

Возможности регенеративной медицины в оториноларингологии (обзор литературы)

В.М. Свистушкин[✉], С.В. Старостина, М.В. Свистушкин, А.А. Побиванцева, М.В. Архипов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]svvm3@yandex.ru

Аннотация

За последние 30 лет тканевая инженерия из теоретической области научного интереса превратилась в широкое экспериментальное поле для деятельности. Кожа, костная ткань, хрящи, сосуды – это лишь некоторые примеры органов и тканей, которые возможно создать в лаборатории благодаря регенеративной медицине. На данный момент сложно найти область медицины, где бы разработки тканевой инженерии и клеточной терапии не были востребованы; оториноларингология не стала исключением. Глобально для исследователей в регенеративной медицине существует 3 области интереса: изучение клеток, возможность использования нативных и синтезируемых биокаркасов (скаффолдов), применение различных рекомбинантных факторов роста и других клеточных мишеней. Возможности регенеративной медицины в области оториноларингологии крайне широки, что объясняется большой вариативностью ЛОР-патологий. Отиатрия, ринология, ларингология – в каждой из областей сегодня проводятся десятки перспективных доклинических и клинических исследований, результаты которых уже в ближайшем будущем существенно расширят применение малоинвазивных методов лечения. Одними из немногих факторов, сдерживающих еще более стремительное развитие данной области, остаются несовершенство нормативно-правового регулирования и несоответствие качества доклинических исследований требованиям этических комитетов. Многие открытые вопросы требуют решений: перспективность продолжения исследований в направлении развития регенеративных технологий очевидна. Восстановление тканей и их функций в оториноларингологии методами регенеративной медицины позволит решить задачи, которые раньше казались невыполнимыми.

Ключевые слова: оториноларингология, регенеративная медицина, стволовые клетки, тканевая инженерия.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Старостина С.В., Свистушкин М.В. и др. Возможности регенеративной медицины в оториноларингологии (обзор литературы). Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190641

Review

Possibilities of regenerative medicine in otorhinolaryngology (literature review)

Valerii M. Svistushkin[✉], Svetlana V. Starostina, Mikhail V. Svistushkin, Anna A. Pobivantseva, Maksim V. Arkhipov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]svvm3@yandex.ru

Abstract

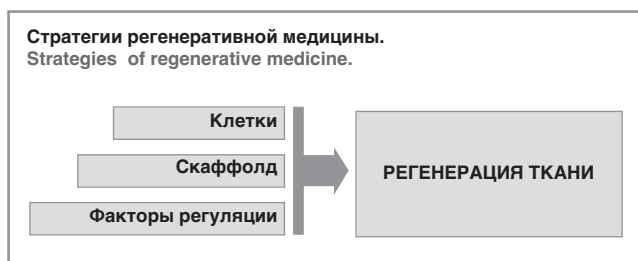
During last 30 years the tissue engineering from theoretical area of scientific interest turned into the wide practical field for experiment. Skin, bone tissue, cartilage, blood vessels are just some examples of organs and tissues that, thanks to regenerative medicine, can be created in the laboratory. At the moment it is difficult to find a field of medicine where the development of tissue engineering and cell therapy would not be in demand. Otolaryngology is no exception. Globally for researchers in regenerative medicine, there are 3 areas of interest: the study of cells, the possibility of using native and synthesized bio-scaffolds, the use of various recombinant growth factors and other cellular targets. The possibilities of regenerative medicine in the field of otolaryngology are extremely wide, which is explained by the large variability of diseases. Otiatry, rhinology, laryngology – dozens of promising preclinical and clinical studies are being conducted in each of the areas today, the results of which in the near future will significantly expand the use of minimally invasive treatment methods. One of the few factors holding back even more rapid development of this area remains the imperfection of the regulatory framework and the discrepancy between the quality of preclinical studies and the requirements of ethical committees. Many open questions require immediate solutions, because the promise of continuing research towards the development of regenerative technologies is obvious. The restoration of tissues and their functions in otorhinolaryngology with the methods of regenerative medicine will make it possible to solve problems that previously seemed impossible.

Key words: otorhinolaryngology, regenerative medicine, stem cells, tissue engineering.

For citation: Svistushkin V.M., Starostina S.V., Svistushkin M.V. et al. Possibilities of regenerative medicine in otorhinolaryngology (literature review). Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190641

Болезни, травмы, врожденные пороки развития неизбежно сопровождают человека на протяжении всего исторического процесса. Закономерно их присутствие в жизни людей порождает бесконечный поиск возможностей преодоления преград на пути к здоровью. Среди прочих идея об одном способе исцеления живет в сознании человечества еще со времен древнегреческих мифов о Прометее [1]. Восстановление утраченных тканей и их функций в древности считалось подлинным волшебством, но развитие науки и техники сегодня позволяет приблизить чудо к реальности. С середины 1980-х годов регенеративная медицина из теоретического понятия превратилась в обширное поле для научной деятельности [2, 3]. Первый раз официально термин «тканевая инженерия» озвучен профессором Y. Fung в 1987 г. (Университет Калифорнии, Сан-Диего, США), несколько позднее появился термин «регенеративная медицина». Для некоторых ученых регенеративная медицина ассоциирована с использованием стволовых клеток, для других – это бо-

лее широкое понятие, а тканевая инженерия составляет только часть этой области, третьи же считают термины «регенеративная медицина» и «тканевая инженерия» взаимозаменяемыми [4]. Основными предпосылками развития регенеративной медицины стали глобальные проблемы трансплантологии и реконструктивной хирургии, среди которых перманентный недостаток донорских тканей и органов и высокая смертность пациентов в ожидании донора, необходимость пожизненной иммуносупрессивной терапии, нехватка аутоотканей и их биологические изменения в новой локации, невозможность полной биологической интеграции искусственных протезов [5]. Кожа, костная ткань, хрящи, сосуды – это лишь некоторые примеры органов и тканей, которые возможно создать в лаборатории благодаря регенеративной медицине; каждый день данный список неизменно расширяется [6]. На данный момент сложно найти область медицины, где бы разработки тканевой инженерии и клеточной терапии не были востребованы. Оториноларин-



гология не стала исключением [7]. Целью данной работы является аналитический обзор публикаций, посвященных методам регенеративной медицины в оториноларингологии.

Согласно общепринятым понятиям регенеративная медицина определяется как область исследований, в которой поврежденные ткани и органы восстанавливаются под действием искусственно контролируемой регенерации, витального биологического процесса, индуцирующего клеточную дифференцировку и рост. Глобально для исследований в регенеративной медицине существует 3 области интереса: изучение клеток, возможность использования нативных и синтезируемых биокаркасов (скаффолдов), применение различных рекомбинантных факторов роста и других клеточных мишеней (см. рисунок) [8].

Клетки

Многочисленные исследования в регенеративной медицине направлены на изучение клеток как основного «регенераторного» материала [9]. Они образуют основу всех тканей, поэтому представить процесс регенерации без их участия невозможно. В ряде случаев организму хватает собственных клеточных ресурсов для восстановления в месте повреждения. Однако при прогнозе недостаточности ресурсов внутренней среды для адекватного завершения регенеративных процессов и реституции ткани альтернативой могут являться клетки из внешнего источника [10]. Наиболее перспективными для этих целей на данный момент представляются прогениторные (стволовые) клетки, основной особенностью которых является способность к пролиферации и дифференцировке. Стволовые клетки обнаруживаются практически в любой ткани организма, однако для целей регенеративной медицины наиболее часто выделяют следующие категории [11]:

- мезенхимные (МСК) – мультипотентные клетки, источником которых является жир, костный мозг и другие ткани. При использовании данного вида клеток отсутствует риск опухолевой трансформации, так как при имплантации в поврежденную область их регенераторный эффект более реализуется через секрецию широкого спектра противовоспалительных медиаторов и цитокинов, нежели пролиферацию [12]. Существуют отработанные протоколы их накопления и получения;
- эмбриональные – плюрипотентные. Клетки, обладающие наибольшим регенераторным потенциалом. При использовании сохраняется риск опухолевой трансформации (развития тератомы);
- индуцированные – способные к пролиферации и дифференцировке клетки, полученные с помощью генетического перепрограммирования [11].

Скаффолды

In vivo клетки окружены сложной структурой, называемой межклеточным веществом или экстрацеллюлярным матриксом. Находясь в матриксе, клетки получают возможность поддерживать морфологическую структуру ткани и органа. При повреждении ткани неизбежно нарушается и структура матрикса. Еще одной стратегией регенеративной медицины является использование специальных

клеточных носителей – скаффолдов, которые создают благоприятное микроокружение для клеток. За счет этого увеличивается продолжительность жизни клеток, обеспечивается их миграция, облегчается ангиогенез и тем самым усиливаются регенераторные эффекты. При разработке учитывается тот факт, что скаффолд должен обладать следующими свойствами:

- иметь высокий индекс гистосовместимости и не вызывать иммунологическое отторжение;
- иметь пористую структуру для облегчения проникновения клеток и обеспечения ткани кислородом;
- поддерживать форму в течение определенного периода времени для предотвращения инвазии окружающей ткани и сохранения пространства для клеточной регенерации;
- подвергаться биодеградации, когда процессы регенерации завершены.

Современные скаффолды изготавливаются на основе биополимеров, синтетических полимеров и неорганических комплексов [13]. Наиболее распространенными составляющими являются коллаген, желатин, гиалуроновая кислота и глюкозамингликан – среди биополимеров; полигликолевая кислота, полимолочная кислота – среди синтетических полимеров; а также гидроксипатит, фосфаты и карбонаты кальция – среди неорганических комплексов [14, 15]. При изготовлении скаффолдов используются методики децеллюляризации, электроспиннинга, 3D-принтинга.

Факторы регуляции

В процессе регенерации факторы регуляции и цитокины управляют ростом клеток и их дифференцировкой. Они обладают различными функциями, включая потенциацию и ингибирование роста клеток, их деления и перехода в апоптоз. Во время восстановления тканей факторы не работают самостоятельно, эффект наблюдается лишь при функционировании целых групп факторов. Самая крупная группа факторов регуляции получила название «факторы роста» [16]. На сегодняшний день большинство исследований в области регенеративной медицины находится в одной из описанных выше областей или на их пересечении. По всему миру не прекращаются поиски оптимальной модели скаффолда или комбинации регуляторных факторов, изучается возможность применения различных типов стволовых клеток. Регенеративные технологии востребованы практически во всех областях медицины, в том числе и в оториноларингологии [6].

Оториноларингология

Возможности регенеративной медицины в области оториноларингологии крайне широки, что объясняется большой вариативностью ЛОР-патологий. За последнее время опубликовано более 100 научных статей, включая фундаментальные, доклинические и идущие клинические исследования [8].

Отология

Исследование возможностей регенеративной медицины ведутся в отношении восстановления повреждений тканей наружного, среднего и внутреннего уха [17].

Японские ученые S. Kanemaru и соавт. (2014 г.) в эксперименте с участием 65 пациентов показали восстановление мягких тканей наружного слухового прохода с помощью введения желатиновой губки, инфильтрированной bFGF, и последующим закрытием наружного слухового прохода фибриновым клеем. По истечении 3 мес поврежденные ткани полностью восстановились в 90% случаев [18]. Аналогичным способом 3 годами ранее исследователи S. Kanemaru и соавт. (2011 г.) из Японии уже получили значимые результаты и в лечении стойких перфораций барабанной перепонки [19]. Полное закрытие стойких

перфораций наблюдалось в 98% случаев по результатам 3-недельного контроля. Данная методика позволила сократить до минимума объем оперативных вмешательств у пациентов с обширными перфорациями барабанной перепонки.

В области доклинических исследований значительных успехов достигли эксперименты N. Nakuba и соавт. (2014 г.), где продемонстрированы преимущества использования для пластики перфорации барабанной перепонки комплекса рекомбинантного фактора роста фибробластов и желатинового геля, положительный результат достигнут у 100% животных, в то время как в контрольной группе, где использовался только желатиновый гель, полноценное закрытие дефекта наблюдалось у 61% [20]. Особый интерес представляют результаты пилотных клинических исследований. При прямой аппликации фактора роста фибробластов на края подострой перфорации барабанной перепонки у 11 из 12 пациентов произошло полное закрытие дефекта, в группе контроля спонтанное закрытие отмечено лишь у 9 из 17 пациентов [21].

Также для лечения пациентов с хроническим средним отитом при помощи методов тканевой инженерии созданы аналоги воздушных клеток сосцевидного отростка. Состоящие из гидроксипатита искусственные воздушные клетки, вживленные пациентам с хроническим средним отитом, восстанавливали функционирование системы газообмена в полости среднего уха, чем существенно улучшали результаты лечения [22]. Трифосфат кальция, в свою очередь, показал наилучшие результаты среди других синтетических материалов, по своим особенностям он оказался практически идентичен нативным костным структурам [15].

Также интересными на сегодняшний день являются исследования регенеративной медицины в отоневрологии, а именно в лечении сенсоневральной тугоухости. Группа ученых M. Pery и соавт. (2017 г.) из Швейцарии в эксперименте на мышах представили регенеративную стратегию, в которой описывается технология стимуляции дифференцировки эндогенных клеток в новые волосковые клетки или возможности имплантации экзогенных стволовых клеток для замещения волосковых клеток. В результате эксперимента были получены положительные результаты на животных моделях, однако процесс контроля дифференцировки по-прежнему остается проблематичным [23].

Ринология

Без использования реконструктивных технологий невозможно представить и ринологию. В коррекции деформаций наружного носа используют хрящевую ткань пациента, из которой выращивают необходимые хрящи для реконструкций. Так, исследователи из Швейцарии представили результаты реконструкции крыла носа у пациентов после удаления опухоли с помощью хряща, полученного из хондроцитов перегородки носа [24]. Через 6 мес после имплантации хряща в 85% случаев вживленные ткани обладали свойствами нативных структур; через 12 мес все пациенты были довольны эстетическими результатами.

В работе G. Sándor и соавт. (2014 г.) продемонстрирована техника закрытия перфорации перегородки носа у 2 пациентов с помощью жировых МСК и скаффолда на основе β -трифосфата кальция. В этой же работе показана успешная облитерация лобной пазухи аналогичным материалом у 3 пациентов с рецидивирующим фронтитом [4].

Еще одной актуальной областью научного поиска в ринологии являются расстройства ольфакторной функции. Данная патология крайне сложно поддается лечению, но возможным терапевтическим методом в будущем может стать введение стволовых клеток в носовую полость. По результа-

там доклинических исследований, проведенных в Южной Корее, интраназальное введение нейрональных стволовых клеток из обонятельной луковицы животным с anosmией, вызванной интраперитонеальной инъекцией 3-метилиндолола, существенно ускоряет восстановление обонятельной функции в эксперименте [25].

Исследование X. Xu и соавт. (2015 г.) показало положительный эффект имплантации жировых МСК вместе с аутологичной жировой тканью в нижние носовые раковины при синдроме пустого носа [26]. Группе итальянских ученых удалось получить статистически значимые результаты в терапии пациентов с синдромом пустого носа после инъекций жировой ткани в сочетании с плазмой, богатой тромбоцитами. Среди 22 пациентов положительный эффект лечения наблюдался у 20. Данное исследование позволяет снизить число инвазивных реконструктивных операций на носовых раковинах и ускорить процесс восстановления пациентов [27].

Ларингология

Среди многочисленных поражений гортани и трахеи, в терапии которых применимы подходы регенеративной медицины, особый интерес для исследователей представляют парезы и параличи гортанных нервов и рубцовые повреждения. С 2014 г. проводятся эксперименты по терапии пареза возвратного гортанного нерва; в ряде доклинических исследований внутривенное введение МСК при острой травме возвратного гортанного нерва демонстрировало тенденцию к более выраженному восстановлению подвижности складок. Однако статистически значимых результатов достичь пока так и не удалось [28].

Подскладковые стенозы гортани и трахеи стабильно удерживают лидирующие позиции среди нерешенных задач ларингологии. В течение последних лет ведутся исследования, основанные на модели использования децеллюляризованных основ донорской трахеи или биосинтетических скаффолдов с последующим нанесением на них различных клеток. По результатам экспериментального исследования F. Gray и соавт. (2012 г.) при трансплантации тканеинженерного комплекса децеллюляризованной трахеи и амниотических стволовых клеток эмбрионам овец наблюдается полная эпителизация трансплантата и статистически значимое увеличение просвета трахеи [29]. В работе T. Go и соавт. (2010 г.) на свиньях наилучший результат и стойкий просвет трахеи получены в группе, где использовался каркас донорской трахеи с нанесенными снаружи хондроцитами, дифференцированными из МСК, и эпителиальными клетками дыхательных путей, распределенными по внутренней поверхности импланта [30].

Еще одним наиболее востребованным направлением научных исследований в ларингологии является изучение рубцовых поражений голосовых складок [31]. На данный момент, несмотря на разнообразие существующих методов лечения, их функциональный результат существенно ограничен, так как они не способны восстановить структуру собственной пластинки голосовой складки, обеспечивающую вибрацию последней за счет уникальной архитектоники и состава белков межклеточного матрикса [32]. Использование методов регенеративной медицины в решении данной проблемы выглядит многообещающе [33, 34]. Более чем в 20 экспериментальных работах на животных продемонстрированы антифибротические эффекты жировых, костномозговых МСК, а также клеток из других источников при их имплантации в повреждения голосовых складок изолированно или в комплексе со скаффолдами [35]. Общими гистологическими находками в складках с введенными стволовыми клетками были снижение количества коллагеновых депозитов в рубцах, уменьшение толщины слизистой оболочки, а также увеличение содержания гиалуроновой кислоты. Не

менее интересными являются результаты анализа механических свойств голосовых складок. В работах B. Svensson и соавт. (2010 г.) и K. Young-Mo и соавт. (2013 г.) методом параллельной сдвиговой реометрии показано, что регенерация поврежденных в голосовых складках в присутствии аллогенных костномозговых стволовых клеток приближает их механические свойства, такие как динамическая вязкость и эластический модуль, к их значениям в интактной слизистой оболочке [31, 36]. В настоящее время в открытых источниках имеется информация о 2 клинических исследованиях по терапии рубцовых повреждений голосовых складок с использованием клеточных продуктов [37, 38].

В последнее время в мировой оториноларингологии возрос интерес к достижениям регенеративной медицины. За последние несколько лет в большом количестве экспериментальных исследований продемонстрирована эффективность подобных подходов. В то же время, несмотря на, казалось бы, обширную доказательную базу, количество проводимых клинических исследований остается сравнительно небольшим. С одной стороны, это может свидетельствовать о несовершенстве нормативно-правового регулирования в области регенеративной медицины, с другой – о несоответствии качества доклинических исследований требованиям этических комитетов или аналогичных организаций. В некоторых странах существуют механизмы приоритетного рассмотрения препаратов для клеточной терапии с целью вывода на рынок, например процедуры ускоренного рассмотрения, ускоренного утверждения, условной регистрации. Биомедицинские клеточные продукты в России являются отдельным классом медицинских средств, отличным от биологических лекарственных препаратов, и регулируются Федеральным законом от 23.06.2016 №180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [39]. На сегодняшний день остаются открытыми также многие вопросы в подходах к реализации требований по проведению доклинических исследований, однако перспективность продолжения последних в данном направлении очевидна. Оториноларингология ежедневно сталкивается с множеством патологий, при которых не обойтись без регенеративных технологий. Восстановление тканей и их функций в этой области методами регенеративной медицины позволит решить задачи, которые раньше казались невыполнимыми.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Lokmic Z, Mitchell GM. Engineering the Microcirculation. *Tissue Eng Part B: Reviews* 2008; 14 (1): 87–103.
- Caplan AI, Correa D. Perspective The MSC: An Injury Drugstore. *Cell Stem Cell* 2011; 9 (1): 11–5.
- Vacanti CA. The history of tissue engineering. *J Cell Mol Med* 2006; 10 (3): 569–76.
- Sándor GK, Numminen J, Wolff J, Thesleff T et al. Adipose Stem Cells Used to Reconstruct 13 Cases With Cranio-Maxillofacial Hard-Tissue Defects. *Tissue Eng Regenerative Med* 2014; 530–40.
- Gianluca Sampogna, Salman Yousuf Guraya, Antonello Forgione. Regenerative medicine: Historical roots and potential strategies in modern medicine. *J Microscopy Ultrastructure* 2015; 3. Issue 3: 101–7.
- Owaki T, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Cell sheet engineering for regenerative medicine: Current challenges and strategies. *Biotech J* 2014; 9 (3): 904–14.
- King SN, Hanson SE, Hematti P, Thibeault SL. Current applications of mesenchymal stem cells for tissue replacement in otolaryngology. *Head Neck Surg* 2012; 1 (3): 225–38.
- Ito J. *Regenerative Medicine in Otolaryngology*. Kyoto. Springer Japan 2015.
- Scheller EL, Krebsbach PH, Kohn DH. *Tissue Engineering: state of the art in oral rehabilitation*. J Oral Rehab 2009; 36 (5): 368–89.
- Cedervall J, Åhrlund-richter L, Svensson B et al. Injection of Embryonic Stem Cells Into Scarred Rabbit Vocal Folds Enhances Healing and Improves Viscoelasticity: Short-Term Results. *Laryngoscope* 2007; 117: 2075–81.
- Hipp J, Atala A. Sources of Stem Cells for Regenerative Medicine. *Stem Cell Rev* 2008; 4 (1): 3–11.
- Vizoso FJ, Eiro N, Cid S et al. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1852.
- Imaizumi M, Li-jessen NYK et al. Retention of Human-Induced Pluripotent Stem Cells (hiPS) With Injectable HA Hydrogels for Vocal Fold Engineering. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017; 11: 1–11.
- Takemoto S, Morimoto N et al. Preparation of Collagen/Gelatin Sponge Scaffold for Sustained Release of bFGF. *Tissue Eng Part A* 2008; 14 (10): 1629–38.
- Metsger DS, Driskell TD, Paulsrud JR. Tricalcium Phosphate Ceramic – A Resorbable Bone Implant: Review and Current Status. *J Am Dental Assoc* 1982; 105 (6): 1035–8.
- Macri L, Silverstein D, Clark RAF. Growth factor binding to the pericellular matrix and its importance in tissue engineering. *Advanced Drug Delivery Rev* 2007; 59: 1366–81.
- Wormald JCR, Fishman JM, Juniat S et al. Regenerative medicine in otorhinolaryngology. *J Laryngol Otol* 2015; 129 (8): 732–9.
- Kanamaru S, Umeda H, Kanai R et al. Regenerative Treatment for Soft Tissue Defects of the External Auditory Meatus. *Otol Neurol* 2014; 35 (3): 442–8.
- Kanamaru S, Umeda H, Kitani Y et al. Regenerative Treatment for Tympanic Membrane Perforation. *Otol Neurol* 2011; 32 (8): 1218–23.
- Hakuba N, Tabata Y, Hato N et al. Gelatin hydrogel with basic fibroblast growth factor for tympanic membrane regeneration. *Otol Neurotol* 2014; 35 (3): 540–4.
- Lou Z, Huang P, Yang J et al. Direct application of bFGF without edge trimming on human subacute tympanic membrane perforation. *Am J Otolaryngol* 2016; 37 (2): 156–61.
- Kanamaru S, Umeda H, Yamashita M et al. Improvement of eustachian tube function by tissue-engineered regeneration of mastoid air cells. *Laryngoscope* 2012; 123 (2): 472–6. DOI: 10.1002/lary.23626
- Perny M, Ting C, Kleinlogel S, Senn P. Generation of Otic Sensory Neurons from Mouse Embryonic Stem Cells in 3D Culture. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 1–12.
- Fulco I, Miot S, Haug MD et al. Engineered autologous cartilage tissue for nasal reconstruction after tumour resection: an observational first-in-human trial. *Lancet* 2014; 6736 (14): 1–10.
- Lee CH, Jeon S, Seo BS, Mo J. Transplantation of Neural Stem Cells in Anosmic Mice. *Clin Exper Otorhinolaryngol* 2010; 3 (2): 84–90.
- Xu X, Li L, Wang C et al. The expansion of autologous adipose-derived stem cells in vitro for the functional reconstruction of nasal mucosal tissue. *Cell Biosci* 2015; 5 (1).
- Businco LD, Mario AD, Tombolini M et al. Functional Reconstruction of Turbinates with Growth Factors and Adipose Tissue in the Treatment of Empty Nose Syndrome. *J J Bone Stem Res* 2015; 1 (2).
- Lerner MZ, Matsushita T, Lankford KL et al. Intravenous Mesenchymal Stem Cell Therapy After Recurrent Laryngeal Nerve Injury: A Preliminary Study. *Laryngoscope* 2014; 124 (11): 2555–60.
- Gray FL, Turner CG, Ahmed A et al. Prenatal tracheal reconstruction with a hybrid amniotic mesenchymal stem cells-engineered construct derived from decellularized airway. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (6): 1072–9.
- Go T, Jungebluth P, Baiguero S et al. Both epithelial cells and mesenchymal stem cell – derived chondrocytes contribute to the survival of tissue-engineered airway transplants in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139 (2): 437–43.
- Svensson B, Nagubothu RS, Cedervall J et al. Injection of Human Mesenchymal Stem Cells Improves Healing of Scarred Vocal Folds: Analysis Using a Xenograft Model. *Laryngoscope* 2010; 7: 1370–5.
- Свистушкин В.М., Старостина С.В., Люндуп А.В. и др. Возможности клеточных технологий в лечении рубцовых поражений голосовых складок. *Вестн. ПАМН*. 2016; 71 (3): 190–9. [Svistushkin V.M., Starostina S.V., Liundup A.V. et al. Vozmozhnosti kletochnykh tekhnologii v lechenii rubtsovykh porazhenii golosovykh skladok. *Vestn. RAMN*. 2016; 71 (3): 190–9 (in Russian).]
- De Bonnacaze G, Chaput B, Woisard V et al. Adipose Stromal Cells Improve Healing of Vocal Fold Scar: Morphological and Functional Evidences. *Laryngoscope* 2016; 1–8.
- Friedrich G, Dikkers FG, Arens C et al. Vocal fold scars: current concepts and future directions. Consensus report of the phonosurgery committee of the European laryngological society. *Eur Archiv Oto-Rhino-Laryngol* 2013; 270 (9): 2491–507.
- Wingstrand VL, Grønhoj Larsen C, Jensen DH et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Treatment of Vocal Fold Scarring: A Systematic Review of Preclinical Studies. *PLOS One* 2016; 11 (9): e0162349. DOI: 10.1371/journal.pone.0162349
- Young-Mo K, Tacghee Yi, Jeong-Seok C et al. Bone Marrow-Derived Clonal Mesenchymal Stem Cells as a Source of Cell Therapy for Promoting Vocal Fold Wound Healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013; 122 (Issue 2): 121–30.
- Karolinska University Hospital, Sweden. Pilot Study of Stem Cell Treatment of Patients With Vocal Fold Scarring. NCT01981330 [Internet]. clinicaltrials.com 2017. September.

38. Assistance Publique Hopitaux De Marseille. France. Innovative Treatment for Scarred Vocal Cords by Local Injection of Autologous Stromal Vascular Fraction. NCT02622464 [Internet]. clinicaltrials.com 2016. April.
39. Мельникова Е.В., Горяев А.А., Савкина М.В. и др. Международный опыт нормативно-правового регулирования препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018; 18 (3): 150–60.

[Mel'nikova E.V., Gorjaev A.A., Savkina M.V. et al. Mezhdunarodnyi opyt normativno-pravovogo regulirovaniya preparatov, soderzhashchikh zhiznesposobnye kletki cheloveka. BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2018; 18 (3): 150–60 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Старостина Светлана Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: <https://0000-0002-7165-1308>

Свистушкин Михаил Валерьевич – ассистент каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: swistushkin@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0002-8552-1395>

Побиванцева Анна Андреевна – клинический ординатор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: www.vesta.ru@mail.ru; ORCID: <https://0000-0001-9030-4056>

Архипов Максим Владимирович – студент 6-го курса Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: hanter241@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0001-5474-6586>

Valerii M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Svetlana V. Starostina – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: <https://0000-0002-7165-1308>

Mikhail V. Svistushkin – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: swistushkin@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0002-8552-1395>

Anna A. Pobivantseva – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: www.vesta.ru@mail.ru; ORCID: <https://0000-0001-9030-4056>

Maksim V. Arkhipov – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: hanter241@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0001-5474-6586>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019