



Шулепова Э.А.¹, Ниделько А.А.² ✉

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Беларусь

Возможности мезенхимальных стволовых клеток в оториноларингологии: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ниделько А.А. – концепция статьи; Шулепова Э.А. – редактирование.

Подана: 26.09.2024

Принята: 15.01.2025

Контакты: anastasiyanid11.11@mail.ru

Резюме

Регенеративная медицина открыла новые возможности в оториноларингологии, используя мезенхимальные стволовые клетки (МСК) для заживления и восстановления поврежденных тканей. При использовании эмбриональных стволовых клеток и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток существует высокий риск отторжения и малигнизации, а мезенхимальные стволовые клетки лишены этих недостатков. В этом обзоре мы продемонстрировали противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства МСК разных источников, которые можно безопасно использовать для клеточной терапии в оториноларингологии. В статье представлен обзор литературы применения клеточных технологий при заболеваниях лор-органов.

Ключевые слова: оториноларингология, мезенхимальные стволовые клетки, клеточная терапия, нейросенсорная тугоухость, перфорация барабанной перепонки, хронический синусит, стеноз трахеи, гортани, аллергический ринит

Shulepava E.¹, Nidzelko A.² ✉

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus

Potentials of Mesenchymal Stem Cells in Otorhinolaryngology: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Nidzelko A. – concept of the article; Shulepava E. – editing the article.

Submitted: 26.09.2024

Accepted: 15.01.2025

Contacts: anastasiyanid11.11@mail.ru

Abstract

Regenerative medicine has opened up new possibilities in otolaryngology, using mesenchymal stem cells (MSC) for healing and restoration of damaged tissues. When

using embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells, there is a high risk of rejection and malignancy, mesenchymal stem cells are free from these disadvantages. In this review, we demonstrated the anti-inflammatory and immunomodulatory properties of MSCs from different sources, which can be safely used for cell therapy in otolaryngology. The article provides a literature review of the use of cell technologies in diseases of the ENT organs.

Keywords: otorhinolaryngology, mesenchymal stem cells, cell therapy, sensorineural hearing loss, perforation of the tympanic membrane, chronic sinusitis, tracheal and laryngeal stenosis, allergic rhinitis

■ ВВЕДЕНИЕ

Клеточная терапия, являясь одним из направлений регенеративной медицины, модулирует иммунный ответ и регенерирует ткани посредством паракринной передачи сигналов с помощью различных типов стволовых клеток, включая эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК) и мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [1, 2]. При клеточной терапии регенерация тканей происходит путем приживления жизнеспособных стволовых клеток и стимуляции эндогенных путей самовосстановления трофическими факторами [3, 4].

МСК открыли новую нишу в регенеративной медицине благодаря их широкому спектру лечебных функций [2]. Они не являются кроветворными клетками. МСК экспрессируют маркеры мезенхимальной поверхности, такие как CD44, CD73, CD90 и CD105, но у них отсутствует экспрессия гематопоэтических маркеров, таких как CD34 и CD45 [5]. Для выделения МСК существуют различные источники, включая жировую ткань, костный мозг, пульпу зуба и др. [3] Источники тканей, типы МСК (аутологичные или аллогенные), способ введения клеток (дозировка, путь введения, кратность и др.), а также качество их подготовки могут повлиять на конечный результат. МСК могут изменять иммунные реакции хозяина посредством секреции иммуномодулирующих веществ-белков, ограничивают воспаление за счет высвобождения цитокинов, располагаются в месте повреждения, секретируют антиапоптотические факторы и стимулируют заживление поврежденных тканей [3].

МСК обладают противовоспалительными свойствами за счет секреции мощных иммуnoreгуляторных факторов, предотвращающих пролиферацию и активность Т-хелперов 1 (Th1)/Th2, улучшающих дифференцировку регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и приводящих к увеличению секреции противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-4 (IL-4), IL-10, IL-11, IL-13 и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β). МСК уменьшают секрецию воспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-12, IL-21, IL-23 и фактор транскрипции – ядерный фактор каппа-би (NF- κ B, англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). МСК могут напрямую ингибировать антигенпрезентирующую функцию дендритных клеток и макрофагов [2].

Доступные для клинического применения тканевые источники МСК принято делить на взрослые и неонатальные. К первым относят костный мозг, периферическую кровь, жировую ткань, также имеются сообщения об экспансии МСК из легочной ткани и сердца. Фактически МСК выделяются из всех источников, имеющих

соединительнотканый компонент, и порой эти источники весьма экзотичны. К неонатальным источникам МСК относят пуповинную кровь, амниотическую жидкость, плаценту, плодные оболочки, пупочный канатик, Вартонов студень.

Правило, согласно которому пролиферативный потенциал МСК обратно пропорционален возрасту донора клеток, особенно актуально для взрослых тканевых источников. Это значит, что предпочтение в случае необходимости использования аллогенных МСК следует отдавать материалу, полученному от молодых людей. Очевидно, что эксплантация источников МСК взрослого организма (костный мозг, жировая ткань) требует инвазивного вмешательства, чреватого осложнениями. Неонатальные же источники МСК могут быть получены без какого-либо значимого вмешательства в процессе родов [6].

Лор-органы являются доступным источником МСК. Было доказано, что человеческие МСК, полученные из полости носа, восстанавливают потерю спирального ганглия в экспериментально поврежденной улитке новорожденных крыс посредством прямой нейрональной дифференцировки и вторичных эффектов на эндогенные клетки [7], которые можно отслеживать и проверять неинвазивным способом после трансплантации клеток с использованием контрастных веществ магнитно-резонансной томографии [8]. Guo F.F. et al. доказали, что МСК из аденоидов обладают нейрогенеративными свойствами и могут дифференцироваться в незрелые обонятельные сенсорные нейроны *in vitro* [9].

МСК из миндалин можно получить без ненужных инвазивных процедур, поскольку их обычно получают из остатков ткани после тонзиллэктомии. Кроме того, они имеют относительно высокие показатели пролиферации и низкие иммуногенные свойства, так как их получают от молодых доноров в возрасте до 10 лет, в отличие от других источников взрослых стволовых клеток [10].

В статье будут представлены возможности использования МСК в оториноларингологии.

■ МСК И НАРУЖНОЕ УХО

Для восстановления ушной раковины в настоящее время используются аутологичные реберные хрящи, искусственные протезы и импланты. Однако при использовании реберного хряща возможны такие осложнения, как кальцификация тканей, рубцевание, деформация и некроз, с течением времени [11]. Альтернативой является использование клеточных технологий и тканевой инженерии с производством фиброзно-хрящевой ткани, которая могла бы удовлетворить потребности в структурной поддержке и долговечности трансплантата, а также восстановить или заменить поврежденный хрящ.

Имеются данные об успешной дифференцировке стволовых клеток жирового происхождения в хрящ ушной раковины кроликов. Тканевая инженерия ушного хряща восходит к 2000 г. с использованием каркасов из полигликолевой кислоты, засеянных хондроцитами для формирования неохлащевой ткани, напоминающей гистологические особенности естественного хряща [2].

В литературе мало информации о реконструкции ушной раковины при микроотии, поскольку хондроциты имеют ограниченную пролиферацию, низкую метаболическую активность и малое количество хряща. МСК могут быть добавлены к хондроцитам с использованием сетки из прессованного волокна PGA, покрытой

полимолочной кислотой, или каркасов из коллагенового геля, чтобы образовать достаточное количество хряща [12].

Чтобы МСК стали дифференцироваться в хондроциты, нужны специальные среды, содержащие следующие цитокины: TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, костный морфогенетический белок 2 (BMP-2), BMP-6, BMP-7, инсулиноподобный фактор роста 1(IGF-1), субъединица b фактора роста тромбоцитов (Pdgf-b) и фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) [13]. Хрящевые стволовые клетки успешно используются в реконструктивных целях и для моделирования этиопатогенеза микроотии [14, 15].

■ МСК И ВНУТРЕННЕЕ УХО

Около 15% населения земного шара, из которых более 90% взрослые люди, страдают от некоторой степени потери слуха, ожидается, что еще у 10–14% населения в течение жизни возникнет нейросенсорная тугоухость. Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения, ожидается увеличение заболеваемости хронической нейросенсорной тугоухостью с 460 миллионов человек в 2019 г. до более 900 миллионов человек к 2050 г. [2, 16].

Наиболее распространенный вариант лечения хронической нейросенсорной тугоухости – слуховая реабилитация с помощью слуховых аппаратов. Несмотря на то что кохлеарная имплантация и имплантация слуховых аппаратов костной проводимости звука могут радикально улучшить качество жизни пациентов с хронической нейросенсорной тугоухостью, технологические достижения в клеточных технологиях смогут восстановить слух путем участия в регенерации нервных окончаний и улитки [17].

Слуховые нейроны, механосенсорные волосковые клетки и спиральные связки являются перспективными мишенями во внутреннем ухе для ЭСК, иПСК и МСК. При использовании ЭСК и иПСК существует высокий риск отторжения и малигнизации, а МСК лишены этих недостатков. Кроме того, МСК могут быть использованы в лечении воспалительных заболеваний во внутреннем ухе из-за их низкой иммуногенности, многонаправленного потенциала дифференцировки и иммуносупрессивных свойств [18].

В настоящий момент исследования возможного использования МСК в оториноларингологии представлены в основном на животных моделях. Поскольку стволовые (прогенераторные) клетки в улитках млекопитающих исчезают через 3 недели после рождения, применение экзогенных МСК и их дифференцировка в отсутствующие слуховые клетки открыли новые возможности в лечении нейросенсорных заболеваний и кохлеарных нарушений.

Существует проблема выживаемости стволовых клеток при имплантации в Кортиев орган из-за высокого уровня калия в эндолимфе, свойств тканей и сред улитки [18]. Однако введение во внутреннее ухо экзогенных стволовых клеток заменяет поврежденные волосковые клетки и/или нейроны. Доставка экзогенных МСК в Кортиев орган осуществляется через круглое окно в барабанную лестницу или через кохлеостому либо непосредственно прямым введением в канал улитки. Дифференцированные клетки могут взаимодействовать с волосковыми клетками и слуховыми нейронами через образование новых синапсов [19].

Для изучения внутреннего уха человека использовались различные животные: лягушки, птицы, млекопитающие, поскольку доступ к тканям человеческого внутреннего уха ограничен, а взятие образцов тканей из этой области технически

затруднительно и может привести к непоправимым повреждениям [20]. Необходимо отметить, что млекопитающие, в том числе люди, не обладают врожденной способностью к регенерации утраченных сенсорных клеток в улитке после завершения развития. В улитке имеется определенное количество стволовых клеток, обладающих ограниченным потенциалом пролиферации для экспрессии маркеров взрослых стволовых клеток, поэтому актуальной для этой области является трансплантация экзогенных МСК различных источников тканей [18].

Первые свидетельства существования стволовых клеток внутреннего уха млекопитающих датируются 2003 г. и были получены из *macula utriculi*, поэтому их можно было дифференцировать в реснитчатые клетки *in vitro* и *in vivo*. Дифференциация МСК в предшественники волосковых клеток также была впервые описана *in vitro* Джеоном и др. в 2007 г. Основные проблемы в клеточной терапии: дифференцировка в сенсорные клетки без загрязнения другими типами клеток, что может помешать трансплантации клеток и функционированию органов, их выживанию и интеграции в кохлеарный сенсорный эпителий, и технические проблемы доставки клеток в поврежденную ткань, хотя для этого может быть применен хирургический доступ для обнажения улитки [18].

Duran Alonso et al. были первыми, кто дифференцировал стволовые клетки из костного мозга человека в нейральные предшественники, а затем индуцировал фенотип сенсорных нейронов. Якоб и др. успешно получили МСК из слизистой оболочки носа с характеристиками, схожими с классическими стволовыми клетками костного мозга, в частности со способностью быстро делиться, дифференцироваться в адипоциты, остециты и хондроциты. Было показано, что стволовые клетки из костного мозга обладают способностью дифференцироваться в слуховые нейроноподобные клетки *in vitro* [2].

Безопасность внутривенной инъекции и трансплантации аутологичных стволовых клеток костного мозга была подтверждена у 2 пациентов с нейросенсорной тугоухостью [21].

Несколько типов стволовых клеток, включая стволовые клетки костного мозга, жировой ткани, пуповины, языка, нейральные стволовые клетки обонятельного эпителия, стволовые клетки носовой ткани и гемопоэтические стволовые клетки, были использованы для лечения нейросенсорной тугоухости в эксперименте на животных моделях (мыши, крысы, морские свинки) [18].

■ МСК И ПЕРФОРАЦИЯ БАРАБАННОЙ ПЕРЕПОНКИ

Одной из проблем при восстановлении перфорации барабанной перепонки является отсутствие внеклеточного матрикса, наличие большого дефекта, что приводит к слабой адгезии клеток неомембраны и ограниченному ангиогенезу и малому количеству факторов роста. Кроме того, заживление перфорации барабанной перепонки отличается от заживления ран на коже, поэтому выделяющийся экссудат при травматической перфорации барабанной перепонки может защитить ткань от дегидратации, способствовать миграции клеток и пролиферации многослойного плоского эпителиального слоя в центр перфорации [22].

Высокая стоимость хирургического лечения, преодоление операционных ограничений и рисков побочных эффектов обусловили использование клеточной терапии при закрытии перфораций барабанной перепонки. МСК могут мигрировать

к месту повреждения и участвовать в пролиферации клеток и ангиогенезе тканей, ускоряя их регенерацию, путем секреции трофических факторов. В связи с этим барабанная перепонка должна иметь соответствующую микросреду для облегчения выживания и пролиферации МСК. Если во время введения МСК в перфорированную барабанную перепонку клетки попадают в полость среднего уха, они будут легко подвержены высыханию на воздухе через наружный слуховой проход [23]. Другим важным моментом в клеточной терапии является доставка клеток, использующая каркасы как все более популярную технику, которая может обеспечить защиту и контролируемые пространственные сигналы для введенных стволовых клеток. Было показано, что доставка МСК в перфорированные участки барабанной перепонки усиливает активацию эпителиальных стволовых клеток для более быстрого закрытия перфорации барабанной перепонки. Таким образом, фибробласты и коллаген в среднем слое барабанной перепонки создают неомембранный каркас для закрытия перфорации [24].

Rahman et al. (2008) использовали капли желатина, содержащие человеческие стволовые клетки костного мозга, на перфорированной барабанной перепонке крыс и проиллюстрировали снижение жесткости зажившей барабанной перепонки и процесс заживления с улучшенным восстановлением [25]. Когда стволовые клетки костного мозга были встроены в гиалуронатные каркасы и каркасы на основе поливинилового спирта и введены в поврежденную барабанную перепонку на мышинной модели, трансплантированные клетки дифференцировались в эпителиоподобные и образовали более толстый неотимпанум, который может быть многообещающей альтернативой тимпанопластике [26, 27].

Goncalves et al. (2017), используя стволовые клетки костного мозга, посеянные на каркасе из гиалуриновой кислоты у мышей с двусторонними большими перфорациями барабанной перепонки, продемонстрировали ее восстановление и восстановление трехслойной структуры. Гистологическая оценка показала образование неповрежденного неотимпанума в перфорированных областях [28].

■ МСК И ГОРТАНЬ

Трансплантация МСК, как было показано, эффективна в регенерации функциональной ткани гортани и помогает восстановлению нормальной анатомии, особенно когда биоинженерия добавляется к клеточной терапии. Значительные успехи наблюдались в получении трансплантатов дыхательных путей, полученных из стволовых клеток, в создании тканеинженерной гортани при стенозе гортани – трахеи [29].

Jotz et al. закрыли дефект гортани в свиной модели с использованием нановолоконного каркаса, засеянного стволовыми клетками пульпы зуба, продемонстрировали значительное преимущество с образованием неохлащевой ткани [30]. Iravani et al. использовали стволовые клетки костного мозга при стенозе гортани или трахеи в модели собаки и обнаружили полную эпителизацию с минимальной хронической воспалительной клеточной инфильтрацией в подслизистой оболочке голосовых складок [31]. Iravani et al. показали, что введение МСК из жировой ткани улучшило регенерацию гортани при стенозах гортани, одновременно уменьшая образование фиброзной ткани у экспериментальной модели кролика *in vivo*. Кроме того, было показано, что магнитно-резонансная томография является полезным неинвазивным методом отслеживания правильного размещения МСК и жизнеспособности при

регенерации хряща в этой модели животных, о чем свидетельствует низкая интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях на уровне правого щитовидного хряща [32].

Больница Каролинского университета оценила безопасность и эффективность инъекции аутологичных стволовых клеток костного мозга гелем гиалуронана взрослым пациентам с тяжелой охриплостью голоса и рубцеванием голосовых складок. Результатом стало улучшение заживления рубцованной голосовой складки через год после операции [33].

Белорусские ученые пришли к выводу, что дополнительное проведение клеточной терапии к стандартному лечению хронических стенозов гортани, трахеи статистически достоверно улучшает все показатели, характеризующие восстановление нормальной слизистой оболочки гортани, трахеи, и позволяет купировать хроническое воспаление тканей при длительном (постоянном) канюленосительстве. Переносимость и безопасность метода клеточной терапии на основании обследования и изучения лабораторных показателей до начала, во время проведения терапии и после окончания лечения расцениваются как хорошие. Обязательным условием для прогнозирования сокращения сроков этапного реконструктивно-восстановительного лечения и деканюляции у пациентов с хроническим стенозом гортани и трахеи является сохранность каркаса гортани и трахеи. Для пациентов после комбинированного лечения органических заболеваний гортани, трахеи, органов шеи возможно рекомендовать проведение лечения с использованием аутологичных МСК в состоянии длительной ремиссии под контролем иммунологического статуса [34, 35].

■ МСК и НОС

При ринопластике, травматических повреждениях носа используются реберные хрящи, которые склонны к деформации, а хрящ ушной раковины не является подходящим материалом для опор осевых носовых структур. Кроме того, операции с использованием аутологичных тканевых трансплантатов в эстетической и реконструктивной хирургии связаны с травмой донорской области. Синтетические материалы, используемые для этих целей, могут придать неестественный вид и присоединить инфекцию с последующим некрозом, склонны к дислокации. Хондроциты, полученные из полностью зрелого хряща носовой перегородки, являются альтернативным материалом в реконструктивной хирургии носа, однако они имеют ограниченный потенциал пролиферации и тенденцию к дедифференцировке. Добавление МСК для создания хрящевой ткани в регенеративной медицине может стать одним из самых интересных направлений без нежелательных последствий в ринопластике [2].

При хроническом риносинусите применяемые стандартные методы лечения, такие как антибиотики, стероиды, назальный душ и эндоскопическая хирургия околоносовых пазух, обычно назначаются пациентам для уменьшения воспаления, устранения инфекции и возвращения пораженной слизистой к нормальной функции, но респираторный эпителий не подвергается восстановлению [2]. Для лечения хронического полипозного риносинусита (ХПРС) важно устранить воспалительный процесс в тканях носа и ослабить несбалансированный ответ Т-хелперами. Модулирование иммунного ответа при ХПРС в пользу противовоспалительных медиаторов и снижение усиленной экспрессии Т-хелперами-2 могут изменить течение заболевания. Еще одним важным моментом в лечении ХПРС является улучшение процесса

заживления за счет увеличения количества и улучшения качества внеклеточного матрикса [36].

При патоморфологической оценке слизистой оболочки полости носа пациентов с ХПРС через 1 год после введения МСК отмечено снижение воспалительного процесса в полости носа [37].

МСК являются потенциальным методом лечения аллергических заболеваний из-за их иммуномодулирующих свойств, способности к регенерации тканей и секреции различных биологических факторов. МСК могут мигрировать и имплантироваться в воспалительную слизистую оболочку носа, восстанавливая иммунный баланс Th1/Th2 и активируя Treg-клетки, могут улучшить течение аллергического ринита. На сегодняшний день иммуномодулирующие свойства МСК разных тканей и их терапевтический потенциал в лечении аллергического ринита представлены в большинстве случаев на животных моделях [36].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты вышеперечисленных исследований обнадеживают и показывают, что клеточная терапия является потенциально безопасной и эффективной, тем не менее необходимы дополнительные исследования, чтобы прояснить результаты эффективности в выборках большего размера и стандартизировать способ, кратность, дозы введения при различных заболеваниях лор-органов.

Существуют некоторые ограничения при применении МСК в оториноларингологии, что приводит к различиям в результатах в различных исследованиях, таких как различия в источниках МСК, количестве введенных клеток, времени трансплантации клеток, интервалах между инъекциями и путях введения. Существует проблема доставки МСК в орган и проблема выживаемости трансплантированных клеток. Разница в индукции дефектов, типе модели животного, методах оценки и времени наблюдения может объяснить различия в проводимых исследованиях. Крайне важно стандартизировать протоколы *in vitro* и модели животных *in vivo* для создания безопасных МСК для пациентов с оториноларингологическими заболеваниями. Стоит отметить, что другие факторы также могут влиять на результат, включая разницу в лабораториях по культивированию клеток, которые могут использовать разные процедуры для выделения и очистки клеток. Условия хранения в разных лабораториях, касающиеся лиофилизации, холодовой цепи и транспортировки, являются еще одной переменной, которая влияет на результаты. Кроме того, размер выборки также имеет большое значение. При использовании вирусных векторов их следует подробно проверить на безопасность, чтобы убедиться, что они не влияют на фенотип МСК. Несмотря на эти ограничения, терапия стволовыми клетками остается заманчивой стратегией в оториноларингологии, поскольку помогает преодолеть существующие препятствия и использовать МСК для регенерации тканей при патологии лор-органов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hosseini-Asl S.K., Mehrabani D., Karimi-Busheri F. Therapeutic Effect of Mesenchymal Stem Cells in Ulcerative Colitis: A Review on Achievements and Challenges. *J. Clin. Med.* 2020;9:3922.
2. Kaboodkhani R., Mehrabani D., Karimi-Busheri F. Achievements and Challenges in Transplantation of Mesenchymal Stem Cells in Otorhinolaryngology. *J. Clin. Med.* 2021;10:29-40. <https://doi.org/10.3390/jcm10132940>
3. Mehrabani D., Khajehahmadi Z., Tajik P., et al. Regenerative Effect of Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells in Thioacetamide-induced Liver Fibrosis of Rats. *Arch. Razi Inst.* 2019;74:279–286.

4. Tang P.C., Hashino E., Nelson R.F. Progress in Modeling and Targeting Inner Ear Disorders with Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Rep.* 2020;14:996–1008.
5. Borzou B., Mehrabani D., Zare S., et al. The Effect of Age and Type of Media on Growth Kinetics of Human Amniotic Fluid Stem Cells. *Biopreserv. Biobank.* 2020;18:389–394.
6. Shakhpazyan N.K., Astrelina T.A., Yakovleva M.V. Mesenchymal stem cells from various human tissues: biological properties, quality and safety assessment for clinical use. *Genes and cells.* 2012;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezenhimalnye-stvolovye-kletki-iz-razlichnyh-tkaney-cheloveka-biologicheskie-svoystva-otsenka-kachestva-i-bezopasnosti-dlya> (accessed: 23.09.2024) (in Russian)
7. Bas E., Van De Water T.R., Lumbrales V., et al. Adult human nasal mesenchymal-like stem cells restore cochlear spiral ganglion neurons after experimental lesion. *Stem Cells Dev.* 2014;23:502–514.
8. Le T.N., Straatman L., Yanai A., et al. Magnetic stem cell targeting to the inner ear. *J. Magn. Magn. Mater.* 2017;443:385–396.
9. Guo F.F., Yu B.Q., Chen Y., et al. Study on in vitro differentiation of human adenoid-derived mesenchymal stem cells into olfactory sensory neurons. 2023 Mar 7;58(3):233–239. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20230128-00037 (In Chinese)
10. Kim D.K., Lee H.J., Lee I.H., et al. Immunomodulatory Effects of Primed Tonsil-Derived Mesenchymal Stem Cells on Atopic Dermatitis via B Cell Regulation. *Cells.* 2023 Dec 30;13(1):80. doi: 10.3390/cells13010080
11. Sun Z., Yu X., Chen W., et al. Costal Cartilage Assessment in Surgical Timing of Microtia Reconstruction. *J. Craniofac. Surg.* 2017;28:1521–1525.
12. Cohen B.P., Bernstein J.L., Morrison K.A., et al. Tissue engineering the human auricle by auricular chondrocyte-mesenchymal stem cell co-implantation. *PLoS ONE.* 2018;13:e0202356.
13. Kim M.S., Kim H.K., Kim D.W. Cartilage tissue engineering for craniofacial reconstruction. *Arch. Plast. Surg.* 2020;47:392–403.
14. Zhao Z., Fan C., Chen F., et al. Progress in Articular Cartilage Tissue Engineering: A Review on Therapeutic Cells and Macromolecular Scaffolds. *Macromol. Biosci.* 2020;20:e1900278.
15. Zucchelli E., Birchall M., Bulstrode N.W., et al. Modeling Normal and Pathological Ear Cartilage in vitro Using Somatic Stem Cells in Three-Dimensional Culture. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8:666.
16. Zhou G., Jiang H., Yin Z., et al. In Vitro Regeneration of Patient-specific Ear-shaped Cartilage and Its First Clinical Application for Auricular Reconstruction. *EBioMedicine.* 2018;28:287–302.
17. Davis A.C., Hoffman H.J. Hearing loss: Rising prevalence and impact. *Bull. World Health Organ.* 2019;97:646.
18. Eshraghi A.A., Jung H.D., Mittal R. Recent Advancements in Gene and Stem Cell-Based Treatment Modalities: Potential Implications in Noise-Induced Hearing Loss. *Anat. Rec.* 2020;303:516–526.
19. Kanzaki S., Toyoda M., Umezawa A., et al. Application of Mesenchymal Stem Cell Therapy and Inner Ear Regeneration for Hearing Loss: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:5764.
20. Dufner-Almeida L.G., Cruz D.B.D., Mingroni Netto R.C., et al. Stem-cell therapy for hearing loss: Are we there yet? *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2019;85:520–529.
21. Kayyali M.N., Wright A.C., Ramsey A.J., et al. Challenges and opportunities in developing targeted molecular imaging to determine inner ear defects of sensorineural hearing loss. *Nanomedicine.* 2018;14:397–404.
22. Lee H.S., Kim W.J., Gong J.S., et al. Clinical Safety and Efficacy of Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Sensorineural Hearing Loss Patients. *J. Audiol. Otol.* 2018;22:105–109.
23. Heitmann D., Scheffler B., Abrams J., et al. Spontaner Heilungsverlauf traumatischer Trommelfellperforationen Spontaneous course of traumatic tympanic membrane perforations. *HNO.* 2021;69:192–197.
24. Rhee K.J., Lee J.J., Eom Y.W. Mesenchymal Stem Cell-Mediated Effects of Tumor Support or Suppression. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:30015–30033.
25. Maharajan N., Cho G.W., Jang C.H. Application of mesenchymal stem cell for tympanic membrane regeneration by tissue engineering approach. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2020;133:109969.
26. Rahman A., Olivius P., Dirckx J., et al. Stem cells and enhanced healing of chronic tympanic membrane perforation. *Acta Otolaryngol.* 2008;128:352–359.
27. Goncalves S., Bas E., Goldstein B.J., et al. Effects of Cell-Based Therapy for Treating Tympanic Membrane Perforations in Mice. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016;154:1106–1114.
28. Shahal D., Goncalves S., Angeli S.I. Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Delayed-Healing Tympanic Membrane Perforations Using Hyaluronate-based Laminas as a Delivery System: An Animal Model with Histopathologic Study. *Otol Neurotol.* 2022 Apr 1;43(4):e497–e506. doi: 10.1097/MAO.0000000000003468
29. Goncalves S., Bas E., Langston M., et al. Histologic changes of mesenchymal stem cell repair of tympanic membrane perforation. *Acta Otolaryngol.* 2017;137:411–416.
30. Fishman J.M., Wiles K., Lowdell M.W., et al. Airway tissue engineering: An update. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2014;14:1477–1491.
31. Jotz G.P., da Luz Soster P.R., Kunrath S.O., et al. Mesenchymal stem cells and nanofibers as scaffolds for the regeneration of thyroid cartilage. *Laryngoscope.* 2014;124:455–460.
32. Iravani K., Sobhanmanesh A., Ashraf M.J., et al. The Healing Effect of Conditioned Media and Bone Marrow-Derived Stem Cells in Laryngotracheal Stenosis: A Comparison in Experimental Dog Model. *World J. Plast. Surg.* 2017;6:190–197.
33. Iravani K., Mehrabani D., Doostkam A., et al. Use of Magnetic Resonance Imaging to Assess the Regenerative Effects of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Rabbit Cartilaginous Laryngeal Defect Model. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2022 Jul 22;97:100682. doi: 10.1016/j.curtheres.2022.100682
34. Hertegård S., Nagubothu S.R., Malmström E., et al. Treatment of vocal fold scarring with autologous bone marrowderived human mesenchymal stromal cells-first phase I/II human clinical study. *Stem Cell Res. Ther.* 2020;11:128.
35. Shulepova E.A. Clarification of indications for the treatment of chronic stenoses of the larynx and upper trachea using mesenchymal stem cells of the human olfactory lining. *Meditsinskiye novosti.* 2021;9:54–56.
36. Antonevich N.G., Goncharov A.E., Chekan V.L., et al. Therapy of chronic stenosis of the trachea and larynx with mesenchymal stem cells: results of a two-year follow-up. *News of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Sciences Series.* 2020;17(4):417–426. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-4-417-426> (in Russian)
37. Shulepova E.A., Nidelko A.A., Mantivoda V.E., et al. Prospects for the use of mesenchymal stem cells of the olfactory lining in the treatment of allergic rhinitis and chronic polypous rhinosinusitis: a literature review. *Otorhinolaryngology Eastern Europe.* 2023;13(4):513–520. (in Russian)
38. Nidelko A.A., et al. Histological characteristics of the nasal mucosa after the use of mesenchymal stem cells in the treatment of chronic polyposis rhinosinusitis: preliminary observation results. *Abstracts of the XVII Symposium in memory of R.M. Gorbacheva "Transplantation of hematopoietic stem cells. Gene and cell therapy, St. Petersburg, September 14–16, 2023"* 2023;12(3):73–74. (In Russian)