

## ПРИМЕНЕНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ

### THE APPLICATION OF REGENERATIVE CELLS OF ADEQUATE TISSUE IN CANNED TREATMENT OF VULVA SCLEROATROPHIC LICENA

**V. Arkhipova  
T. Astrelina  
I. Kobzeva  
A. Samoilov**

*Summary.* Purpose. To present the results of the use of autologous regenerative cells of the stromal-vascular fraction of adipose tissue (SVF) in the conservative treatment of lichen sclerosus of the vulva.

*Materials and methods.* The use of the SVF of adipose tissue was carried out in 8 patients aged from 23 to 80 years old (average age was  $65.5 \pm 5.3$  years) with a histologically verified diagnosis of vulvar lichen sclerosus during conservative therapy.

*Results.* The patients underwent intradermal injection of viable regenerative cells of the SVF of adipose tissue over the entire surface of the affected area in the labia majora and labia minora (foci of atrophy of the perineal mucosa) in a volume of 2 ml with an average cell count of  $65 \pm 25.7 \times 10^6$  / ml. After 1 month of observation, the patients clinically showed a decrease in itching and an improvement in the psycho-emotional state, and after 3 months, a physical examination revealed an improvement in tropism and pigmentation of damaged tissues (skin and mucous membranes of the perineum). After 6 months, histological examination of the vulvar mucosa in the biopsy specimen revealed intact stratified squamous keratinizing epithelium without signs of atypical.

*Conclusion.* As a result of treatment of the SVF of adipose tissue, patients were created favorable conditions for the activation of immune, reparative processes, restoration of tropism and pigmentation of damaged tissues (skin and mucous membranes of the perineum), remodeling of fibrous and connective tissue, achieving a satisfactory cosmetic and functional result, reducing itching, improving psycho-emotional condition worthy of the quality of life.

*Keywords:* autologous, stromal-vascular fraction of adipose tissue, cellular therapy, lichen sclerosus of the vulva.

**Архипова Валерия Ильинична**

К.м.н., ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России  
arkhvalery@gmail.com

**Астрелина Татьяна Алексеевна**

Д.м.н., доцент, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России  
t\_astrelina@yandex.ru

**Кобзева Ирина Владимировна**

К.м.н., ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России  
irina-kobzeva@yandex.ru

**Самойлов Александр Сергеевич**

Д.м.н., профессор, член корр. РАН, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России  
asamoilov@fmbcfmba.ru

*Аннотация.* Цель: представить результаты применения аутологичных регенеративных клеток (стромально-васкулярной фракции — СВФ) жировой ткани (ЖТ) при консервативном лечении склероатрофического лишена вульвы.

*Материалы и методы.* применение СВФ ЖТ проведено 8 пациенткам в возрасте от 23 до 80 лет (средний возраст составил  $65,5 \pm 5,3$  лет) с гистологически верифицированным диагнозом склероатрофический лишень вульвы при проведении консервативной терапии.

*Результаты.* Пациенткам проводили внутрикожное введение жизнеспособных регенеративных клеток СВФ ЖТ по всей поверхности пораженной области в области больших и малых половых губ (очаги атрофии слизистой промежности) в объеме 2 мл со средним количеством клеток  $65 \pm 25,7 \times 10^6$ /мл. Через 1 месяц наблюдения у пациенток клинически отмечалось уменьшение зуда и улучшение психо-эмоционального состояния, а через 3 месяца при физикальном осмотре было выявлено улучшение трофики и пигментации поврежденных тканей (кожных покровов и слизистых оболочек промежности). Через 6 месяцев при гистологическом исследовании слизистой вульвы в биоптате выявлен интактный многослойный плоский ороговевающий эпителий без признаков атипии.

*Заключение.* В результате лечения СВФ ЖТ у пациенток были созданы благоприятные условия для активации иммунных, репаративных процессов,



## Введение

**С**клероатрофический лихен вульвы (САЛВ) — это часто встречаемое хроническое доброкачественное заболевание вульвы, с выраженной очаговой атрофией кожи и слизистых оболочек [1, 2]. Как правило, в патологический процесс вовлекаются половые губы, промежность и перианальная область. Заболевание сопровождается изнуряющим зудом и появлением трещин в области промежности, выраженной хронической очаговой атрофии кожных покровов и слизистых оболочек промежности (депигментация) с образованием рубцовых деформаций сопровождающихся длительным изнуряющим зудом, болью, диспареунией, дизурией, появлением трещин, прогрессирующим рубцеванием и риском инвалидизацией пациентов. Вследствие расчёсов кожа в очагах поражения утолщается и наблюдается прогрессирующее рубцевание, что может привести к необратимому поражению гениталий и развитию плоскоклеточного рака (ПКР). При этом пациентки испытывают значительный физический, эмоциональный и сексуальный дискомфорт.

Регистрируется заболевание во всех возрастных группах и составляет около 1,7% от всех женщин, обратившихся за гинекологической помощью в специализированные стационары. Наиболее точные расчеты показывают, что распространенность САЛВ среди женского населения в возрасте 1–70 лет составляет 1 на 1000 женщин, с увеличением распространенности до 1 на 30 у женщин в постменопаузе [1, 2]. Важно отметить, что во всём мире отмечается постепенное, неуклонное увеличение частоты встречаемости данного заболевания и уменьшения возраста больных САЛВ.

Этиология и патогенез САЛВ на сегодняшний день остаются малоизучены. Согласно современным данным, основная патогенетическая роль в развитии дистрофических изменений принадлежит аутоиммунным процессам. В 20% случаев у женщин, страдающих САЛВ, диагностируются аутоиммунные заболевания, такие как аутоиммунный гипотиреоз, витилиго и гнездная алопеция [1, 2, 3]. У более 50% женщин с данным заболеванием определяется персистенция низких титров аутоантител против белка внеклеточного матрикса 1

восстановления трофики и пигментации поврежденных тканей (кожных покровов и слизистых оболочек промежности), ремоделирования фиброзной и соединительной ткани, достижения удовлетворительного косметического и функционального результата, уменьшение зуда, улучшение психоэмоционального состояния, достойного качества жизни.

*Ключевые слова:* аутологичная, стромально-васкулярная фракция жировой ткани, клеточная терапия, склероатрофический лихен вульвы.

(ЕСМ-1) и коллагена XII, что так же указывает на аутоиммунный патогенез заболевания [4]. В ряде проведенных исследований у пациенток, страдающих САЛВ был выявлен низкий эндогенный уровень эстрогенов, однако достоверных данных о влиянии менструации, беременности или гормональной терапии на течение заболевания зарегистрировано не было [5–10].

Отсутствие чётких представлений об этиологии и патогенезе САЛВ привели к существенным различиям в выборе тактики ведения пациенток с данным патологическим состоянием. Консервативная терапия — основной подход к лечению САЛВ. Она должна быть направлена на ликвидацию воспалительных изменений, улучшения трофики тканей и регенерация поврежденных тканей, ремоделирования фиброзной и соединительной ткани в очагах атрофии слизистой, снятие психоэмоционального напряжения и чувства зуда [11–21].

Существующие на сегодняшний день методы лечения (долгосрочная поддерживающая терапия ультрапотентными кортикостероидами, топические ингибиторы кальциневрина, эмоленты, фотодинамическая терапия, воздействие электрическим током и др.) малоэффективны, так как не являются патогенетическими. Они направлены лишь на устранение симптомов заболевания, требуют длительного постоянного применения, так как имеют обратимый эффект, их применение ограничено значительным количеством противопоказаний и сопровождается развитием многочисленных побочных эффектов. В связи с этим совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам со склероатрофическим лихеном вульвы является одной из актуальных проблем современной гинекологии и дерматологии.

Данные проблемы обуславливают разработку новых терапевтических направлений в лечении больных со САЛВ.

В 2016 году группой итальянских ученых были опубликованы данные ограниченного исследования по оценке эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани у 8 пациенток, страдающих дистрофией вульвы [4]. В течение всего

срока наблюдения (2 года) у пациенток отмечался стойкий положительный эффект в виде сокращения воспалительной реакции, уменьшения дистрофических изменений, нормализации физиологических функций и психоэмоционального состояния. Однако предложенный метод лечения является экономически затратным, так как требует длительного культивирования предшественников мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани и участие специализированного персонала с навыками работы.

В связи с вышесказанным наиболее перспективным направлением в лечении САЛВ может стать применение аутологичных регенеративных клеток (стромально-васкулярная фракция — СВФ) жировой ткани (ЖТ), полученных путем ферментативной обработки собственной жировой ткани [22, 23]. Данный тип клеток обладает большим регенераторным потенциалом и не требует предварительного культивирования (готовы к использованию сразу после выделения). Эффект регенеративных клеток жировой ткани реализуется за счет нескольких механизмов, учитывая гетерогенность их популяции. Стволовые клетки, входящие в их состав, регенеративные клетки жировой ткани, способны к дифференцировке в различных направлениях и замещению поврежденных участков тканей. Кроме того, они вырабатывают большое количество паракринных факторов, обеспечивающие иммуномодулирующий эффект, предотвращают клеточную гибель через апоптоз, способствуют неоангиогенезу, ремоделированию фиброзной и соединительной тканей. Учитывая современные представления об иммунно-опосредованном механизме развития САЛВ, аутологичные регенеративные клетки жировой ткани могут оказать иммуномодулирующее действие на коллаген реактивные Т-клетки и ингибировать воспалительные реакции.

В настоящем исследовании представлены результаты применения СВФ ЖТ при лечении САЛВ в консервативной терапии.

#### Материалы и методы исследования

За период с 2017 по 2018 г. в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России пролечены 8 пациенток в возрасте от 23 до 80 лет (средний возраст составил  $65,5 \pm 5,3$  лет) с гистологически верифицированным диагнозом склероатрофический лихен вульвы при проведении консервативной терапии.

Благодаря высокой доступности получения жировой ткани в достаточном объеме практически у любого пациента, возможность использовать полученную клеточную суспензию сразу же после выделения без какой-либо предварительной обработки и культивиро-

вания данный биологический материал представляет собой высокий интерес при реконструктивно-пластических операциях. У женщин с гистологически верифицированным диагнозом САЛВ в асептических условиях под местной анестезией производится забор жировой ткани путем аспирационной липосакции в нижней трети передней брюшной стенки в условиях операционной. Объем аспирируемой жировой ткани составлял от 150 до 250 мл (средний объем —  $170,6 \pm 31,2$  мл). В стерильных условиях осуществлялось ферментативная обработка, промывание и фильтрация липоаспирата с последующим центрифугированием и получением стромально-васкулярной фракции жировой ткани. Осуществлялась оценка качества аутологичных регенеративных клеток (стромально-васкулярной фракции) жировой ткани: подсчет количества клеток с помощью автоматического счетчика клеток Counters Invitrogen (Invitrogen), определение иммунологической принадлежности и жизнеспособности методом проточной цитофлюориметрии (BD FACS Canto II, USA). Для исследования фенотипа клеток стромально-васкулярной фракции использовались моноклональные антитела к следующим антигенным маркерам: CD146, CD31, CD45, CD34, CD105, CD146 (BD Bioscience, USA). Окрашивание проводили в соответствии с рекомендациями производителя. После получения результатов лабораторной оценки проводили внутрикожное введение жизнеспособных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани путем инъекций по всей поверхности пораженной области в области больших и малых половых губ (очаги атрофии слизистой промежности) в объеме 2 мл.

#### Результаты исследования

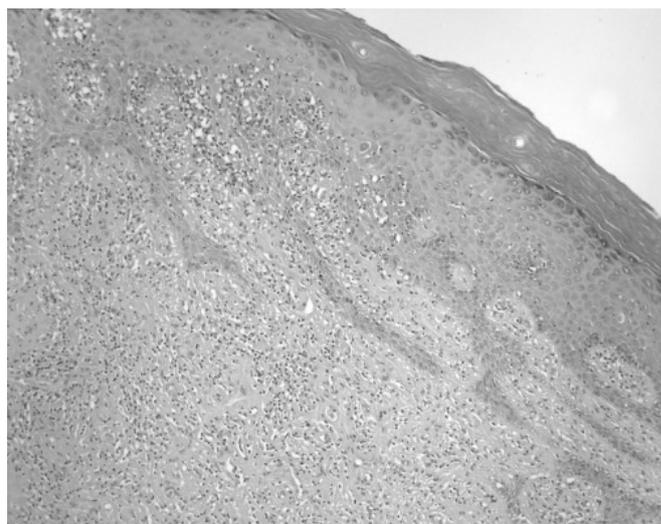
Пациентки с гистологически верифицированным диагнозом склероатрофический лихен вульвы, обращались в клинику с жалобами на появление и усиление зуда в области промежности в течение года на фоне применения местных глюкокортикостероидов. При осмотре наружных половых органов выявлены склеротические изменения слизистой вульвы и клитора (Рисунок 1А).

Экстрагенитальных очагов атрофии кожных покровов не выявлено. При гистологическом исследовании выявлялся выраженный гиперкератоз и акантоз плоскоэпителиального покрова с фиброзом, ангиоматозом и скудной воспалительной инфильтрации в основе (Рисунок 1Б).

Пациенткам выполнялся забор жировой под местной анестезией путем аспирационной липосакции из передней брюшной стенки живота. В асептических условиях после отмывания липоаспирата от разру-



А



Б

Рис. 1. Состояние слизистой пациентки К. до терапии.  
А — слизистая ткань, Б — гистологическое исследование

шенных адипоцитов, компонентов раствора и эритроцитов получали «интактную» жировую ткань. Путем ферментативной обработки, отмывания и фильтрации жировой ткани с последующим центрифугированием выделяли стромально-васкулярную фракцию жировой ткани с жизнеспособностью  $96,2 \pm 3,2\%$ , иммунологически относящихся к стромально-васкулярной фракции CD45-, CD34+, CD31-, CD146+, CD105+, CD146+ (Рисунок 2), ресуспендированных в изотоническом растворе натрия хлорида.

Проводили внутрикожное введение жизнеспособных регенеративных клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани по всей поверхности пораженной области в области больших и малых половых губ (очаги атрофии слизистой промежности) в объеме 2 мл со средним количеством клеток  $65 \pm 25,7 \times 10^6$ /мл из расчета 1,0 млн. клеточной суспензии на 1 см<sup>2</sup>.

Через 1 месяц наблюдения у пациентки клинически отмечалось уменьшение зуда и улучшение психо-эмоционального состояния, а через 3 месяца при физикальном осмотре было выявлено улучшение трофики и пигментации поврежденных тканей (кожных покровов и слизистых оболочек промежности). Через 6 месяцев при гистологическом исследовании слизистой вульвы в биоптате выявлен интактный многослойный плоский ороговевающий эпителий без признаков атипии (Рисунок 3).

В результате лечения пациентам были созданы благоприятные условия для активации иммунных, репаративных процессов, восстановления трофики и пиг-

ментации поврежденных тканей (кожных покровов и слизистых оболочек промежности), ремоделирования фиброзной и соединительной ткани, достижения удовлетворительного косметического и функционального результата, уменьшение зуда, улучшение психоэмоционального состояния, достойного качества жизни.

Таким образом, результаты лечения пациентов со склероатрофическим лихеном вульвы в консервативной терапии обеспечивают благоприятные условия для активации иммунных, репаративных процессов, восстановления трофики и пигментации поврежденных тканей (кожных покровов и слизистых оболочек промежности), ремоделирования фиброзной и соединительной ткани, достижения удовлетворительного косметического и функционального результата, уменьшение зуда, улучшение психоэмоционального состояния, достойного качества жизни.

#### Обсуждение результатов

Отсутствие четких представлений об этиологии и патогенезе САЛВ привели к существенным различиям в выборе тактики ведения пациенток с данным патологическим состоянием. Консервативная терапия должна быть направлена на ликвидацию воспалительных изменений кожных покровов и слизистых оболочек промежности (депигментация) с образованием рубцовых деформаций, сопровождающихся длительным изнуряющим зудом, болью, диспареунии, дизурией, появлением трещин, прогрессирующим рубцеванием и риска инвалидизации пациентов, улучшения трофики тканей, снятие психоэмоционального напряжения.

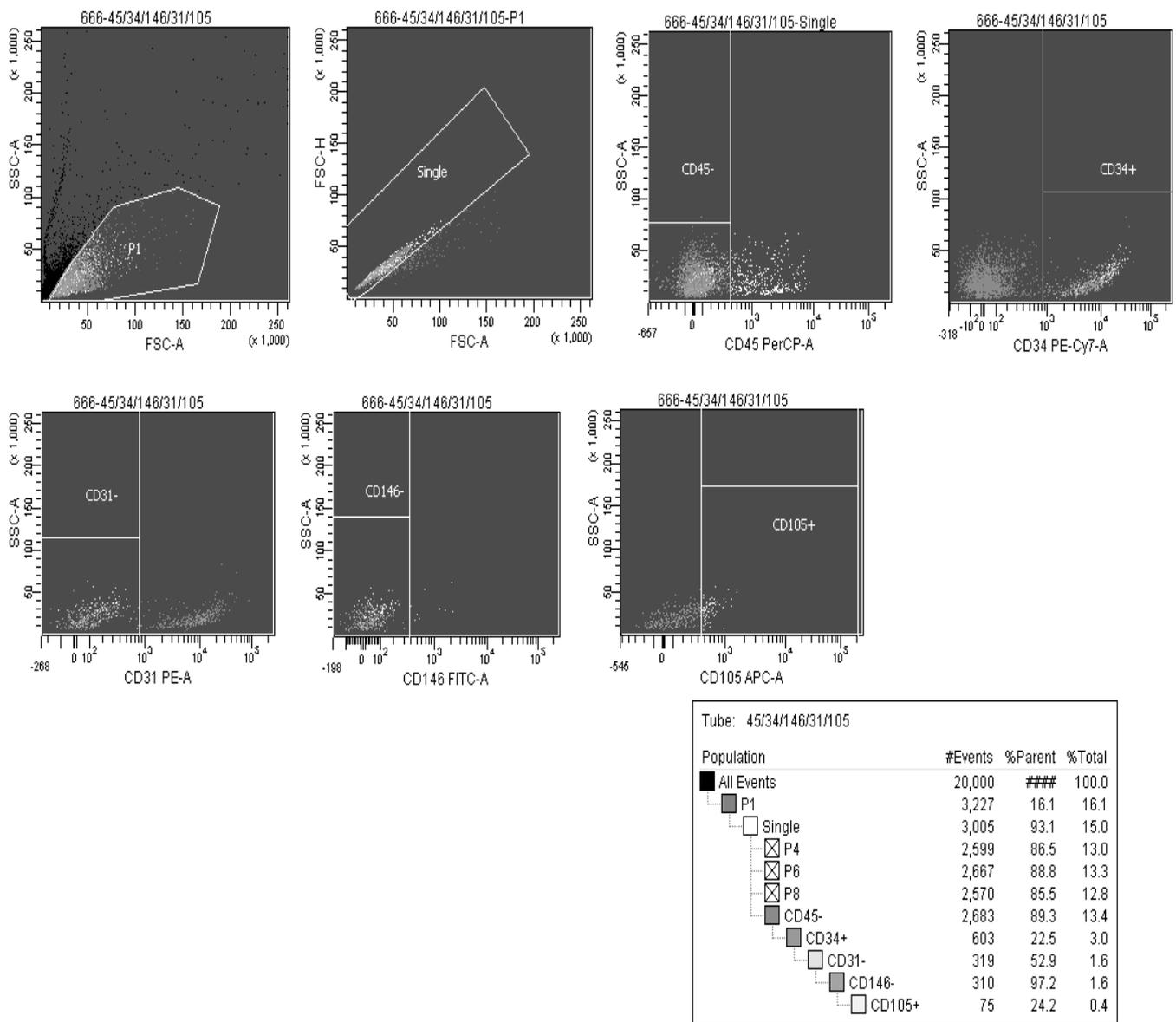


Рис. 2. Иммунологическая оценка СВФ ЖТ

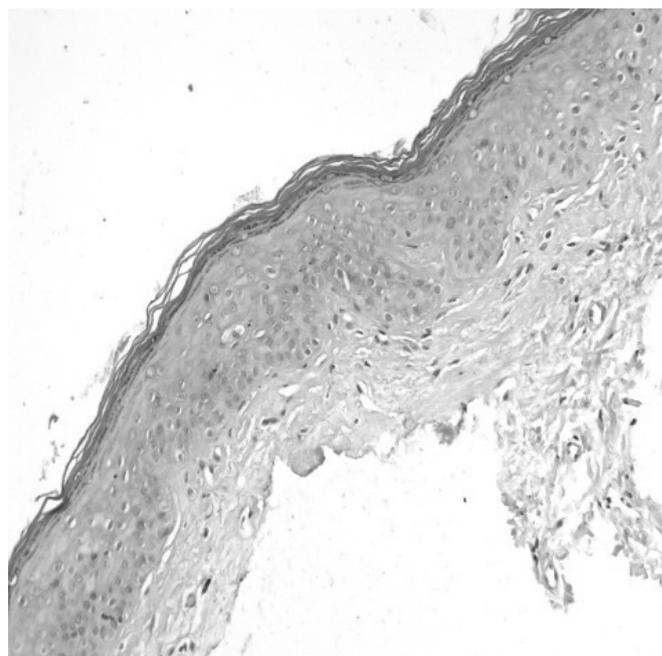
Существующие на сегодняшний день методы лечения склероатрофического лишена вульвы малоэффективны, так как не являются патогенетическими. Они направлены лишь на устранение симптомов заболевания, требуют длительного постоянного применения, так как имеют обратимый эффект, их применение ограничено значительным количеством противопоказаний и сопровождается развитием многочисленных побочных эффектов. В связи с этим совершенствование методов лечения склероатрофического лишена вульвы является одной из актуальных проблем современной гинекологии и дерматологии.

Одним из перспективных методов лечения является клеточная терапия, применение которой в клинической практике может позволить повысить качество

жизни пациентов. Для клеточной терапии используются мезенхимальные стволовые клетки (МСК); аутологичные минимально манипулированные продукты (регенеративные клетки) на основе жировой ткани; паракринные факторы, полученные из культивированных стволовых клеток и др. Для эффективности лечения склероатрофического лишена вульвы использовали применение мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани пациенткам, страдающим дистрофией вульвы [4]. В течение всего срока наблюдения (2 года) у пациенток отмечался стойкий положительный эффект в виде сокращения воспалительной реакции, уменьшения дистрофических изменений, нормализации физиологических функций и психоэмоционального состояния. Однако предложенный метод лечения является



А



Б

Рис. 3. Состояние слизистой у пациентки через 6 месяцев терапии.  
А — слизистая ткань, Б — гистологическое исследование

экономически затратным, так как требовал длительно-го культивирования предшественников мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани и участие специализированного персонала с навыками работы.

Известен способ лечения крауроза вульвы у женщин менопаузального и постменопаузального периода, заключающийся в введении жировой ткани, полученной из гипогастральной области в объеме от 10 мл до 20 мл, декантированной от инфильтрационного раствора и обработанной через эмульсификатор, с последующим субмукозным введением в пораженный участок линейно-ретроградной техникой с равномерным распределением в очаге поражения [24]. Однако введение «чистой» жировой ткани без предварительной ферментативной обработки не подразумевает высвобождение клеточных компонентов стромально-васкулярной фракции, что может значительно снизить эффективность предложенного метода.

В связи с вышесказанным наиболее перспективным направлением в лечении САЛВ может стать применение аутологичных регенеративных клеток жировой ткани, полученных путем ферментативной обработки собственной жировой ткани. Данный тип клеток обладает большим регенераторным потенциалом и не требует предварительного культивирования (готовы к использованию сразу после выделения). Эффект регенеративных клеток жировой ткани реализуется за счет нескольких механизмов, учитывая гетерогенность их популяции. Стволовые

клетки, входящие в их состав, регенеративные клетки жировой ткани, способны к дифференцировке в различных направлениях и замещению поврежденных участков тканей. Кроме того, они вырабатывают большое количество паракринных факторов, обеспечивающие иммуномодулирующий эффект, предотвращают клеточную гибель через апоптоз, способствуют неоангиогенезу, ремоделированию фиброзной и соединительной тканей. Учитывая современные представления об иммуно-опосредованном механизме развития САЛВ, аутологичные регенеративные клетки жировой ткани могут оказать иммуномодулирующее действие на коллаген реактивные Т-клетки и ингибировать воспалительные реакции.

Проведенные многочисленные доклинические и клинические исследования с использованием регенеративных клеток жировой ткани, в том числе исследования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, показали высокую эффективность и безопасность при лечении заболеваний различной этиологии.

В проведенном нами исследовании продемонстрировано, что применение аутологичных регенеративных клеток пациентов со склероатрофическим лихеном вульвы в консервативной терапии обеспечивает благоприятные условия для активации иммунных, репаративных процессов, восстановления трофики и пигментации поврежденных тканей (кожных покровов и слизистых оболочек промежности), ремоделирова-

ния фиброзной и соединительной ткани, достижения удовлетворительного косметического и функционального результата, уменьшение зуда, улучшение психоэмоционального состояния, достойного качества жизни.

Таким образом, для повышения эффективности пациентов со склероатрофическим лихеном вульвы в консервативной терапии в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА предложено использовать собственные регенеративные клетки СВФ ЖТ. Данные клетки и продуцируемые ими факторы роста и цитокины принимают участие в репаративных процессах, в восстановлении сосудистой сети, а также в регуляции иммунных процессов. Благодаря высокой доступности получения ЖТ в достаточном объеме практически у любого пациента, возможности использовать полученные регенеративные клетки СВФ ЖТ сразу же после выделения без длительного культивирования, представляет собой высокий интерес.

### Заключение

Применение СВФ ЖТ при консервативной терапии склероатрофического лихена вульвы обеспечивает

благоприятные условия для активации иммунных, репаративных процессов, восстановления трофики и пигментации поврежденных тканей (кожных покровов и слизистых оболочек промежности), ремоделирования фиброзной и соединительной ткани, достижения удовлетворительного косметического и функционального результата, уменьшение зуда, улучшение психоэмоционального состояния, достойного качества жизни.

Результаты, проведенные доклинических и клинических исследований с использованием регенеративных клеток жировой ткани, в том числе и с участием сотрудников ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, показали высокую эффективность и безопасность при лечении заболеваний различной этиологии.

Таким образом, применение аутологичных регенеративных клеток жировой ткани может явиться альтернативным методом лечения САЛВ, без ущерба для организма пациента. Предложенное исследование является инновационным. В настоящее время в России отсутствуют налоги предложенному методу.

### ЛИТЕРАТУРА

- Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K et al. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J Reprod Med.* 2005; 50: 477–80.
- Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH et al. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity: a study of 350 women. *Br J Dermatol.* 1988;118:41–46.
- Hengge UR et al. Multicenter, phase-II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus. *Br J Dermatol* 2006;155(5):1021–1028.
- Giuseppina OM, Carella S, Ceccarelli S, Marchese C, Scuderi N. The Use of Human Adipose-Derived Stem Cells in the Treatment of Physiological and Pathological Vulvar Dystrophies. *Stem Cells Int.* 2016.
- Chan I, Oyama N, Neill SM et al. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2004;29: 499–504.
- Edwards QT, Saunders Goldton S Lichen sclerosus of the vulva in women: assessment, diagnosis and management for the nurse practitioner. *J Am Acad Nurse Pract* 2003;15: 115–119.
- Asther U, Altmeyer P Cryosurgery — the lost resort or a surgical alternative in the treatment of lichen sclerosus of the vulva. *J Dtsch. Dermatol Yes* 2003; 1: 206–211.
- Kugler K, Brinckmeier T, Frasch P.J et al. Anogenital dermatoses — allergic and irritative causative. *J Dtsch Dermatol Yes* 2005; 3: 979–986.
- Marini A, Blecken S, Ruzicka T et al. Lichen sclerosus. New aspects of pathogenesis and treatment. *Hautarzt* 2005;56:550–555.
- New nomenclature for vulvar disease. Report of the Committee on Terminology of the International Society for the Study of Vulvar Disease. *J Reprod Med* 1990;35: P:483–484.
- Oyama N, Chan I, Neill SM et al. Development of antigen specific ELISA for circulating autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *J Clin Invest* 2004;113:1550–1559.
- Regauer S. Immune dysregulation in lichen sclerosus. *Eur J Cell Biol* 2005; 84:273–277.
- Regauer S, Liegl B, Reich O et al. Vulvar lichen sclerosus. The importance of early clinical and histological diagnosis. *Hautarzt* 2004;55: 158–164.
- Sonni H, Carli P, Taddei GH Topical mometasone for vulvar lichen sclerosus. *J Reprod med* 2003;48:444–448.
- Stucker M, Grape J, Bechara NY et al. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopathological findings. *Dermatology* 2005; 210:218–222.
- Tchorzewski H, Rotsztein H, Banasik M The involvement of immunoregulatory T cell in pathogenesis of lichen sclerosus. *Med Sci Monit* 2005;11:39–43.
- Val I, Almeida G An overview of lichen sclerosus. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:808–817.
- Yesudian PD, Sugunendran H, Batesa M et al. Lichen sclerosus. *Int J STD AIDS* 2005;16:465–473.
- Likhachev V.K. Practical gynecology. Guide for Physicians 2007. (Лихачев В.К. Практическая гинекология. Руководство для врачей 2007.)
- Gynecology — national guidelines ed. IN AND. Kulakova, G.M. Savelyeva, I.B. Manukhina 2009 (Гинекология — национальное руководство под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина 2009 г.)

21. Liu X, Zhang G, Hou C et al. Vascularized bone tissue formation induced by fiber-reinforced scaffolds cultured with osteoblasts and endothelial cells. *Biomed Res Int.* 2013; 854917.
22. Feisst V, Meidinger S, Locke MB From bench to bedside: use of human adipose-derived stem cells. *Stem Cells Cloning* 2015;2(8): P. 149–62.
23. Guo J, Nguyen ., Banyard DA, Fadavi D, Toranto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD Stromal Vascular Fraction — a regenerative reality? *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2015;1–29. DOI: 10.1016/j.bjps.2015.10.014.
24. Patent application No.: 2016128128 Lapochkina NP, Venediktov MV, Gashimova SN, Voronov SN, 11.07.2016. (Заявка на патент № : 2016128128 Лапочкина Н.П., Венедиктов М.В., Гашимова С.Н., Воронов С.Н., 11.07.2016.)

---

© Архипова Валерия Ильинична ( arkhvalery@gmail.com ), Астрелина Татьяна Алексеевна ( t\_astrelina@yandex.ru ),  
Кобзева Ирина Владимировна ( irina-kobzeva@yandex.ru ), Самойлов Александр Сергеевич ( asamoilov@fmbcfmba.ru ).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна