz [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2012. – Vol. 22, № 3. – P. 7. – doi: 10.1186/sct98.
33. A stem cell-based approach to cartilage repair / K. Johnson [et al.] // *Science*. – 2012. – Vol. 336 (6082). – P. 717-721. – doi: 10.1126/science.1215157.
34. Mesenchymal stem cell transplantation for the infarcted heart: A role in minimizing abnormalities in cardiac-specific energy metabolism / C. C. Hughey [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – Vol. 302 (2). – P. E163-172. – doi: 10.1152/ajpendo.00443.2011.
35. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells reduces lesion volume and induces axonal regrowth of injured spinal cord / W. Gu [et al.] // *Neuropathology*. – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 205-217. – doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01063.x.
36. Induction of smooth muscle cell-like phenotype in marrow-derived cells among regenerating urinary bladder smooth muscle cells / A. Kanematsu [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2005. – Vol. 166 (2). – P. 565-573. – doi: 10.1016/S0002-9440(10)62278-X.
37. In vitro myogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells as a potential treatment for urethral sphincter muscle repair / A. C. Drost [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2009. – Vol. 1176. – P. 135-143. – doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04610.x.
38. Autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation into injured rat urethral sphincter /

- Y. Kinebuchi [et al.] // *International Journal of Urology*. – 2010. – Vol. 17 (4). – P. 359-368. – doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02471.x.
39. Self-renewal and differentiation capacity of urine-derived stem cells after urine preservation for 24 hours / R. Lang [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. e53980. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053980>.
 40. Skeletal myogenic differentiation of urine-derived stem cells and angiogenesis using microbeads loaded with growth factors / G. Liu [et al.] // *Biomaterials*. – 2013. – Vol. 34 (4). – P. 1311-1326. – doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.10.038.
 41. Animal serum-free expansion and differentiation of human mesenchymal stromal cells / T. Felka [et al.] // *Cytotherapy*. – 2010. – Vol. 12 (2). – P. 143-153. – doi: 10.3109/14653240903470647.
 42. Implantation of autologous urine derived stem cells expressing vascular endothelial growth factor for potential use in genitourinary reconstruction / S. Wu [et al.] // *Journal of Urology*. – 2011. – Vol. 186 (2). – P. 640-647. – doi: 10.1016/j.juro.2011.03.152.
 43. Human urine-derived stem cells seeded in a modified 3D porous small intestinal submucosa scaffold for urethral Tissue Engineering / S. Wu [et al.] // *Biomaterials*. – 2011. – Vol. 32 (5). – P. 1317-1326. – doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.10.006.
 44. Phinney, D. G. Concise review: Mesenchymal stem/multipotent stromal cells: The state of trans differentiation and modes of tissue repair – Current views / D. G. Phinney, D. J. Prockop // *Stem Cells*. – 2007. – Vol. 25 (11). – P. 2896-2902. – doi: 10.1634/stemcells.2007-0637.
 45. The anatomical components of urinary continence / C. Wallner [et al.] // *European Urology*. – 2009. – Vol. 55 (4). – P. 932-943. – doi: 10.1016/j.eururo.2008.08.032.
 46. Skeletal myogenic differentiation of mesenchymal stem cells isolated from human umbilical cord blood / E. J. Gang [et al.] // *Stem Cells*. – 2004. – Vol. 22 (4). – P. 617-624. – doi: 10.1634/stemcells.22-4-617.
 47. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA / L. Warren [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2010. – Vol. 7 (5). – P. 618-630. – doi: 10.1016/j.stem.2010.08.012.
 48. Wagers, A. J. Cellular and molecular signatures of muscle regeneration: Current concepts and controversies in adult myogenesis / A. J. Wagers, I. M. Conboy // *Cell*. – 2005. – Vol. 122 (5). – P. 659-667. – doi: 10.1016/j.cell.2005.08.021.
 49. Neurologic recovery and improved detrusor contractility using muscle-derived cells in rat model of unilateral pelvic nerve transection / D. Kwon [et al.] // *Urology*. – 2005. – Vol. 65 (6). – P. 1249-1253. – doi: 10.1016/j.urology.2005.01.037.
 50. Safety, efficacy and health related quality of life of autologous myoblast transplantation for treatment of urinary incontinence in children with bladder exstrophy-epispadias complex / A. Elmi [et al.] // *Journal of Urology*. – 2011. – Vol. 186 (5). – P. 2021-2026. – doi: 10.1016/j.juro.2011.07.029.
 51. Dose-response relationship of mesenchymal stem cell transplantation and functional regeneration after severe skeletal muscle injury in rats / T. Winkler [et al.] // *Tissue Engineering*. – 2009. – Vol. 15 (3). – P. 487-492. – doi: 10.1089/ten.tea.2007.0426.
 52. Muscle precursor cells for the restoration of irreversibly damaged sphincter function / D. Eberli [et al.] // *Cell Transplantation*. – 2012. – Vol. 21 (9). – P. 2089-2098. – doi: 10.3727/096368911X623835.
 53. Jiang, H.-H. Animal models of stress urinary incontinence / H.-H. Jiang, M. S. Damaser // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – 2011. – Vol. 202. – P. 45-67. – doi: 10.1007/978-3-642-16499-6_3.

References

1. Subak LL, Brubaker L, Chai TC, Creasman JM, Diokno AC, Goode PS, Kraus SR, Kusek JW, Leng WW, Lukacz ES, Norton P, Tennstedt S. High costs of urinary incontinence among women electing surgery to treat stress incontinence. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(4):899-907. doi: 10.1097/AOG.0b013e31816a1e12.
2. Markland AD, Goode PS, Redden DT, Borrad LG, Burgio KL. Prevalence of urinary incontinence in men: Results from the national health and nutrition examination survey. *Journal of Urology*. 2010;184(3):1022-1027. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.025.
3. Delancey JOL. Why do women have stress urinary incontinence? *Neurourology & Urodynamics*. 2010;29(Suppl 1):S13-S17. doi: 10.1002/nau.20888.
4. Chermansky CJ, Winters JC. Complications of vaginal mesh surgery. *Current Opinion in Urology* 2012;22(4):287-291. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835480b2.
5. Kerr LA. Bulking agents in the treatment of stress urinary incontinence: History, outcomes, patient populations, and reimbursement profile. *Reviews Urology*. 2005;7(Suppl 1):S3-S11.
6. Dissaranan C, Cruz MA, Couri BM, Goldman HB, Damaser MS. Stem cell therapy for incontinence: Where are we now? What is the realistic potential? *Current Urology Reports*. 2011;12(5):336-344. doi: 10.1007/s11934-011-0210-4.
7. Staack A, Rodriguez LV. Stem cells for the treatment of urinary incontinence. *Current Urology Reports*. 2011;12(1):41-46. doi: 10.1007/s11934-010-0155-z.
8. Wang HJ, Chuang YC, Chancellor MB. Development of cellular therapy for the treatment of stress urinary incontinence. *International Urogynecology Journal*. 2011;22(9):1075-1083. doi: 10.1007/s00192-011-1432-1.
9. Lin G, Wang G, Banie L, Ning H, Shindel AW, Fandel TM, Lue TF, Lin CS. Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells. *Cytotherapy*. 2010;12(1):88-95. doi: 10.3109/14653240903350265.
10. Goldman HB, Sievert K-D, Damaser MS. Will we ever use stem cells for the treatment of SUI? ICI-RS 2011. *Neurourology & Urodynamics*. 2012;31(3):386-389. doi: 10.1002/nau.22217.
11. Kim JH, Lee S-R, Song YS, Lee HJ. Stem cell therapy in bladder dysfunction: Where are we? And where do we have to go? *BioMed Research International*. 2013;2013:930713. doi:10.1155/2013/930713.
12. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Frauscher F, Ulmer H, Fussenegger M, Kofler K, Bartsch G. Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: A randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9580):2179-2186. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61014-9.
13. Strasser H, Tiefenthaler M, Steinlechner M, Bartsch G, Konwalinka G. Urinary incontinence in the elderly and age-dependent apoptosis of rhabdosphincter cells. *Lancet*. 1999;354(9182):918-919. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02588-X.
14. Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Frauscher F, Ulmer H, Fussenegger M, Bartsch G,

- Strasser H. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-Year follow up of 63 patients. *Journal of Urology*. 2008;179(1):226-231. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.154.
15. Yamamoto T, Gotoh M, Hattori R, Toriyama K, Kamei Y, Iwaguro H, Matsukawa Y, Funahashi Y. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells for the treatment of stress urinary incontinence in patients undergoing radical prostatectomy: Report of two initial cases. *International Journal of Urology*. 2010;17(1):75-82. doi: 10.1111/j.1442-2042.2009.02429.x.
 16. Gerullis H, Eimer C, Georgas E, Homburger M, El-Baz AG, Wishahi M, Borós M, Ecke TH, Otto T. Muscle-derived cells for treatment of iatrogenic sphincter damage and urinary incontinence in men. *Scientific World Journal*. 2012;2012:898535. doi: 10.1100/2012/898535.
 17. Stem Cells Treatment for the Local Feminine Stress Urinary Incontinence Treatment (HULPURO) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01300598>.
 18. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Experimental Hematology*. 1976;4(5):267-274.
 19. Ashton BA, Allen TD, Howlett CR, Eaglesom CC, Hattori A, Owen M. Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 1980;151:294-307.
 20. Bab I, Ashton BA, Gazit D, Marx G, Williamson MC, Owen ME. Kinetics and differentiation of marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo. *Journal of Cell Science*. 1986;84:139-151.
 21. Friedenstein AJ, Chailakhyan RK, Gerasimov UV. Bone marrow osteogenic stem cells: In vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell Tissue Kinet*. 1987;20(3):263-272. doi: 10.1111/j.1365-2184.1987.tb01309.x.
 22. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *Journal of Orthopaedic Research*. 1991;9(5):641-650. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051>.
 23. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143-147. doi: 10.1126/science.284.5411.143.
 24. Zannettino ACW, Paton S, Arthur A, Khor F, Itescu S, Gimble JM, Gronthos S. Multipotential human adipose-derived stromal stem cells exhibit a perivascular phenotype in vitro and in vivo. *Journal of Cellular Physiology*. 2008;214(2):413-421. doi: 10.1002/jcp.21210.
 25. Covas DT, Panepucci RA, Fontes AM, Silva WJr, Orellana MD, Freitas MC, Neder L, Santos AR, Peres LC, Jamur MC, Zago MA. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene-expression profile with CD146+ perivascular cells and fibroblasts. *Experimental Hematology*. 2008;36(5):642-654. doi: 10.1016/j.exphem.2007.12.015.
 26. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen C-W, Corselli M, Park TS, Andriolo G, Sun B, Zheng B, Zhang L, Norotte C, Teng P-N, Traas J, Schugar R, Deasy BM, Badiyak S, Buhning H-J, Giacobino J-P, Lazzari L, Huard J, Péault B. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*. 2008;3(3):301-313. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.003.
 27. Sudres M, Norol F, Trenado A, Grégoire S, Charlotte F, Levacher B, Lataillade J-J, Bourin P, Holy X, Vernant J-P, Klatzmann D, Cohen JL. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro but fail to prevent graft-versus-host disease in mice. *Journal of Immunology*. 2006;176(12):7761-7767. doi: 10.4049/jimmunol.176.12.7761.
 28. Jang MJ, Kim H-S, Lee H-G, Kim GJ, Jeon HG, Shin H-S, Chang S-K, Hur G-H, Chong SY, Oh D, Chung H-M. Placenta-derived mesenchymal stem cells have an immunomodulatory effect that can control acute graft-versus-host disease in mice. *Acta Haematologica*. 2013;129(4):197-206. doi: 10.1159/000345267.
 29. Chen L, Tredget EE, Wu PY, Wu Y. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PLoS One*. 2008;3(4):e1886. doi: 10.1371/journal.pone.0001886.
 30. Salgado AJ, Reis RL, Sousa NJ, Gimble JM. Adipose tissue derived stem cells secretome: Soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2010;5(2):103-110. doi: 10.2174/157488810791268564.
 31. Minguell JJ, Erices A. Mesenchymal stem cells and the treatment of cardiac disease. *Experimental Biology & Medicine*. 2006;231(1):39-49.
 32. Rackwitz L, Eden L, Reppenhagen S, Reichert JC, Jakob F, Walles H, Pullig O, Tuan RS, Rudert M, Nöth U. Stem cell- and growth factor-based regenerative therapies for avascular necrosis of the femoral head. *Stem Cell Research & Therapy*. 2012;3(1):7. doi: 10.1186/sct98.
 33. Johnson K, Zhu S, Tremblay MS, Payette JN, Wang J, Bouchez CL, Meeusen S, Althage A, Cho CY, Wu X, Schultz PG. A stem cell-based approach to cartilage repair. *Science*. 2012;336(6082):717-721. doi: 10.1126/science.1215157.
 34. Hughey CC, Johnsen VL, Ma L, James FD, Young PP, Wasserman DH, Rottman JN, Hittel DS, Shearer J. Mesenchymal stem cell transplantation for the infarcted heart: A role in minimizing abnormalities in cardiac-specific energy metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology & Metabolism*. 2012;302(2):E163-172. doi: 10.1152/ajpendo.00443.2011.
 35. Gu W, Zhang F, Xue Q, Ma Z, Lu P, Yu B. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells reduces lesion volume and induces axonal regrowth of injured spinal cord. *Neuropathology*. 2010;30(3):205-217. doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01063.x.
 36. Kanematsu A, Yamamoto S, Iwai-Kanai E, Kanatani I, Imamura M, Adam RM, Tabata Y, Ogawa O. Induction of smooth muscle cell-like phenotype in marrow-derived cells among regenerating urinary bladder smooth muscle cells. *American Journal of Pathology*. 2005;166(2):565-573. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62278-X.
 37. Drost AC, Weng S, Feil G, Schäfer J, Baumann S, Kanz L, Sievert K-D, Stenzl A, Möhle R. In vitro myogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells as a potential treatment for urethral sphincter muscle repair. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1176:135-143. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04610.x.
 38. Kinebuchi Y, Aizawa N, Imamura T, Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O. Autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation into injured rat urethral sphincter. *International Journal of Urology*. 2010;17(4):359-368. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02471.x.
 39. Lang R, Liu G, Shi Y, Bharadwaj S, Leng X, Zhou X, Liu H, Atala A, Zhang Y. Self-renewal and differentiation ca-

- capacity of urine-derived stem cells after urine preservation for 24 hours. *PLoS One*. 2013;8(1):e53980. doi: 10.1371/journal.pone.0053980.
40. Liu G, Pareta RA, Wu R, Shi Y, Zhou X, Liu H, Deng C, Sun X, Atala A, Opara EC, Zhang Y. Skeletal myogenic differentiation of urine-derived stem cells and angiogenesis using microbeads loaded with growth factors. *Biomaterials*. 2013;34(4):1311-1326. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.10.038.
 41. Felka T, Schäfer R, De Zwart P, Aicher WK. Animal serum-free expansion and differentiation of human mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*. 2010;12(2):143-153. doi: 10.3109/14653240903470647.
 42. Wu S, Wang Z, Bharadwaj S, Hodges SJ, Atala A, Zhang Y. Implantation of autologous urine derived stem cells expressing vascular endothelial growth factor for potential use in genitourinary reconstruction. *Journal of Urology*. 2011;186(2):640-647. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.152.
 43. Wu S, Liu Y, Bharadwaj S, Atala A, Zhang Y. Human urine-derived stem cells seeded in a modified 3D porous small intestinal submucosa scaffold for urethral Tissue Engineering. *Biomaterials*. 2011;32(5):1317-1326. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.10.006.
 44. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: Mesenchymal stem/multipotent stromal cells: The state of trans differentiation and modes of tissue repair – Current views. *Stem Cells*. 2007;25(11):2896-2902. doi: 10.1634/stemcells.2007-0637.
 45. Wallner C, Dabhoiwala NF, DeRuiter MC, Lamers WH. The anatomical components of urinary continence. *European Urology*. 2009;55(4):932-943. doi: 10.1016/j.eururo.2008.08.032.
 46. Gang EJ, Jeong JA, Hong SH, Hwang SH, Kim SW, Yang IHH, Ahn C, Han H, Kim H. Skeletal myogenic differentiation of mesenchymal stem cells isolated from human umbilical cord blood. *Stem Cells*. 2004;22(4):617-624. doi: 10.1634/stemcells.22-4-617.
 47. Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh Y-H, Li H, Lau F, Ebina W, Mandal P, Smith ZD, Meissner A, Daley GQ, Brack AS, Collins JJ, Cowan C, Schläeger TM, Rossi DJ. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell*. 2010;7(5):618-630. doi: 10.1016/j.stem.2010.08.012.
 48. Wagers AJ, Conboy IM. Cellular and molecular signatures of muscle regeneration: Current concepts and controversies in adult myogenesis. *Cell*. 2005;122(5):659-667. doi: 10.1016/j.cell.2005.08.021.
 49. Kwon D, Minnery B, Kim Y, Kim JH, de Miguel F, Yoshimura N, Chancellor MB. Neurologic recovery and improved detrusor contractility using muscle-derived cells in rat model of unilateral pelvic nerve transection. *Urology*. 2005;65(6):1249-1253. doi: 10.1016/j.urology.2005.01.037.
 50. Elmi A, Kajbafzadeh A-M, Tourchi A, Talab SS, Esfahani SA. Safety, efficacy and health related quality of life of autologous myoblast transplantation for treatment of urinary incontinence in children with bladder exstrophy-epispadias complex. *Journal of Urology*. 2011;186(5):2021-2026. doi: 10.1016/j.juro.2011.07.029.
 51. Winkler T, von Roth P, Matziolis G, Mehta M, Perka C, Duda GN. Dose-response relationship of mesenchymal stem cell transplantation and functional regeneration after severe skeletal muscle injury in rats. *Tissue Engineering. Part A*. 2009;15(3):487-492. doi: 10.1089/ten.tea.2007.0426.
 52. Eberli D, Aboushwareb T, Soker S, Yoo JJ, Atala A. Muscle precursor cells for the restoration of irreversibly damaged sphincter function. *Cell Transplantation*. 2012;21(9):2089-2098. doi: 10.3727/096368911X623835.
 53. Jiang H-H, Damaser MS. Animal models of stress urinary incontinence. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2011;202:45-67. doi: 10.1007/978-3-642-16499-6_3.

TREATMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE IN WOMEN WITH STEM CELLS

Nechiporenko A. N.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

In Western countries, approximately 15% of all women suffer from stress urinary incontinence. The incidence is significantly higher among the elderly – more than 25% of older women suffer from this disease. If treatments such as exercise, medication, or electrical stimulation of the sphincter do not restore urine continence, then cell therapy can be used to improve the function of the urethral sphincter.

The development of stress urinary incontinence in women is associated with a violation of the structure of the urethral sphincter, which ensures the integrity of the bladder. Violation of the sphincter structure is manifested by the loss of muscle cells and their replacement by connective tissue.

This review provides readers with a brief summary of current knowledge about stem cells used to treat urinary incontinence – mesenchymal stromal cells, stem cells derived from urine and muscle satellite cells, as well as the knowledge on improving surgical navigation techniques, injections of cells into the sphincter muscle and prospects obtained from recent preclinical studies.

Keywords: mesenchymal stem cells, stress urinary incontinence, use of stem cells, cell injection methods.

For citation: Nechiporenko AN. Treatment of stress urine incontinence in women with stem cells. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(4):358-364. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-4-358-364>.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторе / About the author

Нечипоренко Александр Николаевич/Nechiporenko Alexander, e-mail: nechiporenko_al@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3304-6393

Поступила / Received: 03.04.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 01.07.2020