

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГРАФТОВ АДИПОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ



© Ю.С. Стafeев^{1*}, Е.В. Парфёнова^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова, Москва

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

Метаболические заболевания на сегодняшний день являются существенными факторами инвалидизации и смертности населения в РФ. Современная фармакология предлагает немало инструментов контроля гликемии, однако их эффекты на снижение веса пациентов очень ограничены. Для липодистрофий в настоящее время терапия отсутствует за исключением симптоматической. В связи с этим, развитие тканевой инженерии в сочетании с генетическими технологиями является ключевым фактором в создании новых подходов к терапии метаболических заболеваний. В представленной обзорной статье описываются различные подходы тканевой инженерии к формированию гraftов adipocитарного происхождения. Сегодня для этих целей применяются самые разные клетки — это и мезенхимные стромальные клетки жировой ткани, которые являются прогениторами зрелых adipоцитов и компонентами клеточной ниши жировой ткани, и метаболически здоровые adipоциты, и термогенные adipоциты. Клетки используются как в нативном состоянии, так и с использованием самых различных вариантов генетической модификации. Представленный обзор интегрирует знания о трансплантации различных производных жировой ткани в различных тканеинженерных форматах для терапии основных метаболических заболеваний, к которым относятся липодистрофии, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Результаты обзора могут дать существенный импульс к развитию новых подходов к терапии метаболических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клеточная терапия; ожирение; липодистрофии; сахарный диабет 2 типа.

CELL-BASED THERAPY OF METABOLIC DISEASES BY ADIPOSE-DERIVED GRAFTS: EXPERIMENTAL APPROACHES AND CLINICAL PERSPECTIVES

© Iurii S. Stafeev^{1*}, Yelena V. Parfyonova^{1,2}

¹National Medical Research Centre for Cardiology named after academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Metabolic diseases are currently significant factors of disability and mortality in the Russian Federation. Modern pharmacology offers many tools for glycemic control, but their effects on weight loss in patients are limited. There is currently no therapy for lipodystrophies except for symptomatic therapy. In this regard, the development of tissue engineering in combination with genetic technologies is a key factor in creating new approaches to the treatment of metabolic diseases. The presented review article describes various approaches to tissue engineering for the formation of grafts of adipocyte origin. Today, a variety of cells are used for these purposes — these are adipose-derived mesenchymal stromal cells (ADSC), which are progenitors of mature adipocytes and components of the cellular niche of adipose tissue, and metabolically healthy adipocytes, and thermogenic adipocytes. Cells are used both in a native state and can be genetically modified. The presented review integrates knowledge about transplantation of various adipose tissue derivatives in different tissue-engineered formats for the treatment of major metabolic diseases, which include lipodystrophies, obesity, and type 2 diabetes mellitus. The results of the review can give a significant impetus to the development of new approaches to the treatment of metabolic diseases.

KEYWORDS: cell-based therapy; obesity; lipodystrophy; type 2 diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время метаболические заболевания являются одной из основных причин смертности в современном мире [1]. Наибольшая часть метаболических патологий относится к нарушениям углеводно-липидного метаболизма, которые обычно сопровождаются сердечно-сосудистыми осложнениями, нередко — гипергликемией, а также избыточным эк-

топическим отложением липидов в различных органах и тканях. Центральным депо липидов в организме является жировая ткань. Нарушения углеводно-липидного метаболизма практически всегда сопряжены с различного рода дисфункцией жировой ткани, поэтому понимание молекулярных механизмов функционирования жировой ткани, а также подходов к регуляции физиологии жировой ткани является актуальной научной задачей.



Традиционно центральным органом, который регулирует метаболизм углеводов и липидов в организме человека, считается печень. Однако важнейшей тканью, которая встречается с избытком калорий или отвечает на их недостаток, является жировая ткань. Следует различать два дисфункциональных состояния жировой ткани — ее гиперфункцию и гипофункцию. Классическим и наиболее распространенным в мире примером является гиперфункциональное состояние жировой ткани, именуемое ожирением [2]. При наличии положительного баланса между потреблением и расходованием энергии наблюдается запасание избыточной энергии в составе липидов жировой ткани. Этот процесс имеет важное адаптивное физиологическое значение, особенно в условиях ограниченной доступности пищи. Тем не менее при хроническом положительном энергетическом балансе наблюдается развитие ожирения — избыточного развития жировой ткани. Пути такого избыточного развития с точки зрения клеточной биологии могут быть различными. На начальных физиологических этапах это может быть умеренное увеличение размеров адипоцитов в сочетании с образованием новых жировых депо путем активации адипогенной дифференцировки, однако при сохранении положительного энергетического баланса происходит срыв адаптационных возможностей жировой ткани к пищевой перегрузке с формированием гипертрофированных адипоцитов, нарушением формирования новых жировых депо, развитием воспаления и инсулиновой резистентности жировой ткани [3–4]. Гипофункциональное состояние жировой ткани является значительно менее распространенной патологией и носит преимущественно наследственный характер. К данному состоянию относятся группа синдромов липодистрофии — наследственных нарушений формирования жировой ткани в организме человека, что приводит к развитию дислипидемии, а также эктопическому отложению липидов в различных тканях и органах, что быстро приводит к поражению печени и развитию атеросклеротических поражений магистральных и периферических сосудов [5]. Таким образом, как гипер-, так и гипофункциональность жировой ткани являются важнейшими метаболическими патологиями человека. Подходы к их терапии существенно различаются: для коррекции гиперфункции жировой ткани существует немало фармакологических препаратов, направленных на снижение поглощения пищи, а также на ускорение ее утилизации, в то время как для коррекции гипофункции жировой ткани в настоящее время не существует патогенетической терапии, используются исключительно методы симптоматической терапии [6–7]. Современное развитие клеточных технологий делает разработку экспериментальных подходов к коррекции как гиперфункции, так и гипофункции жировой ткани с использованием стволовых клеток и зрелых адипоцитов, полученных из различных типов стволовых клеток, приоритетной научной задачей. В настоящее время в мире тканеинженерные подходы с использованием жировой ткани не находят активного применения в эндокринологии, однако широко используются в косметологии и реконструктивной хирургии. Данный обзор посвящен анализу возможных тканеинженерных подходов к коррекции патологии жировой ткани, а также формулировке перспектив клинического применения данных подходов.

ГРАФТЫ АДИПОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ПОНЯТИЕ, КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ, СПОСОБЫ СОЗДАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ И ИХ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Прежде всего, перед обсуждением гraftов адипоцитарного происхождения стоит сформулировать аккуратное определение данной конструкции, поскольку разнообразие тканеинженерных конструкций чрезвычайно высоко. Под гraftом адипоцитарного происхождения стоит понимать тканеинженерную конструкцию на основе любого варианта матрикса (искусственный матрикс, децеллюляризованный матрикс и иные варианты), обязательно включающий в себя клетки, происходящие из жировой ткани — мезенхимные стромальные клетки (МСК) либо зрелые адипоциты, либо в качестве единственного клеточного компонента, либо в качестве одного из клеточных компонентов. Клеточный состав тканеинженерных конструкций на основе жировой ткани может быть чрезвычайно разным. Простейшие гraftы адипоцитарного происхождения представляют собой конструкцию из 1 типа клеток — либо зрелых адипоцитов, либо МСК жировой ткани (МСК ЖТ) [8]. Тем не менее такие гraftы имеют немаловажное ограничение в использовании, так как в них отсутствует кровоснабжение, а следовательно, интеграция в системный кровоток, что не позволяет адипоцитарному гraftу быстро взаимодействовать с нутриентами. Тем не менее простота получения клеток и технологии сборки делает данный тип гraftов достаточно привлекательным для использования в практике. Поэтому более сложные гraftы адипоцитарного происхождения содержат как минимум 2 клеточных компонента. Первым поддерживающим типом клеток для адипоцитарных гraftов являются клетки эндотелия. Присутствие в тканеинженерных конструкциях клеток эндотелия позволяет данным конструкциям быстро вакуляризоваться и интегрироваться в системный кровоток [9]. Основным преимуществом данных конструкций является активное взаимодействие с нутриентами и возможность их поглощения/утилизации. Вторым поддерживающим типом клеток для адипоцитарных гraftов могут выступать МСК ЖТ, которые сами способны после трансплантации дифференцироваться в зрелые адипоциты и поддерживать структуру гraftа длительное время, однако центральной ролью МСК ЖТ в адипоцитарных гraftах с адипоцитами можно считать их ангиогенные свойства: секретом МСК ЖТ привлекает растущие кровеносные сосуды, что способствует вакуляризации адипоцитарного гraftа и его интеграции в системный кровоток [10]. Помимо ангиогенного действия, секретом МСК ЖТ способен повышать выживаемость клеток, улучшать инсулиновую чувствительность адипоцитов и формировать своеобразную тканевую нишу для трансплантированных адипоцитов, что делает создание комбинированных адипоцитарных гraftов на базе МСК ЖТ и зрелых адипоцитов чрезвычайно перспективным направлением, которое базируется исключительно на тканеинженерных методах без использования генетической модификации клеток [11–12]. Основным преимуществом данных конструкций является повышенная выживаемость клеток в сочетании с прямым контактом адипоцитов с нутриентами. Третим поддерживающим

типов клеток, наиболее широко используемым для совместной трансплантации с адипоцитами, являются иммунные клетки, прежде всего, макрофаги [13]. В последние годы большой интерес привован к изучению иммунометаболизма — регуляции метаболических свойств клеток через их иммунное микроокружение. Иммунные клетки способны участвовать в регуляции практически всех метаболических процессов клетки, достаточно сказать, что переключение между про- и противовоспалительным микроокружением у большого числа клеток способно переключать метаболизм с гликолитического на митохондриальный [14]. В связи с этим использование иммунных клеток в адипоцитарных гraftах является перспективным направлением исследований, которое в дальнейшем может быть транслировано в клиническую практику. Четвертым поддерживающим типом клеток в адипоцитарных гraftах могут являться фибробласти. Фибробласти способны моделировать условия клеточной ниши и выполнять важную функцию — секретировать внеклеточный матрикс, что ремоделирует структуру трансплантата и поддерживает его функционирование. Фибробласти могут модулировать адипоцитарную дифференцировку, что важно для поддержания длительной выживаемости трансплантата [15]. Таким образом, использование гетерогенных клеточных систем является перспективным направлением тканевой инженерии адипоцитарных гraftов и может существенно усиливать их стабильность и метаболическую активность.

Стратегии создания адипоцитарных гraftов можно подразделить на 3 основных типа. Первая стратегия представляет собой тканеинженерные конструкции на основе скаффолдов [16]. Скаффолды могут быть различной природы: гидрогелевые, белковые, полисахаридные и другие. Вторая стратегия представляет собой «бесскаффолдный подход», который включает в себя использование сфероидов из нескольких типов клеток жировой ткани, а также использование технологии клеточных пластов [17]. Сфероиды представляют из себя трехмерные клеточные агрегаты, при культивировании в составе которых клетки самоорганизуются, образуют межклеточные контакты и обмениваются растворимыми факторами. Клеточные пласти представляют собой двумерный плотный пласт из нескольких слоев клеток, в составе которого клетки также формируют межклеточные контакты и обмениваются растворимыми факторами. Третья стратегия представляет собой биопечать тканеинженерных конструкций на основе адипоцитов [18]. Все три подхода могут быть использованы для создания адипоцитарных гraftов. Однако остается открытым вопрос о способе трансплантации тканеинженерных конструкций. Наиболее востребованным вариантом является классический инъекционный способ — введение клеток в скаффолде или сфероидов через иглу шприца [19]. Существенное преимущество данного метода — возможность создания нескольких локусов локализации тканеинженерных конструкций и, как следствие, широкого влияния на жировую ткань локально. Однако, как было сказано выше, для такого введения подходят только клетки или клеточные смеси в полимеризуемых матрицах (классический пример — введение клеток в составе искусственного матрикса Матригель, который полимеризуется при температуре тела, формируя ло-

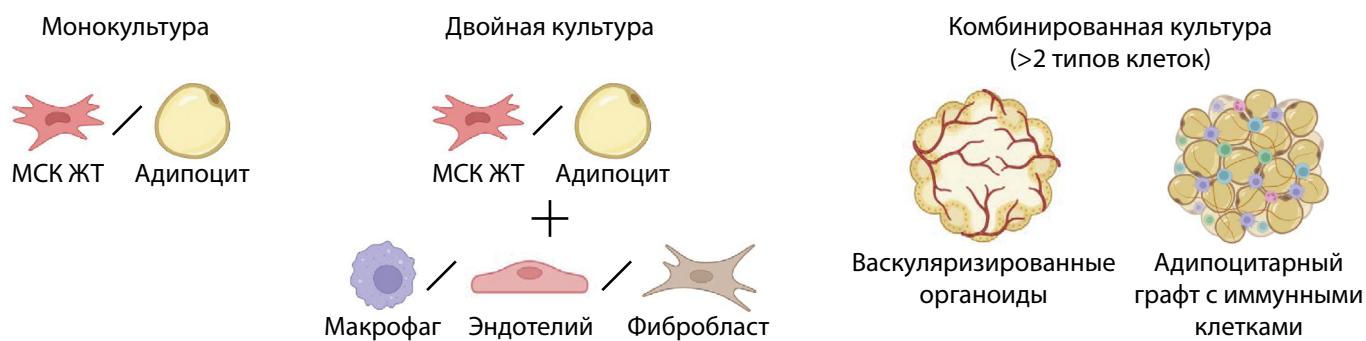
кальную тканеинженерную конструкцию, и привлекает в конструкцию сосуды за счет содержания в матриксе растворимых ангиогенных факторов) или же сфероиды (введение 3D клеточных конструкций небольшого размера через иглу шприца). Тканеинженерные конструкции на основе плотных скаффолдов, клеточные пласти и конструкции, созданные с помощью биопечати, могут быть трансплантированы только в условиях свободного доступа к подкожной или висцеральной жировой тканям [20]. Данный тип трансплантации возможен, например, при бариатрических операциях, поэтому исследование таких типов адипоцитарных гraftов является актуальным. Однако важным фактором является сложность наработки большого количества таких гraftов для создания максимальной зоны покрытия жировой ткани. Общие соображения по поводу состава гraftа адипоцитарного происхождения, его изготовления и введения суммированы на рис. 1.

Таким образом, для адипоцитарных гraftов клеточный состав, способ изготовления и способ трансплантации являются переменными, которые могут сильно влиять на эффект гraftа и на его потенциал трансляции из эксперимента в клинику.

ГРАФТЫ ИЗ МСК ЖТ

Эволюция гraftов адипоцитарного происхождения берет свое начало именно с гraftов на основе МСК ЖТ. Данные конструкции применяли для широчайшего спектра патологий: ишемия нижней конечности, травма периферического нерва, остеопороз, инфаркт миокарда и многие другие [21–24]. Тем не менее применение адипоцитарных гraftов в терапии патологий жировой ткани остается абсолютно новым направлением. В отличие от сахарного диабета (СД) 1 типа, количество исследований по применению МСК ЖТ и тканеинженерных конструкциях из них для СД 2 типа (СД2) в настоящее время минимально. Тем не менее количество результатов, полученных на животных моделях, свидетельствует в пользу того, что эти исследования должны получить новый толчок к развитию в ближайшее время. МСК ЖТ могут разнообразно влиять на патогенетические механизмы развития СД2, в том числе в жировой ткани. Показано, что введение МСК ЖТ позволяет нормализовать уровень инсулин-зависимого транспортера глюкозы GLUT4, а также рецептора инсулина на мембране инсулин-зависимых клеток, в том числе адипоцитов [25]. Более того, ожирение и СД2 сопровождаются развитием хронического латентного воспаления как в жировой ткани, так и на системном уровне. Иммуносупрессивные свойства секретома МСК ЖТ позволяют нивелировать этот эффект, снижать воспаление в жировой ткани и улучшать показатели системной инсулиновой чувствительности [26]. Таким образом, трансплантация МСК ЖТ и тканеинженерных конструкций на их основе способна серьезно улучшать состояние жировой ткани при ожирении и СД2. В экспериментальной биомедицине уже имеются некоторые результаты по эффектам трансплантации адипоцитарных гraftов на основе МСК ЖТ и их влиянию на жировую ткань. На животной модели СД2 было показано, что трансплантация клеточного пласта из МСК ЖТ стимулирует секрецию адипонектина и подавляет секрецию

Клеточный состав гraftа адипоцитарного происхождения



Изготовление гraftа



Введение гraftа



Рисунок 1. Состав, способы изготовления и введения гraftов адипоцитарного происхождения.

Примечание. МСК ЖТ — мезенхимные стромальные клетки жировой ткани.

фактора некроза опухоли а подкожной жировой тканью, что существенно улучшает системные метаболические параметры животных [27]. В настоящее время практически отсутствует информация по использованию тканеинженерных конструкций из МСК ЖТ на основе биопечати, а также сфероидов на основе МСК ЖТ для коррекции ожирения и СД2. Тем не менее в литературе существует масса работ (в том числе клинических) по использованию различных сфероидов на основе МСК ЖТ в лечении диабетических язвенных поражений [28–29]. Можно предположить, что технология сфероидов в настоящее время может быть опробована для воздействия на фундаментальные механизмы развития ожирения и СД2, связанных с физиологией жировой ткани, так как данная технология демонстрирует хороший профиль безопасности применения.

ГРАФТЫ ИЗ МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ АДИПОЦИТОВ

Метаболически здоровые адипоциты обычно получают из выделенных МСК ЖТ путем адипогенной дифференцировки, так как данные адипоциты проще использовать для создания тканеинженерных конструкций

по сравнению с первичными флотирующими адипоцитами. Традиционно ожирение и СД2 считаются болезнями гиперфункции жировой ткани, поэтому случаи трансплантации метаболически здоровых белых адипоцитов в экспериментальной медицине достаточно редки. Тем не менее идея трансплантации белых адипоцитов с целью коррекции метаболических патологий зародилась достаточно давно, в конце 2000-х годов. Начались эти работы с трансплантации цельных жировых депо в животных моделях ожирения. Было показано, что трансплантация здоровой жировой ткани мыши с генетической моделью ожирения (*ob/ob*) способствует снижению размеров адипоцитов у данных животных, что снижает уровень воспаления и улучшает показатели инсулиновой чувствительности [30]. Следующим этапом этих работ стала трансплантация линейных преадипоцитов, некоторые линии которых вполне активно приживаются в модельных животных, например линии преадипоцитов мыши 3T3-F442 и 3T3-L1. Трансплантация линейных адипоцитов в подкожное жировое депо снижала уровень инсулина в крови, а также уровень глюкозы крови натощак, что говорит о необходимости дальнейшего исследования такого подхода для борьбы с ожирением и СД2 [31]. Однако незамеченным остался совершенно

потрясающий эффект трансплантации метаболически здоровых белых адипоцитов животным с моделями липодистрофии. Первая работа была выполнена в 2000 г. и была посвящена трансплантации фрагмента жировой ткани мышам с липоатрофическим диабетом. Данная трансплантация нормализовала уровень инсулина крови, уменьшала уровень жировой инфильтрации печени, нормализовала толерантность к глюкозе, снижала уровень липидов крови у животных с липодистрофией [32]. В дальнейшем эти работы получили продолжение и результаты были воспроизведены в нескольких работах [33–34]. Потенциально, подготовка адипоцитарных гraftов из метаболически здоровых адипоцитов в сочетании с их генетической модификацией при использовании масштабирования их культивирования и сборки в тканеинженерные конструкции (культивация в биореакторах в сочетании с технологией сфероидов) может стать инструментом для тканеинженерной коррекции метаболических симптомов липодистрофий, однако эта концепция нуждается в дальнейшей разработке.

Альтернативное направление, где использование жировой ткани в виде цельных фрагментов (липоаспирата и тканеинженерных конструкций) является технологией сегодняшнего дня — реконструктивная и пластическая хирургия. Жировая ткань и ее производные используются для восстановления массивных дефектов в аутологичном формате и являются незаменимым инструментом для коррекции форм мягких тканей. Липоаспират используется как универсальный филлер для коррекции формы мягких тканей в пластической хирургии, аутологичная жировая ткань используется для коррекции деформирующих повреждений лица в челюстно-лицевой хирургии, МСК ЖТ и зрелые адипоциты используются в пластической хирургии в сочетании с коллагеновыми матриксами, децеллюляризованной жировой тканью, гидроксиапатитными матриксами, зрелые адипоциты используются в технологии биопринтинга для создания замещающих конструкций для пластической хирургии [35–39]. Резюмируя, специалисты в области пластической и челюстно-лицевой хирургии накопили огромный опыт использования гraftов адипоцитарного происхождения, который, к большому сожалению, практически не выходит за пределы этой области. Накопленный опыт может служить источником готовых технологических и научных решений для создания адипоцитарных гraftов для коррекции метаболических заболеваний, главным образом в лице липодистрофий, ожирения и СД2.

ГРАФТЫ ИЗ ТЕРМОГЕННЫХ АДИПОЦИТОВ

История исследований жировой ткани достаточно давно имеет сведения о термогенной жировой ткани, традиционно это бурая жировая ткань. Термогенная жировая ткань принципиально отличается от белой жировой ткани способностью генерировать тепло за счет чрезвычайно активной работы электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий. Активировать работу ЭТЦ можно несколькими способами, так канонически ЭТЦ активируется при разобщении окисления и фосфорилирования, так как не происходит синтеза АТФ при расходовании протонного градиента внутренней мембранных митохондрий. Данный процесс термогенеза реализу-

ется с помощью белка UCP1 [40]. Неканоническая активация работы ЭТЦ связана с активностью так называемых футильных циклов химических реакций — циклов, в которых не образуется значимого продукта реакции, а происходит расходование АТФ. Примерами неканонического термогенеза являются SERCA2b-зависимый термогенез, креатинкиназный футильный цикл, ТАГ-цикл адипоцитов и другие [41–42]. Однако бурая жировая ткань очень жестко направлена в сторону термогенеза, более того, ее прогениторные клетки имеют мышечное происхождение, что необычно для жировой ткани [43]. Кроме того, малое количество бурого жира в организме человека делает данную жировую ткань не самым удобным объектом для масштабирования в формате тканевой инженерии. В 2013 г. была открыта бежевая жировая ткань — индуциальная жировая ткань, которая обеспечивает пластичность реакций организма на изменения окружающей среды [44]. Именно это открытие стало толчком к развитию тканевой инженерии термогенных адипоцитов. Первые обзоры, посвященные концепции применения тканеинженерных конструкций термогенного жира для лечения ожирения и СД2, появились в 2014–2015 гг. [45–46]. За прошедшие 10 лет это было самое активно развивающееся направление тканевой инженерии адипоцитарных гraftов в контексте экспериментальной медицины. Одним из главных трендов этого направления является постоянных поиск новых субпопуляций термогенных адипоцитов бежевой жировой ткани, которые позволили бы найти новые мишени для генетической модификации адипоцитов. Последние работы с применением технологии РНК-секвенирования одиночных клеток продемонстрировали важность адипоцитов с активированными футильными циклами для поддержания метаболического гомеостаза на системном уровне, поэтому сегодня создание адипоцитов с активированными футильными циклами является очень важным вызовом для генной терапии [47]. Второй важный тренд направления тканевой инженерии термогенных адипоцитов — поиск оптимального подхода для генетической модификации. Ранее уже использовались подходы, связанные с классической гиперэкспрессией, регуляцией экспрессии миРНК, редактированием генома с помощью системы CRISPR/Cas9 [48–50]. Команда авторов обзора ранее описала применение технологии CRISPR-активации для создания безопасной и эффективной конструкции, созданной на основе клеток жировой ткани с усиленной экспрессией разобщающего белка митохондрий 1 (UCP1), активирующую CRISPR конструкцию доставляли в зрелые адипоциты с помощью бакуловирусного вектора. Модифицированные адипоциты, впоследствии пересаживались мышам C57BL/6, после чего проводили анализ трансплантатов, воспаления и системного метаболизма глюкозы [51]. Третьим трендом является оптимизация способов введения термогенных адипоцитов для создания энтопических локусов термогенеза в организме. Нашей командой ранее был использован подход с использованием искусственного матрикса белкового происхождения, продемонстрирована безопасность такого подхода, а также полная интеграция гraftа термогенных адипоцитов в системный кровоток [51]. Более того, команда коллег из США, Бразилии, Южной Кореи и Сингапура разработала термогенные адипоциты

человека с использованием системы CRISPRa и успешно опробовала их действие в животной модели [52]. Для трансплантации адипоцитов активно используются скаффолды на основе шелка, гидрогелей и децеллюляризованных матриксов, применение бежевых адипоцитов во всех указанных типах скаффолдов сохраняет их термогенный потенциал и делает данные подходы перспективными для дальнейшей трансляции [53–55]. В биоинженерии термогенных адипоцитов реже применяется биопринтинг, по сравнению с адипоцитарной инженерией в реконструктивной хирургии, причиной, по всей видимости, является низкая значимость фактора формы. Тем не менее биопринтинг позволяет управлять плотностью структуры гraftа, а также его васкуляризацией, что делает биопринтинг очень перспективным направлением для генерации гraftов адипоцитарного происхождения из термогенных адипоцитов. Резюмируя, тканевая инженерия термогенных адипоцитов — одно из самых перспективных направлений тканевой инженерии, направленное на коррекцию ожирения и СД2. Это молодое, активно развивающееся направление в мировой практике, которое нуждается в очень активной интеграции в накопленный важнейший опыт адипоцитарной тканевой инженерии в области реконструктивной хирургии. Синтез опыта этих двух направлений может дать очень мощный толчок в борьбе с ожирением и СД2 с помощью клеточных технологий.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГРАФТОВ АДИПОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Суммируя данные предыдущих разделов, результаты экспериментальных находок в области создания гraftов адипоцитарного происхождения и их применения к терапии самых различных заболеваний очень впечатляют. Тем не менее в настоящий момент в клинических испытаниях применительно к метаболическим заболеваниям находятся лишь подходы, основанные на самых простых клеточных технологиях — это введение супензии МСК ЖТ, а также введение МСК ЖТ в матрикса белкового происхождения. Каковы же проблемы применения гraftов адипоцитарного происхождения в потенциальной клинической практике? Первая — проблема донора исходных клеток. Наиболее нативным вариантом тканевой инженерии является аутологичная трансплантация, при которой создание конструкции проводится из клеток пациента с последующей пересадкой ему же. Однако в случае метаболических патологий этот вариант представляется сложным, так как регенеративные свойства (пролиферация, миграция и др.) прогениторных клеток у пациентов с липодистрофиями, ожирением и СД2 как правило существенно нарушены. Тогда возникает вариант аллогенной тканевой инженерии, когда конструкция производится из клеток здорового донора и трансплантируется пациенту. Помимо очевидных проблем с иммунным ответом на аллогенные клетки, для гraftов адипоцитарного происхождения характерна еще одна проблема — высокая подверженность действию метаболического микроокружения. Одной из важных проблем трансплантации гraftов из термогенных адипоцитов является их дедифференцировка в белые адипоциты,

накопление больших объемов липидов, что носит название “побеления” бежевых или бурых адипоцитов [56]. Это происходит ввиду того, что изначально термогенные клетки находятся в патологической внутренней среде пациента с ожирением или СД2 со всеми присущими этой среде патологическими проявлениями — гиперинсулинемией, дислипидемией, гипергликемией, высоким уровнем секреции воспалительных факторов. Тем не менее существуют способы профилактики влияния патологической среды пациента на модифицированные клетки. Один из способов для адипоцитов — совместная трансплантация адипоцитов с МСК ЖТ. МСК ЖТ за счет своего иммуносупрессивного секреторного профиля снижают влияние фактора воспаления на трансплантированные клетки, а также моделируют условия клеточной ниши здорового адипоцита [57]. Альтернативным подходом является предложение одновременной трансплантации гraftа адипоцитарного происхождения и микробиоты, которая модулирует биохимический состав внутренней среды пациента и позволяет трансплантированным адипоцитам действовать в более привычных для себя условиях внутренней среды [58].

Второй существенной проблемой называют проблему эффективного размера тканеинженерной конструкции для человека. Считается, что размер тканеинженерной конструкции, который способен дать метаболический эффект, для человека будет слишком большим. Тем не менее попробуем приблизительно рассчитать эффективный размер такого гraftа адипоцитарного происхождения для человека. Среднее количество трансплантированных клеток для термогенных адипоцитов, которое дает значимый метаболический эффект, — от 3 до 5 млн клеток на животное (мышь), в качестве допущения выберем среднюю цифру в 4 млн клеток. Средний вес мыши *Mus musculus*, которая используется в таких исследованиях, в модели высокожировой диеты составляет около 40 г. Итого, каждые 10 г массы тела требуют 1 млн клеток для значимого метаболического эффекта. Таким образом, необходимая доза клеток для усредненного пациента с ожирением (120 кг) составит $1,2 \times 10^{10}$ клеток. По разным оценкам, средняя масса клетки человека составляет 1 нг, поэтому средняя масса эффективной конструкции для человека составляет всего 12 г. В масштабах тканеинженерных конструкций это достаточно весомая цифра, однако применение наработки клеток в формате биореакторов на сегодняшний день достаточно рутинно позволяет нарабатывать такие количества клеток.

Несмотря на имеющиеся критические вопросы, экспериментальная медицина на сегодняшний день имеет на них предварительные ответы. Гraftы адипоцитарного происхождения для коррекции метаболических патологий обладают всеми необходимыми свойствами для успешной трансляции в клиническую практику. Они могут трансплантироваться как инъекционно чрезкожно, так и внесением непосредственно в жировую ткань при бариятрической операции; источник основных клеток (МСК ЖТ или адипоциты) легко доступен, позволяет выделять и нарабатывать большие количества клеток; активно разрабатываются способы генетической модификации данных клеток, в частности технология адено-ассоциированных вирусных векторов позволяет достаточно быстро делать недорогие векторы для

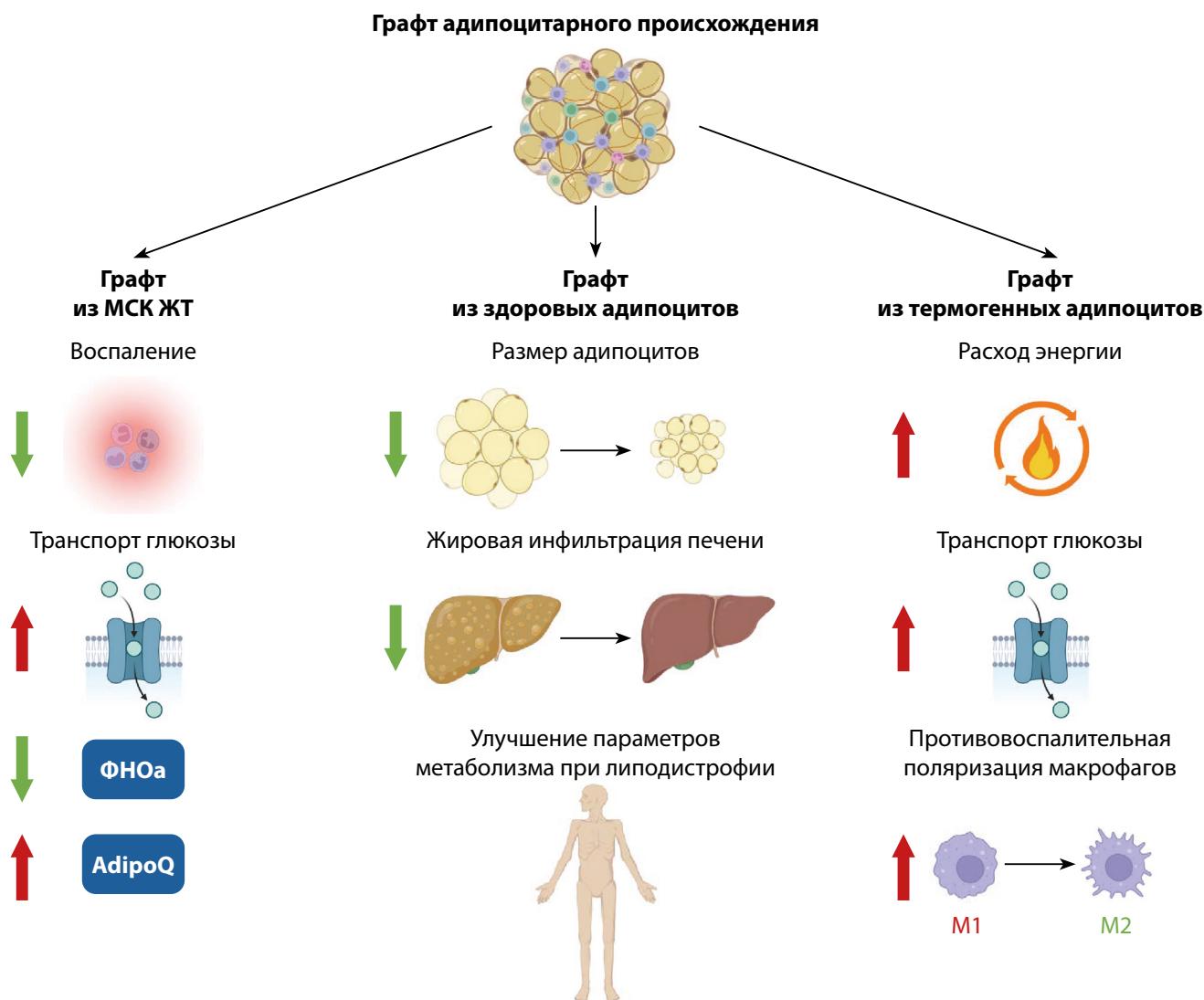


Рисунок 2. Эффекты гraftов адипоцитарного происхождения на метаболические показатели в моделях ожирения, сахарного диабета 2 типа и липодистрофии.

Примечание. AdipoQ — адипонектин; МСК ЖТ — мезенхимные стromальные клетки жировой ткани; ФНО α — фактор некроза опухолей альфа.

модификации; благодаря тканевой инженерии, уже сегодня клиническая практика имеет огромный успешный опыт трансплантации жировых клеток в самых разных форматах тканевой инженерии. Эффекты гraftов адипоцитарного происхождения применительно к метаболическим заболеваниям суммированы на рисунке 2.

Адипоцитарная инженерия для коррекции метаболических заболеваний — новое и чрезвычайно актуальное направление тканевой инженерии, которое активно развивается на сегодняшний день за рубежом и развитие которого стоит инициировать в Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболические заболевания на сегодняшний день являются существенными факторами инвалидизации и смертности населения в РФ. Современная фармакология предлагает немало инструментов контроля гликемии, однако их эффекты на снижение веса очень ограничены. Для липодистрофий в настоящее время терапия отсутствует за исключением симптоматической. Развитие технологий гraftов адипоцитарного происхождения является той критической технологией здоровьесбережения,

которая может помочь пациентам с широким спектром метаболических патологий. Синтез опыта клинической науки в области адипоцитарной инженерии в реконструктивной хирургии и опыта фундаментальной науки в области регуляции метаболизма адипоцитов может быть транслирован в клиническую практику и послужит важным стимулом развития новых подходов к терапии метаболических заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке проекта Российского научного фонда №22-75-10085.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов: Стafeев Ю.С. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи; Парфёнова Е.В. — редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zhang H, Zhou XD, Shapiro MD, et al. Global burden of metabolic diseases, 1990–2021. *Metabolism*. 2024;160:155999. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155999>
- Horwitz A, Birk R. Adipose Tissue Hyperplasia and Hypertrophy in Common and Syndromic Obesity-The Case of BBS Obesity. *Nutrients*. 2023;15(15):3445. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15153445>
- Stafeev I, Podkuychenko N, Michurina S, et al. Low proliferative potential of adipose-derived stromal cells associates with hypertrophy and inflammation in subcutaneous and omental adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2019;33(2):148–159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.10.011>
- Andersen E, Ingerslev LR, Fabre O, et al. Preadipocytes from obese humans with type 2 diabetes are epigenetically reprogrammed at genes controlling adipose tissue function. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(2):306–318. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0031-3>
- Zammouri J, Vatier C, Capel E, et al. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:803189. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.803189>
- DeMarsilis A, Reddy N, Boutari C, et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions. *Metabolism*. 2022;137:155332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155332>
- Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(1):61–73. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0887-z>
- Sterodimas A, de Faria J, Nicareta B, Pitanguy I. Tissue engineering with adipose-derived stem cells (ADSCs): current and future applications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63(11):1886–1892. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.10.028>
- Scherberich A, Galli R, Jaquière C, Farhadi J, Martin I. Three-dimensional perfusion culture of human adipose tissue-derived endothelial and osteoblastic progenitors generates osteogenic constructs with intrinsic vascularization capacity. *Stem Cells*. 2007;25(7):1823–1829. doi: <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0124>
- Ni R, Luo C, Ci H, et al. Construction of vascularized tissue-engineered breast with dual angiogenic and adipogenic micro-tissues. *Mater Today Bio*. 2022;18:100539. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100539>
- Curtis TM, Hannett JM, Harman RM, et al. The secretome of adipose-derived mesenchymal stem cells protects SH-SY5Y cells from arsenic-induced toxicity, independent of a neuron-like differentiation mechanism. *Neurotoxicology*. 2018;67:54–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.04.009>
- Zhao H, Shang Q, Pan Z, et al. Exosomes From Adipose-Derived Stem Cells Attenuate Adipose Inflammation and Obesity Through Polarizing M2 Macrophages and Beiging in White Adipose Tissue. *Diabetes*. 2018;67(2):235–247. doi: <https://doi.org/10.2337/db17-0356>
- Später T, Menger MM, Nickels RM, et al. Macrophages promote network formation and maturation of transplanted adipose tissue-derived microvascular fragments. *J Tissue Eng*. 2020;11:2041731420911816. doi: <https://doi.org/10.1177/2041731420911816>
- Gupta S, Sarangi PP. Inflammation driven metabolic regulation and adaptation in macrophages. *Clin Immunol*. 2023;246:109216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109216>
- Ejaz A, Hatzmann FM, Hammerle S, et al. Fibroblast feeder layer supports adipogenic differentiation of human adipose stromal/progenitor cells. *Adipocyte*. 2019;8(1):178–189. doi: <https://doi.org/10.1080/21623945.2019.1608751>
- Flynn L, Prestwich GD, Semple JL, Woodhouse KA. Adipose tissue engineering with naturally derived scaffolds and adipose-derived stem cells. *Biomaterials*. 2007;28(26):3834–3842. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.05.002>
- Oliva J, Florentino A, Bardag-Gorce F, Niihara Y. Engineering, differentiation and harvesting of human adipose-derived stem cell multilayer cell sheets. *Regen Med*. 2019;14(3):151–163. doi: <https://doi.org/10.2217/rme-2018-0053>
- Albrecht FB, Schmidt FF, Volz AC, Kluger PJ. Bioprinting of 3D Adipose Tissue Models Using a GelMA-Bioink with Human Mature Adipocytes or Human Adipose-Derived Stem Cells. *Gels*. 2022;8(10):611. doi: <https://doi.org/10.3390/gels8100611>
- Jeong GJ, Im GB, Lee TJ, et al. Development of a stem cell spheroid-laden patch with high retention at skin wound site. *Bioeng Transl Med*. 2021;7(2):e10279. doi: <https://doi.org/10.1002/btm2.10279>
- Glass GE, Ferretti P. Adipose-Derived Stem Cells in Aesthetic Surgery. *Aesthet Surg J*. 2019;39(4):423–438. doi: <https://doi.org/10.1093/asj/sjy160>
- Boldyreva MA, Shevchenko EK, Molokotina YD, et al. Transplantation of Adipose Stromal Cell Sheet Producing Hepatocyte Growth Factor Induces Pleiotropic Effect in Ischemic Skeletal Muscle. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3088. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20123088>
- Boldyreva MA, Bondar IV, Stafeev IS, et al. Plasmid-based gene therapy with hepatocyte growth factor stimulates peripheral nerve regeneration after traumatic injury. *Biomed Pharmacother*. 2018;101:682–690. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2018.02.138>
- Truong VA, Lin YH, Nguyen NTK, et al. Bi-directional gene activation and repression promote ASC differentiation and enhance bone healing in osteoporotic rats. *Mol Ther*. 2022;30(1):92–104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymthe.2021.08.024>
- Dergilev KV, Shevchenko EK, Tsokolaeva ZI, et al. Cell Sheet Comprised of Mesenchymal Stromal Cells Overexpressing Stem Cell Factor Promotes Epicardium Activation and Heart Function Improvement in a Rat Model of Myocardium Infarction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9603. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21249603>
- Tajali R, Eidi A, Tafti HA, et al. Transplantation of adipose derived stem cells in diabetes mellitus: limitations and achievements. *J Diabetes Metab Disord*. 2023;22(2):1039–1052. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01280-8>
- Chen X, Yan L, Guo Z, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote the survival of fat grafts via crosstalk between the Nrf2 and TLR4 pathways. *Cell Death Dis*. 2016;7(9):e2369. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.261>
- Ishida M, Tatsumi K, Okumoto K, Kaji H. Adipose Tissue-Derived Stem Cell Sheet Improves Glucose Metabolism in Obese Mice. *Stem Cells Dev*. 2020;29(8):488–497. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2019.0250>
- Suematsu Y, Nagano H, Kiyosawa T, Takeoka S, Fujie T. Angiogenic efficacy of ASC spheroids filtrated on porous nanosheets for the treatment of a diabetic skin ulcer. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2022;110(6):1245–1254. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34995>
- Tu CC, Cheng NC, Yu J, et al. Adipose-derived stem cell spheroid-laden microbial transglutaminase cross-linked gelatin hydrogel for treating diabetic periodontal wounds and craniofacial defects. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03238-2>
- Ashwell M, Meade CJ, Medawar P, Sowter C. Adipose tissue: contributions of nature and nurture to the obesity of an obese mutant mouse (ob/ob). *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1977;195(1120):343–353. doi: <https://doi.org/10.1098/rspb.1977.0014>
- Shibasaki M, Takahashi K, Itou T, et al. Alterations of insulin sensitivity by the implantation of 3T3-L1 cells in nude mice. A role for TNF-alpha? *Diabetologia*. 2002;45(4):518–526. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0786-9>
- Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest*. 2000;105(3):271–278. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI7901>
- Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem*. 2000;275(12):8456–8460. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.275.12.8456>
- Colombo C, Cutson JJ, Yamauchi T, et al. Transplantation of adipose tissue lacking leptin is unable to reverse the metabolic abnormalities associated with lipodystrophy. *Diabetes*. 2002;51(9):2727–2733. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2727>
- Bosetti M, Borrone A, Follenzi A, Messaggio F, Tremolada C, Cannas M. Human Lipoaspirate as Autologous Injectable Active Scaffold for One-Step Repair of Cartilage Defects. *Cell Transplant*. 2016;25(6):1043–1056. doi: <https://doi.org/10.3727/096368915X689514>
- Young DA, Ibrahim DO, Hu D, Christman KL. Injectable hydrogel scaffold from decellularized human lipoaspirate. *Acta Biomater*. 2011;7(3):1040–1049. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2010.09.035>
- He Y, Zhang Z, Li Z, et al. Three-dimensional spheroid formation of adipose-derived stem cells improves the survival of fat transplantation by enhance their therapeutic effect. *Biotechnol J*. 2023;18(10):e2300021. doi: <https://doi.org/10.1002/biot.202300021>

38. Xia Z, Guo X, Yu N, et al. The Application of Decellularized Adipose Tissue Promotes Wound Healing. *Tissue Eng Regen Med.* 2020;17(6):863-874. doi: <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00286-0>
39. Lui YF, Ip WY. Application of Hydrogel in Reconstruction Surgery: Hydrogel/Fat Graft Complex Filler for Volume Reconstruction in Critical Sized Muscle Defects. *Biomed Res Int.* 2016;2016:3459431. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/3459431>
40. Jagtap U, Paul A. UCP1 activation: Hottest target in the thermogenesis pathway to treat obesity using molecules of synthetic and natural origin. *Drug Discov Today.* 2023;28(9):103717. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103717>
41. Ikeda K, Kang Q, Yoneshiro T, et al. UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis. *Nat Med.* 2017;23(12):1454-1465. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4429>
42. Sharma AK, Khandelwal R, Wolfrum C. Futile cycles: Emerging utility from apparent futility. *Cell Metab.* 2024;36(6):1184-1203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.03.008>
43. Shan T, Liang X, Bi P, et al. Distinct populations of adipogenic and myogenic Myf5-lineage progenitors in white adipose tissues. *J Lipid Res.* 2013;54(8):2214-2224. doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.M038711>
44. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med.* 2013;19(10):1252-1263. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3361>
45. Cohen P, Spiegelman BM. Brown and Beige Fat: Molecular Parts of a Thermogenic Machine. *Diabetes.* 2015;64(7):2346-2351. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0318>
46. Tharp KM, Stahl A. Bioengineering Beige Adipose Tissue Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:164. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00164>
47. Reinisch I, Ghosh A, Noé F, et al. Unveiling adipose populations linked to metabolic health in obesity. *Cell Metab.* 2025;37(3):640-655.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.11.006>
48. Park JY, Ha ES, Lee J, et al. The brown fat-specific overexpression of RBP4 improves thermoregulation and systemic metabolism by activating the canonical adrenergic signaling pathway. *Exp Mol Med.* 2025;57:554-566. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01411-6>
49. Hu F, Wang M, Xiao T, et al. miR-30 promotes thermogenesis and the development of beige fat by targeting RIP140. *Diabetes.* 2015;64(6):2056-2068. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1117>
50. Tsagkaraki E, Nicoloro SM, DeSouza T, et al. CRISPR-enhanced human adipocyte browning as cell therapy for metabolic disease. *Nat Commun.* 2021;12(1):6931. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27190-y>
51. Michurina S, Stafeev I, Boldyрева M, et al. Transplantation of Adipose-Tissue-Engineered Constructs with CRISPR-Mediated UCP1 Activation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3844. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24043844>
52. Wang CH, Lundh M, Fu A, et al. CRISPR-engineered human brown-like adipocytes prevent diet-induced obesity and ameliorate metabolic syndrome in mice. *Sci Transl Med.* 2020;12(558):eaaz8664. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz8664>
53. Dewal RS, Yang FT, Baer LA, et al. Transplantation of committed pre-adipocytes from brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis. *iScience.* 2024;27(2):108927. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.108927>
54. Quan Y, Li J, Cai J, Liao Y, Zhang Y, Lu F. Transplantation of beige adipose organoids fabricated using adipose acellular matrix hydrogel improves metabolic dysfunction in high-fat diet-induced obesity and type 2 diabetes mice. *J Cell Physiol.* 2024;239(4):e31191. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.31191>
55. Tharp KM, Jha AK, Kraiczy J, et al. Matrix-Assisted Transplantation of Functional Beige Adipose Tissue. *Diabetes.* 2015;64(11):3713-3724. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0728>
56. Hao L, Nie YH, Chen CY, Li XY, Kaliannan K, Kang JX. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Protect against High-Fat Diet-Induced Morphological and Functional Impairments of Brown Fat in Transgenic Fat-1 Mice. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11903. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231911903>
57. Yi Y, Hu W, Zhao C, et al. Deciphering the Emerging Roles of Adipocytes and Adipose-Derived Stem Cells in Fat Transplantation. *Cell Transplant.* 2021;30:963689721997799. doi: <https://doi.org/10.1177/0963689721997799>
58. Moreno-Navarrete JM, Fernandez-Real JM. The gut microbiota modulates both browning of white adipose tissue and the activity of brown adipose tissue. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(4):387-397. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09523-x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Стafeев Юрий Сергеевич.** к.б.н., в.н.с. [Iurii S. Stafeev, PhD, leading researcher]; адрес: Россия, 121552, г. Москва, ул. ак. Е.И. Чазова, д. 15А [address: 15A Ac.Chazova street, 121552 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-3936>; ResearcherID: O-2949-2015; Scopus Author ID: 57204688438; eLibrary SPIN: 2840-5903; e-mail: yuristafeev@gmail.com

Парфёнова Елена Викторовна, д.м.н., профессор, академик РАН [Yelena V. Parfyonova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9042-7848>; Researcher ID: B-9307-2014; Scopus Author ID: 57190312316; eLibrary SPIN: 9042-7848; e-mail: yeparfyon@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Стafeев Ю.С., Парфёнова Е.В. Клеточная терапия метаболических заболеваний с использованием гraftов адипоцитарного происхождения: экспериментальные подходы и клинические перспективы // Сахарный диабет. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 578–586. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13331>

TO CITE THIS ARTICLE:

Stafeev IS, Parfyonova YV. Cell-based therapy of metabolic diseases by adipose-derived grafts: experimental approaches and clinical perspectives. *Diabetes Mellitus.* 2025;28(6):578-586. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13331>