

Вопросы подготовки к внедрению в клиническую практику трансплантации матки

А.М. Полстяной^{✉1}, К.К. Губарев², О.Ю. Полстяная¹, И.В. Рендашкин¹

¹ ФГБУ «Федеральный сибирский научно-клинический центр ФМБА России»,
660037, Россия, Красноярск, Коломенская ул., д. 26;

² ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

✉ Автор, ответственный за переписку: Алексей Михайлович Полстяной, канд. мед. наук, директор Центра здоровья супружеской пары Федерального сибирского научно-клинического центра ФМБА России, polstaynoy_am@skc-fmba.ru

Аннотация

Абсолютная форма бесплодия маточного генеза является причиной женского бесплодия, не поддающегося лечению. Суррогатное материнство стало единственным вариантом, позволяющим этой группе пациентов достичь генетического, но не биологического материнства. В России по статистике более 30 тыс. женщин фертильного возраста не могут забеременеть по причине абсолютной формы бесплодия маточного генеза. Появившаяся недавно возможность трансплантации матки стала единственным способом лечения такого рода женского бесплодия.

До первого клинического исследования по пересадке матки у человека в 2013 году в Швеции учеными проводились систематические исследования на животных – грызунах, свиньях, крупном рогатом скоте и приматах. Первое клиническое исследование завершилось рождением живого ребенка после трансплантации матки в сентябре 2014 года. В настоящее время случаи успешной трансплантации матки у человека зарегистрированы в Швеции, Бразилии, США и Италии. Опыт и практика в исследованиях, проводимых на животных, сыграли ключевую роль в успехе первого клинического исследования по пересадке матки. Применение этого метода является основополагающим при внедрении научно-обоснованной технологии пересадки матки в России.

Цель. Анализ проблем, связанных с разработкой и внедрением метода трансплантации матки в мире на основе обзора литературы.

Ключевые слова: маточное бесплодие, репродуктивная медицина, вспомогательные репродуктивные технологии

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование выполнено в рамках государственного задания за счет средств
Федерального медико-биологического агентства.

Для цитирования: Полстяной А.М., Губарев К.К., Полстяная О.Ю., Рендашкин И.В. Вопросы подготовки к внедрению в клиническую практику трансплантации матки. *Трансплантология*. 2023;15(1):79–88. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-1-79-88>

Issues of preparation for implementing uterine transplantation in clinical practice

A.M. Polstyanoy^{✉1}, K.K. Gubarev², O.Yu. Polstyanaya¹, I.V. Rendashkin¹

¹ Federal Siberian Research Clinical Centre of Federal Medical Biological Agency,
26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037 Russia;

² State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency,
23 Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia

✉Corresponding author: Aleksey M. Polstyanoy, Cand. Sci. (Med.), Head of the Married Couple Health Center,
Federal Siberian Research Clinical Centre of Federal Medical Biological Agency, polstyanoy_am@skc-fmba.ru

Abstract

The absolute uterine factor infertility is a non-treatable cause of female infertility. Surrogacy has become the only option that allows this group of patients to achieve genetic, although biological motherhood. According to statistics there are more than 30 thousand women of fertile age in Russia who cannot get pregnant due to the absolute uterine factor infertility. The recently emerged possibility of uterine transplantation has become the only treatment for this kind of female infertility.

Prior to the very first clinical study of human uterine transplantation which was carried out in 2013 in Sweden, scientists had conducted systematic studies in animals (rodents, pigs, cattle and primates). The first clinical trial with the uterine transplantation performed resulted in a live birth in September 2014. Currently, cases of successful uterine transplantation in humans have been reported in Sweden, Brazil, USA and Italy. Experience and practice in animal research played a key role in the success of the first clinical study on uterine transplantation. The application of this method is fundamental in the introduction of the scientifically grounded technology of uterine transplantation in Russia.

Aim. Analysis of the problems of the clinical application of the uterine transplantation based on a literature review.

Keywords: uterine infertility, reproductive medicine, assisted reproductive technologies

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was conducted within the framework of the State Assignment and financed from the Budget of the Federal Medical and Biological Agency

For citation: Polstyanoy AM, Gubarev KK, Polstyanaya OYu, Rendashkin IV. Issues of preparation for implementing uterine transplantation in clinical practice. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(1):79–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-1-79-88>

АФБМГ – абсолютная форма бесплодия маточного генеза

ТМ – трансплантация матки

Введение

Абсолютная форма бесплодия маточного генеза (АФБМГ) исторически считается неизлечимой формой бесплодия. Данное утверждение было опровергнуто в 2014 году, когда был зарегистрирован случай рождения ребенка после аллогенной трансплантации матки (ТМ) [1]. Причиной АФБМГ является патология или полное отсутствие матки, как вследствие врожденных аномалий развития (таких как аплазия или недоразвитие органа), так и вследствие перенесенных оперативных вмешательств, что препятствует имплантации эмбриона или завершению беременности в срок [2].

На основании статистических данных, от АФБМГ страдают около 20 тыс. пациенток на каждые 100 млн. женщин фертильного возраста [3]. Для данной категории пациенток единственным способом получить генетически родное потомство до недавнего времени была программа суррогатного материнства. Данный метод позволяет получить генетически родное и, по завершении процесса усыновления, законное потомство. В России практикуется суррогатное материнство, однако это не отменяет того факта, что большинство женщин стремятся вынашивать ребенка самостоятельно и не терять ту психоэмоциональную связь между матерью и ребенком, которую может дать только беременность. Кроме того, суррогатное материнство сопряжено

с рядом затруднений этического характера, которые, в свою очередь, могут нести медицинские, психологические и юридические риски, как для генетической, так и для биологической матери будущего ребенка [4].

Шведская группа ученых, занимающихся трансплантацией матки, начала исследовательскую работу в области ТМ в 1999 году с экспериментов в модели на мышах, после чего экспериментальная работа была успешно продолжена с использованием еще четырех видов животных, включая приматов, а затем были начаты доклинические исследования на людях [5]. При внедрении клинического протокола были использованы принципы IDEAL для разработки инновационных хирургических вмешательств [6].

Исследования на животных

В рамках подготовки к проведению трансплантации матки были выполнены исследования во всех классических моделях на животных с применением поэтапного подхода для выработки приемлемого хирургического алгоритма при проведении операций у человека с учетом всех возможных рисков. Хочется акцентировать внимание на том, что отработка хирургических приемов на модельных животных, в том числе и на приматах, необходима для получения и достаточного развития особых навыков, которые требуются при проведении клинических исследований у человека.

Хирургическая техника

Хирургическая техника ТМ зависит от анатомии модельных животных, особенно важным является размер сосудистого русла. Первые исследования на модельных животных проводились на мелких грызунах. В частности, на хомяках отработывалась модель с посмертным донором. Это было обусловлено тем, что в связи с малыми размерами сосудов для проведения трансплантации возникала необходимость изъятия фрагментов магистральных сосудов вместе с трансплантатом в качестве адекватных сосудистых кондуитов для наложения анастомозов.

В модели на мышах трансплантат был пересажен в гетеротопическую позицию – верхнюю часть брюшной полости с наложением кавокавального и аорто-аортального анастомозов «конец в бок». Успешная трансплантация матки в модели на мышах была достигнута в 87% случаев [7]. В данном эксперименте шейка матки помещалась в брюшную полость, после чего проводи-

лось дополнительное вмешательство по созданию шеечно-кожной стомы для отведения маточной и шеечной слизи. В трансплантированный маточный рог переносили бластоцисту, в результате чего наблюдали нормальный процесс имплантации и рождения потомства с нормальным весом [8].

Хирургическая техника в модели на крысах значительно отличалась в связи с более крупным размером анатомических образований. В данной модели матка с иссеченным рогом трансплантировалась ортотопически с наложением анастомозов типа «конец в бок» между маточными сосудами и общими подвздошными сосудами. В данном исследовании, несмотря на более удобные условия проведения оперативного вмешательства, авторам удалось добиться выживаемости до 70% прооперированных животных [9]. Также были проведены исследования на кроликах [10] и свиньях [11], в процессе которых отработывался метод трансплантации при посмертном доноре с наложением анастомозов с поллой веной и аортой.

В исследованиях на кроликах долгосрочная выживаемость после трансплантации матки составила лишь 11%, при выживаемости после операции – 56%. Данные результаты были обусловлены большим количеством послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность анастомозов, тромбоэмболические осложнения, пневмонии [10].

В исследовании на свиньях 5 прооперированных животных из 10 прожили до одного года после трансплантации. Остальные прооперированные особи умерли от осложнений во время операции (3 животных) и от послеоперационных осложнений, таких как пневмония и ишемия трансплантата (2 животных) [11].

На сегодняшний день методика трансплантации матки в модели на овце представлена двумя хирургическими техниками.

В первом исследовании шведской группы ученых, экспериментируя на овцах, авторы провели 14 трансплантаций матки. Применялся метод восстановления кровотока с использованием односторонней сосудистой ножки, в структуру которой входили передняя ветка внутренней подвздошной артерии, полностью маточно-яичниковая вена и фрагмент аорты с отходящей от него яичниковой артерией. В результате эксперимента из 14 прооперированных животных у половины особей операция была признана успешной. В остальных случаях животные были исключены из дальнейшего наблюдения по разным причи-

нам: в связи с перитонитом (1 случай), парез одной из задних ног (3 случая), развившаяся ранняя кишечная непроходимость (2 случая), несостоятельность сосудистого анастомоза (1 случай). Из оставшихся 7 животных 4 были отобраны для проведения оплодотворения. У трех прооперированных овец родилось здоровое потомство [12].

В исследовании колумбийской группы под руководством д-ра Е.Р. Рамирез при трансплантации матки производилось наложение анастомозов «конец в конец» между маточными сосудами. Ученым удалось добиться долгосрочного выживания трансплантата у 6 прооперированных животных из 10 [13]. Основным ограничивающим фактором при данном подходе являлась необходимость проведения очень аккуратной и бережной гистерэктомии у реципиента для сохранения возможности наложения анастомозов.

Три отдельных исследовательских группы независимо друг от друга пришли к выводу об эффективности формирования на трансплантате аорто-кавальной макрососудистой ножки при операциях с посмертным донором у овец [14–16]. Стоит заметить, что модель с использованием овец отлично подходит для хирургической тренировки перед проведением операции ТМ у человека, что обусловлено схожими размерами сосудов и репродуктивных органов, а также более простой диссекцией сосудов.

Два исследования на приматах были использованы для разработки хирургической техники ТМ. В исследовании на бабуинах с использованием живого донора проводилась аллотрансплантация матки у 18 пар донор-реципиент. Анастомозы «бок в бок» между внутренней подвздошной и яичниковой веной накладывались на препаровочном столике, после чего в организме реципиента накладывали анастомозы «конец в бок» с наружными подвздошными сосудами [17]. В результате проведенных хирургических вмешательств все прооперированные животные (как доноры, так и реципиенты) выжили [18, 19]. Также было проведено исследование у бабуинов с использованием посмертного донора, где применяли технику макроваскулярного лоскута аорты и полую вену [20].

Для разработки хирургической техники ТМ использовались макаки-крабоеды. В данном исследовании изначально применяли модель аутологичной ТМ, в которой проводили изъятие матки с выделением маточных сосудов – артерии и вены [21]. У реципиента сосудистые анастомозы типа «конец в бок» в наружную подвздошную

артерию и вену накладывали с использованием шовного материала калибра 11/0. Время изъятия и трансплантации в данной модели было более продолжительным, что обусловлено необходимостью применения хирургического микроскопа и особой микрохирургической техники для наложения анастомозов. Данные особенности нехарактерны для операций у человека, где сосудистый анастомоз может быть выполнен шовным материалом 6/0–7/0 с применением обычных хирургических луп вместо микроскопа. В последующих исследованиях в качестве тракта для венозного оттока использовали яичниковую вену, при этом время хирургического вмешательства уменьшилось, что было обусловлено более простой диссекцией сосудов и опытом, полученным исследователями ранее. Исследование по аллогенной трансплантации от посмертного донора также проводили с использованием макак-крабоедов [22]. В сравнительном хирургическом эксперименте сосудистые ножки трансплантата включали: либо общие подвздошные артерии, либо аорту и полую вену [23]. В результате не было выявлено особых различий во временных затратах на проведение оперативного вмешательства в зависимости от использованной техники.

Можно заключить, что исследование в модели на приматах является важным этапом в подготовке к проведению хирургического вмешательства у человека в связи с тем, что в данной модели возможно изучение анатомических и хирургических особенностей операции ТМ. Однако стоит добавить, что более мелкие размеры тела приматов делают данный объект довольно сложным для хирургических вмешательств в качестве объекта для тренировки.

Холодовая и тепловая ишемия

Повреждение клеток в трансплантате происходит в период с момента пережатия сосудов донора до момента реперфузии после реваскуляризации в организме реципиента. Время тепловой ишемии во время наложения сосудистых анастомозов в организме реципиента имеет более важное значение, нежели период холодовой ишемии при работе за препаровочным столиком. Время выживания органов при холодовой ишемии было изучено на различных модельных животных. Исследование на мышках показало, что возможность спонтанной беременности сохраняется после 24 часов холодовой ишемии, потеря данной функции происходит через 48 часов [24]. Матка овцы, которая сопоставима по размерам с

человеческой, показала жизнеспособность также после 24 часов холодовой ишемии, при этом оценку жизнеспособности проводили через 8 дней после аутотрансплантации органа [25].

Чувствительность к тепловой ишемии исследовали также на крысах [26], макаках-крабоведах [27] и овцах [12], сохранение жизнеспособности было показано после 5, 4 и 3 часов соответственно. Эти исследования позволяют предположить, что матка устойчива к тепловой ишемии не хуже других трансплантируемых паренхиматозных органов, она устойчива к холодовой ишемии в течение 12–24 часов и к тепловой ишемии в течение, как минимум, 3–5 часов. Во время операций по трансплантации органов у человека время тепловой ишемии сокращается до минимально приемлемого.

Одним из преимуществ матки над другими паренхиматозными органами является то, что в случае, если матка сохранится после трансплантации в течение месяца, о ее функциональности можно будет судить по восстанавливающейся менструальной функции и позднее – по имплантации плодного яйца и по наступлению беременности. Врожденный регенеративный потенциал, включающий в себя, помимо прочего, орган-специфичные стволовые клетки, позволяет матке компенсировать возможное повреждение от ишемии во время трансплантации.

Иммуносупрессия

Опыт исследований аллогенной ТМ демонстрирует противоречивые результаты относительно протоколов иммуносупрессивной терапии. Исследования на крысах демонстрируют отличные результаты с применением такролимуса [28] в сравнении с циклоспоринами [29] для предотвращения отторжения. Такролимус также показал свою эффективность в исследовании на кроликах [10], и, как показывают результаты, эффективно предотвращает отторжение в течение 12 месяцев у свиней [11]. Монотерапия циклоспоринами эффективна в исследованиях на овцах [13]. Эти данные в совокупности свидетельствуют о том, что монотерапия циклоспоринами или такролимусом эффективна у грызунов и крупных домашних видов животных.

У приматов иммуносупрессивная терапия должна быть комплексной, монотерапия такролимусом не предотвращает отторжение трансплантата после ТМ у бабуинов [19]. И у бабуинов [19, 20], и у макаков [23] протокол индукции включал тройную терапию, в состав которой входили

такролимус, стероиды, микофенолат мофетил. При данном составе терапии отмечается эффективность иммуносупрессии и длительная защита от отторжения трансплантата. Данный протокол аналогичен протоколу при трансплантации почек и сердца у человека.

Отторжение

Имеет большое значение мониторинг возможного отторжения трансплантата. Особую важность представляет выявление цитологических изменений тканей на ранней стадии реакции отторжения до развития каких-либо тяжелых повреждений органа или плода во время беременности. Ранние исследования на мышах описывают характерные изменения, которые наблюдаются в трансплантате при отторжении. Отмечаются макроскопические изменения, гистопатологические изменения, изменение характера кровотока в трансплантате, а также миграция иммунных клеток в трансплантат [30, 31]. Первичная балльная шкала оценки реакции отторжения основывалась на гистопатологическом исследовании биопсии шейки матки [20]. Диффузную инфильтрацию лимфоцитарными клетками оценивали как слабую реакцию отторжения. При реакции отторжения средней степени тяжести гистологически описывали воспалительную инфильтрацию лимфоцитами, а также большое количество апоптозов. При тяжелой реакции отторжения описывали нейтрофильную воспалительную инфильтрацию в сочетании с формированием эрозий на эпителии. Данную систему на сегодняшний день применяют и у человека.

Планирование беременности

При данных условиях маркером функциональности трансплантата является восстановление маточного менструального цикла, однако это является показателем лишь хирургической эффективности операции и не является конечной целью лечения бесплодия. Первым удачным опытом по получению потомства после ТМ стал эксперимент на сингенных мышах [8].

В исследовании сравнивали две группы мышей по 12 особей, в исследуемой группе оценивали возможность наступления беременности после трансплантации матки, контролем служили 12 интактных мышей. В результате в 66% случаев в исследуемой группе и в 75% случаев контрольной группы наступила беременность. Потомство в данном исследовании имело нормальный вес при рождении, впоследствии нормально росло

и развивалось. Таким образом, концепция ортотопической трансплантации матки для лечения бесплодия подтвердила свою эффективность в модели на мышах [32].

Концепция аутологичной трансплантации матки подтвердила свою эффективность в модели на овцах после естественного зачатия [12]. Беременные особи в данном исследовании были родоразрешены путем операции кесарева сечения, и потомство родилось с нормальным весом. Единственный случай получения потомства у нечеловеческих приматов был после аутологичной ТМ у макаки [33].

Поскольку вышеупомянутые случаи ограничены описанием сингенной/аутологичной ТМ, они представляют собой, главным образом, подтверждающую концепцию хирургической техники: изменения артериального питания, венозного дренажа, а также связочного прикрепления.

Были также проведены исследования на животных по аллогенной трансплантации матки с целью оценки фертильности, влияния на потомство. Беременность после аллогенной трансплантации впервые была зарегистрирована у крыс [34]. Однако последующее исследование подтвердило только наличие внутриматочной беременности. Подобные данные также были получены в исследованиях на кроликах с протоколом иммуносупрессии на основе такролимуса [35]. В данном исследовании было подтверждено наличие плода в полости матки посредством ультразвукового исследования на 16-е сутки после переноса эмбриона.

Живорождение после аллогенной ТМ было зарегистрировано только в модели на овцах и крысах. Единичный случай преждевременных родов живым плодом после аллогенной ТМ и иммуносупрессии циклоспорином был опубликован по результатам исследований, проведенных в модели на овцах в 2011 году [36]. У крыс было зарегистрировано несколько живорождений после аллогенной ТМ и терапии такролимусом [37].

Преคลินิกеские исследования у человека

Только небольшое количество исследований могут быть расценены как преคลินิกеские исследования по ТМ у человека. В одном из исследований по изучению толерантности миометрия к холодовой ишемии *in vitro* оценивали ткань миометрия, полученную в результате гистерэктомии. Ткань миометрия помещали на сутки либо в консервационный раствор, либо в раствор

Рингера, после чего ткань оценивали гистоморфологически, кроме того, оценивали сохранение ее сократительной способности. Ткани, инкубированные в консервационных растворах (Кустодиол или раствор Висконсинского университета), демонстрировали интактную морфологию ультраструктур в сравнении с неинкубированными образцами, после чего образцы также проявляли спонтанную и простагландининдуцированную сократительную активность. Данное исследование впервые продемонстрировало схожесть матки и почек в плане сопротивляемости холодовой ишемии. Однако данные эксперименты не позволили смоделировать возможные повреждения ткани, ассоциированные с реперфузией [38].

Известно о двух проведенных исследованиях по изучению возможности изъятия матки на посмертных донорах. Более раннее исследование в 2007 году продемонстрировало на удивление низкий процент (10%) согласий на изъятие матки у трупа в исследовательских целях [39]. Однако стоит отметить, что данное исследование проводили за 5 лет до первой публикации об успешной трансплантации матки [1], когда еще не было накоплено положительного опыта ТМ. В данной работе исследователи столкнулись со значительными сложностями формирования сосудистых ножек трансплантата. В большинстве описанных случаев маточные сосуды не отходили от внутренних подвздошных сосудов билатерально. В 2014 году во Франции было проведено исследование со схожим дизайном [40]. Частота согласий на изъятие матки уже составила 80%. Применяли способ отмывки матки через катетеры в бедренных артериях, что не влияло на изъятие других органов. В итоге исследователям удалось добиться хороших результатов – в 85% случаев матка была изъята вместе с двухсторонним сосудистым руслом внутренних подвздошных сосудов, процесс изъятия занимал меньше одного часа.

Интимное прилегание маточных вен к мочеточникам делает операции изъятия матки на живом доноре технически значительно более сложными в сравнении с операциями на посмертном доноре. В рамках подготовки к первой ТМ у человека от живого донора проводили отработку хирургического метода выделения маточных артерий и вен у пациенток, оперируемых по поводу рака матки и шейки матки с лимфаденэктомией [41]. У пациенток предварительно получали согласие на некоторое расширение объема оперативного вмешательства. В данном

исследовательском проекте удалось хирургическим путем сформировать потенциальные сосудистые ножки маточных артерий и вен, длина которых составила около 6 см. Стоит отметить, что расстояние между наружными подвздошными венами составляет в среднем около 10 см, что позволило авторам сделать заключение о возможности наложения анастомозов между сосудистыми ножками трансплантата и наружными подвздошными сосудами. Результаты данного исследования впоследствии послужили базой для формирования хирургического протокола ТМ от живого донора у человека.

Заключение

Шведская группа трансплантации матки была первой, кто добился не только успешной трансплантации матки у человека, но и успешно завершившейся беременности. На сегодняшний день зарегистрировано 8 случаев рождения ребенка после 10 трансплантаций матки в Швеции, при этом частота потери трансплантата составила лишь 20% (2 трансплантата из 10 пересадок). В Америке и Бразилии также есть случаи успешно завершившихся беременностей после трансплантации матки. Данная технология является уникальным способом излечения ранее инкурабельной формы бесплодия маточного генеза и требует дальнейшего изучения ее эффективности.

Список литературы/References

1. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet*. 2015;385(9968):607–616. PMID: 25301505 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61728-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61728-1)
2. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(4):371–382. PMID: 21830244 <https://doi.org/10.1002/uog.10056>
3. Sieunarine K, Zakaria FB, Boyle DC, Corlesset DJ, Noakes DE, Lindsay I, et al. Possibilities for fertility restoration: a new surgical technique. *Int Surg*. 2005;90(5):249–256. PMID: 16625941 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1229>
4. Brinsden PR. Gestational surrogacy. *Hum Reprod Update*. 2003;9(5):483–491. PMID: 14640380 <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg033>
5. Brännström M, Diaz-Garcia C, Hanafy A, Olausson M, Tzakis A. Uterus transplantation: animal research and human possibilities. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1269–1276. PMID: 22542990 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.001>
6. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, Flum DR, Glasziou P, Marshall JC, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009;374(9695):1105–1112. PMID: 19782876 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61116-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61116-8)
7. El-Akouri RR, Kurlberg G, Dindelegan G, Mölne J, Wallin A, Brännström M. Heterotopic uterine transplantation by vascular anastomosis in the mouse. *J Endocrinol*. 2002;174(2):157–166. PMID: 12176655 <https://doi.org/10.1677/joe.0.1740157>
8. Racho El-Akouri R, Kurlberg G, Brännström M. Successful uterine transplantation in the mouse: pregnancy and postnatal development of offspring. *Hum Reprod*. 2003;18(10):2018–2023. PMID: 14507815 <https://doi.org/10.1093/humrep/deg396>
9. Wranning CA, Akhi SN, Kurlberg G, Brännström M. Uterus transplantation in the rat: model development, surgical learning and morphological evaluation of healing. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1239–1247. PMID: 18951268 <https://doi.org/10.1080/00016340802484966>
10. Saso S, Petts G, Chatterjee J, Thum MY, David AL, Corless D, et al. Uterine allotransplantation in a rabbit model using aorto-caval anastomosis: a long-term viability study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:185–193. PMID: 25306223 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.029>
11. Avison DL, DeFaria W, Tryphonopoulos P, Tekin A, Attia GR, Takahashi H, et al. Heterotopic uterus transplantation in a swine model. *Transplantation*. 2009;88(4):465–469. PMID: 19696628 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181b07666>
12. Wranning CA, Marcickiewicz J, Enskog A, Dahm-Kähler P, Hanafy A, Brännström M. Fertility after autologous ovine uterine-tubal-ovarian transplantation by vascular anastomosis to the external iliac vessels. *Hum Reprod*. 2010;25(8):1973–1979. PMID: 20519245 <https://doi.org/10.1093/humrep/deq130>
13. Ramirez ER, Ramirez DK, Pillari VT, Vasquez H, Ramirez HA. Modified uterine transplant procedure in the sheep model. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(3):311–314. PMID: 18439503 <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.01.014>
14. Wei L, Xue T, Yang H, Zhao GY, Zhang G, Lu ZH, et al. Modified uterine allotransplantation and immunosuppression procedure in the sheep model. *PLoS One*. 2013;8(11):e81300. PMID: 24278415 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081300>
15. Gauthier T, Bertin F, Fourcade L, Maubon A, Marcoux FS, Piver P, et al. Uterine allotransplantation in ewes using an aortocava patch. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3028–3036. PMID: 21896546 <https://doi.org/10.1093/humrep/der288>
16. Gonzalez-Pinto IM, Tryphonopoulos P, Avison DL, Nishida S, Tekin A, Santiago S, et al. Uterus transplantation model in sheep with heterotopic whole graft and aorta and cava anastomoses. *Transplant Proc*. 2013;45(5):1802–1804. PMID: 23769047 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.08.024>
17. Enskog A, Johannesson L, Chai DC, Dahm-Kähler P, Marcickiewicz J, Nyachio A, et al. Uterus transplantation in the baboon: methodology and long-term function after auto-transplantation. *Hum Reprod*. 2010;25(8):1980–1987. PMID: 20519250 <https://doi.org/10.1093/humrep/deq109>
18. Johannesson L, Enskog A, Dahm-Kähler P, Hanafy A, Chai DC, Mwenda JM, et al. Uterus transplantation in a non-human primate: long-term follow-up after autologous transplantation. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1640–1648. PMID: 22454459 <https://doi.org/10.1093/humrep/des093>
19. Johannesson L, Enskog A, Mölne J, Diaz-Garcia C, Hanafy A, Dahm-Kähler P, et al. Preclinical report on allogeneic uterus transplantation in non-human primates. *Hum Reprod*. 2013;28(1):189–198. PMID: 23108346 <https://doi.org/10.1093/humrep/des381>
20. Tryphonopoulos P, Tzakis AG, Tekin A, Johannesson L, Rivas K, Morales PR, et al. Allogeneic uterus transplantation in baboons: surgical technique and challenges to long-term graft survival. *Transplantation*. 2014;98(5):e51–e56. PMID: 25171537 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000322>
21. Kisu I, Mihara M, Banno K, Hara H, Yamamoto T, Araki J, et al. A new surgical technique of uterine autotransplantation in cynomolgus monkey: preliminary report about two cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(1):129–137. PMID: 21475964 <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1901-2>
22. Mihara M, Kisu I, Hara H, Iida T, Yamamoto T, Araki J, et al. Uterus autotransplantation in cynomolgus macaques: intraoperative evaluation of uterine blood flow using indocyanine green. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3019–3027. PMID: 21896548 <https://doi.org/10.1093/humrep/der276>
23. Kisu I, Mihara M, Banno K, Hara H, Masugi Y, Araki J, et al. Uterus allotransplantation in cynomolgus macaque: A preliminary experience with non-human primate models. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(4):907–918. PMID: 24612366 <https://doi.org/10.1111/jog.12302>
24. El-Akouri R, Wranning CA, Mölne J, Kurlberg G, Brännström M, et al. Pregnancy in transplanted mouse uterus after long-term cold ischaemic preservation. *Hum Reprod*. 2003;18(10):2024–2030. PMID: 14507816 <https://doi.org/10.1093/humrep/deg395>
25. Tricard J, Ponsonnard S, Tholance Y, Mesturoux L, Lachatre D, Couquet C, et al. Uterus tolerance to extended cold

- ischemic storage after auto-transplantation in ewes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;214:162–167. PMID: 28535402 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.013>
26. Díaz-García C, Akhi SN, Martínez-Varea A, Brännström M. The effect of warm ischemia at uterus transplantation in a rat model. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(2):152–159. PMID: 23061896 <https://doi.org/10.1111/aogs.12027>
27. Adachi M, Kisu I, Nagai T, Emoto K, Banno K, Umene K, et al. Evaluation of allowable time and histopathological changes in warm ischemia of the uterus in cynomolgus monkey as a model for uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(9):991–998. PMID: 27329637 <https://doi.org/10.1111/aogs.12943>
28. Akhi SN, Diaz-Garcia C, El-Akouri RR, Wranning CA, Mölne J, Brännström M, et al. Uterine rejection after allogeneic uterus transplantation in the rat is effectively suppressed by tacrolimus. *Fertil Steril.* 2013;99(3):862–870. PMID: 23218920 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.002>
29. Groth K, Akhi SN, Mölne J, Wranning CA, Brännström M. Effects of immunosuppression by cyclosporine A on allogeneic uterine transplant in the rat. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(1):97–103. PMID: 22502817 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.03.026>
30. El-Akouri RR, Mölne J, Groth K, Kurlberg G, Brännström M. Rejection patterns in allogeneic uterus transplantation in the mouse. *Hum Reprod.* 2006;21(2):436–442. PMID: 16253976 <https://doi.org/10.1093/humrep/dei349>
31. Groth K, Akouri R, Wranning CA, Mölne J, Brannstrom M. Rejection of allogeneic uterus transplant in the mouse: time-dependent and site-specific infiltration of leukocyte subtypes. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2746–2754. PMID: 19617209 <https://doi.org/10.1093/humrep/dep248>
32. Wranning CA, Akhi SN, Diaz-Garcia C, Brannstrom M. Pregnancy after syngeneic uterus transplantation and spontaneous mating in the rat. *Hum Reprod.* 2011;26(3):553–558. PMID: 21159686 <https://doi.org/10.1093/humrep/deq358>
33. Mihara M, Kisu I, Hara H, Iida T, Araki J, Shim T, et al. Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery. *Hum Reprod.* 2012;27(8):2332–2340. PMID: 22647448 <https://doi.org/10.1093/humrep/des169>
34. Díaz-García C, Akhi SN, Wallin A, Pellicer A, Brännström M. First report on fertility after allogeneic uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(11):1491–1494. PMID: 20879912 <https://doi.org/10.3109/00016349.2010.520688>
35. Saso S, Petts G, David AL, Thum MY, Chatterjee J, Vicente JS, et al. Achieving an early pregnancy following allogeneic uterine transplantation in a rabbit model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;185:164–169. PMID: 25590500 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.12.017>
36. Ramirez ER, Ramirez Nessetti DK, Nessetti MB, Khatamee M, Wolfson MR, et al. Pregnancy and outcome of uterine allotransplantation and assisted reproduction in sheep. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(2):238–245. PMID: 21354071 <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2010.11.006>
37. Díaz-García C, Johannesson L, Shao R, Bilig H, Brännström M. Pregnancy after allogeneic uterus transplantation in the rat: perinatal outcome and growth trajectory. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1545–1552.e1. PMID: 25439799 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.010>
38. Wranning C, Mölne J, El-Akouri R, Kurlberg G, Brännström M. Short-term ischaemic storage of human uterine myometrium-basic studies towards uterine transplantation. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2736–2744. PMID: 15980004 <https://doi.org/10.1093/humrep/dei125>
39. Del Priore G, Stega J, Sieunarine K, Ungar L, Smith J. Human uterus retrieval from a multi-organ donor. *Obstet Gynecol.* 2007;109(1):101–104. PMID: 17197594 <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000248535.58004.2f>
40. Gauthier T, Piver P, Pichon N, Bibes R, Guillaudeau A, Piccardi A, et al. Uterus retrieval process from brain dead donors. *Fertil Steril.* 2014;102(2):476–482. PMID: 24837613 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.04.016>
41. Johannesson L, Diaz-Garcia C, Leonhardt H, Dahm-Kähler P, Marcickiewicz J, Olausson M, et al. Vascular pedicle lengths after hysterectomy: toward future human uterus transplantation. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1219–1225. PMID: 22617587 <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318255006f>

Информация об авторах

**Алексей Михайлович
Полстяной**

канд. мед. наук, директор Центра здоровья супружеской пары ФГБУ «Федеральный сибирский научно-клинический центр ФМБА России»,
<https://orcid.org/0000-0001-7402-9277>, polstaynoy_am@skc-fmba.ru
50% – концепция и дизайн исследования, написание текста, обзор публикаций по теме статьи, статистическая обработка

**Константин Константинович
Губарев**

канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением координации донорства органов и тканей человека ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
<https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>
20% – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования

**Оксана Юрьевна
Полстяная**

заместитель главного врача по хирургии ФГБУ «Федеральный сибирский научно-клинический центр ФМБА России»
20% – анализ и интерпретация результатов исследования, оформление рукописи, статистическая обработка

**Иван Викторович
Рендашкин**

врач-уролог гинекологического отделения ФГБУ «Федеральный сибирский научно-клинический центр ФМБА России»
10% – сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, статистическая обработка

Information about the authors

Aleksey M. Polstianoy

Cand. Sci. (Med.), Head of the Married Couple Health Center, Federal Siberian Research Clinical Centre of Federal Medical Biological Agency,
<https://orcid.org/0000-0001-7402-9277>, polstaynoy_am@skc-fmba.ru
50%, the study concept and design, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, statistical processing

Konstantin K. Gubarev

Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department for the Coordination of Human Organ and Tissue Donation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
<https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>
20%, the study concept and design, analysis and interpretation of study results

Oksana Yu. Polstianaya

Deputy Chief Physician for Surgery, Federal Siberian Research Clinical Centre of Federal Medical Biological Agency
20%, analysis and interpretation of the study results, design of the manuscript, statistical processing

Ivan V. Rendashkin

Urologist of the Gynecological Department, Federal Siberian Research Clinical Centre of Federal Medical Biological Agency
10%, data collection and handling, data analysis, statistical processing

Статья поступила в редакцию 17.10.2022;
одобрена после рецензирования 31.10.2022;
принята к публикации 28.12.2022

The article was received on October 17, 2022;
approved after reviewing October 31, 2022;
accepted for publication December 28, 2022