

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГАХ

Зиновьев Е.В.*¹, Крайнюков П.Е.², Асадулаев М.С.¹, Костяков Д.В.¹, Вагнер Д.О.¹, Крылов П.К.¹, Османов К.Ф.¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

² Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка, Москва

УДК: 616-001.17-085

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.88.91.011

Резюме. Приведены результаты клинических исследований по применению аллогенных адипогенных мезенхимальных стволовых клеток (АМСК) при лечении ожогов кожи II–III степени (по МКБ 10). Клиническая оценка эффективности биомедицинских клеточных продуктов со стволовыми клетками КККП™ (гель для местного применения) и ММСК™ (для инъекционного введения) демонстрирует их способность оптимизировать репаративную регенерацию в зоне ожоговых поражений. Аппликация геля с АМСК сокращает продолжительность периода эпителизации пограничных (дермальных) ожоговых поражений в 2,2–2,4 раза, при этом окончательный срок заживления таких ран сокращается в 2 раза ($p < 0,01$), а частота развития гнойного воспаления – в 4 раза ($p < 0,05$). Введение суспензии АМСК в зону глубокого ожога повышает частоту приживления расщепленных кожных трансплантатов, стимулирует ангиогенез и пролиферацию фибробластов в поверхностных и глубоких слоях дермы. В области инъекции стволовых клеток средний уровень перфузии и среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока – в 2 раза выше аналогичных показателей в других зонах (донорская зона, здоровые участки кожи). К 7-м суткам инъекции АМСК экспрессия маркеров пролиферации эпителиальных и соединительнотканых клеточных линий увеличивается до 460% по сравнению с нормой ($p < 0,05$), а экспрессия маркеров программированной клеточной гибели (апоптоза) не определяется.

Ключевые слова: ожоги кожи, результаты лечения, регенерация ран, восстановление кожного покрова, мезенхимальные стволовые клетки.

Введение

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется до полумиллиона пострадавших от ожогов, у каждого десятого из которых констатируют глубокие поражения, а у каждого седьмого-восьмого их площадь превышает 20% поверхности тела. Летальность при глубоких ожогах не имеет тенденции к снижению и достигает 15% [2]. Лечение данной категории пострадавших является одной из наиболее сложных задач хирургии. Несмотря на широкий перечень средств и методик, доступных комбустиологам, в настоящее время в подавляющем числе наблюдений (до 99%) при восстановлении кожного покрова у таких пострадавших по-прежнему используются различные методы кожной пластики [11].

Возможности биотехнологического восстановления кожного покрова постепенно внедряются в комбустиологическую практику, как в нашей стране, так и за рубежом [1; 35; 36]. Впервые возможность применения аутологичных клеток кожи для заживления ран была показана в исследо-

CLINICAL ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF THE USE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN THERMAL BURNS

Zinovev E.V.*¹, Krajnjukov P.E.², Asadulaev M.S.¹, Kostjakov D.V.¹, Vagner D.O.¹, Krylov P.K.¹, Osmanov K.F.¹

¹ Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint-Petersburg

² Mandryka Central Military Clinical Hospital, Moscow

Abstract. This is the results of clinical studies of the use of allogeneic adipogenic mesenchymal stem cells (AMSC) in the treatment of skin burns II–III degree (ICD-10). Clinical evaluation of the efficacy of biomedical cell products with stem cells CCR™ (topical gel) and MMSC™ (for injection) demonstrates their ability to optimize reparative regeneration in the area of burn injuries. The application of the gel with AMSC reduces the duration of epithelialization period of borderline (dermal) burn lesions by 2,2–2,4 times, wherein the final healing period of such wounds shortened by 2 times ($p < 0,01$), and the incidence of purulent inflammation – 4 times ($p < 0,05$). The infusion of AMSC suspension into a deep burn zone increases the frequency of engraftment of split skin grafts, stimulates angiogenesis and proliferation of fibroblasts in the superficial and deep layers of the dermis. The average level of perfusion and the standard deviation of the amplitude of blood flow oscillations in the area of stem cell injection are 2 times higher than those in other areas (donor area, healthy skin areas). By the 7th day of AMSC injection, the expression of proliferation markers of epithelial and connective tissue cell lines increased to 460% compared with the norm ($p < 0,05$), and the expression of programmed cell death markers (apoptosis) is not detected.

Keywords: skin burns, treatment results, wound regeneration, skin restoration, mesenchymal stem cells.

ваниях P.R. Medawar [9; 34]. Дальнейшее развитие данного направления реализовалось в работах по трансплантации культур кератиноцитов, фибробластов, дермальных эквивалентов, гистеобиопластических материалов, скаффолдов, а также культур аллогенных или аутологичных стволовых клеток [1; 31]. Разработка и внедрение искусственных органов, тканей, скаффолдов – трехмерных матриц на основе природных полимеров с живыми клетками, которые подвергаются медленной деструкции и ускоряют репаративную регенерацию в зоне трансплантации за счет клеточных элементов (в первую очередь, АМСК) и продуктов деградации полимера, – считается приоритетным направлением регенеративной медицины [10; 13].

Стволовые клетки представляют собой незрелые клеточные единицы, способные к самообновлению и дифференцировке в специализированные клетки различных органов и тканей [8; 17; 30]. По источнику можно выделить следующие типы стволовых клеток: эмбриональные (ЭСК)

* e-mail: evz@list.ru

и тканеспецифические (мезенхимальные). Особенностью ЭСК является высокий дифференцировочный потенциал и способность быть источником практически всех типов клеток организма. Однако их получение связано с рядом сложностей, включая юридические ограничения [10; 27]. В настоящее время внимание исследователей привлекает возможность использования мезенхимальных стволовых клеток (МСК), выделенных из костного мозга, жировой ткани, печени, селезенки и др. Однако не все перечисленные источники МСК являются одинаково доступными, например, получение стволовых клеток красного костного мозга требует выполнения аспирационной биопсии — инвазивной и достаточно болезненной процедуры [23; 24; 26].

Наиболее перспективным материалом для получения МСК является жировая ткань, которая служит безопасным и легкодоступным источником клеточных культур [4; 5]. Она широко распространена в организме человека и расположена поверхностно, что позволяет выполнять малотравматичный одномоментный отбор значительного количества АМСК. Один её грамм может содержать до 2×10^6 клеток, 90% из которых представляет собой гетерогенную популяцию, подходящую для культивации *in vitro* и дифференцирования в клетки разных линий (адипогенные, остеогенные, хондрогенные, миогенные). В отличие от МСК из костного мозга, АМСК способны формировать на порядок больше колониеобразующих единиц [6; 34].

Уникальный иммунный профиль АМСК также привлекателен для целей трансплантации. Их иммунологическая характеристика свидетельствует об отсутствии экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, что делает их менее иммуногенными по сравнению с другими клеточными популяциями [22; 32]. Они демонстрируют иммуномодулирующие свойства, позволяющие снизить риск отторжения трансплантата [12; 20; 21; 22; 24; 33]. АМСК ингибируют пролиферацию активированных Т-цитотоксических лимфоцитов и регулируют продукцию провоспалительных цитокинов [14; 15; 16; 25; 28].

Для доставки мезенхимальных стволовых клеток в зону дефекта тканей предложено их местное и/или системное введение. Вопрос об инъекции стволовых клеток в сосудистое русло остается дискуссионным. Так, в работах М. Muehlberg и его коллег при внутривенном введении АМСК мышам с индуцированной саркомой обнаруживали накопление этих клеток в области опухоли, причем они дополнительно ускоряли деление онкогенных клеток [23; 29]. Также имеются сообщения о том, что *in vivo* АМСК способны экспрессировать цитозиндеаминазу, обладающую супрессивным эффектом по отношению к клеткам опухоли [19].

Показано, что АМСК с лечебной целью можно использовать как изолированно, так и в комбинации. Ряд работ, посвященных совместной трансплантации АМСК и островков Лангерганса при лечении сахарного диабета, демонстрируют, что первые эффективно способствуют приживлению и ревазуляризации донорских островков поджелудочной железы [13; 18]. Этот факт представляется крайне перспективным в рамках комбустиологии.

Совместное применение АМСК и алло- или ксенокожи в условиях дефицита донорских ресурсов может позволить увеличить эффективность пластики [3; 7].

Установлено, что АМСК способны стимулировать неоваскуляризацию в ответ на гипоксию [18]. Ангиогенный потенциал АМСК был продемонстрирован на модели ишемии конечности у животных, при этом внутривенное введение суспензии стволовых клеток приводило к ускоренному восстановлению тканей. Гистологическое исследование подтверждает увеличение количества микрососудов и снижение степени атрофии поперечно-полосатых миоцитов в зоне их введения [17].

Позитивные свойства препарата ММСКТМ обусловлены способностью входящих в его состав АМСК дифференцироваться в клетки тканей мезенхимального происхождения. Они продуцируют цитокины, в том числе интерлейкины, факторы роста, фибронектин, коллаген I и IV типа, ламинин, тромбопластин и другие вещества, суммарный эффект действия которых выражается в нормализации экспрессии провоспалительных цитокинов, активизации продукции факторов роста, стимуляции процессов регенерации поврежденных тканей и формирования рубца. Данный тип клеток также обладает иммуносупрессивными свойствами и высокой гистосовместимостью [6].

Возможность и целесообразность применения АМСК и продуктов на их основе в комбустиологии изучались рядом исследователей, в частности, Колесниковой А.И. и соавт. предложена композиция для регенерации, содержащая костномозговые мезенхимальные стволовые клетки человека в количестве, по меньшей мере, 10^5 кл/мл. Для лечения радиационных ожогов кожи Котенко К.В. и соавт. разработан клеточный препарат на основе мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, предназначенный для местного инфилтративного введения в зону дефекта.

Можно заключить, что единого взгляда исследователей на целесообразность использования МСК в комбустиологии нет. Данный вопрос остается предметом дискуссий и является побудительным мотивом для проведения углубленных исследований.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ эффективности и безопасности биомедицинских клеточных продуктов с АМСК – КККП™ и ММСКТМ. Первый препарат представляет собой коллагеновый биодеградируемый гель, содержащий взвесь мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека. Его применяли для лечения ожогов II–III степени двукратно в дозах 0,05 мл и 0,1 мл на 1 см². В исследование включены 30 пострадавших с дермальными ожогами, которые были разделены на 3 группы по 10 пациентов: I группа – гель в концентрации 0,05 мл/см², II группа – гель в концентрации 0,1 мл/см², III группа (контроль) – мазь Левомеколь. Второй препарат содержит мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки человека, культивированные *in vitro*, в суммарной концентрации $(5,0 + 0,25) \times 10^6$ клеток. Препарат вводили

двукратно пяти тяжелообожженным после ранней некрэктомии и одномоментной аутодермопластики субфасциально по периметру раны, на глубину раневого дефекта, на равном расстоянии друг от друга, дробно, по 0,05 мл на 1 см² площади раны. Дизайн одобрен локальным этическим комитетом.

В динамике оценивали объективные и субъективные данные о состоянии пациентов (жалобы, осмотр, термометрия, артериальное давление, частота сердечных сокращений), лабораторные показатели крови и мочи. Исследовали сроки заживления, частоту нагноения ран и степень приживления кожных трансплантатов. Выполняли гистологическое исследование биоптатов, гистохимический анализ маркеров пролиферации (EGFR, Ki-67) и апоптоза (bcl-2, p53). Методом доплеровской флоуметрии (аппарат ЛАКК, РФ) изучали интенсивность кровотока в зоне трансплантации АМСК.

Обработку полученных результатов проводили в соответствии с правилами вариационной статистики. Критерием достоверности считали величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Первый этап клинического исследования включал углубленную оценку эффективности и безопасности геля с АМСК при его местном применении в зоне дермальных ожогов. Сроки окончательного заживления ожоговых ран являются одним из основных интегральных показателей эффективности избранного метода лечения. Результаты планиметрической оценки сроков эпителизации дермальных ожогов на фоне применения геля с АМСК в различных концентрациях, представленные в таблице 1, свидетельствуют о его высокой эффективности.

Полученные данные позволяют заключить, что двукратное местное применение геля с АМСК в различных концентрациях позволяет сократить срок заживления ожогов II–III степени вдвое по сравнению с группой пациентов, в ходе лечения которых применяли мазь Левомеколь ($p < 0,01$). Достоверных различий в сроках заживления ран между аппликациями геля КККПТМ в изучаемых концентрациях (0,05 мл/см² и 0,1 мл/см²) не выявлено.

Контаминация ожогов широким спектром патогенных микроорганизмов детерминирует их высокую частоту нагноения. В ходе исследования установлено, что при использовании геля КККПТМ осложненное течение раневого процесса отмечено лишь в двух наблюдениях (10%), в отличие от пациентов, у которых применена мазь Левомеколь, где развитие гнойного воспаления в дермальных ранах отмечено в 40% наблюдений.

Табл. 1. Сроки заживления дермальных ожоговых ран, на фоне применения геля с АМСК

Группы исследования	Срок заживления, сутки
мазь Левомеколь	10,1±2,7
гель КККП (0,05 мл на 1 см ²)	5,2±1,5*
гель КККП (0,1 мл на 1 см ²)	4,8±1,2*

Примечание: * – достоверно ($p < 0,01$) по сравнению с использованием мази Левомеколь.

На втором этапе исследований препарат ММСКTM (суспензия МСК) в дозе 0,05 мл/см² был использован у пяти тяжелообожженных для инфилтративного введения в зону глубоких ожогов после предшествующей ранней некрэктомии с одномоментной аутодермопластикой. Приводим ряд клинических наблюдений.

Первое клиническое наблюдение – пострадавший 49 лет, госпитализированный по поводу глубокого ожога нижней конечности до 6% п.т.; на 3-и сутки после травмы выполнена ранняя радикальная некрэктомия до фасции, вслед за одномоментной аутодермопластикой пациенту введены АМСК на площади до 1,5% п.т. Констатировано отсутствие лизиса и полное приживление аутоотрансплантатов уже на первой перевязке (Рис. 1).

Наблюдение 2 – тяжелообожженный 34 лет, ожог пламенем 78% п.т. / III степени (МКБ 10) туловища, конечностей. Ингаляционное поражение I степени. Ожоговый шок III степени. На 3-и сутки выполнена фасциальная некрэктомия нижней конечности на площади 15% п.т. с одномоментной аутодермопластикой и введением АМСК в зону дефекта на площади 5% п.т. В послеоперационном периоде констатировано развитие тяжелого сепсиса, тяжелые расстройства гомеостаза, рефрактерная гипотермия – 32–33° С. Несмотря на столь неблагоприятные условия, констатировано отсутствие лизиса и приживление аутодермотрансплантатов (Рис. 2).

Наблюдение 3 – пострадавший 46 лет, госпитализирован по поводу ожогов пламенем 36% / III степени (МКБ 10) головы, шеи, туловища, верхних конечностей. Шок III степени. Клиническая смерть от 13.06.17. Общее состояние пострадавшего с момента поступления крайне тяжелое, обусловлено особенностями медицинской помощи на догоспитальном этапе, постреанимационной болезнью, отсрочкой проведения противошоковой терапии, ранним развитием органной дисфункции. Раны представлены обнаженной дермой, беловато-серым, местами коричневым струпом с отсутствующей болевой чувствительностью. Выполнена декомпрессионная некрэктомия в области верхних конечностей. В условиях реанимации пациенту проводилась интенсивная инфузионно-трансфузионная терапия, коррекция водно-электролитного баланса, антибактериальная, антисекреторная, антикоагулянтная, метаболическая, симптоматическая терапия, нутриционная поддержка, перевязки с растворами антисептиков, пострадавший помещен на флюидизирующую установку. На 3-и сутки выполнена ранняя фасциальная некрэктомия в области правой верхней конечности на площади 8% поверхности тела с одномоментной аутодермопластикой на площади 5% п.т. с коэффициентом перфорации 1:3, субфасциальным введением суспензии ММСК (2×10⁷ в 20 мл). Повторное введение препарата ММСК в той же дозировке в зону первичной трансплантации выполнено на первой перевязке на 5-е сутки после травмы (Рис. 3). В послеоперационном периоде – констатировано отсутствие лизиса и 100% приживление аутодермотрансплантатов. Летальный исход пострадавшего обусловлен тяжестью полученной травмы, особенностями оказания помощи, клинической смертью



Рис. 1. Пациент А., 49 лет, ожог пламенем 6% п.т. / III степени (МКБ 10) правого бедра, голени, коленного сустава. А – 3-и сутки после ожога, перед операцией; Б – интраоперационное введение АМСК после некрэктомии и аутодермопластики; В – трансплантат на первой перевязке



Рис. 2. Пациент Г., 34 лет, ожог пламенем 78% / III степени (МКБ 10) головы, туловища, конечностей. А – 3-и сутки после ожога, перед операцией; Б – интраоперационное введение АМСК после некрэктомии и аутодермопластики; В – трансплантат на первой перевязке



Рис. 3. Пациент М., 46 лет, ожог пламенем 36% / III степени (МКБ 10) головы, шеи, туловища, верхних конечностей. А – третьи сутки после ожога, ранней хирургической некрэктомии; Б – интраоперационное введение АМСК после некрэктомии и аутодермопластики; В – трансплантат на первой перевязке

на догоспитальном этапе, прогрессированием органной дисфункции, развитием септического шока.

При гистологическом исследовании биоптатов, отобранных в зоне трансплантации АМСК на 5-е сутки наблюдения, констатируется наличие множественных новообразованных капилляров с перифокальной пролиферацией фибробластов в поверхностных и глубоких слоях дермы (Рис. 5–6).

При иммуногистохимическом исследовании установлено, что использование АМСК увеличивает экс-

прессию маркеров пролиферации эпителиальных и соединительнотканых клеточных линий в зоне введения до 460% ($p < 0,01$), по сравнению с нормой и инактивировать процессы программированной клеточной гибели (апоптоза) (Рис. 7–8).

При оценке микроциркуляции в зоне введения стволовых клеток методом лазерной доплеровской флоуметрии на 7-е сутки после ранней некрэктомии, кожной пластики и введения АМСК, было установлено, что средний уровень перфузии и среднеквадратичное отклонение амплитуды ко-

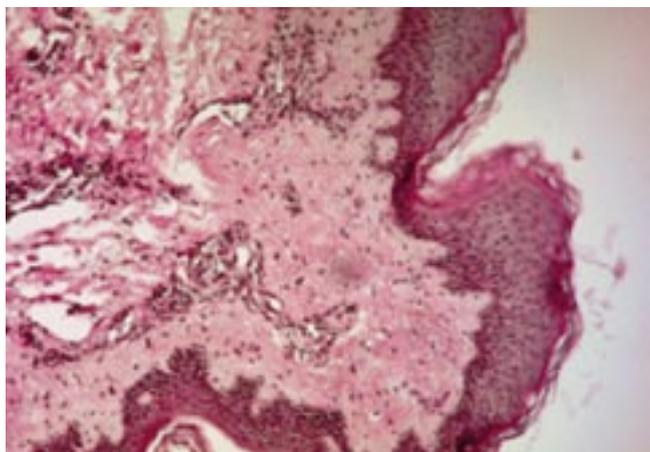


Рис. 5. Пациент Г., 34 года, 5-е сутки наблюдения. Активная краевая эпителизация. Широкая полоса формирующегося эпидермального слоя. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 400$

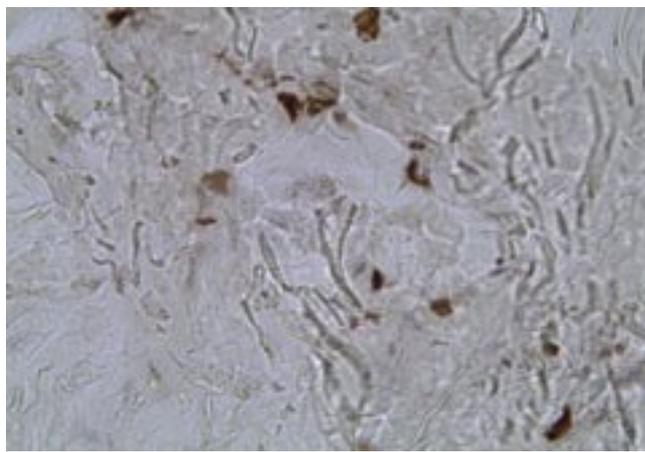


Рис. 7. Пациент Г., 34 года. Выраженная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 клетками аутологичного кожного трансплантата на 5-е сутки после введения АМСК. Увеличение $\times 600$

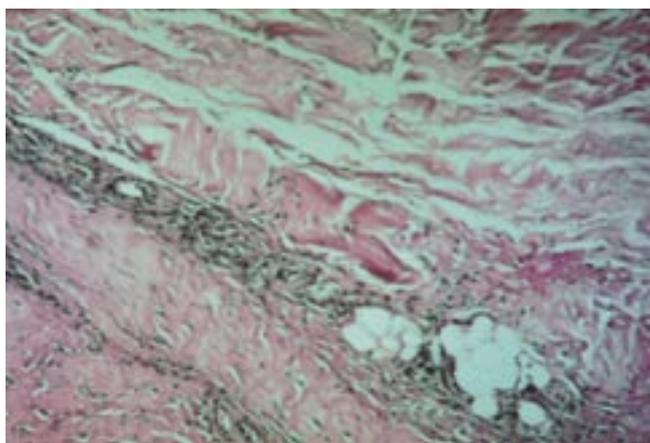


Рис. 6. Пациент А., 49 лет, 5-е сутки наблюдения. Новообразованные сосуды с перифокальной пролиферацией фибробластов. Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 400$

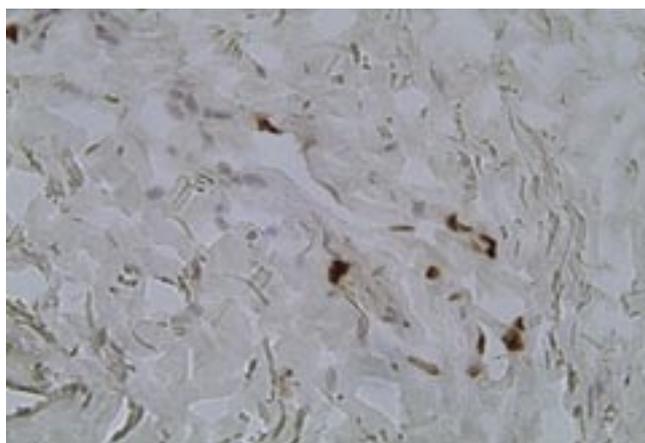


Рис. 8. Пациент А., 49 лет. 5-е сутки после введения АМСК. Выраженная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 клетками аутологичного кожного трансплантата. Увеличение $\times 600$

Табл. 2. Интенсивность микроциркуляции в зоне введения ММСК

Область исследования		ПМ	δ	KV
Зона трансплантации	АМСК	9,8	0,68	7,4%
	Центр трансплантата	5,8	0,32	5,6%
	Периферия трансплантата	4,3	0,28	6,6%
Здоровый симметричный участок		4,2	0,55	13,0%

Примечание: ПМ – показатель микроциркуляции; δ – среднее квадратичное отклонение амплитуды колебания кровотока; KV – коэффициент вариации.

лебаний кровотока – в два раза выше ($p < 0,05$) аналогичных показателей в зонах, где АМСК не применяли (Табл. 2).

Заключение

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что применение клеточных препаратов, содержащих АМСК, является перспективным методом лечения пострадавших, как с дермальными, так и глубокими ожога-

ми. Использование геля КККП™ позволяет вдвое ускорить процессы репаративной регенерации в ранах ($p < 0,01$) и вчетверо снизить частоту инфекционных осложнений ($p < 0,05$). Введение суспензии ММСК™ при оказании помощи пострадавшим с глубокими ожогами, в соответствии с данными гистологического, иммуногистохимического, флоуметрического методов исследования, значительно стимулирует пролиферацию фибробластов и ангиогенез в области ран. Внедрение в повседневную практику средств, содержащих АМСК, позволит улучшить результаты лечения такой категории пострадавших.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аканов, Ж.А. Перспективы применения стволовых клеточных технологий в медицине. Медицина и экология. 2010: 2(55). [Akanov, Zh.A. Perspektivy primeneniya stvolovykh kletochnykh tehnologij v medicine. Medicina i jekologija. 2010: 2(55)].

2. Алексеев, А.А. Организация медицинской помощи пострадавшим от ожогов в российской федерации. Сборник тезисов IX съезда травматологов-ортопедов России. Саратов, 2010. С. 15–16. [Alekseev, A.A. Organizacija medicinskoj pomoshhi postradavshim ot ozhogov v rossijskoj federacii. Sbornik tezisov IX s#ezda travmatologov-ortopedov Rossii. Saratov, 2010. S. 15–16].
3. Алексеева, И.С., Волков, А.В., Кулаков, А.А. и др. Клинико-экспериментальное обоснование использования комбинированного клеточного трансплантата на основе мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани у пациентов с выраженным дефицитом костной ткани челюстей. Гены и клетки. 2012:1. [Alekseeva, I.S., Volkov, A.V., Kulakov, A.A. i dr. Kliniko-jeksperimental'noe obosnovanie ispol'zovanija kombinirovannogo kletocnogo transplantata na osnove mul'tipotentnyh mezenhimnyh stromal'nyh kletok zhirovoj tkani u pacientov s vyrazhennym deficitom kostnoj tkani cheljustej. Geny i kletki. 2012:1].
4. Баранов, Е.В., Третьяк, С.И., Василевич, И.Б. и др. Клинические возможности применения аутогенных мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани при лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей. Гены и клетки. 2013:2. [Baranov, E.V., Tre'tjak, S.I., Vasilevich, I.B. i dr. Klinicheskie vozmozhnosti primeneniya avtoennyh mul'tipotentnyh mezenhimnyh stromal'nyh kletok zhirovoj tkani pri lechenii pacientov s troficheskimij jazvami nizhnih konechnostej. Geny i kletki. 2013:2].
5. Бондаренко, Н.А., Лыков, А.П., Казаков, О.В. и др. Изменения функциональных свойств мезенхимальных стволовых клеток под влиянием эритропоэтина. Современные проблемы науки и образования. 2017:6. [Bondarenko, N.A., Lykov, A.P., Kazakov, O.V. i dr. Izmeneniya funkcional'nyh svojstv mezenhimal'nyh stvolovyh kletok pod vlijaniem eritropojetina. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2017:6].
6. Брюховецкий, И.С., Брюховецкий, А.С., Мищенко, П.В. и др. Роль системных механизмов миграции и хоуминга стволовых клеток в развитии злокачественных опухолей центральной нервной системы и разработке новых методов противоопухолевой терапии. Российский биотерапевтический журнал. 2013: 4. [Brjuhovetskij, I.S., Brjuhovetskij, A.S., Mishhenko, P.V. i dr. Rol' sistemnyh mehanizmov migracii i houminga stvolovyh kletok v razvitii zlokachestvennyh opuholej central'noj nervnoj sistemy i razrabotke novyh metodov protivopuholevoj terapii. Rossijskij bioterapevtičeskij zhurnal. 2013: 4].
7. Венгерович, Н.Г., Хрипунов, А.К., Рузанова, Э.А. и др. Регенеративная терапия тканевыми протекторными цитокинами в составе раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2016; 11(1): 36-46. [Vengerovich, N.G., Hripunov, A.K., Ruzanova, E.A. i dr. Regenerativnaja terapija tkanevymi protektornymi citokinami v sostave ranevyh pokrytij na osnove bakterial'noj cellulozy. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. 2016; 11(1): 36-46].
8. Зиновьев, Е.В., Цыган, В.Н., Асадулаев, М.С. и др. Экспериментальная оценка эффективности применения адипогенных мезенхимальных стволовых клеток для лечения ожогов кожи III степени. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2017; 1(57): 137-141. [Zinov'ev, E.V., Cygan, V.N., Asadulaev, M.S. i dr. Jeksperimental'naja ocenka jeffektivnosti primeneniya adipogennyh mezenhimal'nyh stvolovyh kletok dlja lechenija ozhogov kozhi III stepeni. Vestnik Rossijskoj Voенно-medicinskoj akademii. 2017; 1(57): 137-141].
9. Киселева, Е.П., Гаин, М.Ю. Эффективность применения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в восстановлении дефектов кожи в эксперименте. Вестник Национальной академии наук Белоруссии. Серия медицинских наук. 2013: 2: 75-81. [Kiseleva, E.P., Gain, M.Ju. Jefferektivnost' primeneniya mezenhimal'nyh stvolovyh kletok zhirovoj tkani v vosstanovlenii defektov kozhi v jeksperimente. Vestnik Nacional'noj akademii nauk Belorussii. Serija medicinskih nauk. 2013: 2: 75-81].
10. Никольский, Н.Н., Габай, И.А., Сомова, Н.В. Эмбриональные стволовые клетки человека. Проблемы и перспективы. Цитология. 2007: 48: 7: 529-537. [Nikol'skij, N.N., Gabaj, I.A., Somova, N.V. Jembrional'nye stvolovye kletki cheloveka. Problemy i perspektivy. Citologija. 2007: 48: 7: 529-537].
11. Подойницына, М.Г., Цепелев, В.Л., Степанов, А.В. Применение физических методов при лечении ожогов. Современные проблемы науки и образования. 2015: 5(363). [Podojnicynna, M.G., Sepelev, V.L. Stepanov, A.V. Primenenie fizicheskih metodov pri lechenii ozhogov. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2015: 5(363)].
12. Bassi, E.J. Immune regulatory properties of allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of experimental autoimmune diabetes. Diabetes. 2012; 61(10): 2534-45.
13. Cavallari, G. Mesenchymal stem cells and islet cotransplantation in diabetic rats: improved islet graft revascularization and function by human adipose tissue-derived stem cells preconditioned with natural molecules. Cell Transplant. 2012; 21(12): 2771-81.
14. Cui, L. Expanded adipose-derived stem cells suppress mixed lymphocyte reaction by secretion of prostaglandin E2. Tissue Eng. 2007; 13(6): 1185-95.
15. Gimble, J.M., Katz, A.J., Bunnell, B.A. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. Circ. Res. 2007; 100(9): 1249-60.
16. Gonzalez-Rey, E. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells *in vitro* in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2010; 69(1): 241-8.
17. Kang, Y. Unsorted human adipose tissue-derived stem cells promote angiogenesis and myogenesis in murine ischemic hindlimb model. Microvasc. Res. 2010; 80(3): 310-6.
18. Kim, Y. Direct comparison of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and bone marrow in mediating neovascularization in response to vascular ischemia. Cell. Physiol. Biochem. 2007; 20(6): 867-76.
19. Kucerova L. Adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells mediated prodrug cancer gene therapy. Cancer. Res. 2007;67(13):6304-13.
20. Kuo, Y.R. Modulation of immune response and T-cell regulation by donor adipose-derived stem cells in a rodent hind-limb allotransplant model. Plast. Reconstr. Surg. 2011; 128(6): 661-72.
21. Meza-Zepeda, L.A. High-resolution analysis of genetic stability of human adipose tissue stem cells cultured to senescence. J. Cell Mol. Med. 2008; 12(2): 553-63.
22. Mitchell, J.B. Immunophenotype of human adipose-derived cells: temporal changes in stromal-associated and stem cell-associated markers. Stem Cells. 2006; 24(2): 376-85.
23. Muehlberg, F.L. Tissue-resident stem cells promote breast cancer growth and metastasis. Carcinogenesis. 2009; 30(4): 589-97.
24. Nagwa, E. Stem Cell Biology and Regenerative Medicine. Advances in stemcelltherapy. Springer international publishing. 2017; 11(1): 765-69.
25. Niemeyer, P. Survival of human mesenchymal stromal cells from bone marrow and adipose tissue after xenogenic transplantation in immunocompetent mice. Cytotherapy. 2008; 10(8): 784-95.
26. Pittenger, M.F. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999; 284(5411): 143-7.
27. Planat-Benard, V. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. Circulation. 2004; 109(5): 656-63.
28. Puissant, B. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. Br. J. Haematol. 2005; 129(1): 118-29.
29. Safford, K.M. Neurogenic differentiation of murine and human adipose-derived stromal cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 294(2): 371-9.
30. Seo, M.J. Differentiation of human adipose stromal cells into hepatic lineage *in vitro* and *in vivo*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005; 328(1): 258-64.
31. Timper, K. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells differentiate into insulin, somatostatin, and glucagon expressing cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006; 341(4): 1135-40.
32. Tse, W.T. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. Transplantation. 2003; 75(3): 389-97.
33. Yanez, R. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have *in vivo* immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease. Stem Cells. 2006; 24(11): 2582-91.
34. Zhu, X. The comparison of biological characteristics and multilineage differentiation of bone marrow and adipose derived Mesenchymal stem cells. Cell Tissue Res. 2012; 350(2): 277-87.
35. Zuk, P.A. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. Mol. Biol. Cell. 2002; 13(12): 4279-95.
36. Zuk, P.A. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. Tissue Eng. 2001; 7(2): 211-28.