

Роль стволовых клеток в лечении недержания мочи: обзор литературы

Д.М. Ниткин, А.А. Гресь, А.Г. Кветень

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
УЗ «Минская областная клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Сведения об авторах:

Д.М. Ниткин – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии и нефрологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь, e-mail: nitkin@tut.by

D.M. Nitkin – Dr. Sc., associate professor, Head of the Department of urology and nephrology of the Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: nitkin@tut.by

А.А. Гресь – д.м.н., профессор, кафедра урологии и нефрологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

A.A. Gres – Dr. Sc., professor, Department of urology and nephrology of the Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk, Republic of Belarus

А.Г. Кветень – клинический ординатор кафедры урологии и нефрологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», врач-уролог УЗ «Минская областная клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь, e-mail: alex_kveten@mail.ru

A.G. Kveten – clinical intern of the Department of urology and nephrology of the Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk Oblast Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: alex_kveten@mail.ru

Недержание мочи (НМ) – распространенное урологическое состояние, которым страдает около 200 миллионов человек во всем мире [1]. Около 35% европейских женщин старше 18 лет имеют данный недуг [2], причиной которого могут быть нарушение функции тазовой мускулатуры, связочного аппарата и нервов, возникшие в результате возрастных изменений, акушерско-гинекологических заболеваний, гормональных нарушений. У мужчин недержание мочи чаще развивается вследствие повреждения наружного сфинктера уретры после оперативных вмешательств на предстательной железе: трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРПЖ), гольмиевая лазерная энуклеация предстательной железы (HoLEP), радикальная простатэктомия (РПЭ) и другие [3].

Выделяют три основных типа НМ: стрессовое, ургентное, смешанное. Самый частый тип нарушения – стрессовое недержание мочи (СНМ) – непроизвольная потеря мочи через уретру вследствие резкого возрастания абдоминального и внутрипузырного давления и его превышения над максимальным уретральным давлением при отсутствии активности детрузора [4].

В настоящее время существует несколько подходов к лечению НМ: изменение образа жизни и поведенческая терапия (упражнения по укреплению мышц тазового дна, отказ от кофеинсодержащих и газированных напитков и т.д.), медикаментозное (М-холинолитики, β3-агонисты, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина), хирургическое (кольпосуспензия, слинговые операции, установка искусственного сфинктера), малоинвазивное лечение (применение препаратов ботулотоксина типа А, различных типов лазера, введение объемообразующих веществ) и комбинированное [4,5,6,7]. Низкая эффективность поведенческой терапии и медикаментозного лечения, а также нежелание пациента подвергаться операции влекут за собой необходимость поиска иных малотравматичных и эффективных способов лечения НМ [8,9].

В связи с этим, потенциальным методом лечения является применение клеточных технологий. В настоящее время в мире ведутся исследования роли применения стволовых клеток (СК) при НМ. Тремя основными характеристиками СК считаются дифференцировка в различные типы клеток, формирование клональных популяций и способность к самообновлению [10]. Благодаря данным свойствам, а также вследствие

отсутствия иммунного ответа на введение, можно предположить применение СК перспективным методом лечения данного заболевания.

Цель данной публикации – представить обзор литературы и научных публикаций применения стволовых клеток в лечении недержания мочи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературы в базе данных Pubmed по ключевым словам: стволовые клетки, недержание мочи, стрессовое недержание мочи, ургентное недержание мочи, недостаточность уретрального сфинктера. Выполнен поиск англоязычных и русскоязычных материалов, доклинических (на животных) и клинических исследований (на людях) по данным представленных резюме, полнотекстовых статей, обзоров литературы по временному интервалу до мая 2018 года включительно. Отобранные статьи по данной теме вместе с материалами, находившимися в свободном доступе в сети интернет, сгруппированы, выполнен их анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Удержание мочи у женщин определяется в первую очередь ана-

томическим и функциональным состоянием мочевого пузыря, пузырно-уретрального сегмента, слизистого и подслизистого слоя уретры, сфинктеров уретры, мышц и связок тазового дна. Процесс мочеиспускания контролируется внутренним (гладкомышечным, непроизвольным) и наружным сфинктером (поперечнополосатой мускулатурой, произвольным). Повреждение одного или совокупности элементов – причина НМ у женщин [4,5]. Частая причина недержания у мужчин – перенесенные ранее операции по поводу доброкачественной гиперплазии либо рака предстательной железы, способствующие факторы у обоих полов – возраст, ожирение и образ жизни [7,11].

Для моделирования НМ на животной модели применяли различные техники: разрушение пудендального нерва с введением токсинов или без, растяжение влагиалища, уретролиз, периуретральная каутеризация, уретральная сфинктеротомия [12-14]. Целью нашего обзора не являлись доклинические исследования роли СК (на животных), основное значение уделено клиническим исследованиям и применению СК у людей.

Длительное время для лечения НМ в качестве объемобразующих средств применяли коллаген, политетрафторэтилен, макрочастицы силикона, аутологичную жировую ткань, аутологичные хондроциты, сополимер декстраномера с гиалуроновой кислотой и другие [7]. В последние годы параллельно с совершенствованием клеточных технологий проводят инъекции различных типов культивированных СК.

СК делят на эмбриональные и неэмбриональные; тотипотентные, плюрипотентные, мультипотентные, унипотентные, исходя из их способности к дифференцировке. По источнику происхождения выделяют СК, полученные из пуповинной крови (СКПК), костного мозга (СККМ), жировой ткани (СКЖТ) и

другие. Применение эмбриональных СК связано с этическими аспектами, ограничивающими их использование [15,16].

На основании электронного поиска литературы изучены данные 19 клинических исследований роли СК в лечении НМ. Данные приведены в таблице 1. Подавляющее большинство исследований касалось СНМ. В большинстве источников 11 (57,9 %) указаны СКМТ, реже СКЖТ, СКПК и другие типы. Исследования отличались по методу введения культуры СК, зоне введения, объему вводимого материала, периодам наблюдения и методам оценки эффективности процедуры, и результатам. Чаще применяли трансуретральный путь введения СК в зону поперечно-полосатого сфинктера и подслизистый слой уретры, учитывая механизм недержания НМ.

Во всех выполненных исследованиях с целью предоперационного обследования и в дальнейшем анализа эффективности лечения авторы оценивали жалобы пациенток, проводили физикальный и гинекологический осмотр, симптом кашлевого толчка, УЗИ и МРТ органов малого таза, комплексное уродинамическое исследование, цистоскопию, rad-тест. Следует отметить широкое применение авторами различных опросников: 24-часовой дневник мочеиспускания, мочевого стресс-тест (Urinary Inventory Stress test), анкета-опросник о недержании мочи (IIQ-7 и ISIQ-SF), опросник урогенитального расстройства (UDI-6) и другие документы, утвержденные Международным обществом по удержанию мочи и Европейской ассоциацией урологов [33-35].

Наиболее многочисленное исследование лечения СНМ у женщин – исследование М. Mitterberger и соавт., в которое включены 123 женщины с СНМ с трансуретральной инъекцией аутологичных СКМТ (фибробластов и миобластов) в подслизистую область уретры и по-

перечно-полосатый сфинктер уретры, соответственно [18]. Через год после имплантации клеток 94 (79%) пациентки отмечали полное удержание мочи, 16 (13%) – существенное улучшение и 9 (8%) – незначительное улучшение, также улучшилась сократимость и электромиографическая активность поперечно-полосатого сфинктера в группе пациенток с инъекциями миобластов.

Наибольшее количество мужчин (222 пациента) включено в исследование Н. Gerullis и соавт.: после радикальной простатэктомии (РПЭ) –192, ТУРПЖ – 9, радикальной цистпростатэктомии (РЦПЭ) – 21 пациент [3]. Им проводили трансуретральное введение СК в зону вокруг поперечно-полосатого сфинктера – 5 инъекций до смыкания просвета уретры. Полное удержание мочи отмечено у 26 (11,7%), улучшение – 94 (42,3%), сохранение СНМ – 102 пациента (45,9%).

В исследовании М. Gotoh и соавт. приведены данные 11 пациентов после операций на предстательной железе, которым проводили трансуретральное введение аутологичных СКЖТ [28]. Положительный результат отмечен у 8 пациентов – снижение количества теряемой мочи на 59,8 % по данным 24 часового rad-теста, снижение частоты и случаев НМ, улучшение качества жизни. У одного пациента достигнуто полное удержание мочи. Максимальное давление закрытия уретры увеличилось, в среднем, с 35,5 до 44,7 см. вод. ст., функциональная длина уретры, определяемая по МРТ как расстояние между нижним краем лонной кости и шейкой мочевого пузыря, увеличилась с 20,4 до 26,0 мм.

В исследовании М.К. Shirvan и соавт, выполненного в 2013 году, источником получения СК служила периферическая венозная кровь [25]. Все 9 пациентов отмечали улучшение по опросникам ICIQ-UI, ICIQ-QOL и результатам rad-теста через 6 месяцев наблюдения. ■

Большинство исследований имели короткий период наблюдения (до 1,5 лет) без оценки отдаленных результатов. J.N. Cornu и соавт. прово-

дили анализ результата через 6 лет после эндоуретрального введения аутологичных СКМТ, положительный эффект отметили лишь 3 из 11

пациенток [29]. K. Stangel-Wojcikiewicz и соавт. проводили анализ через 4 года; улучшение качества жизни отметили 12 из 16 пациенток [32].

Таблица 1. Клинические исследования роли стволовых клеток в лечении недержания мочи

	Авторы, год публикации	Тип недержания мочи/ предшествовавшая операция (у мужчин)	Пациенты	Тип стволовых клеток	Путь введения	Метод введения
1	Lee J.U. и соавт. [17], 2003	Стрессовое НМ	39 женщин	СКПК	Трансуретрально	Подслизистая область проксимальной уретры на 4 и 8 часах
2	Mitterberger M. и соавт. [18], 2007	Стрессовое НМ	123 женщины	Аутологичные СКМТ (фибробласты и миобласты)	Трансуретрально	Подслизистая область уретры – фибробласты, поперечно-полосатый сфинктер – миобласты
3	Mitterberger M. и соавт. [19], 2008	РПЭ	63 мужчины	Аутологичные СКМТ (фибробласты и миобласты)	Трансуретрально	Подслизистая область уретры – фибробласты, поперечно-полосатый сфинктер – миобласты
4	Mitterberger M. и соавт. [20], 2008	Стрессовое НМ	20 женщин	Аутологичные СКМТ (фибробласты и миобласты)	Трансуретрально	Подслизистая область уретры – фибробласты, поперечно-полосатый сфинктер – миобласты
5	Carr L.K. и соавт. [21], 2008	Стрессовое НМ	8 женщин	Аутологичные СКМТ	Трансуретрально	Инъекции на 3, 6, 9, и 12 часах
6	Lee C.N. и соавт. [22], 2010	Стрессовое НМ	39 женщин	Аллогенные СКПК	Трансуретрально	Подслизистая область проксимальной уретры на 4 и 8 часах по 1 мл
7	P. Sebe и соавт. [23], 2011	Стрессовое НМ	12 женщин	Аутологичные СКМТ	Эндоуретрально	Инъекции на 3 и 9 часах
8	Yamamoto T. и соавт. [10], 2012	HoLEP (1) РПЭ (2)	3 мужчин	Аутологичные СКЖТ (ADRCs)	Трансуретрально	Периуретрально область поперечно-полосатого сфинктера на 5 и 7 часах Подслизистая область мембранозной уретры на 4, 6 и 8 часах
9	Blaganje M. и соавт. [24], 2012	Стрессовое НМ	38 женщин	Аутологичные СКМТ	Трансуретрально	В 2 зоны поперечно-полосатого сфинктера
10	Gerullis H. и соавт. [3], 2012	ТУР (9); РЦПЭ (21) РПЭ (192)	222 мужчины	Аутологичные СКМТ	Трансуретрально	Вокруг поперечно-полосатого сфинктера – 5 инъекций
11	Shirvan M.K. и соавт. [25], 2013	Стрессовое НМ, Тяжелая форма	9 женщин	Аутологичные полные зародышевые клетки (total nucleated cells) и тромбоциты из периферической венозной крови	Трансуретрально	Периуретрально в зону поперечно-полосатого сфинктера на 1,5, 3, 4,5, 6, 7,5, 9, 10,5 и 12 часах
12	T. и соавт. [26], 2013	Стрессовое НМ	38 женщин	Аутологичные СКЖТ	Трансуретрально интрасфинктерно	Минимум в 2 зоны наружного сфинктера
13	Stangel-Wojcikiewicz K. и соавт. [27], 2014	Стрессовое НМ	16 женщин	Аутологичные СКМТ	Трансуретрально Интрасфинктерно (Ы ?)	Инъекции в область поперечно-полосатого сфинктера на 3, 9 и 12 часах
14	Gotoh M. и соавт. [28], 2014	HoLEP (2) РПЭ (9)	11 мужчин	Аутологичные СКЖТ (ASCs)	Трансуретрально интрасфинктерно	1 мл в область поперечно-полосатого сфинктера, 20 мл (смесь с жировой тканью) рядом
15	Kuismanen K. и соавт. [9], 2014	Стрессовое НМ (2) Смешанное НМ (3)	5 женщин	Аутологичные СКЖТ (ASCs) с коллагеновым гелем	Трансуретрально	Подслизистая область уретры 1,5 см дистальнее шейки мочевого пузыря на 3 и 9 часах; 2, 4 – 4 мл объем; 2 мл дистальнее в смеси с изотоническим раствором NaCl
16	Cornu J.N. и соавт. [29], 2014	Стрессовое НМ, Тяжелая форма (11 женщин, описанных ранее Sébe и соавт., 2011)	11 женщин	Аутологичные СКМТ	Эндоуретрально	Инъекции на 3 и 9 часах
17	Peters K.M. и соавт. [30], 2014	Стрессовое НМ	80 женщин	Аутологичные СКМТ	Трансуретрально (56) Периуретрально (24)	В поперечно-полосатый сфинктер
18	Choi J.Y. и соавт. [31], 2016	РПЭ	6 мужчин	Аутологичные СКЖТ (ADRCs)	Трансуретрально	В поперечно-полосатый сфинктер на 5 и 7 часах. В зону мембранозной уретры на 4, 6 и 8 часа
19	Stangel-Wojcikiewicz K. и соавт. [32], 2016	Стрессовое НМ (те же что и в 2014 году)	16 женщин	Аутологичные СКМТ	Трансуретрально интрасфинктерно	В область поперечно-полосатого сфинктера на 3, 9 и 12 часах

Все осложнения от лечения можно разделить на 3 группы: связанные с забором материала (раневая гематома), интраоперационные (боль, гематома в месте введения) и послеоперационные (боль в промежности, инфекция мочевыводящих путей – уретрит, орхоэпидимит, цистит, гематурия, зуд в вульвовагинальной области, ухудшение недержания мочи, возникновение urgencyности) [3,17,23,26,30]. Данные осложнения были редкостью.

Для предотвращения травматизации окружающих тканей инъекции проводили под контролем трансуретрального ультразвукового исследования, позволяющего точно вводить культуру СК в зону поперечно-полосатого сфинктера и подслизистый слой уретры [19,20].

Любопытен вопрос дальнейшей судьбы СК после введения в организм. М.Р. Турко и соавт. на модели СНМ у мышей после введения мезенхимальных клеток, полученных из мышечной ткани (МКМТ) в результате периуретральных инъекций, доказано наличие мышечных клеток, мышечных сателлитных клеток, периваскулярных клеток, мышечных клеток предшественников и эндотелиальных клеток, а также повышение уровня актина и миозина и снижение количества соединительной ткани в уретре у мышей исследуемой группы [36].

Некоторыми авторами описано увеличение кровотока в месте инъекции СК, определяемого при трансректальном ультразвуковом исследовании [28].

Относительно urgentного недержания мочи (УНМ) найдено небольшое количество доклинических исследований. Сложны вопросы моделирования УНМ (частичная обструкция мочевого пузыря, ишемия мочевого пузыря, сахарный диабет, травма спинного мозга и криотравма) и оценки самого симптома urgencyности у животных, а также переноса этих данных на клинический уровень исследований. Для оценки результата инъекции СК авторы применяли преимущественно морфологические параметры [37].

Н. Lee и соавт. на модели с частичной обструкцией мочевого пузыря через 2 недели после введения мезенхимальных СК человека в стенку мочевого пузыря самкам крыс показали увеличение давления потока мочи, объем остаточной мочи был восстановлен на уровне до повреждения сфинктера. Экспрессия коллагена, TGF- β , белков вернулись к исходному уровню [38].

Н. Zhang и соавт. применяли внутривенные и внутрипузырные инъекции СКЖТ на модели у крыс с диабетической нейропатией и дисфункцией мочевого пузыря. Через месяц наблюдения отмечено улуч-

шение функции мочевого пузыря и цистометрических показателей, продемонстрирована дифференцировка СКЖТ в гладкомышечные клетки [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные клинические исследования демонстрируют существенную роль СК в лечении НМ как альтернативного метода ранее существовавшим. Описанные методики зарекомендовали себя как эффективные и не имеющие серьезных осложнений. Клеточные технологии демонстрируют свой потенциал в лечении СНМ и могут быть использованы более активно в лечении urgentной и смешанной форм НМ с удовлетворительными отдаленными результатами [13,37].

В настоящее время остаются открытыми вопросы выбора источника СК, способа введения и выбора оптимальной модели в доклиническом испытании. При СНМ оптимально применение СКЖТ или СКМТ и трансуретральный способ введения материала в подслизистый слой уретры и зону поперечно-полосатого сфинктера. В случае УНМ нет четко определенного источника СК и выработанной методики введения, чему должно быть уделено пристальное внимание в дальнейших исследованиях. ■

Ключевые слова: стволовые клетки, недержание мочи, urgentное недержание мочи, стрессовое недержание мочи, недостаточность уретрального сфинктера.

Key words: stem cells, urinary incontinence, urgent urinary incontinence, stress urinary incontinence, insufficiency of the urethral sphincter.

Резюме:

Недержание мочи – распространенное урологическое заболевание. Выполнен обзор клинических исследований с целью систематизации накопленного мирового опыта применения стволовых клеток (СК) в лечении недержания мочи. Проанализированы различные источники получения СК (костный мозг, мышечная и жировая ткань), пути и методы введения при лечении недержания мочи как у мужчин, так и у женщин, представлены методы оценки отдаленных результатов процедуры.

Среди существующих методик наиболее приемлемое для стрессового недержания мочи – трансуретральное введение СК

Summary:

The role of stem cells in the treatment of urinary incontinence: literature review

D.M. Nitkin, F.F. Gres, A.G. Kwteten

Urinary incontinence is a common urological disease. A review on clinical studies is shown to systematize the global experience in the use of stem cells (SC) in the treatment of urinary incontinence. Various SC sources (bone marrow, muscle and adipose tissue), routes and methods of administration are analyzed in the treatment of urinary incontinence in both men and women, methods for evaluating long-term results of the procedure were presented.

Transurethral injection of adipose or muscle tissue stem cells into the

жировой или мышечной ткани в зону подслизистого слоя мембранозной части уретры или поперечно-полосатого сфинктера.

Для ургентного недержания мочи нет четкого алгоритма использования стволовых клеток.

Применяемые оперативные методики могут найти широкое применение в клинической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

submucosal layer of the membranous urethra or striated sphincter is the most appropriate method among the existing for stress urinary incontinence treatment.

There is no precise way of using stem cells for urge urinary incontinence.

Applied operational techniques could be widely used in clinical practice.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Norton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet* 2006;Jan7;367(9504):57-67. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67925-7
- Hunnskaar S, Lose G, Sykes D, Voss S. The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int* 2004;93(3):324-330. PMID: 14764130
- Gerullis H, Eimer C, Georgas E, Homburger M, El-Baz AG, Wishahi M и соавт. 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
- Ниткин Д.М., Куликов А.А. Стрессовое недержание мочи у женщин: учеб. – метод. Пособие. Минск, БелМАПО, 2016 – 39 с. ISBN 978-985-584-026-9
- Вощула В.И., Ниткин Д.М. и др. Недержание мочи у женщин: этиопатогенез, диагностика, лечение: учеб. Метод. Пособие, Минск, БелМАПО, 2010.- 29с. ISBN 978-985-499-393-5
- Bozkurt A, Akin Y, Nuhoğlu B. Post Prostatectomy Incontinence. *JAREM* 2012;2:96-100. doi: 10.5152/jarem.2012.23
- Kim JC, Cho KJ. Current Trends in the Management of Post-Prostatectomy Incontinence. *Korean J Urol* 2012;Aug;53(8):511-518. doi: 10.4111/kju.2012.53.8.511
- Chapple CR, Wein AJ, Brubaker L, Dmochowski R, Pons ME, Haab F и соавт. Stress incontinence injection therapy: what is best for our patients? *Eur Urol* 2005;Oct;48(4):552-565. doi: 10.1016/j.eururo.2005.06.012
- Kuismanen K, Sartoneva R, Haimi S, Mannerstrom B, Tomas E, Miettinen S и соавт. Autologous adipose stem cells in treatment of female stress urinary incontinence: results of a pilot study. *Stem Cells Transl Med* 2014;3(8):936-941. doi: 10.5966/sctm.2013-0197
- Yamamoto T, Gotoh M, Kato M, Majima T, Toriyama K, Kamei Y, et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells for the treatment of male stress urinary incontinence: Report of three initial cases. *Int J Urol* 2012;19(7):652-659. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.02999.x
- Singla N, Singla AK. Post-prostatectomy incontinence: Etiology, evaluation, and management. *Turk J Urol* 2014;40(1):1-8. doi: 10.5152/tud.2014.222014
- Hakim L, Endo M, Feola A, Soebadi DM, Deprest J, De Ridder D и соавт. High-frequency micro-ultrasound: a novel method to assess external urethral sphincter function in rats following simulated birth injury. *Neurourol Urodyn* 2015;34(3):264-269. doi: 10.1002/nau.22555
- Williams JK, Dean A, Badlani G, Andersson KE. Regenerative Medicine Therapies for Stress Urinary Incontinence *J Urol* 2016;196(6):1619-1626. doi: 10.1016/j.juro.2016.05.136
- Turco MP, de Souza AB, de Campos Sousa I, Fratini P, Veras MM, Rodrigues MN, et al. Periurethral muscle-derived mononuclear cell injection improves urethral sphincter restoration in rats. *Neurourol Urodyn* 2017;36(8):2011-2018. doi: 10.1002/nau.23262
- Kantartzis KL, Moalli PA. Stem Cell Therapy for Female Urinary Incontinence. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2013;2(3):123-128. doi.org/10.1007/s13669-013-0049-4.
- Сергеев В.С. Иммунологические свойства стромальных (мезенхимальных) стволовых клеток. *Клеточные технологии* 2005(04)
- Lee JY, Cannon TW, Pruchnic R, Fraser MO, Huard J, Chancellor MB. The effects of periurethral muscle-derived stem cell injection on leak point pressure in a rat model of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14(1):31-37. doi: 10.1007/s00192-002-1004-5
- Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Colleselli D, Frauscher F и соавт. Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: a 1-year follow-up in 123 patients. *BJU Int* 2007;100(5):1081-1085. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07119.x
- Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Frauscher F, Ulmer H et al. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year followup of 63 patients. *J Urol* 2008;179(1):226-231. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.154
- Mitterberger M, Pinggera GM, Marksteiner R, Margreiter E, Fussenegger M, Frauscher F et al. Adult stem cell therapy of female stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2008;53(1):169-175. doi: 10.1016/j.eururo.2007.07.026.
- Carr LK, Steele D, Steele S, Wagner D, Pruchnic R, Jankowski R et al. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;Jun;19(6):881-883. doi: 10.1007/s00192-007-0553-z
- Lee CN, Jang JB, Kim JY, Koh C, Baek JY, Lee KJ. Human cord

- blood stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence. *J Korean Med Sci* 2010;Jun;25(6):813-816. doi: 10.3346/jkms.2010.25.6.813
23. Sebe P., Doucet C, Cornu JN, Ciofu C, Costa P, de Medina SG et al. Intrasphincteric injections of autologous muscular cells in women with refractory stress urinary incontinence: a prospective study. *Int Urogynecol J* 2011;Feb;22(2):183-189. doi: 10.1007/s00192-010-1255-5
24. Blaganje M, Lukanovic A. Intrasphincteric autologous myoblast injections with electrical stimulation for stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;May;117(2):164-167. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.11.029
25. Shirvan MK, Alamdari DH, Mahboub MD, Ghanadi A, Rahimi HR, Seifalian AM. A novel cell therapy for stress urinary incontinence, short-term outcome. *Neurourol Urodyn* 2013;Apr;32(4):377-382. doi: 10.1002/nau.22301
26. Carr LK, Robert M, Kultgen PL, Herschorn S, Birch C, Murphy M и соавт. Autologous muscle derived cell therapy for stress urinary incontinence: a prospective, dose ranging study. *J Urol* 2013; Feb;189(2):595-601. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.028
27. Stangel-Wojcikiewicz K, Jarocha D, Piwowar M, Jach R, Uhl T, Basta A и соавт. Autologous muscle-derived cells for the treatment of female stress urinary incontinence: a 2-year follow-up of a Polish investigation. *Neurourol Urodyn* 2014;Mar;33(3):324-330. doi: 10.1002/nau.22404
28. Gotoh M, Yamamoto T, Kato M, Majima T, Toriyama K, Kamei Y и соавт. Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients. *Int J Urol* 2014;Mar;21(3):294-300. doi: 10.1111/iju.12266
29. Cornu JN, Lizee D, Pinset C, Haab F. Long-term follow-up after regenerative therapy of the urethral sphincter for female stress urinary incontinence. *Eur Urol* 2014;Jan;65(1):256-258. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.022
30. Peters KM, Dmochowski RR, Carr LK, Robert M, Kaufman MR, Sirls LT и соавт. Autologous muscle derived cells for treatment of stress urinary incontinence in women. *J Urol* 2014;Aug;192(2):469-476. doi: 10.1016/j.juro.2014.02.047
31. Choi JY, Kim TH, Yang JD, Suh JS, Kwon TG. Adipose-Derived Regenerative Cell Injection Therapy for Postprostatectomy Incontinence: A Phase I Clinical Study. *Yonsei Med J* 2016;Sep;57(5):1152-1158. doi: 10.3349/ymj.2016.57.5.1152
32. Stangel-Wojcikiewicz K, Piwowar M, Jach R, Majka M, Basta A. Quality of life assessment in female patients 2 and 4 years after muscle-derived cell transplants for stress urinary incontinence treatment. *Ginekol Pol* 2016;87:183-189. doi: 10.17772/gp/61330
33. Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Пешков Н.О., Комьяков Б.К., Писарев А.В., Зайцева А.О. Русскоязычные версии опросников для оценки качества жизни больных с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016(1):94-97
34. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010;29(1):213-240. doi: 10.1002/nau.20870
35. EAU Guidelines on Urinary Incontinence 2017. ISBN 978-90-79754-91-5
36. Turco MP, de Souza AB, de Campos Sousa I, Fratini P, Veras MM, Rodrigues MN et al. Periurethral muscle-derived mononuclear cell injection improves urethral sphincter restoration in rats. *Neurourol Urodyn* 2017;Nov;36(8):2011-2018. doi: 10.1002/nau.23262
37. Tran C, Damaser MS. The potential role of stem cells in the treatment of urinary incontinence. *Ther Adv Urol* 2015;Feb;7(1):22-40. doi: 10.1177/1756287214553968..
38. Lee HJ, Won JH, Doo SH, Kim JH, Song KY, Lee SJ, et al. Inhibition of collagen deposit in obstructed rat bladder outlet by transplantation of superparamagnetic iron oxide-labeled human mesenchymal stem cells as monitored by molecular magnetic resonance imaging (MRI). *Cell Transplant* 2012;21(5):959-970. doi: 10.3727/096368911X627516
39. Zhang H, Qiu X, Shindel AW, Ning H, Ferretti L, Jin X, et al. Adipose tissue-derived stem cells ameliorate diabetic bladder dysfunction in a type II diabetic rat model. *Stem Cells Dev* 2012;Jun10;21(9):1391-1400. doi: 10.1089/scd.2011.0244

REFERENCES (4, 5, 16, 33)

4. Nitkin D.M., Kulikov A.A. Stressovoe nederzhanie mochi u zhenshchin: ucheb. – metod. Posobie. Minsk, BelMAPO, 2016 – 39 s. ISBN 978-985-584-026-9
5. Voshchula V.I., Nitkin D.M. i dr. Nederzhanie mochi u zhenshchin: ehtiotopatogenez, diagnostika, lechenie: ucheb. Metod. Posobie, Minsk, BelMAPO, 2010.- 29s. ISBN 978-985-499-393-5
16. Sergeev V.S., Immunologicheskie svoystva stromal'nyh (mezenhimal'nyh) stvolovyh kletok. *Kletochnye tekhnologii*; 2005,(4)
33. SHkarupa D.D., Kubin N.D., Peshkov N.O., Komyakov B.K., Pisarev A.V., Zajceva A.O. Russkoyazychnye versii oprosnikov dlyaocenki kachestva zhizni bol'nyh s prolapsom tazovyh organov i stressovym nederzhanie mochi. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2016(1):94-97