

44. Chi A.C., Nevill B.W., Krayer J.W., Gonsalves W.C. *Oral manifestations of systemic disease* // Amer. Fam. Phys. – 2010. – Vol. 82, №11. – P. 1381-1388.
45. Chi F.H., Li Z.Z., Huang Y.P. et al. *Clinical and pharmacological experimental observation on self-made Shengji ointment for exfoliative cheilitis*. Zhong Guo Pi Fu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2009. – Vol. 23, №6. – P. 376-380.
46. Cong X., Sun L.P. *Professor Sun Liping's experience in treating infantile lip wind* // Zhong Yi Er Ke Za Zhi. – 2013. – Vol. 9, №2. – P. 8-10.
47. Daley T.D., Gupta A.K. *Exfoliative cheilitis* // J. Oral. Pathol. Med. – 2015. – Vol. 24, №4. – P. 177-179.
48. Dyall-Smith D. *Allergic contact cheilitis* // Derm Net NZ. Retrieved. – 2014. – Vol. 04. – P. 21-26.
49. Dyall-Smith D. *Contact cheilitis and other reactions involving the lips of musicians on DermNet NZ* // New Zealand Dermatol. Soc. Incorporated. – 2013.
50. Gagari E. *Cheilitis and Oral Disease. European Handbook of Dermatological Treatments*. – Springer Berlin Heidelberg, 2015. – P. 133-141.
51. Hussain A. *Exfoliative cheilitis* // Indian J. Dent. Advanc. – 2016. – Vol. 8, №1. – P. 56.
52. Karadag A., Kavala M., Demir F. et al. *A case of hyperpigmentation and acanthosis nigricans by testosterone injections* // Hum. Exp. Toxicol. – 2014. – Vol. 6. – P. 11921-11931.
53. Leyland L., Field E.A. *Case report: exfoliative cheilitis managed with antidepressant medication* // *Dental. Update*. – 2014. – Vol. 31, №9. – P. 524-526.
54. Manas B., Pardhe N. *Photo Derm Diagnosis Crusting of lips in a 13-year-old boy* // J. Pakistan Ass. Dermatol. – 2016. – Vol. 26, №3. – P. 283-284. 55
55. Mani S.A., Shareef B.T. *Exfoliative cheilitis: report of a case* // J. Canad. Dent. Assoc. – 2007. – Vol. 73, №7. – P. 629-632.
56. Nurhasanah S.H., Palmasari A., Setyaningtyas D. et al. *Recurrent of Aphthous Stomatitis (RAS) and exfoliative cheilitis in elderly psoriasis sufferer* // J. Dentomaxillofac. Sc. – 2016. – Vol. 1, №1. – P. 63-66.
57. Ornelas J., Rosamilia L., Larsen L. et al. *Objective Assessment of Isotretinoin-Associated Cheilitis: Isotretinoin Cheilitis Grading Scale* // J. Dermatolog. Treat. – 2016. – Vol. 27, №2. – P. 153-155.
58. Oudrhiri L., Chiheb S., Marnissi F. *Successful treatment of Miescher's cheilitis in Melkersson-Rosenthal syndrome with betamethasone injections and doxycycline* // Pan African Med. J. – 2012. – Vol. 13. – P. 75.
59. Papageorgiou V.P., Assimopoulou A.N., Ballis A.C. *Alkannins and shikonins: a new class of wound healing agents* // Curr. Med. Chem. – 2008. – Vol. 15. – P. 3248-3267.
60. Samimi M. *Cheilitis: Diagnosis and treatment* // *Presse Med.* – 2016. – Vol. 45, №2. – P. 240-250.
61. Sun K., Liu L. *Treatment of exfoliative cheilitis with Traditional Chinese Medicine: a systematic review* // *J. Trad. Chin. Med.* – 2017. – Vol. 37, №2. – P. 147-158.
62. Thongprasom K. *Glycerin Borax Treatment of Exfoliative Cheilitis Induced by Sodium Lauryl Sulfate: a Case Report* // Acta Stomatol. Croat. – 2016. – Vol. 50, №2. – P. 158-161.
63. Wang J.F., Li L.J., Yu R.P. *Clinical observation of high-energy ultraviolet B irradiation for treatment of chronic exfoliative cheilitis* // Zhong Guo Mei Rong Yi Xue. – 2013. – Vol. 22, №7. – P. 754-755.

<http://dx.doi.org/10.26739/2091-5845-2018-1-3>
УДК: 611.013/.018.46:57.086.12:546/547

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК



Храмова Н.В.

Ташкентский государственный
стоматологический институт

Annotation

The review summarizes the experience of the currently available techniques for obtaining stem cells. Positive and negative aspects of obtaining stem cells from the bone marrow, umbilical cord, fatty tissue are described. The main points of the article are devoted to the isolation of stromal cells from adipose tissue and the elucidation of their biological properties. Stromal cells of adipose tissue have a similar to the MSC of the bone marrow and the ability to differentiate.

Hulosa

Tadqiqot ildiz hujayralarini olish uchun mavjud bo'lgan texnika tajribasini umumlashtiradi. Suyak iligi, ko'krak qafasi, yog' to'qimasidan ildiz hujayralarini olishning ijobiy va salbiy tomonlari tavsiflanadi. Maqolaning asosiy nuqtalari adipoz to'qimasidan stromal hujayralarni ajratish va ularning biologik xususiyatlarini aniqlashga bag'ishlangan. Yog' to'qimalarining stromal hujayralari suyak iligi MKSga o'xshash va farqlash qobiliyatiga ega.

Обобщен опыт имеющихся на сегодняшний день методик получения стволовых клеток. Описаны положительные и отрицательные моменты получения стволовых клеток из костного мозга, пуповины, жировой ткани. Подробно описаны выделение стромальных клеток из жировой ткани и их биологические свойства.

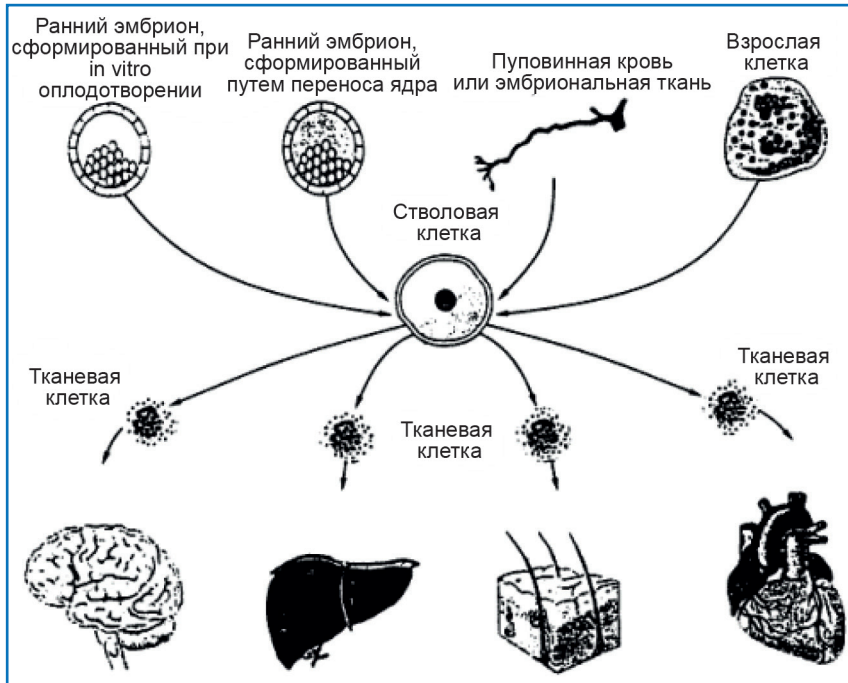


Рис. 1. Варианты получения стволовых клеток.

Ключевые слова: стволовые клетки, жировая ткань, костный мозг, реконструктивно-восстановительные операции челюстно-лицевой области.

Стволовые клетки (СК) привлекают большое внимание исследователей всего мира. Благодаря ряду уникальных свойств, и в частности способности дифференцироваться в различные типы клеток соединительной ткани, мигрировать к поврежденным тканям и органам и восстанавливать их, это явление получило название хоуминг. Широкие регенеративные возможности СК предполагает их использование во многих отраслях медицины, не является исключением и челюстно-лицевая хирургия [1-3,10,17].

Основными способами получения стволовых клеток в клеточной медицине являются (рис. 1):

- выделение и размножение собственных стволовых клеток человека (аутологичные стволовые клетки);
- стволовые клетки пуповинной крови (плацентарной крови);
- использование абортивных материалов (фетальные стволовые клетки).

По способу получения выделяют 2 группы стволовых клеток:

- аллогенные стволовые клетки (полученные из донорского материала);
- аутологичные или собственные стволовые клетки.

Аутологичные стволовые клетки могут быть получены из периферической крови, из жира или из костного мозга пациента. Костный мозг состоит из двух видов стволовых клеток. Одна популяция, названная

гемопоэтическими стволовыми клетками, формирует все типы клеток крови. Они могут также дифференцироваться в клетки головного мозга, печени, сосудов. Вторая популяция состоит из стромальных (мезенхимальных) стволовых клеток костного мозга. В отличие от гемопоэтических, их в костном мозге совсем немного, и они представляют собой более сложные долгоживущие системы, которые обновляются достаточно редко (рис. 2).

Как показали последние исследования, стромальные клетки, кроме того, что в небольшом количестве находятся в различных органах и тканях, так же как и предшественники клеток крови, постоянно циркулируют в кровотоке [12].

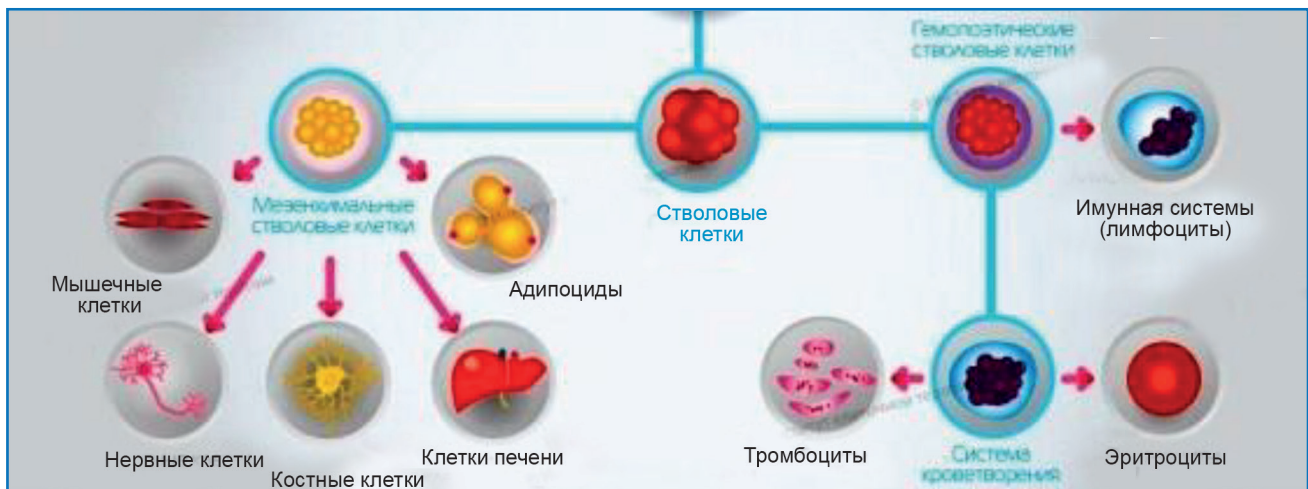
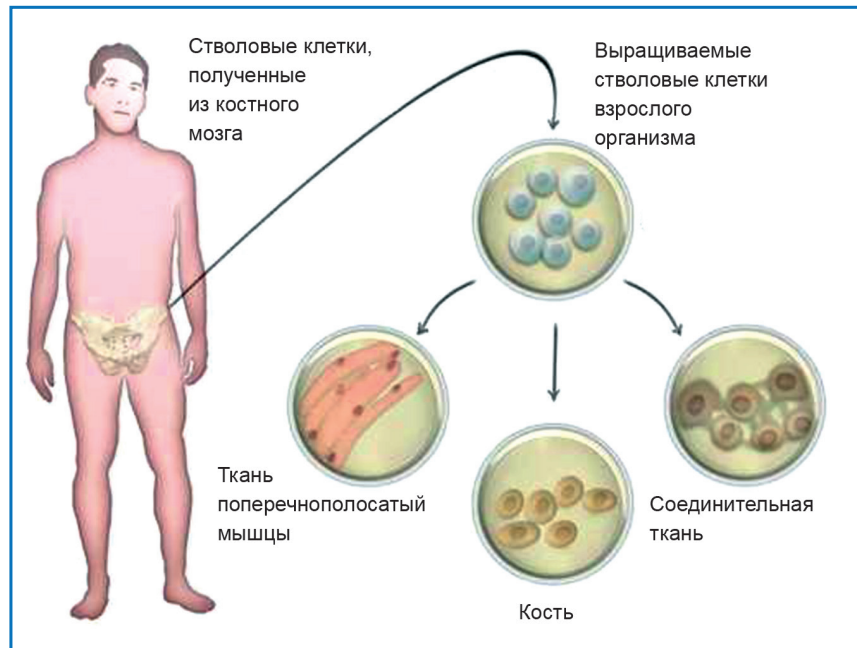


Рис. 2. Схема разделения стволовых клеток, полученных из костного мозга.

Рис. 3. Получение стволовых клеток из костной ткани, взятой из гребешка подвздошной кости.



Длительное время целенаправленное клиническое применение мезенхимальных стволовых клеток ограничивалось травматичностью получения биологических материалов, изымающихся из донорских зон организма человека, прежде всего из костного мозга, и рисками развивающихся при этом осложнений (рис. 3) [11].

Основным маркером гемопоэтических стволовых клеток является СП34-белок, присутствующий на их поверхности. Гемопоэтические стволовые клетки из пуповинной крови имеют большое преимущество по способности к пролиферации и формированию колоний при культивировании перед такими же клетками из костного мозга и периферической крови [5,6].

Также перспективным считается использование стволовых клеток из жировой ткани (ЖТ). В состав жировой ткани взрослого человека входят жировые клетки – адипоциты, а также клетки, составляющие стромально-васкулярную фракцию жировой ткани: преадипоциты, эндотелиальные и гладкомышечные

клетки кровеносных сосудов, периваскулярные фибробласты и поддерживающая волокнистая коллагеновая строма (рис. 4).

Первые попытки выделить стволовые клетки из жировой ткани принадлежат Rodbell и Jones и датированы 1960 годом. В 2001 году P.A. Zuk и соавт. [19,20] впервые установили, что жировая ткань человека является источником мультипотентных стволовых клеток, а именно в строме была обнаружена популяция стволовых клеток с мультилинейным потенциалом дифференцировки, во многом сходных с мезенхимальными стволовыми клетками, происходящими из костного мозга. Полученные из стромально-васкулярной фракции жировой ткани, эти клетки способны дифференцироваться в клетки костной, хрящевой и мышечной ткани, давать начало эндотелиоцитам и кардиомиоцитам. Полученные из жировой ткани стволовые клетки характеризуются иммуносупрессивными свойствами и низкой иммуногенностью из-за сниженной экспрессии антигенов HLA [9,10,14,15].

В настоящее время для выделения стволовых клеток из жировой ткани наиболее часто используется методика ферментирования. При этом происходит разделение биологического субстрата, аспирированного из организма донора, на три слоя: верхний – маслянистый, содержащий гомогенат из зрелых адипоцитов, разрушаемых в ходе операции; средний – слой интактной жировой ткани и нижний, содержащий компоненты раствора, инфильтрируемого в ткани пациента перед хирургическим вмешательством, а также плазму и форменные элементы крови. Сепарация слоев осуществляется по принципу эффекта действия силы

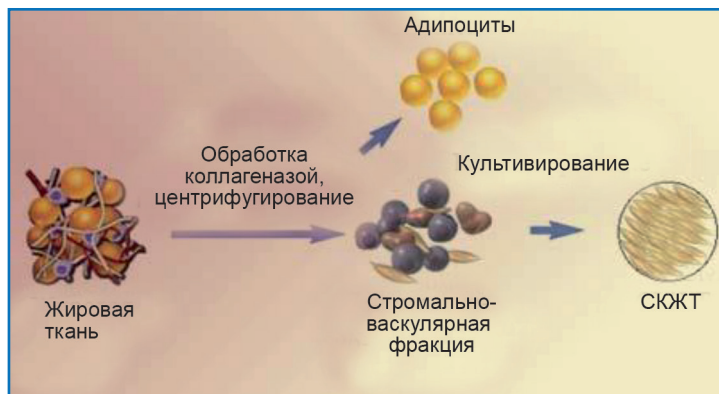


Рис. 4. Схема выделения стромальных клеток из жировой ткани.

тяжести, далее удаляются верхний и нижний слой. Оставшийся жировой слой промывается стерильным раствором фосфатного буфера с добавлением антибактериальных и противомикотических средств для снижения вероятности микробного загрязнения биологического материала [16]. После промывания жировая ткань ферментируется стерильным раствором коллагеназы, с целью освобождения компонентов стромальной сосудистой фракции, содержащей стволовые клетки [12, 13].

Относительная простота и низкая травматичность процедуры получения жировой ткани, возможность выделения из нее значительного количества стволовых клеток, способных к селективному размножению в недифференцированном состоянии с последующей дифференцировкой в клетки различных тканей, позволяют рассматривать СК ЖТ в качестве перспективного объекта для аутологических трансплантаций.

Существенным недостатком мануальной методики изоляции мезенхимальных стволовых клеток из ЖТ считается невозможность их быстрого выделения в асептических условиях. Поэтому в настоящее время целенаправленно разрабатываются устройства, обеспечивающие автоматизацию процесса получения СК из ЖТ, поскольку применение таких технологий способствует изоляции стерильной культуры СК и позволяет использовать их непосредственно в операционной [7, 8].

В настоящее время стволовые клетки успешно используются для лечения тяжелых наследственных и приобретенных заболеваний, болезней сердца, эндокринной системы, неврологических заболеваний, болезней печени, желудочно-кишечного тракта и легких, заболеваний мочеполовой и опорно-двигательной систем, заболеваний кожи. Также весьма перспективным направлением является применение клеточных технологий при реконструктивно-восстановительных операциях челюстно-лицевой области.

Список литературы

1. Белоконова О.В. Праматерь всех клеток // *Наука и жизнь*. – 2001. – №10. – С. 6-7.
2. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. – М., 2001. – 255 с.
3. Гриневич В.Н. Нервные клетки восстанавливаются // *Наука и жизнь*. – 2004. – №4.
4. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития: Учеб. пособие – М., 2002. – 375 с.
5. Репин В.С., Ржанинова А.А., Шаменков Д.А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. – М., 2002. – 247 с.
6. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. – М., 1998. – 280 с.
7. Романенков Н.С., Мовчан К.Н. Методики выделения мезенхимальных стволовых клеток из аутологичной жировой ткани // *Соврем. пробл. науки и образования*. – 2016. – №2.
8. Трактунев Д.О., Парфенова Е.В., Ткачук В.А., Марч К.Л. Стромальные клетки жировой ткани – пластический тип клеток, обладающих высоким терапевтическим потенциалом // *Цитология*. – 2006. – Т. 48, №2. – С. 83-93.
9. Astori G., Vignati F., Bardelli S. et al. «In vitro» and multicolor phenotypic characterization of cell subpopulations identified in fresh human adipose tissue stromal vascular fraction and in the derived mesenchymal stem cells // *J. Transpl. Med.* – 2007. – Vol. 5, №1. – P. 55.
10. Gimble J., Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential // *Cytotherapy*. – 2003. – Vol. 5. – P. 362-369.
11. Horwitz E.M., Gordon P.L., Koo W.K. et al. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta Implications for cell therapy of bone // *PNAS*. – 2002. – Vol. 9. – P. 8932.
12. Jiang Y., Jahagirdar B.N. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow // *Nature*. – 2008. – Vol. 418.
13. Katz A.J., Tholpady A., Tholpady S.S. et al. Cell surface and transcriptional characterization of human adipose derived adherent stromal cells // *Stem. cells*. – 2005. – Vol. 23. – P. 412-423.
14. Lin Y., Tian W., Chen X. et al. Expression of exogenous or endogenous green fluorescent protein in adipose tissue derived stromal cells during chondrogenic differentiation // *Mol. Cell Biochem.* – 2005. – Vol. 277. – P. 181-190.
15. Lucas PA, Calcutt AF, Ossi P, et al. Mesenchymal stem cells from granulation tissue // *J. Cell. Biochem.* – 1993. – Vol. 17. – P. 122.
16. Nathan S., Das De S., Thambyah A. et al. Cell based therapy in the repair of osteochondral defects: a novel use for adipose tissue // *Tissue Eng.* – 2003. – Vol. 9. – P. 733-744.
17. Pate D.W., Southerland S.S., Gande D.A. et al. Isolation and differentiation of mesenchymal stem cells from rabbit muscle // *Surg. Forum*. – 1993. – Vol. 43. – P. 587.
18. Wada M.R., Inagawa-Ogashiwa M., Yasumoto N. Generation of different fates from multipotent muscle stem cells // *Development*. – 2010. – Vol. 129.
19. Zuk P.A., Zhu M., Ashjian P. et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells // *Mol. Biol. Cell*. – 2002. – Vol. 13. – P. 4279-4295.
20. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell based therapies // *Tissue Eng.* – 2001. – Vol. 7. – P. 211-218.