

Vinnik M.I., Krasnopolska I.I., Kozovyyk I.I., Bondar O.M., Vinnik Yu.M.

### Treatment of Depression in General Medical Practice

**Summary:** The article describes the main groups of antidepressants and their application in the general medical practice. The scheme of-

treatment of the patients with depressive disorders, possible complications and the tactics of a doctor in these cases are proposed.

**Key words:** treatment, depression, general medicine.

Надійшла 09.04.2012 року.

УДК 611-018.26+576.3/7

Дельцова О.І., Чайковський Ю.Б., Геращенко С.Б.

### Використання жирових стовбурових клітин як альтернативного джерела в регенеративній медицині

Кафедра гістології, цитології та ембріології (зав. каф. – проф. С.Б.Геращенко)

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет

Кафедра гістології та ембріології (зав. каф. – член-кор. НАМН України, д.мед.н., проф. Ю.Б. Чайковський)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Резюме.** Стаття присвячена висвітленню результатів сучасних досліджень стовбурових клітин жирової тканини як мультипотентних стовбурових клітин. Наводяться дані про використання жирових стовбурових клітин для відновлення епітеліальної, хрящової, кісткової, м'язової та нервової тканин, гепатоцитів та інсуліноцитів в експерименті й клініці. Обговорюються потенційні можливості жирових стовбурових клітин для регенерації пошкоджених та ішемізованих тканин серця, підшлункової залози, спинного мозку і периферійних нервів.

**Ключові слова:** жирові стовбурові клітини, регенераційна медицина.

Жирові клітини (адипоцити) належать до клітинних елементів сполучної тканини. Адипоцити локалізуються групами в жировій тканині, рідше поодинокі і здебільшого біля кровоносних судин. Адипоцити мають вигляд пухирчастих клітин, заповнених великою краплею жиру. Вважають, що жирові клітини живуть довго (до 14 років). Є дані про те, що мітози в їхніх клітинах-попередниках закінчуються через 2-3 тижні після народження і в дорослих жирові клітини не діляться [1]. Між групами адипоцитів розташовуються фібробласти, мастоцити, лімфоцити, тонкі колагенові волокна, кровonosні і лімфатичні капіляри, нерви. Про жирову тканину можна говорити як про великий метаболічно активний орган, який бере участь у поглинанні з крові, синтезі, зберіганні і мобілізації нейтральних жирів. Жирова тканина слугує депо нейтральних жирів (високоенергетичні поживні речовини), бере участь в обміні води, виконує механічну і амортизаційну функції.

Біла жирова тканина гіподерми нині вважається секреторним органом, який продукує адипокіни, що здатні регулювати низку метаболічних процесів при різних видах патології (ожиріння, діабет і метаболічні захворювання) [15]. До адипокінів належать лептин, який стимулює обмін речовин, адипонектин – збільшує чутливість до інсуліну, окислює жирні кислоти, зменшує продукцію глюкози в печінці; менше вивчені резистин і ретино-зв'язувальний білок [4]. Адипокіни мають вирішальне значення для динаміки контролю енергетичного метаболізму і чутливості до інсуліну [67, 26].

У світлі сучасних досліджень тканинної регенерації жирової тканини інтенсивно вивчається, як можливе нове джерело стовбурових клітин [9, 68]. Стовбурові клітини жирової тканини отримали з підшкірної жирової клітковини [61]. Доведено, що ці стовбурові клітини мають мультипотентні властивості є ідеальними для регенеративної медицини [48, 60, 7, 44, 58].

Жирова тканина розповсюджена в організмі, доступна і зручна для забору, здатна диференціюватися в кількох напрямках і забезпечувати терапевтичний ефект на моделях

травм і хвороб за допомогою імуномоделюючих процесів [13]. Фундаментальні дослідження показали, що з жирових стовбурових клітин можна отримати клітини і тканини, які походять не тільки з мезенхіми, але й з екто- та ендодерми [45]. Тобто, жирова тканина є ідеальним донором для трансплантації автологічних стовбурових клітин у людини [36]. Останнім часом темпи відкриття похідних жирових клітин прискорюються як на доклінічному, так і клінічному рівнях. Проведено більше 40 клінічних досліджень із використанням жирових стовбурових клітин у 15 країнах, більшість з яких мають фази I і II клінічної безпеки [27].

Стовбурові клітини жирової тканини, переважно, локалізуються в периваскулярних ділянках. Місцево вони диференціюються в гладкі міоцити та ендотеліальні клітини при ангіо- та неоваскулогенезі, а також в адипоцити. Їхніми маркерами є CD34+, CD31+ [22, 21]. Із стовбурових клітин, які експресують CD34+, більшість належить до резидентних перичитів [2]. Саме CD34(+) і L-NGFR(+)h ASCs – клітини можна вважати кандидатами для тканинної інженерії та регенеративної медицини [11]. Навколо судини розрізняють два шари клітин: внутрішній, який складається з клітин із CD146+/CD34+ (із перичитогенним), і зовнішній – CD146/CD34+SA-ASK (з адипогенним потенціалом) [64].

У свіжовиділених жирових клітинах M.J. Varma et al. [55] виявили експресію CD34+, CD117+, HLA-DR, CD105+ і незначну кількість CD166+. Автори під час операції абдомінопластики в людини отримали жирову тканину і методом проточної цитометрії виокремили з неї 4 популяції клітин: - кандидати на периваскулярні з маркерами (CD146+/CD34+) та ендотеліальні (CD31+/CD34+) клітини; зрілі (CD31+/CD34) і незрілі (CD31+/CD34-) ендотеліальні клітини та преадипоцити (CD31+/CD34-) і (CD90+ без CD146+) [3].

Біологію адипоцитів і механізми, які залучені в процеси проліферації, диференціації, адипокінової секреції та експресії генних білків вивчали *in vitro*. Враховуючи переваги і недоліки адипоцитів, на підставі цих досліджень нещодавно заснована клітинна лінія 3T3-L1, яка є більш сталою і легшою у використанні, ніж попередні [57].

Численні дослідження щодо можливостей диференціювання стовбурових жирових клітин на інші тканини, проведені в останні 25 років, і отримані нові дані щодо їхнього використання, у першу чергу, для лікування серцево-судинних захворювань [53, 59, 14, 54]. Так, N.J. Palpant et al. [50] із жирової тканини навколо судин у мишей виділили адипоцити, культивували їх *in vitro*, впливали антитілами, міченими магнітними наночасточками та фармакологічними засобами на Wnt та цитокінові сигнали. Ці клітини на початку розвитку експресували ізоформи білків серцевих

ембріональних і дорослих клітин, у них функціонально спостерігали схильність до скорочення і координовані перехідні сполуки кальцію. Дослідники довели, що диференціація цих клітин на кардіоміоцити посилюється неканонічними Wnt-агоністами, антагоністами канонічного Wnt і цитокінами. При цьому вони можуть диференціюватися в серцеві клітини (маркери відбору – мембранний SCA-1 і c-kit). Тобто, клітини жирового походження є унікальною популяцією, які виявляють схильність до серцевої диференціації, і можуть бути потенційним джерелом стовбурових клітин для дослідження регенерації серцевого м'яза. M. Jumabay et al. [35] в експерименті забирали адипоцити та *in vitro* довели їхні можливості диференціювання на кардіоміоцитоподібні клітини. На мишах в експерименті були визначені маркери вищених *in vitro* стовбурових жирових клітин, диференційованих у кардіоміоцитоподібні клітини, які трансплантували тваринам із моделлю інфаркту міокарда, де вони пройшли подальший розвиток, при цьому не спостерігалася ремоделювання міокарда і порушення функції серця [6]. Виходячи з результатів подібних досліджень, R. Madonna, R. De Caterina [41] пропонують жирові клітини як джерело лікування інфаркту міокарда.

G.U. Premaratne et al. [63] висловлюють припущення, що клітинами жирової тканини судинної фракції можна замінити стовбурові клітини червоного кісткового мозку при лікуванні серцевих захворювань. Зауважимо, що за останніми даними [69], жирові стовбурові розмножуються швидше, ніж стовбурові клітини червоного кісткового мозку. Дослідники трансплантували такі клітини в ішемічно пошкоджений міокард і встановили через 4 тижні високу щільність судин, а також CD3+ і CD20+ -клітини в ділянці пересадки. Водночас знизилася експресія запальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ТІМР-1, що перешкоджає відкладенню колагену.

H. Nakagami et al. [51] вважали, що доставка автологічних попередників в ішемічні тканини пацієнтів могла би бути новим терапевтичним варіантом лікування гіпоксичних станів тканин. Автори ізолювали жирові клітини з пахової ділянки мишей із високою експресією CD44+ і SCA-1+ і трансплантували їх в ішемізовану кінцівку, результатом чого було поліпшення кровотоку, підтверджене результатами доплерівського дослідження. Водночас при морфологічному імуногістологічному дослідженні із застосуванням анти-CD31 антитіл показано, що щільність кровоносних капілярів збільшилася.

На підставі експериментальних досліджень V. Planat-Benard et al. [56] висловили думку про те, що саме жирові стовбурові клітини є джерелом неангіогенезу при ішемічних станах. T. Murohara [47] встановив, що жирові стовбурові клітини виділяють ангіогенні фактори, хемокіни, чим сприяють ангіогенезу. Стовбурові жирові клітини також експресують FGF-2 (фактор росту фібробластів-2), який зменшує апоптоз і розширює кровоносні судини *in vitro*. При введенні цих клітин внутрішньом'язово в ішемізовані тканини кінцівки вони мають паракринну, ангіогенну дію [39]. Жирові стовбурові клітини людини можна виростити як моношар або сферу. Останні більш ефективні для введення в гіпоксичні тканини. Після внутрішньом'язової трансплантації сфер відбувалася секреція ангіогенного фактора, поліпшення неоваскуляризації і виживання пошкоджених клітин [10].

Цікавими є результати досліджень T. Matsumoto et al. [42], які забрали жирові клітини дорослих від 18 донорів і за допомогою спеціальних методів *in vitro* отримували дедиференційовані жирові клітини. Проточна цитометрія показала, що популяція цих клітин досить однорідна, морфологічно вони подібні до фібробластів, мають стійку проліферативну активність, хоча профіль антигенів на їхній поверхні схожий на жирові стовбурові клітини. Дедиферен-

ційовані жирові клітини втратили маркери зрілих адипоцитів, але зберегли або набули ознак маркерів генів клітин мезенхімальної лінії: активатор проліферації пероксисом – рецептор гамма (PPARgamma), RUNX2 і Sox9. Встановлено, що такі клітини за відповідних умов можуть диференціюватися в адипоцити, хондроцити, остеобласти, тобто вони є типом мультипотентних клітин-попередниць [28]. В експерименті на мишах виявили, що дедиференційовані жирові клітини успішно діляться 22 рази і не втрачають можливостей подальшого диференціювання [49]. Цим доведено, що зрілі адипоцити можуть бути легко ізолювані з жирової суспензії і дедиференційовані у вільні від ліпідів фібробластоподібні клітини, які демонструють адипогенний, остеогенний, хондрогенний та міогенний потенціал. В ангіогенних умовах ці клітини можуть проявляти периваскулярні ознаки і викликати утворення нових судин [30, 20]. Ключову роль у цьому, ймовірно, відіграє хемокін SDF-1. Можливості диференціювання жирових клітин на хондрогенні й остеогенні відкривають перспективи для лікування суглобових хрящів і патологічно змінених кісток [29, 33, 52, 43, 12, 17].

Дослідники наголошують на тому, що стовбурові клітини-похідні адипоцитів мають здатність диференціюватися не тільки на хондроцити, міобласти, остеобласти, а й на клітини-попередниці нейронів [37]. *In vitro* була доведена можливість диференціювання адипоцитів на нейрони в людини [23, 24]. В експерименті за умов пошкодження спинного мозку трансплантація аллогенних жирових стовбурових клітин сприяла відновленню нервової тканини шляхом прискореної і більш повноцінної неоваскуляризації [25, 66]. Пересадка аллогенних жирових стовбурових клітин щурам після перерізки сідничого нерва поліпшувала його регенерацію, що припускає новий потужний терапевтичний підхід при лікуванні пошкодження периферійних нервів [8].

З'явилися нові дані щодо диференціювання стовбурових клітин жирової тканини людини на гепатоцити [70, 19]. T. Ischikawa et al. [62] вважали, що автологічні жирові стовбурові клітини є імуносумісними, вигідні щодо етичних та питань біобезпеки, не відторгаються при їхній трансплантації, не викликають небажаних диференціацій, таких як тератоми. При відновленні гепатоцитів це відбувається завдяки тому, що жирові стовбурові клітини секретують фактори росту (зокрема, фактор росту гепатоцитів і фактор росту ендотеліоцитів) і тим самим стимулюють виживання і проліферацію, мають високий потенціал для відновлення інших тканин [65]. Не менш актуальними і важливими є успішно проведені дослідження по культивуванню *in vitro* жирових стовбурових клітин в інсулін-продукуючі [32], що окреслює напрям лікування цукрового діабету в майбутньому [31].

Жирові клітини, корисні для клітинної терапії, можна отримати при ліпосакції [46, 16]. S.G. Dubois et al. [34] визначили, що для успішного ізолювання і вирощування стовбурових жирових клітин достатньо 0,5 г біопсійного матеріалу або близько 10,0 мл аспірату ліпосакції. Адипоцити з ліпосакції ізолювали і вирощували протягом 10-12 тижнів, що було достатньо для їх використання з метою "ремонт" суглобового хряща в лікуванні остеоартриту і можливостей їхнього використання в реконструктивній і пластичній хірургії [33]. На основі експериментів *in vitro* продемонстровано здатність жирових стовбурових клітин, отриманих шляхом ліпосакції (у 15 мл ліпоспірату приблизно міститься 1 млн клітин) до остеогенезу і запропоновано їхнє використання в лікуванні такого поширеного патологічного стану кісткової тканини, як остеопороз [5, 38]. Зроблено спроби виростити жирові стовбурові клітини з епітеліальним потенціалом і відновити рогівку ока [18].

Дослідники зазначають, що через 10 років експериментів із вивченням жирових стовбурових клітин нині перейшли

до їхнього клінічного випробування в лікуванні цукрового діабету і критичної ішемії кінцівки. Але залишаються мало-вивченими питання туморогенності цих клітин. Експерименти з трансплантацією жирових стовбурових клітин, проведені на мишах з ослабленим імунітетом, показали, що протягом року в деяких із них виникли доброякісні пухлини [40].

Таким чином, стовбурові жирові клітини доступні, їх легко отримати шляхами спеціального забору (біопсія або метод ліпосакції). Із використанням стовбурових жирових клітин відкриваються великі можливості для тканинної терапії, завдяки їхнім властивостям диференціюватися за певних створених умов на клітини різних органів.

## Література

1. Гістологія людини / [ підруч. для студентів вищих медичних навч. закл. III-IV рівнів акредитації ] / О.Д. Луцик, А.Й. Іванова, К.С. Кабак, Ю.Б. Чайковський. – Київ : Книга плюс. – 2010. – 584 с.
2. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface, markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks / D.O. Traktuev, S. Merfeld-Clauss, J. Li [et al.] // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102(1). – P. 77-85.
3. Adipogenic potential of adipose stem cell subpopulations / H. Li, L. Zimmerlin, K.G. Mappa [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2011. – Vol. 128(3). – P. 663-672.
4. Adiponectin: Regulation of its production and its role in human diseases / A. Shehzad, W. Iqbal, O. Shehzad [et al.] // *Hormones (Athens)*. – 2012. – Vol. 11(1). – P. 8-20.
5. Adipose tissue as a stem cell source for musculoskeletal regeneration / J.M. Gimble, W. Grayson, K. Guilak [et al.] // *Front. Biosci. (schol. Ed.)*. – 2011. – Vol. 3. – P. 69-81.
6. Adipose-derived cardiomyogenic cells: in vitro expansion and functional improvement in a mouse model of myocardial infarction / B. Leobon, J. Roncally, C. Joffre [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 83(4). – P. 757-767.
7. Adipose-derived stem cells: isolation, expansion and differentiation / B.A. Bunnell, M. Flaata, C. Gagliardi [et al.] // *Methods*. – 2008. – Vol. 45(2). – P. 115-120.
8. Adipose-derived stem cells promote peripheral nerve repair / G.B. Liu, Y.X. Cheng, Y.K. Feng [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 7(4). – P. 592-596.
9. Adult stem cells: from new cell sources to changes in methodology / B. Pelacho, M. Mazo, J.J. Gavira [et al.] // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2011. – Vol. 4(2). – P. 154-160.
10. Angiogenesis in ischemic tissue produced by spheroid grafting of human adipose-derived stromal cells / S.H. Bhang, S.W. Cho, W.G. La [et al.] // *Biomaterials*. – 2011. – Vol. 32(11). – P. 2734-2747.
11. Anti-L-NGFR and cD34 monoclonal antibodies identify multipotent mesenchymal stem cells in human adipose tissue / N. Quirici, C. Scavullo, L. de Girolamo [et al.] // *Stem Cells Dev.* – 2010. – Vol. 19(6). – P. 915-925.
12. Application of humanadipose-derived stromal cells in bone tissue engineering / Y.S. Zhon, Y.S. Lin, W.S. Ge [et al.] // *Beijing Da Xue Xue Bao.* – 2012. – Vol. 44(2). – P. 160-162.
13. Bailey A.M. Characterization of adipose-derived stem cells: an update / A.M. Bailey, S. Kapur, A.J. Katz // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* – 2010. – Vol. 5(2). – P. 95-102.
14. Cardiac regenerative potential of adipose tissue-derived stem cells / N.N. Hoke, F.N. Salloum, K.E. Loesser-Casey [et al.] // *Acta Physiol. Hung.* – 2009. – Vol. 96(3). – P. 251-265.
15. Cellular models for understanding adipogenesis, adipose dysfunction, and obesity / A. Armani, C. Mammi, V. Mazzola [et al.] // *J. Cell Biochem.* – 2010. – Vol. 110(3). – P. 564-572.
16. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid potencies of liposuction aspirates / K. Yoshimura, T. Shigeura, D. Matsumoto [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2006. – Vol. 208(1). – P. 64-76.
17. Characterization of humanadipose-derived stem cells and expression of chondrogenic genes during induction of cartilage differentiation / A.S. Hamid, R.B. Idrus, A.B. Saim [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2012. – Vol. 67(2). – P. 99-106.
18. Characterization of ocular surface epithelial and progenitor cell

markers in humanadipose stromal cells derived from lipoaspirates / E.M. Martinez-Conesa, E. Espel, M. Reina [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 53(1). – P. 513-520.

19. Current status of humanadipose-derived stem cells: differentiation into hepatocyte-like cells / F. Al Battach, J. De Kock, T. Vanhaecke [et al.] // *Sci. World J.* – 2011. – Vol. 11. – P. 1568-1581.

20. Dedifferentiated fat cells: an alternative source of adult multipotent cells from the adipose tissue / J.F. Shen, A. Sugawara, J. Yamashita [et al.] // *Int. J. Oral Sci.* – 2010. – Vol. 3(3). – P. 117-124.

21. Defining adipose tissue-derived stem cells in tissue and culture / C.S. Lin, Z.C. Xin, C.H. Deng [et al.] // *Histol. Histopathol.* – 2010. – Vol. 25(6). – P. 807-815.

22. Defining stem and progenitor cells within adipose tissue / G. Lin, M. Garcia, H. Hing [et al.] // *Stem Cells*. – 2008. – Vol. 17(6). – P. 1053-1063.

23. Differentiation of human adipose-derived adult stem cells into neuronal tissue: does it work / A.P. Franco Lambert, A. Fraga Zandonai, D. Bonatto [et al.] // *Differentiation*. – 2009. – Vol. 77(3). – P. 221-228.

24. Erba P. Neural differentiation and therapeutic potential of adipose tissue derived stem cells / P. Erba, G. Terenghi, P.J. Kingham // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* – 2010. – Vol. 5(2). – P. 153-160.

25. Functional recovery and neural differentiation after transplantation of allogenic adipose-derived stem cells in a canine model of acute spinal cord injury / H.H. Ryu, J.H. Lim, Y.E. Byeon [et al.] // *J. Vet. Sci.* – 2009. – Vol. 10(4). – P. 273-284.

26. Galic S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Galic, J.S. Oakhill, G.R. Steinberg // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2010. – Vol. 316(2). – P. 129-139.

27. Gimble J.M. Human-adipose-derived cells: an update on the transition to clinical translation / J.M. Gimble, B.A. Bunnell, F. Guilak // *Regen. Med.* – 2012. – Vol. 7(2). – P. 225-235.

28. Gregoire F.M. Adipocyte differentiation: from fibroblasts to endocrine cells / F.M. Gregoire // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. – 2001. – Vol. 226(11). – P. 997-1002.

29. Hepatocyte differentiation of mesenchymal stem cells from humanadipose tissue in vitro promotes hepatic integration in vivo / H. Aurich, M. Sgodda, P. Kaltwasser [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58(4). – P. 570-581.

30. Implantation of adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis / K. Kondo, S. Shintani, R. Shibata [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29(1). – P. 61-66.

31. In vitro Generation of Functional Insulin-producing Cells from Lipoaspirated Human Adipose Tissue-derived Stem Cells / M.L. Mohamad Buang, H.K. Seng, L.H. Chung [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2012. – Vol. 43(1). – P. 83-88.

32. Insulin-producing cells from humanadipose tissue-derived mesenchymal stem cells detected by atomic force microscope / Q. Shi, S. Luo, H. Jin [et al.] // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 94(2). – P. 479-486.

33. Isolation of adipose-derived stem cells and their induction to a chondrogenic phenotype / B.T. Estes, B.O. Diekmann, J.M. Gimble [et al.] // *Nat. Protoc.* – 2010. – Vol. 5(7). – P. 1294-1311.

34. Isolation of human adipose-derived stem cells from biopsies and liposuction specimens / S.G. Dubois, E.Z. Floyd, S. Zvonic [et al.] // *Methods Mol. Biol.* – 2008. – Vol. 449. – P. 69-79.

35. Spontaneously beating cardiomyocytes derived from white mature adipocytes / M. Jumabay, R. Zhang, Y. Yao [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 85(1). – P. 17-27.

36. Kim S.C. Adipose Tissue derived stem cells for regeneration and differentiation into insulin-producing cells / S.C. Kim, D.J. Han, J.Y. Lee // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* – 2010. – Vol. 5(2). – P. 190-194.

37. Kokai L.E. The potential of adipose-derived adult stem cells as a source of neuronal progenitor cells / L.E. Kokai, J.P. Rubin, K.G. Marra // *Plast. Reconstr. Chir.* – 2005. – Vol. 16(5). – P. 1453-1460.

38. Levi B. Concise review: adipose-derived stromal cells for skeletal regenerative medicine / B. Levi, M.T. Longaker // *Stem cells*. – 2011. – Vol. 29(4). – P. 576-582.

39. Locally delivered growth factor enhances the angiogenic efficiency of adipose-derived stromal cells transplanted to ischemic limbs / S.H. Bhang, S.W. Cho, J.M. Lim [et al.] // *Stem Cells*. – 2009. – Vol. 27(8). – P. 1976-1986.

40. Long-term in vivo tumorigenic assessment of human culture-expanded adipose stroma/stem cells / Z.M. MacIsaac, H. Shang, H. Agrawal [et al.] // *Exp. Cell Res.* – 2012. – Vol. 318(4). – P. 416-423.

41. Madonna R. Adipose-tissue: a new source for cardiovascular repair / R. Madonna, R. De Caterina // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2010. – Vol. 11(2). – P. 71-80.
42. Mature adipocyte-derived dedifferentiated fat cells exhibit multilineage potential // T. Matsumoto, K. Kano, D. Kondo [et al.] // *J. Cell Physiol*. 2008. – Vol. 215(1). – P. 210-222.
43. Mir-194 regulates chondrogenic differentiation of human adipose-derived stem cells by targeting Sox5 / Q. Xu, Y. Kang, W.M. Liao [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(3). – P. e31861.
44. Mizuno H. Adipose-derived stem and stromal cells for cell-based therapy: current status of preclinical studies and clinical trials / H. Mizuno // *Curr. Opin. Mol. Ther.* – 2010. – Vol. 12(4). – P.442-449.
45. Mizuno H. Concise review: adipose-derived stem cells as a novel tool for future regenerative medicine / H. Mizuno, M. Tobita, A.C. Uysal // *Stem Cells*. – 2012. – Vol. 30(5). – P. 804-810.
46. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies / P.A. Zuk, M. Zhu, H. Mizuno [et al.] // *Tissue Eng.* – 2001. – Vol. 7(2). – P. 211-228.
47. Murohara T. Autologous adipose tissue as a new source of progenitor cells for therapeutic angiogenesis / T. Murohara // *J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53(2). – P. 155-163.
48. Nakagami H. Adipose tissue-derived stromal cells as a novel option for regenerative cell therapy / H. Nakagami, R. Morishita, S. Maeda // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2006. – Vol. 13(2). – P. 77-81.
49. Nobusue H. Establishment of a preadipocyte cell line derived from mature adipocytes of GFP transgenic mice and formation of adipose tissue / H. Nobusue, T. Endo, K. Kano // *Cell Tissue Res.* – 2008. – Vol. 332(3). – P. 435-446.
50. Non-canonical Wnt signaling enhances differentiation of Sca+/c-kit+ adipose-derived murine stromal vascular cells into spontaneously beating cardiac myocytes / N.J. Palpant, S. Jasuda, O. MacDougall [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2007. – Vol. 43(3). – P. 362-370.
51. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells / H. Nakagami, K. Maeda, R. Morishita [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25(12). – P. 2542-2547.
52. Ogawa R. Cartilage regeneration using adipose-derived stem cells / R. Ogawa, S. Mizuno // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* – 2010. – Vol. 5(2). – P. 129-132.
53. Ott H.C. Cell therapy for heart failure-muscle, bone marrow, blood, and cardiac-derived stem cells / H.C. Ott, B.N. Davis, D.A. Taylor // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 17(4). – P. 348-360.
54. Palpant N.J. Aesthetic cardiology: adipose-derived stem cells for myocardial repair / N.J. Palpant, J.M. Metzger // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* – 2010. – Vol. 5(2). – P. 145-152.
55. Phenotypical and functional characterization of freshly isolated adipose tissue-derived stem cells / M.J. Varma, R.G. Brelious, T.E. Schouten [et al.] // *Stem Cells Dev.* – 2007. – Vol. 16(1). – P. 91-104.
56. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives / V. Planat-Benard, J.S. Silvestre, B. Cousin [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109(5). – P. 656-663.
57. Poulos S.P. Cell line models for differentiation: preadipocytes and adipocytes / S.P. Poulos, M.W. Dodson, G.J. Hausman // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. – 2010. – Vol. 235 (10). – P. 1185-1193.
58. Rada T. Distinct stem cells subpopulations isolated from human adipose tissue exhibit different chondrogenic and osteogenic differentiation potential / T. Rada, R.L. Reis, M.E. Gomes // *Stem Cell Rev.* – 2011. – Vol. 7(1). – P. 64-76.
59. Sanz-Ruis R. Adipose tissue-derived stem cells: the friendly side of a classic cardiovascular foe / R. Sanz-Ruis, M.E. Santos, M.D. Munoz // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2008. – Vol. 1(1). – P. 55-63.
60. Schaffler A. Concise review: adipose tissue-derived stromal cell- basic and clinical implication for novel cell-based therapies / A. Schaffler, C. Bucher // *Stem Cells*. – 2007. – Vol. 25(4). – P. 818-827.
61. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells / J. Rehman, D. Traktuev, J. Li [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109(10). – P. 1292-1298.
62. Stem cells for hepatic regeneration: the role of adipose tissue derived mesenchymal stem cells / T. Ischikawa, A. Banas, K. Hagiwara [et al.] // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* – 2010. – Vol. 5(2). – P. 182-189.
63. Stromal vascular fraction transplantation as an alternative therapy for ischemic heart failure: anti-inflammatory role / G.U. Premaratne, L.P. Ma, M. Fujita [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 6. – P. 43-48.
64. Stromal vascular progenitors in adult human adipose tissue / L. Zimmerlin, C. Donnenberg, M.E. Pfeifer [et al.] // *Cytometry A*. – 2010. – Vol. 77(1). – P. 22-30.
65. Traktuev D.O. Adipose stromal cell-plastic type of cells with high therapeutic potential / D.O. Traktuev // *Цитология*. – 2006. – Том 48(2). – С. 83-94.
66. Transplantation of an adipose stem cell cluster in a spinal cord injury / J.S. Oh, I.S. Park, K.N. Kim [et al.] // *Neuroreport*. – 2012. – Vol. 23(5). – P. 277-282.
67. Vazques-Vela M.E. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity / M.E. Vazques-Vela, N. Torres, A.R. Tovar // *Arch. Med. Res.* – 2008. – Vol. 39(8). – P. 715-728.
68. Witkowska-Zimmy M. Stem cells from adipose tissue / M. Witkowska-Zimmy, K. Walenko // *Cell Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 16(2). – P. 236-257.
69. Webb T.L. In vitro comparison of feline bone marrow-derived and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells / T.L. Webb, J.M. Quimby, S.W. Dow // *J. Feline Med. Surg.* – 2012. – Vol. 14(2). – P. 165-168.
70. Yarak S. Human adipose-derived stem cells: current challenges and critical perspectives / S. Yarak, O.K. Okamoto // *Ann. Bras. Dermatol.* – 2010. – vol. 85(5). – P. 647-656.

*Дельцова Е.И., Чайковский Ю.Б., Геращенко С.Б.*

#### **Использование жировых стволовых клеток как альтернативного источника в регенеративной медицине**

**Резюме.** Обзор литературы посвящен результатам современных исследований стволовых клеток жировой ткани, как мультипотентных стволовых клеток. Приводятся данные об использовании жировых стволовых клеток для восстановления эпителиальной, хрящевой, костной, мышечной и нервной тканей, гепатоцитов и инсулиноцитов в эксперименте и клинике. Оцениваются потенциальные возможности жировых стволовых клеток для регенерации поврежденных и ишемизированных тканей сердца, поджелудочной железы, спинного мозга и периферических нервов.

**Ключевые слова:** *жировые стволовые клетки, регенеративная медицина.*

*Deltsova O.I., Chaikovsky Yu.B., Geraschenko S.B.,*

#### **Use of Adiposederived Stem Cells as an Alternative Source in Regenerative Medicine**

**Summary:** The review of literature is devoted to the results of modern researches of adipose-derived stem cell as multipotent cells. Cited data about the use of adipose-derived stem cells for renewal epithelial, cartilaginous, bone, muscle and nervous tissues, hepatocytes and insulinocytes in an experiment and clinic. Potential possibilities of adipose-derived stem cells for the regeneration of the damaged and ischemic tissues of heart, pancreas, spinal cord and peripheral nerves are discussed.

**Key words:** *adipose-derived stem cells, regenerative medicine.*

Надійшла 09.04.2012 року.