

УДК 617.55-007.224:617-089

© А.В. Костырной, К.Л. Гройзик, С.Р. Мустафаева, 2013.

## СПАЕЧНАЯ БОЛЕЗНЬ БРЮШИНЫ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ ПРОБЛЕМЫ

**А.В. Костырной, К.Л. Гройзик, С.Р. Мустафаева***Кафедра хирургии №1 (зав. кафедрой - проф. А.В. Костырной), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.*

### ADHESIVE DISEASE OF PERITONEUM: PRESENT AND FUTURE PROBLEMS

**A. V. Kostirnoy, K. L. Groyzik, S. R. Mustafaeva**

#### SUMMARY

Research represents survey material within the framework of possible cultivation of stem cells, and their specific its use in abdominal surgery. Possibility of application of adipose – derived stem cells in treatment and prophylaxis of adhesive disease of peritoneum. Study material reflects overview of getting possibility of cultivation of stem cells, particularly their use in abdominal surgery. The possibility of the use of stem cells derived from adipose tissue in the treatment and prevention of peritoneal adhesive disease .

### СПАЕЧНАЯ ХВОРОБА ОЧЕРЕВИНИ: СЬОГОДЕННЯ І МАЙБУТНЄ ПРОБЛЕМИ

**А.В. Костырной, К.Л. Гройзик, С.Р. Мустафаева**

#### РЕЗЮМЕ

Дослідження відображає оглядовий матеріал у рамках можливого отримання і культивування стовбурових клітин, особливостей їх використання в абдомінальній хірургії. Розглядається можливість застосування стовбурових клітин, отриманих із жирової тканини, в лікуванні і профілактиці спаечної хвороби очеревини.

**Ключевые слова: спаечная болезнь брюшины, стволовые клетки, клеточная терапия.**

Спаечная болезнь брюшины (СББ) [1, 24] (*morbus adhaesivus*) – это термин, употребляемый для описания патологических состояний, связанных с образованием адгезивного процесса в брюшной полости в результате ряда причин, ведущей из которых является механическое повреждение париетальной и висцеральной брюшины и характеризующиеся различной степенью выраженности болевого синдрома и частыми приступами острой спаечной кишечной непроходимости (ОСКН).

С развитием абдоминальной хирургии с конца XIX века, в литературе все чаще стало упоминаться понятие спаечная болезнь органов брюшной полости. Первым о причинах возникновения спаек сообщил выдающийся английский анатом и хирург Дж. Пунтер в своей работе «Кровь, воспаление и огнестрельные раны» в 1793г. Он указал на наличие клейковины, скрепляющей петли кишечника – фибрин [1, 20]. Велика роль австрийского хирурга Эрвина Пайера (*Erwin Payer*, 1871), впервые уделившего особое внимание образованию спаек после операций и необходимости профилактики развития спаечного процесса [4]. В дальнейшем решением этой проблемы занимались В. А. Оппель, Th. В. Noble, Ю. М. Дедерер. Впервые в отечественной литературе о внутрибрюшинных сращениях упоминает В.П. Добровольский в 1838 г [1, 20]. В 1970 г. Г.М. Минх представил более подробное описание спаек брюшной полости.

Во второй половине XX века вышли в свет ряд монографий К.С. Симоняна (1966), Н.И. Блинова (1968), Д.П. Чухриенко, И.С. Белого и В.Л. Бондаренко (1972), Н.Г. Гагаулина (1975), Р.А. Женчевского (1989), заставивших обратить внимание ученых на чрезвычайную актуальность проблемы СББ [1].

Спаечный процесс в брюшной полости развивается у 67 – 93% пациентов после абдоминальных операций [22, 15]. Количество больных ОСКН составляет 3,5 % от общего числа хирургических больных в стационаре [13]. Доля ОСКН в структуре непроходимости кишечника составляет 87,6 % [15]. Рецидивы спаечной кишечной непроходимости после хирургического адгезиолизиса встречаются у 20,3 – 71 % больных [13]. Летальность при острой кишечной непроходимости, вызванной СББ составляет 15 – 65 % [14].

Несмотря на усовершенствование оперативной техники и хирургического инструментария, частота развития спаечной болезни не имеет тенденции к снижению [4]. В пользу этого свидетельствует тот факт, что в США, в стране, где СББ долго не признавалась как отдельная нозология, ежегодно госпитализируется до 300 000 больных. При этом затраты на лечение составляют порядка 1 млрд. долларов в год [1, 4].

Основными причинами спаечного процесса могут быть: механическое повреждение брюшины - (является ведущим моментом): рассечение, захватывание инструментами краев раны, повреждение мезотелия зеркалами, сухими марлевыми салфетками,

десерозирование поверхности с последующим отложением на ней фибрина [1, 8, 11, 16]; скопление крови (в результате тупой травмы живота, в тех случаях, когда происходит кровоизлияние в брюшную полость, или образование гематомы в брыжейке кишки и забрюшинном пространстве) способствует пластическому процессу, вызывающему выпадение фибрина, декомпенсацию мезотелия, пролиферацию соединительнотканых клеток. Кровь может также сворачиваться, образуя сгустки, которые воздействуют на брюшину как инородные тела, они подвергаются организации и вызывают развитие спаечного процесса [8]; высушивание брюшины воздухом (при эквентрации кишечника), при этом происходит охлаждение, оседание возбудителей воздушно-капельным путем [1, 8]; инородные тела: лигатуры, ворсины от марли, тальк, кусочки пищи при прободении полых органов, установленные в брюшную полость тампоны, дренажи [1, 8]; парез кишечника в послеоперационном периоде [1].

Нарушение проницаемости сосудистой стенки приводит к экссудации неактивных компонентов системы свертывания крови, которые при контакте с поврежденной брюшиной активируются, запуская каскад реакций, завершающихся выпадением фибрина в месте повреждения [4, 19].

Инфекция, возникающая при прободении полых органов, при попадании в брюшную полость кишечного содержимого во время оперативного вмешательства, при проникающих ранениях живота, через швы, наложенные на стенку желудочно-кишечного тракта, даже при казалась бы механической целостности анастомоза (феномен биологической несостоятельности швов) также может вызывать образование спаечного процесса [1, 8, 20].

Также к факторам, вызывающим образование спаечного процесса брюшины относятся: химические вещества, используемые во время оперативного вмешательства (спирт, йод, люголь), местное применение антибактериального средства [1, 8]; местная ишемия тканей, венозный стаз; воспалительные заболевания органов брюшной полости.

Изредка причиной развития спаечной болезни могут быть врожденные аномалии. К ним можно отнести: тяжи Лейна, мембраны Джексона, печеночно – ободочная или пузырно-двенадцатиперстная связка [24].

Чем больше сочетаний указанных факторов имеет место во время операции, тем больше вероятность возникновения спаечных сращений в брюшной полости.

Лечебная тактика при СББ основывается на применении консервативных методов. При неэффективности – определяются показания к оперативному вмешательству. Консервативное лечение включает: электрофорез лидазы, гидрокортизона [14], аппликации парафина, озокерита на переднюю брюшную стенку [14, 22], назогастральное дренирование [2, 15], инъ-

екции спазмолитиков, антихолинэстеразных средств [2, 15], постановка гипертонической и очистительной клизм [15, 25].

Показаниями для выполнения оперативного вмешательства являются отсутствие эффекта от консервативного лечения и ухудшение состояния больного с частыми проявлениями ОКН [21]. Хирургическая тактика определяется характером клинического симптомокомплекса [1]. При странгуляционной спаечной кишечной непроходимости операция выполняется сразу после установления диагноза [21]. Вид оперативного лечения определяется характером интраоперационной находки, состоянием больного, техническими возможностями хирурга [14]. Возможны следующие виды оперативного вмешательства: лапаротомия, энтеролизис (тотальный, частичный с восстановлением пассажа, энтеролизис с назоинтестинальной интубацией) [13], резекция спаечного конгломерата с наложением межкишечного анастомоза [13, 14], обходной еюнотрансверзоанастомоз или илеотрансверзоанастомоз (ЕТА или ИТА) с целью восстановления пассажа по кишечнику [13], лапароскопический адгезиолизис [15], энтеропликация (пристеночная, чрезбрыжеечная, горизонтальная, вертикальная, полная и частичная) [1].

Существующие на сегодняшний день методы профилактики образования спаек имеют следующие направления: уменьшение травмы брюшины, снижение воспаления в зоне операции, уменьшение вероятности выпадения фибрина в свободной брюшной полости, борьба с послеоперационным парезом кишечника [1], ограничение поврежденных серозных поверхностей и препятствие адгезии с помощью нанесения защитных пленок на мезотелий [1, 2, 15].

С этой целью применяют лапароскопические аппликации сетчатых противоспаечных барьерных средств (ПБС) на поврежденные участки брюшины, либо инстиляции жидких форм ПБС [15]. В 2010 году была предложена методика создания противоспаечного барьера путем погружения десерозированных поверхностей кишки в участок висцеральной брюшины в области брыжейки, прилежащей к поврежденному участку кишки [22].

Однако спаечный процесс наблюдается даже на фоне ранее введенного ПБС [15].

Консервативное лечение неэффективно. Выполнение лапаротомии неоправданно [18]. Само оперативное вмешательство приносит лишь временный эффект, а не избавляет от возможного повторного развития спаечного процесса [15]. «Любой профилактический и лечебный метод должен быть патогенетически обоснованным. Сложность определения ведущего патогенетического звена ставит врачей в тупик перед выбором метода лечения и ведет к развитию стойкой инвалидизации больных» [1].

На наш взгляд, революционным направлением является лечение стволовыми клетками. Многочис-

ленные эксперименты на животных и первые попытки применения стволовых клеток в клинике, демонстрируют их широкие возможности и дают надежду на излечение огромного количества самых различных заболеваний. Однако опыт применения стволовых клеток (СК) в лечении спаячной болезни органов брюшной полости ограничен.

Термин «стволовая клетка» был введен русским гистологом А. Максимовым в 1908 г. В 1970 г. А. J. Friedensten обнаружил стромальные СК, которые при культивировании формируют фибробластоподобные клетки. Впервые эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) были изолированы в 1998 г. Д. Томпсоном. В 1999 г. журналом Science открытие ЭСК было признано третьим по значимости в биологии событием после расшифровки двойной спирали ДНК и программы «геном человека» [9, 17].

Стволовая клетка – это незрелая клетка организма, способная к самовоспроизведению, длительной пролиферации, самоподдержанию и дифференцировке в специализированные клетки организма на разных этапах его развития, сохраняя при этом потенциал к самовозобновлению. При этом потенциал дифференцировки определяется степенью незрелости клетки [18].

Огромный интерес к выделению и «подготовке» клеток к пересадке в зону повреждения открыл новые грани трансплантологии.

Перспективы пересадки отдельных изолированных клеток, искусственно выращенного органа из клеток, не вызывающих иммунологического ответа, дали огромный толчок в масштабных исследованиях в этом направлении в Японии и странах Запада. Появилось новое направление в трансплантологии – клеточная терапия.

В соответствии с современной терминологией, «клеточная терапия – это лечение и (или) профилактика болезней человека путем трансплантации живых клеток, которые были отобраны, размножены и фармакологически обработаны (или изменены) вне организма реципиента. Использование стволовых клеток не является обязательным условием» [3].

Основные задачи современной клеточной терапии таковы: выбор оптимального источника клеточного материала, способного предоставить большое количество клеток нужного качества, оптимизация изготовления биоинженерного материала и технология заселения его клетками и подготовка пораженной поверхности перед трансплантацией клеток и влияние микрофлоры раны на приживление клеточных пластов.

Источниками получения стволовых клеток могут быть костный мозг, плацентарная и пуповинная кровь новорожденного, собственно плацента, эмбриональные клетки, жировая ткань, слизистая оболочка в районе обонятельных рецепторов.

По своему происхождению стволовые клетки

разделяют на эмбриональные, фетальные, стволовые клетки пуповинной крови, стволовые клетки взрослого человека.

По числу различных типов специализированных клеток, начало которым может дать данная стволовая клетка, выделяют: тотипотентные (от лат. – всемогущие) СК – клетки, образующиеся после деления оплодотворенной яйцеклетки. Дают начало всем типам клеток организма и плаценты, сохраняя это свойство до 2 - 5 делений, т.е. до стадии зиготы. Источником клеток является зигота (оплодотворенная яйцеклетка) и бластомерные клетки [17]; плюрипотентные СК (полипотентные, омнипотентные) – клетки внутриклеточной массы бластоцисты. Способны образовывать более 200 типов клеток будущего организма и представляют собой собственно эмбриональные стволовые клетки [17]. Источником клеток является плод. Применение этих клеток в клинической практике ограничено из-за выраженного туморогенного эффекта, нерешенных вопросов иммунной толерантности, способов их введения в организм донора и до сих пор нерешенные этические проблем [5]; мультипотентные СК (регионарные, соматические) – стволовые клетки, способные давать начало клеткам родственных тканей, но также сохраняют свойство к нелемитированному делению; унипотентные СК – стволовые клетки, которые дифференцируются только в один тип специализированных клеток.

В процессе дифференциации тотипотентные клетки становятся плюрипотентными, плюрипотентные – мульти-, мультипотентные - унипотентными, а унипотентные – переходят в класс коммитированных предшественников, которые не являются стволовыми клетками, так как значительно от них отличаются по способности к самоподдержанию, и другим, характерным для СК признакам.

В опытах на животных было показано, что стромальные клетки обладают значительно большей пластичностью, чем это считалось раньше [6]. По данным некоторых исследователей, взрослые стволовые клетки обладают высоким потенциалом развития и в некоторых случаях могут заменить эмбриональные [7].

На сегодняшний день наиболее перспективным является применение стволовых клеток, полученных из жировой ткани. Это стало возможным благодаря усовершенствованию технологий липосакции и культивирования клеток с мультипотентными свойствами из полученного липоаспирата [40]. Результаты исследований последних лет показали, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обладают способностью к самообновлению, пролиферации и дифференцированию в различные клеточные типы, такие как адипо- и хондроциты, остеобласты, миоциты, нейроны, в зависимости от микросреды, которой они окружены [12].

В литературе встречаются различные названия этой группы клеток, указывающие на источник их

получения, на происхождение клеток в онтогенезе и на их регенераторный потенциал [27, 31, 32]. Согласно консенсусу Международного общества технологий по применению жировой ткани (2004 г.), принято определение “Adipose-Derived Stem Cells” (ASCs) — стволовые клетки из жировой ткани [30]. При этом важно учитывать, из какого организма и каким образом был получен материал, с которым работают исследователи. Важность учета источника жировой ткани объясняется тем, что на способность к дифференцированию и пролиферации влияют такие факторы, как: возраст, тип жировой ткани, хирургическая процедура, использованная при получении материала, условия культивирования [12].

Исследователями было показано, что СК не всегда используются для замещения дефекта тканей, являясь источником новых клеток. В ряде случаев СК являются источником ферментов, цитокинов и ростовых факторов, оказывающих защитное, регенеративное и антиапоптотическое действие, обеспечивая этим нормальную регенерацию тканей реципиента. Помимо этого, важным является продукция СК противовоспалительных факторов, тормозящих организацию рубца и цитокинзависимое вторичное повреждение тканей. Так в эксперименте было показано, что улучшение функции миокарда связано не с трансдифференцировкой СК в кардиомиоциты, а с тем, что они занимают зону некроза, препятствуя развитию рубца [5].

Преимуществом использования МСК из ЖТ является то, что процедура взятия жировой ткани является значительно менее травматичной и легче переносимой пациентами, чем пункция костного мозга [33, 40], а объем клеток, выделенных из липоасpirата, намного превышает объемы, которые могут быть получены из других источников. При этом нет необходимости вводить в организм факторы, стимулирующие рост и развитие стволовых клеток [39]. К тому же ASCs по своему фенотипу на 90 % подобны МСК из костного мозга за счет определенного набора поверхностных мембранных маркеров и обладают малой чувствительностью к отсутствию белка. Это позволяет культивировать их в средах, не содержащих фетальной сыворотки крупного рогатого скота (FBS) или в средах с низкой концентрацией аутологичной сыворотки пациента, без значительной потери потенциала клеток. В клинике это позволяет исключить алергизацию организма реципиента и риск передачи ему прионовых инфекций [36, 38]. ASCs хорошо выдерживают криохранение без изменения фенотипа и существенного снижения потенциала дифференцировки при последующем культивировании [26, 35]. ASCs обладают высоким регенераторным потенциалом при трансплантации. Обладая мультипотентными свойствами, могут самостоятельно в организме или с помощью специальных добавок и условий культивирования дифференцироваться в определен-

ные типы специализированных клеток. [10], также способны мигрировать к месту повреждения, закрепляться, дифференцироваться и выполнять функции замещенных клеток. Обладая иммуносупрессивными свойствами, могут быть использованы для эффективного лечения тяжелых форм болезни “трансплантат против хозяина” с использованием как аутологичных, так и аллогенных клеток [28, 37].

Несмотря на достаточное количество преимуществ, существуют и проблемы применения МСК из жировой ткани. МСК способны интенсивно размножаться *in vitro*, но после длительного культивирования утрачивают потенциал пластичности [26]. В частности, быстро пролиферирующие клетки первичной культуры постепенно вытесняются медленно делящимися, зрелыми клетками, которые практически утратили свойства мультипотентности [37]. Количество МСК и их пролиферативный потенциал с возрастом снижаются [12]. Количество и пролиферативные свойства МСК, полученных из аспириатов, различных доноров варьируют [26, 38, 40]. Следовательно, необходима стандартизация методики выделения и характеристики клеток. Существует онкологическая настороженность при применении ASCs [26, 29, 36].

Механизм проникновения стволовых клеток в патологический участок при ряде заболеваний до конца не изучен. Тем не менее, применение клеточной терапии — это переход на новый уровень ожиданий. И не исключено, что через некоторое время, использование стволовых клеток и клеточной терапии в лечении многих заболеваний станет неотъемлемым условием во многих направлениях регенеративной медицины.

Значительное количество испытаний, проведенных в последние годы в США и странах Европы, является доказательством того, что клеточные технологии с использованием ASCs заслуживают внимания клиницистов, и некоторые из них уже в скором времени могут быть официально рекомендованы к применению.

Таким образом, можно предположить, что использование стволовых клеток из жировой ткани может разрушить звенья патогенеза спаечного процесса и радикально повлиять на результат лечения спаечной болезни брюшины и требует научных исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 80 лекций по хирургии / Савельев С.В., М.М. Абакумов, А.А. Адамян, Р.С. Акчурин, М.С. Алексеев. — Москва: Литтера, 2008. — 456 с.
2. Бебуришвили А. Г. Лапароскопические операции при спаечной болезни / А. Г. Бебуришвили / Хирургия. — 2004. - № 6. - С. 27-30.
3. Бунятин А. А. Стволовые клетки: проблемы контроля, безопасности, разработки и применения / А. А. Бунятин // Врач. — 2009. - № 6. - С. 2-5.

4. Бурлев В. А. Антиангинальная терапия и спаечный процесс в малом тазу: перспективы профилактики и лечения / В. А. Бурлев, Е. Д. Дубинская, А. С. Гаспаров, Н. А. Ильясова // Российский вестник акушера – гинеколога. – 2010. - № 4. - Т. 10. - С. 25 – 31.
5. Владимирская Е. Б. Биологические основы терапии стволовыми клетками / Е. Б. Владимирская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. - № 4. - С. 26 – 32.
6. Габбасов З. А. Стромальные стволовые клетки взрослого организма - резерв восстановительной хирургии / З. А. Габбасов, Э. Л. Соболева // Клиническая геронтология. – 2003. - № 5. - С. 20-24.
7. Демецкая А. В. Столовые клетки: будущее начинается сегодня / А. В. Демецкая // Фармацевт. – 2004. - № 1. - С. 72 – 74.
8. Женчевский Р. А. Спаечная болезнь / Р. А. Женчевский; Библиотека практического врача. – М.: Изд-во «Медицина», 1989. – 192 с.
9. Зарецкий М. М. Стволовые клетки и клеточная терапия: реалии и сомнения / М. М. Зарецкий, Н. М. Черникова // Therapia. – 2011. - № 2. - С. 12 -14. Библиогр.:
10. Кирик В. М. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенераторной медицине / В. М. Кирик, Г. М. Бутенко // журнал АМН Украины. – 2010. - Т. 16, № 4. - С. 576 – 604.
11. Кургузов О. П. Профилактика спаечной болезни / О. П. Кургузов, Н. А. Кузнецов, Е. Г. Артюхина // Хирургия. - 1990. - № 10. - С. 153 – 159.
12. Литвинова Н. Ю. Применение стволовых клеток из жировой ткани для лечения сердечно – сосудистых заболеваний / Н. Ю. Литвинова, Д. Б. Шорох, И. Б. Криворчук // Сердце и сосуды. – 2011. - №3. - С. 81 – 87.
13. Лубянский В. Г. Эффективность лечения конгломератных форм спаечной кишечной непроходимости с применением еюнотранsverзоанастомоза / В. Г. Лубянский, И. Б. Комлев // Хирургия. – 2009. - № 3. - С. 29 – 32.
14. Миминошвили О. И. Лечение и профилактика ранней спаечной непроходимости кишечника и спаечной болезни / О. И. Миминошвили, О. С. Антонюк // Клиническая хирургия. – 2006. - № 3. - С. 23 – 25.
15. Михин И. В. Этапный лапароскопический адгезиолизис с применением противоспаечных барьерных средств / И. В. Михин, А. Г. Бебуришвили, А. Н. Акичиц, П. Б. Кремер // Эндоскопическая хирургия. – 2010. - № 1. - С. 20 – 24.
16. Петров В. П. Кишечная непроходимость / В. П. Петров, И. А. Ерохин. М.: - Медицина, 1989. – С. 69.
17. Попова О. П. Стволовые клетки человека: возможности изучения, перспективы и правовые аспекты использования / О. П. Попова // Сестринское дело. – 2007. - № 7. - С. 4 -8.
18. Сотников В. Н. Возможности эндоскопического метода при спаечной болезни брюшной полости / В. Н. Сотников, П. Г. Ерохин, И. Б. Захарова // Хирургия. – 1994. - № 6. - С. 25 – 27.
19. Тищенко В.В. Спайки брюшной полости – некоторые вопросы патогенеза, профилактики и лечения/ В.В. Тищенко // Клиническая хирургия. – 2010. - № 7. - С. 32-36.
20. Томашук И. П. Ранняя спаечная кишечная непроходимость / И. П. Томашук, И. Д. Беломар, Е. П. Огурин. К.: Изд-во «Здоровье», 1991. - 136 с.
21. Филенко Б. П. Тактика хирурга при рецидивной спаечной кишечной непроходимости / Б. П. Филенко, С. М. Лазарев, С. В. Ефремова // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. - 2010. - № 6, Т. 169. - С. 75 – 79.
22. Хасанов А. Г. Способ хирургического лечения и профилактики послеоперационных перитонеальных спаек / А. Г. Хасанов, И. Ф. Суфриянов, С. С. Нигматзянов // Хирургия. – 2008. - № 3. - С. 43 – 45.
23. Космачёва С. М. Стволовые клетки взрослых: проблемы получения, дифференцировки in vitro, перспективы клинического применения / С. М. Космачёва, М. В. Волк, М. П. Потапнев // Медицинские новости. – 2008. - № 9. – С. 5 – 10.
24. Чекмазов И. А. Спаечная болезнь брюшины / И. А. Чекмазов М.: Изд-во: ГЭОТАР-Медиа. 2008. – 184 с.
25. Шаповальянц С. Г. Оценка риска рецидива острой спаечной непроходимости, разрешенной консервативным путем / С. Г. Шаповальянц, С. Е. Ларичев, М. Е. Тимофеев, Н. А. Солдатова // РЖГГН. - 2009. - № 6. - С. 34 – 38.
26. De Rosa A. A new method for cryopreserving adipose – derived stem cells: an attractive and suitable large - scale and long - term cell banking technology / A. De Rosa, F. De Francesco, V. Tirino // Tissue Eng. Pt. C-Meth. - 2009. - № 4. - P. 659 - 667.
27. Elabd C. Human multipotent adipose – derived stem cells differentiate into functional brown adipocytes / C. Elabd, C. Chiellini, M. Carmona // Stem Cells. - 2009. - № 11. - P. 2753 - 2760.
28. Fang B. Favorable response to human adipose tissue - derived mesenchymal stem cells in steroid - refractory acute graft – versus - host disease / B. Fang, Y. Song, L. Liao // Transplant. Proc. - 2007. - № 10. - P. 3358 - 3362.
29. Fraser J. Differences in stem and progenitor cell yield in different subcutaneous adipose tissue depots / J. Fraser, I. Wulur, Z. Alfonso // Cytotherapy. - 2007. - № 5. - P. 459 - 467.
30. Gimble M. Adipose - derived stem cells for regenerative medicine / M. Gimble, A. Katz, B. Bunnell // Circ. Res. - 2007. - 100. - P. 1249 - 1260.
31. Guilak F. Adipose - derived adult stem cells for cartilage tissue engineering / F. Guilak, H. Awad, B. Fermor // Biorheology. - 2004. - № 3 - 4. - P. 389 - 399.
32. Jack G. Processed lipoaspirate cells for tissue engineering of the lower urinary tract: Implications for the treatment of stress urinary incontinence and bladder

- reconstruction / G. Jack, F. Almeida, R. Zhang // *J. Urol.* - 2005. - № 5. - P. 2041 - 2045.
33. Katz A. Cell surface and transcriptional characterization of human adipose - derived adherent stromal (hADAS) cells / A. Katz, A. Tholpady, S. Tholpady, H. Shang, R. Ogle // *Stem Cells.* - 2005. - Vol. 3. - P. 412 - 423.
34. Kitagawa Y. History of discovery of human adipose - derived stem cells and their clinical application / Y. Kitagawa, M. Korobi, K. Toriyama // *Jpn. J. Plast. Reconstr. Surg.* - 2006. - № 10. - P. 1097 - 1104.
35. Oedayrajsingh – Varma M. Adipose tissue - derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue - harvesting procedure // M. Oedayrajsingh – Varma, S. van Ham, M. Knippenberg / *Cytotherapy.* - 2006. - № 2. - P. 166 - 177.
36. Peng L. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, cartilage, and adipose tissue / L. Peng, Z. Jia, X. Yin // *Stem Cells Dev.* - 2008. - № 4. - P. 761 - 774.
37. Rubio D. Spontaneous human adult stem cell transformation / D. Rubio, J. Garcia - Castro, M. Martin // *Cancer Res.* - 2005. - № 8. - P. 3035 - 3039.
38. Suga H. Functional implications of CD34 expression in human adipose derived stemprogenitor cells / H. Suga, D. Matsumoto, H. Eto // *Stem Cells Dev.* - 2009. - № 8. - P. 1201 - 1210.
39. Thomas J. Mechanisms of mobilization of hematopoietic progenitors with granulocyte colony - stimulating factor / J. Thomas, F. Liu, D. Link // *Curr. Opin. Hematol.* - 2002. - № 3. - P. 183 - 189.
40. Zuk P. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell - based therapies / P. Zuk, M. Zhu, H. Mizuno // *Tissue Eng.* - 2001. - № 2. - P. 211 – 228.