

52. Pavlov, V.N. Markery povrezhdeniya pochek i nefroprotektivnaya terapiya pri radikal'noj cistektomii/ V.N. Pavlov, A.M. Pushkarev, YA.V. Kondratenko // Urologiya. – 2015. – №5. – S.27-30. (In Russ.).
53. Perrotti A Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early predictor of acute kidney injury after cardiac surgery in adults with chronic kidney failure/ Perrotti A, Miltgen G, Chevet-Noel A [et al.] // Ann Thorac Surg – 2015. – V. 99(3). – P:864869.
54. Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG, [et al.] Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery/ Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG [et al.] // JAMA pediatrics. – 2015. – V. 169(6). – P:583-591.
55. Ninet S Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: / Ninet S [et al.] // A systematic review and meta-analysis. Journal of Critical Care. – 2015. – V.30 (3). – P:629-635.
56. Schneider AG Contrast-enhanced ultrasound to evaluate changes in renal cortical perfusion around cardiac surgery: a pilot study/ Schneider AG [et al.] // Critical Care. – 2013. – V.17(4). – P:1113.
57. Bihorac A. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient: Recognition and Attribution/ Bihorac A. // Nephron. – 2015. – V.131 (2). – P:118-122.
58. Vink EE, de Boer A, Hoogduin HJ, [et al.] Renal BOLD-MRI relates to kidney function and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients/ Vink EE, de Boer A, Hoogduin HJ [et al.] // Journal of Hypertension. – 2015 – V.33(3). – P:597-603.
59. Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT, et al. Preoperative Statin Use and Postoperative Acute Kidney Injury/ Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT [et al.] // American Journal of Medicine. – 2012. – Dec. – V.125(12). – P:1195.
60. He SJ Role of statins in preventing cardiac surgery-associated acute kidney injury: an updated meta-analysis of randomized controlled trials/ He SJ // Ther Clin Risk Manag. – 2018. – V.14. – P:475-482.
61. Mei M Efficacy of N-acetylcysteine in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis study/ Mei M // J Invest Surg. – 2018. – V. 31(1). – P:14-23.
62. Sezai A Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in nondialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose HANP infusion therapy during cardiac surgery) trial for CKD/ Sezai A, Hata M, Niino T [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2011. – V. 58(9). – P:897-903.
63. Xu N Association between preoperative renin-angiotensin system inhibitor use and postoperative acute kidney injury risk in patients with hypertension/ Xu N, Long Q, He T. [et al.] // Clin Nephrol. – 2018. – V. 89(6). – P:403-414.
64. Zhou C Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials/ Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B // Am J Kidney Dis. – 2016. – V. 67(3). – P:408-416.
65. Zarbock A Renal RIPC Investigators. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial/ Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H [et al.] // JAMA. – 2015. – V. 313(21). – P:2133-2141.
66. Futier E Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: a prospective randomized trial / Futier E, Constantin JM, Petit A.[et al.] // Arch Surg. – 2010. – V.145(12). – P:1193-1200.

УДК 616-006

© Коллектив авторов, 2019

Е.Р. Якупова<sup>1</sup>, И.Р. Кабиров<sup>1,2</sup>, Е.С. Капора<sup>1</sup>, С.Ю. Максимова<sup>1,2</sup>,  
З.Р. Ахмадеев<sup>1</sup>, Т.Х. Акчулпанов<sup>1,2</sup>, И.М. Насибуллин<sup>1</sup>

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЛЕЧЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Стволовые клетки жировой ткани (СКЖТ) активно применяются в области регенеративной медицины, а также при трансплантации аутологичной жировой ткани. На современном этапе СКЖТ представляют собой особый интерес вследствие обнаружения взаимовлияний между прогрессией опухоли, ее стромальным микроокружением и высокодифференцированными мезенхимальными стволовыми клетками.

Цель исследования – оценить данные литературы о влиянии опухолевого микроокружения на СКЖТ, новые методы терапии рака на основе применения СКЖТ и определить безопасность применения стволовых клеток.

**Материал и методы.** Проведен анализ научной литературы путем исследования 60 статей за последние 5 лет по изучению мезенхимальных стволовых клеток. Были использованы зарубежные источники MEDLINE, Ovid Medline, Web of Science Core Collection, Scopus.

**Результаты и обсуждение:** На данный момент клиническими исследованиями не доказана возможность стимулирования опухолевой прогрессии стволовыми клетками жировой ткани. Тем не менее некоторые доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что СКЖТ могут выступать в роли потенциального опухолевого активатора, поддерживать рост опухоли, способствовать инвазии в окружающие ткани за счет активации некоторых внутриклеточных сигналов. Наиболее изученными механизмами реализации проонкогенного потенциала СКЖТ являются взаимодействие их с микроокружением опухоли, ремоделирование внеклеточного матрикса, экзосомальное высвобождение проонкогенных факторов, а также индукция эпителиально-мезенхимального перехода. Однако стоит отметить, что СКЖТ также продемонстрировали способность к быстрому нахождению раковых клеток в организме, что делает их подходящим «носителем» для доставки противоопухолевых препаратов. С помощью нанотехнологий появляются новые методы противоопухолевой терапии, заключающиеся в высвобождении из СКЖТ внутриклеточных противоопухолевых наночастиц, которые могут более эффективно уничтожать опухолевые клетки путем создания локальных высоких концентраций фармакологических препаратов, сводя к минимуму системные побочные эффекты лекарств.

**Заключение.** Требуется дальнейшее изучение взаимодействий между СКЖТ и опухолевым микроокружением. Также большое значение имеет исследование возможных терапевтических подходов в противоопухолевом лечении на основе применения СКЖТ.

**Ключевые слова:** стволовые клетки жировой ткани (СКЖТ), опухолевое микроокружение, рак, лекарственная терапия на основе СКЖТ, метастазирование.

E.R. Yakupova, I.R. Kabirov, E.S. Kapora, S.Yu. Maksimova,  
Z.R. Akhmadeev, T.Kh. Akchulpanov, I.M. Nasibullin

## PROSPECTS FOR APPLICATION OF ADIPOSE TISSUE STEM CELLS IN THE TREATMENT OF NEOPLASMS

*Introduction:* Adipose tissue stem cells (ASCs) are being actively used in regenerative medicine, as well as in autologous adipose tissue transplant operations. However, at the present stage, ASCs are of great interest, since there has been revealed mutual interaction between the progression of the tumor, its stromal microenvironment and highly differentiated mesenchymal stem cells are found.

The aim of the work is to study literature data on the effect of the tumor microenvironment on ASCs, new cancer therapy methods based on the use of ASCs and to determine the safety of stem cells.

*Material and methods:* We analyzed scientific literature by studying 60 articles over the past 5 years on the investigation of stem mesenchymal cells using the following foreign sources: MEDLINE, Ovid Medline, Web of Science Core Collection, Scopus.

*Results and discussion:* At the moment, the possibility to stimulate tumor progression by stem cells of adipose tissue has not been proven by clinical studies. Nevertheless, some preclinical *in vitro* and *in vivo* studies have shown that ASCs can act as a potential tumor activator and can support tumor growth and can invade surrounding tissues due to activation of some intracellular signals. The most studied mechanisms for realizing the pro-oncogenic potential of ASCs are the interaction of ASCs with the microenvironment of the tumor and remodeling of the extracellular matrix, exosomal release of pro-oncogenic factors, and the induction of epithelial-mesenchymal transformations. However, it is worth noting that ASCs also demonstrated the ability to quickly find cancer cells in the body, which makes them a suitable «carrier» for the delivery of antitumor drugs. With the help of nanotechnology, new methods of antitumor therapy appear, which consist in the release of intracellular nanoparticles from ASCs, which can more effectively destroy tumor cells by accumulating high local concentrations of pharmacological drugs, minimizing systemic side effects of drugs.

*Conclusion:* Further study of the interactions between ASCs and a tumor microenvironment is required. The study of possible therapeutic approaches in antitumor treatment based on the use of ASCs is also of great importance.

*Key words:* adipose tissue stem cells (ASCs), tumor microenvironment, cancer, drug therapy based on ASCs, metastasis.

В последнее десятилетие все большее внимание уделяется роли клеточного микроокружения опухоли в патогенезе рака. Это микроокружение состоит из различных типов клеток, взаимосвязанных между собой с помощью сложной сигнальной системы [1]. В микроокружении опухоли можно обнаружить иммунные клетки, адипоциты, миофибробласты, опухолевые клетки и мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [2].

Плюрипотентные стволовые клетки обладают возможностью неограниченного самообновления и дифференцировки во все типы ткани. Для доказательства плюрипотентности МСК было проведено множество исследований. Например линия плюрипотентных стволовых клеток (НМУi001-А), индуцированная стромой роговицы человека, была создана из первичных культивируемых фибробластов роговицы человека. Перепрограммирование было осуществлено с использованием эписомальной доставки векторов OCT4, SOX2, KLF4, L-MYC и LIN28 [3,60].

Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МСК КМ) составляют примерно 0,001-0,01% от всех ядродержащих клеток костного мозга. По этой причине жировая ткань была признана оптимальным источником для забора МСК как для доклинических исследований, так и в качестве клинической модели исследования [4]. Стволовые клетки жировой ткани обладают многочисленными преимуществами по сравнению с МСК КМ. Их забор менее инвазивен, при этом выход клеток в 1000 раз выше, чем у МСК КМ [5,6]. Кроме того, СКЖТ имеют более длительный срок выживания, более высокую

пролиферативную способность, более короткое время удвоения и более позднее старение на модели *in vitro* по сравнению с МСК КМ [7]. СКЖТ локализуются в периваскулярном пространстве и входят в состав стромально-васкулярной фракции, которая получается после ферментативной обработки (или механической диссоциации) и центрифугирования жировой ткани [8]. СКЖТ могут быть идентифицированы фенотипически по презентации таких поверхностных маркеров, как CD13+, CD29+, CD44+, CD73+, CD90+, CD105+. Кроме того, СКЖТ способны дифференцироваться *in vitro* в сторону адипогенных, хондрогенных и остеогенных клеток [9]. Стволовые клетки жировой ткани способны секретировать факторы роста (ФР), включая тромбоцитарный фактор роста (ТФР), сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор роста фибробластов (ОФРФ), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), факторы роста гепатоцитов (ФРГ) и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) [10]. Секреция ФР отвечает за проангиогенный и антиапоптотический эффекты СКЖТ [11]. Эти клетки также способны дифференцироваться в эндотелиальные клетки, которые участвуют в формировании новых сосудов [12]. Секреция ТФР- $\beta$ 1 способствует иммуномодулирующему эффекту, а также внеклеточному накоплению матрикса и выработке коллагена [13].

Поскольку группа пациентов, которые будут получать лечение на основе СКЖТ, в основном складывается из онкологического профиля, использование СКЖТ в качестве возможного терапевтического агента вызывает некоторые вопросы по поводу возможного

проонкогенного риска. Опасения вызваны ангиогенными, антиапоптотическими свойствами СКЖТ, которые могут влиять на рост опухоли, ее агрессивность и метастазирование различными путями.

СКЖТ также способны влиять на эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), что является еще одним элементом опухолевой прогрессии. ЭМП определяет сдвиг фенотипа опухоли в сторону более инвазивного и метастатического пути развития [14].

Как уже упоминалось выше, СКЖТ секретируют ТФР- $\beta$ , который регулирует ремоделирование внеклеточного матрикса ткани и выработку коллагена, что способствует скорейшему заживлению тканевых повреждений [13]. Однако секреция ТФР- $\beta$  и индукция ТФР- $\beta$ /SMAD сигнального пути способствуют ЭМП среди раковых клеток [15]. ТФР- $\beta$  является одной из основных причин иммуномодулирующего действия СКЖТ, вследствие этого нарушается иммунно-опосредованный ответ в отношении опухоли.

Имеются данные, что опухолевые клетки способны стимулировать миграцию СКЖТ и определять их движение в опухолевом микроокружении. Основными медиаторами этого процесса являются такие факторы, как MCP-1 и SDF-1, секретируемые раковыми клетками [16].

Эти специфические проонкогенные свойства СКЖТ могут использоваться в терапевтических целях. СКЖТ способны доставлять противоопухолевые лекарственные вещества непосредственно в опухолевое микроокружение. Мезенхимальные стволовые клетки уже были протестированы в качестве векторов дифференцировки при нескольких инновационных методах лечения рака, таких как МСК с нагруженными наночастицами, микро-РНК, вирусными векторами, кодирующими гены опухолевого супрессора [17]. Несложное культивирование и высокая доступность СКЖТ дают им преимущество в качестве оптимального носителя препаратов по сравнению с другими МСК. Тем не менее данные об онкологической безопасности рутинного применения СКЖТ в клинических исследованиях по-прежнему противоречивы. В настоящее время это является основным препятствием для возможности широкого использования СКЖТ в качестве фармакологического носителя.

#### **Материал и методы**

Нами проанализированы 59 научных статей за последние 5 лет по изучению мезенхимальных стволовых клеток. Были использованы зарубежные источники MEDLINE, Ovid Medline, Web of Science Core Collection, Scopus.

#### **Результаты и обсуждение**

По данным литературы СКЖТ могут способствовать росту и прогрессированию опухоли. Перекрестный контакт между мезенхимальными клетками, включая СКЖТ, и раковыми клетками изучен еще не полностью. Проангиогенные факторы и хемокины, экспрессируемые СКЖТ, такие как c-Kit, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов, способствуют эндотелиальной пролиферации и неоангиогенезу, тем самым поддерживая рост опухоли [18,19,20]. Как сообщалось выше, СКЖТ экспрессируют поверхностный маркер CD44, который связывается с некоторыми матриксными металлопротеиназами (ММП). В одном из исследований было продемонстрировано, что CD44, связанный с матриксными металлопротеиназами, влияет на реорганизацию внеклеточного матрикса [21]. Кроме того, эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что СКЖТ способствуют росту опухоли и неоангиогенезу, а также участвуют в формировании сложной сети фибробластов [22]. Последние вызывают ремоделирование внеклеточного матрикса, что является клеточным ответом на инфильтрацию раковыми клетками [23]. Этот процесс требует активности ММП, которая повышается *in vitro* путем совместного культивирования СКЖТ человека и клеток рака молочной железы [24].

Стволовые клетки жировой ткани способствуют прорастанию сосудов при включении их клеток в 3D-гидрогель коллагена I типа [25]. Этот феномен был также отмечен в отношении клеток эпителиального рака яичников (ЭРЯ), пролиферация и инвазия которых были стимулированы культурой СКЖТ, индуцирующей секрецию высоких уровней ММП [26]. Такое же увеличение активности ММП, роста опухоли и увеличение ее инвазии было получено с помощью совместного культивирования СКЖТ с опухолевыми клетками остеосаркомы (ОС) через активацию STAT3 [27].

Известно, что СКЖТ, выделенные из подкожной жировой клетчатки брюшной области у людей с ожирением, демонстрировали повышенную инвазию через гель «Матригель», а также через хориоаллантоическую мембрану цыплят. Позже было выяснено, что этот эффект зависел от активности кальпаина-4, кальпастина и ММП-15 [28]. Анализ экспрессии генов в культурах СКЖТ выявил увеличение экспрессии различных опухолевых генов, CXCL12, PTGS2, ИЛ-6 и фактора роста фибробластов, а также повышенной экспрессии многочисленных опухолевых ассоциированных белков, например несколько проангио-

генных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов, ИЛ-8, ССЛ-2 и различных типов ММР, особенно ММР-2 [29].

Изучение роли экзосом в прогрессии опухолевого роста занимает одно из центральных мест в борьбе с канцерогенезом. Экзосомы представляют собой небольшие внутриклеточные везикулы (<100 Нм), высвобождающиеся при их слиянии с плазматической мембраной клетки [30]. Они секретируются клетками, выполняя регуляторную функцию, и высвобождают биологически активные молекулы [31]. Seo и др. описали ингибирующее действие экзосомальной микроРНК-503-3р СКЖТ на пролиферацию клеток рака молочной железы. Эти микро-РНК снижают экспрессию маркеров низкой дифференцированности рака. В эксперименте экзосомы СКЖТ влияли и на рост опухоли у крыс с N1S1-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Экзосомы увеличивали количество циркулирующих и внутриопухолевых естественных киллерных Т-клеток, тем самым демонстрируя противоопухолевую и иммуномодулирующую функции экзосом СКЖТ [32]. Кроме того, экзосомы СКЖТ индуцировали апоптоз раковых клеток путем повышения экспрессии проапоптотических генов и снижали экспрессию антиапоптотического гена BCL2. Фактически путем секвенирования экзосомальных РНК была получена микро-РНК с противоопухолевой активностью [33]. Экзосомы СКЖТ ингибировали пролиферацию метастатического рака предстательной железы (РПЖ) путем индукции клеточного апоптоза через экзосомальную микро-РНК-145 [34].

Стоит отметить, что на взаимодействие между СКЖТ и раковыми клетками могут влиять гистотип рака, а также различные протоколы лечения (например соотношение СКЖТ/раковые клетки и способ введения лекарств) [35].

Сейчас активно обсуждается вопрос противоопухолевой терапии с доставкой антионкогенных агентов с помощью СКЖТ. Мезенхимальные стволовые клетки могут поглощать и впоследствии медленно высвободить противоопухолевый препарат «Паклитаксел» через экзосомы, при этом ингибируя основные звенья патогенеза развития множественной миеломы, мезотелиомы, остеосаркомы, карциномы предстательной железы, а также нейробластомы и лейкемии [36,37,38,39,40,41]. Паклитаксел является широко используемым химиотерапевтическим препаратом, который блокирует митоз рако-

вых клеток [42]. Как сообщает Scioli и др., СКЖТ могут поглощать и в нужный момент высвобождать Паклитаксел без существенного влияния на жизнеспособность и клеточный цикл самих стволовых клеток жировой ткани. Таким образом ингибируется пролиферация клеток рака молочной железы CG5 как *in vitro*, так и *in vivo* [43]. Основываясь на этой способности МСК, Wu Jet с соавт. было показано, что наночастицы золота, внедренные в полые мезопористые кремнийорганические наносферы (GNR@HPMOs), обладают высокой нагрузочной способностью Паклитаксела, отличной способностью к фототермическому переносу лекарств при облучении светом ближнего инфракрасного диапазона и хорошо сохраняются в МСК, не влияя на их жизнеспособность [44]. Эксперименты *in vitro* показали, что GNR@HPMOs – Паклитаксел нагруженные МСК, обладают химиофототермическим действием на клетки рака молочной железы и значительно ингибируют рост опухоли *in vivo* [45]. Эти данные открывают новые перспективы использования СКЖТ при раке молочной железы.

В настоящее время проводится тщательное исследование терапевтического применения СКЖТ при опухолях головного мозга. Нагрузка СКЖТ наночастицами из поли-( $\gamma$ -глутаминовой кислотой-ко-дистеарил  $\gamma$ -глутаматом) с поли-(молочнокислой-ко-гликолевой кислотой), Паклитакселом и олеиновой кислотой, покрытой суперпарамагнитным оксидом железа, оказалась значительно более эффективной на мышах с астроцитомой головного мозга (ALTS1C1) по сравнению с типичной химиотерапией с использованием Темозоломида [46].

Используя более высокую экспрессию ТФР- $\beta$  в глиобластоме по сравнению с нормальной тканью головного мозга, некоторые исследователи разработали СКЖТ с повышенной экспрессией TRAIL, триггером которой является ТФР- $\beta$  – сигнализация через smad4-контролируемый минимальный промотор [47]. Терапевтическая эффективность этого метода была доказана в анализах *in vitro* и *in vivo* с использованием модели глиобластомы пациентов. Достоверно уменьшался объем опухоли, увеличился период выживания пациентов, а вместе с этим уменьшилась цитотоксичность препаратов в отношении здоровых клеток головного мозга [47]. В одном из исследований СКЖТ были предварительно подвергнуты воздействию ТФР- $\beta$  перед трансфекцией клеток лентивирусным вектором, содержащим TRAIL, с целью усиления

внедрения в глиобластома за счет повышения экспрессии рецептора-4 хемокина CXС (CXCR4) [48]. Генно-инженерные СКЖТ, сверхэкспрессирующие фактор некроза опухоли, способны индуцировать апоптоз через активацию каспазы 3/7 в клетках рака молочной железы человека и ксенотрансплантате меланомы, клетках рака яичников, глиобластома и в меньшей степени в толстой кишке [49]. Кроме того, СКЖТ человека, генетически модифицированные для экспрессии интерферона  $\gamma$ -индуцированного белка 10, мощного хемоаттрактанта с противоопухолевой активностью, оказались эффективными в ингибировании метастазирования меланомы на мышинной модели [50]. Другая возможная терапевтическая стратегия состоит в трансфекции бактериального и/или дрожжевого ферментов цитозиндезаминазы (ЦД), который преобразует гораздо менее токсичный субстрат 5-фторцитозин (5-ФЦ) в высокотоксичный 5-фторурацил (5-ФУ) [51]. Экспрессия ЦД сенсibiliзирует трансфецированные СКЖТ к 5-ФЦ только в его самой высокой концентрации в отличие от раковых клеток, которые гораздо более чувствительны к 5-ФЦ и 5-ФУ [51]. Таким образом, доказано, что совместное введение 5-ФЦ с трансфецированными СКЖТ является эффективной терапией микрометастазов рака толстой кишки, а также глиобластома и меланомы человека [51,52,53]. Исходя из этого же принципа, соединение вируса простого герпеса тимидинкиназы (HSV-tk), экспрессирующейся СКЖТ, оказывает цитотоксическое действие на клетки глиобластома при лечении Ганцикловиром [54]. Lu с соавт. подчеркивают, что сконструированные СКЖТ с модифицированным антигеном E6/E7 (неонкогенный антиген), полученным из вируса папилломы человека 16 типа, могут доставить этот антиген в опухолевое микроокружение и вызвать противоопухолевую иммунную реакцию, как показано в реакции CD4+ Т, CD8+ Т и NK-клеток у мышей с раком толстой кишки и легких [55].

Также сообщается, что СКЖТ, трансфецированные с помощью плазмиды микро-РНК-122, способны доставлять микро-РНК-122 через свои экзосомы, влияя на прогрессию, апоптоз и клеточный цикл гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Кроме того, СКЖТ, трансфецированные с помощью микро-РНК-122, также сенсibiliзируют ксенотрансплантат ГЦК к Сорафенибу *in vivo*. Известно, что ГЦК проявляет высокую резистентность к традиционной химиотерапии, и микро-РНК-122 показал свою незаменимость для повышения хемочувствительности [56].

Онкологическая безопасность терапии на основе применения СКЖТ- важный вопрос, который остается открытым. Дальнейшее существование этих клеток после доставки препарата к опухоли неизвестно.

Американское общество пластических хирургов в 2009 году пришло к выводу, что пересадка жировой ткани является безопасной операцией без риска развития злокачественных новообразований [57]. В 2015 году общество выпустило клинические рекомендации, в которых сообщается, что пересадка жировой ткани не увеличивает риск рецидива опухоли. Таким образом, в ряде клинических исследований было изучено влияние трансплантации жировой ткани на местный и отдаленный рецидивы рака.

В 2015 году опубликовано большое ретроспективное исследование, в которое были включены 719 пациентов. Из них 79 находились на консервативном лечении и 639 пациентов перенесли мастэктомию как радикальное лечение рака молочной железы. Эта группа (719 чел.) проходила лечение с помощью трансплантации жировой ткани. Контрольная группа состояла из 670 пациентов, без трансплантации жировой ткани (73 пациента находились на консервативном лечении и 591 пациентка перенесла мастэктомию по поводу рака молочной железы). Средний срок наблюдения составил 60 месяцев для первой группы и 44 месяца для контрольной группы [58]. Частота случаев местного рецидива (МР) и отдаленных метастазов (ОМ) была примерно одинаковой между группами: 1,3% МР в опытной группе против 2,4% в контрольной; 2,4% ОМ в опытной группе против 3,6% в контрольной. Таким образом, не было никаких доказательств повышенного онкологического риска, связанного с трансплантацией жировой ткани.

В 2017 году Cohen с соавт. опубликовали исследование, в котором сравнивались две группы пациентов, перенесших мастэктомию с трансплантацией жировой ткани или без нее. Число пациентов, перенесших трансплантацию жировой ткани (ЖТ) составило 248, не подверглись трансплантации 581 пациент. Частота встречаемости МР составила 2,5% у пациентов после трансплантации ЖТ против 1,9% пациентов контрольной группы и встречаемость ОМ 1,9% у пациентов после трансплантации ЖТ против 3,1% пациентов контрольной группы. По полученным данным группы достоверно не различались [59].

#### **Заключение**

Различные данные литературы указывают на то, что СКЖТ могут способствовать

росту и прогрессированию опухоли. Объяснение этому можно найти во множестве факторов, влияющих на взаимодействие СКЖТ с раковыми клетками. Точные механизмы, связанные с инвазией рака и метастазированием, далеко не полностью определены. Это в основном связано со сложностью задействованных здесь сигнальных путей и ограниченностью доклинических исследований. Для этого в исследованиях должны быть разработаны соответствующие модели, учитывающие не только присутствие опухолевых клеток, но и их микроокружение.

С другой стороны, проонкогенные свойства СКЖТ могут использоваться в терапевтических целях. СКЖТ могут доставлять противоопухолевые агенты непосредственно в опухолевое микроокружение. Это особенно важно в случае опухолей, расположенных в хирургически не доступных областях и «фар-

макологических убежищах». В этом смысле терапия на основе СКЖТ представляет собой перспективную стратегию при лечении опухолей головного мозга. СКЖТ были протестированы в качестве векторов в инновационных методах лечения рака, таких как транспорт стволовыми клетками жировой ткани экзосом и наночастиц, микро-РНК, вирусных плазмид, кодирующих гены опухолевого супрессора, и других методах, которые значительно эффективнее борются с раком, чем традиционные химиотерапевтические методы.

Тем не менее современные клинические данные не позволяют однозначно утверждать о безопасности применения СКЖТ у онкологических больных. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения онкологической безопасности терапии на основе СКЖТ с тем, чтобы в полной мере использовать их обладающий потенциал в лечении рака.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Якупова Екатерина Ришатовна** – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: katu.yakupova1@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5496-0766.

**Кабилов Ильдар Раифович** – доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-уролог урологического отделения Клиники БГМУ. Адрес: г. Уфа, Ул. Шафиева, 2. E-mail: ildarkabirov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9581-8918.

**Капора Елена Сергеевна** – ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Харбинского медицинского университета. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: caporix@yandex.ru.

**Максимова Серафима Юрьевна** – ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, врач-уролог урологического отделения Клиники БГМУ. Адрес: 450008 г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: maksimova-serafima@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4169-9124.

**Ахмадеев Загир Рустамович** – ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008 г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Z.ahmadeev@gmail.com.

**Акчулпанов Тимур Хасанович** – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии клиники БГМУ. Адрес: 450008 г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tim.akchulpanov@gmail.com.

**Насибуллин Ильдар Марсович** – доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008 г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nim\_76@mail.ru.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Adipose-Derived Stem Cells in Novel Approaches to Breast Reconstruction: Their Suitability for Tissue Engineering and Oncological Safety [Электронный ресурс] / N. O'Halloran [et al.]/Breast Cancer Basic Clin. Res. – 2017. – 11:1178223417726777. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29104428/> (дата обращения: 27.01.2020).
2. Adipose tissue cells, lipotransfer and cancer: A challenge for scientists, oncologists and surgeons [Электронный ресурс] / F. Bertolini [et al.] //Biochim. Biophys. Acta. – 2014. – 1826:209. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22546620/> (дата обращения: 27.01.2020).
3. Human induced pluripotent stem cell line HMu001-A derived from corneal stromal cells [Электронный ресурс] / T. Bikkuzin [et al.]/ Stem Cell Research – 2019. – 101409. URL: <http://repo.bashgmu.ru/xmlui/handle/123456789/885/>(дата обращения: 27.01.2020).
4. Fat tissue: An underappreciated source of stem cells for biotechnology[Электронный ресурс] / J.K. Fraser [et al.]/Trends Biotechnol. – 2016. – 24:150. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16488036%5Buid%5D/> (дата обращения: 27.01.2020).
5. Locke, M. Human adipose-derived stem cells: Isolation, characterization and applications in surgery [Электронный ресурс] / M. Locke, J. Windsor, P.R. Dunbar //ANZ J. Surg. – 2019. – 79:235. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19432707/> (дата обращения: 27.01.2020).
6. The white adipose tissue used in lipotransfer procedures is a rich reservoir of CD34+ progenitors able to promote cancer progression [Электронный ресурс] / I. Martin-Padura [et al.] Cancer Res. – 2014. – 72:325. URL: <https://www.pubfacts.com/detail/22052460/The-white-adipose-tissue-used-in-lipotransfer-procedures-is-a-rich-reservoir-of-CD34-progenitors-abl/> (дата обращения: 27.01.2020).
7. Hass, R. Mesenchymal stem cells as all-round supporters in a normal and neoplastic microenvironment [Электронный ресурс] / R. Hass, A. Otter// Cell Commun. Signal. CCS. – 2014.-10:26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943670/> (дата обращения: 27.01.2020).
8. Identification of perivascular mesenchymal stromal/stem cells by flow cytometry [Электронный ресурс] / M. Corselli [et al.]/ Cytometry. Part A J. Int. Soc. Anal. Cytol. – 2013. – 83:714. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818229/> (дата обращения: 27.01.2020).
9. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: A joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT) [Электронный ресурс] / P. Bourin [et al.]/ Cytotherapy. – 2013. – 15:641. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570660/>(дата обращения: 27.01.2020).
10. Adipose tissue derived stem cells secretome: Soluble factors and their roles in regenerative medicine [Электронный ресурс] / A.J. Salgado [et al.]/ Curr. Stem Cell Res. – 2014. – 5:103. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941460/> (дата обращения: 27.01.2020).

11. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells [Электронный ресурс] / J. Rehman [et al.]// *Circulation*. – 2014. – 109:1292. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993122/> (дата обращения: 27.01.2020).
12. A bilayer construct controls adipose-derived stem cell differentiation into endothelial cells and pericytes without growth factor stimulation [Электронный ресурс] / S. Natesan [et al.]// *Tissue Eng. Part A*. – 2014. – 17:941. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083419/> (дата обращения: 27.01.2020).
13. Adipose-derived stem cells: Effectiveness and advances in delivery in diabetic wound healing [Электронный ресурс] / M. Gadelkarim [et al.]// *Biomed. Pharm. Biomed. Pharm.* – 2018. – 107:625. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30118878/> (дата обращения: 27.01.2020).
14. Campbell, K. Contribution of epithelial-mesenchymal transitions to organogenesis and cancer metastasis [Электронный ресурс] / K. Campbell// *Curr. Opin. Cell Biol.* -2018.-55:30. URL: (дата обращения: 27.01.2020).
15. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF-beta signaling [Электронный ресурс] / Y. Yu [et al.]// *Br. J. Cancer*. – 2014. – 110:724. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30006053/> (дата обращения: 27.01.2020).
16. Mesenchymal stromal cells for bone sarcoma treatment: Roadmap to clinical practice [Электронный ресурс] / A. Stamatopoulos [et al.]// *J. Bone Oncol.* – 2019. – 16:100231. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30956944/> (дата обращения: 27.01.2020).
17. Application of Mesenchymal Stem Cells for Therapeutic Agent Delivery in Anti-tumor Treatment [Электронный ресурс] / D.S. Chulpanova [et al.]// *Front. Pharmacol.* – 2018. – 9:259. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29615915/> (дата обращения: 27.01.2020).
18. Li, W. C-Kit-Positive Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote the Growth and Angiogenesis of Breast Cancer [Электронный ресурс] / W. Li, H. Xu, C. Qian // *BioMed Res. Int.* – 2017. – 2017:7407168. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28573141/> (дата обращения: 27.01.2020).
19. PDGF regulated migration of mesenchymal stem cells towards malignancy acts via the PI3K signaling pathway [Электронный ресурс] / S. Salha [et al.]// *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2018. – 70:543. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30347613/> (дата обращения: 27.01.2020).
20. Impact of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Malignant Melanoma Cells in An In Vitro Co-culture Model [Электронный ресурс] / F. Preisner [et al.]// *Stem Cell Rev.* – 2018. – 14:125. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29064018/> (дата обращения: 27.01.2020).
21. Hass, R. Mesenchymal stem cells as all-round supporters in a normal and neoplastic microenvironment [Электронный ресурс] / R. Hass, A.Otte// *Cell Commun. Signal. CCS.* – 2014. – 10:26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943670/> (дата обращения: 27.01.2020).
22. Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors [Электронный ресурс] / A.H. Klopp [et al.]// *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* – 2014. – 18:771. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167410/> (дата обращения: 27.01.2020).
23. The Role of the Extracellular Matrix and Its Molecular and Cellular Regulators in Cancer Cell Plasticity [Электронный ресурс] / V. Poltavets [et al.]// *Front. Oncol.* – 2018. – 8:431. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30356678/> (дата обращения: 27.01.2020).
24. Human adipose tissue-derived stromal/stem cells promote migration and early metastasis of triple negative breast cancer xenografts [Электронный ресурс] / B.G Rowan [et al.]// *PLoS ONE*. – 2014. – 9:e89595. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0089595> (дата обращения: 27.01.2020).
25. Adipose-derived stem cells increase angiogenesis through matrix metalloproteinase-dependent collagen remodeling [Электронный ресурс] / Y.H Song [et al.]// *Integr. Biol. Quant. Biosci. Nano Macro.* – 2016. – 8:205. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758423/> (дата обращения: 27.01.2020).
26. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote cell proliferation and invasion of epithelial ovarian cancer [Электронный ресурс] / Y. Chu [et al.]// *Exp. Cell Res.* – 2015. – 337:16. URL: <https://www.osti.gov/biblio/22462324-adipose-derived-mesenchymal-stem-cells-promote-cell-proliferation-invasion-epithelial-ovarian-cancer/> (дата обращения: 27.01.2020).
27. Coexistent genetic alterations involving ALK, RET, ROS1 or MET in 15 cases of lung adenocarcinoma [Электронный ресурс] / Z. Tang [et al.]// *Mod. Pathol.* – 2018. – 31:307. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28914263/> (дата обращения: 27.01.2020).
28. Gelsolin in complex with phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate inhibits caspase-3 and -9 to retard apoptotic progression [Электронный ресурс] / T. Azuma [et al.]// *J. Biol. Chem.* – 2014. – 275:3761. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10660524/> (дата обращения: 27.01.2020).
29. Impact of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Malignant Melanoma Cells in An In Vitro Co-culture Model/ F. Preisner [et al.]// *Stem Cell Rev.* – 2018.-14:125. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29064018/> (дата обращения: 27.01.2020).
30. Thery, C. Membrane vesicles as conveyors of immune responses [Электронный ресурс] / C. Thery M. Ostrowski, E. Segura// *Nat. Rev. Immunol.* – 2019. – 9:581. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19498381/> (дата обращения: 27.01.2020).
31. Human bone marrow- and adipose-mesenchymal stem cells secrete exosomes enriched in distinctive miRNA and tRNA species [Электронный ресурс] / S.R. Baglio [et al.]// *Stem Cell Res. Ther.* – 2015. – 6:127. URL: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-015-0116-z> (дата обращения: 27.01.2020).
32. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Exosomes Suppress Hepatocellular Carcinoma Growth in a Rat Model: Apparent Diffusion Coefficient, Natural Killer T-Cell Responses, and Histopathological Features [Электронный ресурс] / S.F. Ko [et al.]// *Stem Cells Int.* – 2015. – 2015:853506. URL: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2015/853506/> (дата обращения: 27.01.2020).
33. Human adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal-miRNAs are critical factors for inducing anti-proliferation signalling to A2780 and SKOV-3 ovarian cancer cells [Электронный ресурс] / A. Reza [et al.]// *Sci. Rep.* – 2016. – 6:38498. URL: <https://www.pubfacts.com/detail/27929108/Human-adipose-mesenchymal-stem-cell-derived-exosomal-miRNAs-are-critical-factors-for-inducing-anti-p> (дата обращения: 27.01.2020).
34. Collagen production in fat-sorting cells after carbon tetrachloride intoxication in the rat. Immunoelectron microscopic observation of type I, type III collagens, and prolyl hydroxylase [Электронный ресурс] / T. Takahara [et al.]// *Lab. Investig.* – 2014. – 59:509 URL: (дата обращения: 27.01.2020).
35. Mesenchymal stem cell secretome and regenerative therapy after cancer [Электронный ресурс] / L. Zimmerlin [et al.] // *Biochimie.* – 2013. – 95:2235. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2845191/> (дата обращения: 27.01.2020).
36. Mesenchymal stromal cells primed with Paclitaxel attract and kill leukaemia cells, inhibit angiogenesis and improve survival of leukaemia-bearing mice [Электронный ресурс] / A. Pessina [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2013. – 160:766. URL: <https://moh-pure.elsevier.com/en/publications/mesenchymal-stromal-cells-primed-with-paclitaxel-attract-and-kill> (дата обращения: 27.01.2020).
37. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit in vitro tumor growth: A new approach for drug delivery [Электронный ресурс] / L. Pascucci [et al.] // *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* – 2014. – 192:262. URL: <http://www.biomedsearch.com/nih/Paclitaxel-incorporated-by-mesenchymal-stromal/25084218.html> (дата обращения: 27.01.2020).
38. Adipose tissue-derived stromal cells primed in vitro with paclitaxel acquire anti-tumor activity [Электронный ресурс] / A. Bonomi [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharm.* – 2013. – 26:33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24046947/> (дата обращения: 27.01.2020).
39. Paclitaxel-releasing mesenchymal stromal cells inhibit the growth of multiple myeloma cells in a dynamic 3D culture system [Электронный ресурс] / A. Bonomi [et al.] // *Hematol. Oncol.* – 2017. – 35:693. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283119/> (дата обращения: 27.01.2020).

40. Fluorescent immortalized human adipose derived stromal cells (hASCs-TS/GFP+) for studying cell drug delivery mediated by microvesicles [Электронный ресурс]/ V. Cocce [et al.]/*Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2017. – 17:1578. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28356007> (дата обращения: 27.01.2020).
41. Paclitaxel-releasing mesenchymal stromal cells inhibit in vitro proliferation of human mesothelioma cells [Электронный ресурс]/ F. Petrella [et al.]/*Biomed. Pharm. Biomed. Pharm.* – 2017. – 87:755. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28153512/> (дата обращения: 27.01.2020).
42. Weaver, B.A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells [Электронный ресурс]/ B.A. Weaver // *Mol. Biol. Cell.* – 2014. – 25:2677. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25213191> (дата обращения: 27.01.2020).
43. Adipose-derived stem cell-mediated paclitaxel delivery inhibits breast cancer growth [Электронный ресурс]/ M.G. Scioli [et al.] // *PLoS ONE.* – 2018. – 13:e0203426. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0203426> (дата обращения: 27.01.2020).
44. Synergistic Chemo-Photothermal Therapy of Breast Cancer by Mesenchymal Stem Cell-Encapsulated Yolk-Shell GNR@HPMO-PTX Nanospheres [Электронный ресурс]/ J. Wu [et al.] // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2016. 8:17927. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27356586> (дата обращения: 27.01.2020).
45. Photothermal Therapy by Mesenchymal Stem Cell-Encapsulated Yolk-Shell Nanospheres [Электронный ресурс]/ Y. Liu [et al.]// *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016. 8:17927. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27356586> (дата обращения: 27.01.2020).
46. Tumortropic adipose-derived stem cells carrying smart nanotherapeutics for targeted delivery and dual-modality therapy of orthotopic glioblastoma [Электронный ресурс]/ W.C. Huang [et al.]// *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* – 2017. – 254:119. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28336375> (дата обращения: 27.01.2020).
47. Exploiting tumor-intrinsic signals to induce mesenchymal stem cell-mediated suicide gene therapy to fight malignant glioma [Электронный ресурс]/ M. Li [et al.]// *Stem Cell Res. Ther.* – 2019. – 10:88. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867058/> (дата обращения: 27.01.2020).
48. Transforming Growth Factor-beta Promotes Homing and Therapeutic Efficacy of Human Mesenchymal Stem Cells to Glioblastoma [Электронный ресурс]/ M. Li [et al.]// *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2019. – 78:315. URL: <https://www.pubfacts.com/detail/30863846/Transforming-Growth-Factor-%CE%B2-Promotes-Homing-and-Therapeutic-Efficacy-of-Human-Mesenchymal-Stem-Cell> (дата обращения: 27.01.2020).
49. Genetically engineered mesenchymal stromal cells producing TNFalpha have tumour suppressing effect on human melanoma xenograft [Электронный ресурс]/ S. Tuciakova [et al.]// *J. Gene Med.* – 2015. – 17:54. URL: <https://www.pubfacts.com/detail/25677845/Genetically-engineered-mesenchymal-stromal-cells-producing-TNF%CE%B1-have-tumour-suppressing-effect-on-h/> (дата обращения: 27.01.2020).
50. The therapeutic potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells producing CXCL10 in a mouse melanoma lung metastasis model [Электронный ресурс]/ H. Mirzaei [et al.]// *Cancer Lett.* – 2018. – 419:30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331419/> (дата обращения: 27.01.2020).
51. Adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells mediated prodrug cancer gene therapy [Электронный ресурс]/ L. Kucerova [et al.]// *Cancer Res.* – 2017. – 67:6304. URL: <http://www.biomedsearch.com/nih/Adipose-tissue-derived-human-mesenchymal/17616689.html> (дата обращения: 27.01.2020).
52. Complete regression of glioblastoma by mesenchymal stem cells mediated prodrug gene therapy simulating clinical therapeutic scenario [Электронный ресурс]/ C. Altaner [et al.]// *Int. J. Cancer.* – 2014. – 134:1458. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038033/> (дата обращения: 27.01.2020).
53. Long-term efficiency of mesenchymal stromal cell-mediated CD-MSC/5FC therapy in human melanoma xenograft model [Электронный ресурс]/ L. Kucerova [et al.]// *Gene Ther.* – 2014. – 21:874. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25056607/> (дата обращения: 27.01.2020).
54. HSV-tk expressing mesenchymal stem cells exert bystander effect on human glioblastoma cells [Электронный ресурс]/ M. Matuskova [et al.]// *Cancer Lett.* – 2014. – 290:58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765892/> (дата обращения: 27.01.2020).
55. Tumor-Targeted Immunotherapy by Using Primary Adipose-Derived Stem Cells and an Antigen-Specific Protein Vaccine [Электронный ресурс]/ J.H. Lu [et al.]// *Cancers.* – 2018. – 10:446. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30445793/> (дата обращения: 27.01.2020).
56. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma [Электронный ресурс]/ G. Lou [et al.]// *J. Hematol. Oncol.* – 2015. – 8:122. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514126/> (дата обращения: 27.01.2020).
57. Gutowski, K.A. Current applications and safety of autologous fat grafts: A report of the ASPS fat graft task force [Электронный ресурс]/ K.A. Gutowski. // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2019. – 124:272. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346997/> (дата обращения: 27.01.2020).
58. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study [Электронный ресурс]/ S.J. Kronowitz [et al.]// *Plast. Reconstr. Surg.* – 2016. – 137:385. URL: [https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2016/02000/Lipofilling\\_of\\_the\\_Breast\\_Does\\_Not\\_Increase\\_the\\_Risk\\_of\\_Recurrence\\_of\\_Breast\\_Cancer.aspx](https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2016/02000/Lipofilling_of_the_Breast_Does_Not_Increase_the_Risk_of_Recurrence_of_Breast_Cancer.aspx) (дата обращения: 27.01.2020).
59. Determining the Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting as a Reconstructive Modality: An Institutional Review of Breast Cancer Recurrence Rates and Surgical Outcomes [Электронный ресурс]/ O.Cohen [et al.]// *Plast. Reconstr. Surg.* – 2017. – 140:382e. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841600/> (дата обращения: 27.01.2020).
60. Биккузин, Т.И. Методы получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [Электронный ресурс]/ Т.И. Биккузин, В.Н. Павлов, И.Ф. Гареев // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2018. – Т. 13, № 2 (74). С. 91-96. URL: [https://mvb-bsmu.ru/files/journals/2\\_2018.pdf](https://mvb-bsmu.ru/files/journals/2_2018.pdf) (дата обращения: 27.01.2020).

## REFERENCES

1. O'Halloran N., Courtney D., Kerin M.J., Lowery A.J. Adipose-Derived Stem Cells in Novel Approaches to Breast Reconstruction: Their Suitability for Tissue Engineering and Oncological Safety. *Breast Cancer Basic Clin. Res.* 2017;11:1178223417726777. doi: 10.1177/1178223417726777. (in English).
2. Bertolini F., Lohsiriwat V., Petit J.Y., Kolonin M.G. Adipose tissue cells, lipotransfer and cancer: A challenge for scientists, oncologists and surgeons. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1826:209. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.04.004. (in English).
3. Bikkuzin T., Shia Y., Sun B., Yiyuan Guoa, Jin X., Han Z., Pavlov V., Zhang H. (2019). Human induced pluripotent stem cell line HMu001-A derived from corneal stromal cells. *Stem Cell Research*, 101409. doi:10.1016/j.scr.2019.101409 (in English).
4. Fraser J.K., Wulur I., Alfonso Z., Hedrick M.H. Fat tissue: An underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol.* 2016;24:150. doi: 10.1016/j.tibtech.2006.01.010. (in English).
5. Locke M., Windsor J., Dunbar P.R. Human adipose-derived stem cells: Isolation, characterization and applications in surgery. *ANZ J. Surg.* 2019;79:235. doi: 10.1111/j.1445-2197.2009.04852.x. (in English).
6. Martin-Padura I., Gregato G., Marighetti P., Mancuso P., Calleri A., Corsini C., Pruneri G., Manzotti M., Lohsiriwat V., Rietjens M., et al. The white adipose tissue used in lipotransfer procedures is a rich reservoir of CD34+ progenitors able to promote cancer progression. *Cancer Res.* 2014;72:325. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1739. (in English).
7. Hass R., Otte A. Mesenchymal stem cells as all-round supporters in a normal and neoplastic microenvironment. *Cell Commun. Signal. CCS.* 2014;10:26. doi: 10.1186/1478-811X-10-26 (in English).

8. Corselli M., Crisan M., Murray I.R., West C.C., Scholes J., Codrea F., Khan N., Peault B. Identification of perivascular mesenchymal stromal/stem cells by flow cytometry. *Cytometry. Part A J. Int. Soc. Anal. Cytol.* 2013;83:714. doi: 10.1002/cyto.a.22313. (in English).
9. Bourin P., Bunnell B.A., Casteilla L., Dominici M., Katz A.J., March K.L., Redl H., Rubin J.P., Yoshimura K., Gimble J.M. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: A joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT) Cytotherapy. 2013;15:641. (in English).
10. Salgado A.J., Reis R.L., Sousa N.J., Gimble J.M. Adipose tissue derived stem cells secretome: Soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Curr. Stem Cell Res.* 2014;5:103. doi: 10.2174/157488810791268564. (in English).
11. Rehman J., Traktuev D., Li J., Merfeld-Claus S., Temm-Grove C.J., Bovenkerk J.E., Pell C.L., Johnstone B.H., Considine R.V., March K.L. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation.* 2014;109:1292. doi: 10.1161/01.CIR.0000121425.42966.F1. (in English).
12. Natesan S., Zhang G., Baer D.G., Walters T.J., Christy R.J., Suggs L.J. A bilayer construct controls adipose-derived stem cell differentiation into endothelial cells and pericytes without growth factor stimulation. *Tissue Eng. Part A.* 2014;17:941. doi: 10.1089/ten.tea.2010.0294. (in English).
13. Gadelkarim M., Abushouk A.I., Ghanem E., Hamaad A.M., Saad A.M., Abdel-Daim M.M. Adipose-derived stem cells: Effectiveness and advances in delivery in diabetic wound healing. *Biomed. Pharm. Biomed. Pharm.* 2018;107:625. doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.013. (in English).
14. Campbell K. Contribution of epithelial-mesenchymal transitions to organogenesis and cancer metastasis. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2018;55:30. doi: 10.1016/j.ceb.2018.06.008. (in English).
15. Yu Y., Xiao C.H., Tan L.D., Wang Q.S., Li X.Q., Feng Y.M. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF-beta signalling. *Br. J. Cancer.* 2014;110:724. doi: 10.3390/ijms19030707. (in English).
16. Stamatopoulos A., Stamatopoulos T., Gamie Z., Kenanidis E., Ribeiro R.D.C., Rankin K.S., Gerrand C., Dalgarno K., Tziridis E. Mesenchymal stromal cells for bone sarcoma treatment: Roadmap to clinical practice. *J. Bone Oncol.* 2019;16:100231. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100231. (in English).
17. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Tazetdinova L.G., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Application of Mesenchymal Stem Cells for Therapeutic Agent Delivery in Anti-tumor Treatment. *Front. Pharmacol.* 2018;9:259. doi: 10.3389/fphar.2018.00259. (in English).
18. Li W., Xu H., Qian C. C-Kit-Positive Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote the Growth and Angiogenesis of Breast Cancer. *BioMed Res. Int.* 2017;2017:7407168. doi: 10.1155/2017/7407168. (in English).
19. Salha S., Gehmert S., Brebant V., Anker A., Loibl M., Prantl L., Gehmert S. PDGF regulated migration of mesenchymal stem cells towards malignancy acts via the PI3K signaling pathway. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2018;70:543. doi: 10.3233/CH-189319. (in English).
20. Preisner F., Leimer U., Sandmann S., Zoernig I., Germann G., Koellensperger E. Impact of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Malignant Melanoma Cells in An In Vitro Co-culture Model. *Stem Cell Rev.* 2018;14:125. doi: 10.1007/s12015-017-9772-y. (in English).
21. Hass R., Otte A. Mesenchymal stem cells as all-round supporters in a normal and neoplastic microenvironment. *Cell Commun. Signal. CCS.* 2014;10:26. doi: 10.1186/1478-811X-10-26(in English).
22. Klopp A.H., Zhang Y., Solley T., Amaya-Manzanares F., Marini F., Andreff M., Debeb B., Woodward W., Schmandt R., Broaddus R., et al. Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2014;18:771. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1916. (in English).
23. Poltavets V., Kochetkova M., Pitson S.M., Samuel M.S. The Role of the Extracellular Matrix and Its Molecular and Cellular Regulators in Cancer Cell Plasticity. *Front. Oncol.* 2018;8:431. doi: 10.3389/fonc.2018.00431. (in English).
24. Rowan B.G., Gimble J.M., Sheng M., Anbalagan M., Jones R.K., Frazier T.P., Asher M., Lacayo E.A., Friedlander P.L., Kutner R., et al. Human adipose tissue-derived stromal/stem cells promote migration and early metastasis of triple negative breast cancer xenografts. *PLoS ONE.* 2014;9:e89595. doi: 10.1371/journal.pone.0089595(in English).
25. Song Y.H., Shon S.H., Shan M., Stroock A.D., Fischbach C. Adipose-derived stem cells increase angiogenesis through matrix metalloproteinase-dependent collagen remodeling. *Integr. Biol. Quant. Biosci. Nano Macro.* 2016;8:205. doi: 10.1039/C5IB00277J. (in English).
26. Chu Y., Tang H., Guo Y., Guo J., Huang B., Fang F., Cai J., Wang Z. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote cell proliferation and invasion of epithelial ovarian cancer. *Exp. Cell Res.* 2015;337:16. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.07.020. (in English).
27. Tang Z., Zhang J., Lu X., Wang W., Chen H., Robinson M.K., Cheng J., Tang G., Medeiros L.J. Coexistent genetic alterations involving ALK, RET, ROS1 or MET in 15 cases of lung adenocarcinoma. *Mod. Pathol.* 2018;31:307. doi: 10.1038/modpathol.2017.109. (in English).
28. Azuma T., Koths K., Flanagan L., Kwiatkowski D. Gelsolin in complex with phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate inhibits caspase-3 and -9 to retard apoptotic progression. *J. Biol. Chem.* 2014;275:3761. doi: 10.1074/jbc.275.6.3761. (in English).
29. Preisner F., Leimer U., Sandmann S., Zoernig I., Germann G., Koellensperger E. Impact of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Malignant Melanoma Cells in An In Vitro Co-culture Model. *Stem Cell Rev.* 2018;14:125. doi: 10.1007/s12015-017-9772-y. (in English).
30. Thery C., Ostrowski M., Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2019;9:581. doi: 10.1038/nri2567. (in English).
31. Baglio S.R., Rooijers K., Koppers-Lalic D., Verweij F.J., Perez Lanzon M., Zini N., Naaijens B., Perut F., Niessen H.W., Baldini N., et al. Human bone marrow- and adipose-mesenchymal stem cells secrete exosomes enriched in distinctive miRNA and tRNA species. *Stem Cell Res. Ther.* 2015;6:127. doi: 10.1186/s13287-015-0116-z. (in English).
32. Ko S.F., Yip H.K., Zhen Y.Y., Lee C.C., Lee C.C., Huang C.C., Ng S.H., Lin J.W. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Exosomes Suppress Hepatocellular Carcinoma Growth in a Rat Model: Apparent Diffusion Coefficient, Natural Killer T-Cell Responses, and Histopathological Features. *Stem Cells Int.* 2015;2015:853506. doi: 10.1155/2015/853506. (in English).
33. Reza A., Choi Y.J., Yasuda H., Kim J.H. Human adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal-miRNAs are critical factors for inducing anti-proliferation signalling to A2780 and SKOV-3 ovarian cancer cells. *Sci. Rep.* 2016;6:38498. doi: 10.1038/srep38498. (in English).
34. Takahara T., Kojima T., Miyabayashi C., Inoue K., Sasaki H., Muragaki Y., Ooshima A. Collagen production in fat-sorting cells after carbon tetrachloride intoxication in the rat. *Immunoelectron microscopic observation of type I, type III collagens, and prolyl hydroxylase.* *Lab. Investig.* 2014;59:509(in English).
35. Zimmerlin L., Park T.S., Zambidis E.T., Donnenberg V.S., Donnenberg A.D. Mesenchymal stem cell secretome and regenerative therapy after cancer. *Biochimie.* 2013;95:2235. doi: 10.1016/j.biochi.2013.05.010. (in English).
36. Pessina A., Cocce V., Pascucci L., Bonomi A., Cavicchini L., Sisto F., Ferrari M., Ciusani E., Crovace A., Falchetti M.L., et al. Mesenchymal stromal cells primed with Paclitaxel attract and kill leukaemia cells, inhibit angiogenesis and improve survival of leukaemia-bearing mice. *Br. J. Haematol.* 2013;160:766. doi: 10.1111/bjh.12196. (in English).
37. Pascucci L., Cocce V., Bonomi A., Ami D., Ceccarelli P., Ciusani E., Vignolo L., Locatelli A., Sisto F., Doglia S.M., et al. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit in vitro tumor growth: A new approach for drug delivery. *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* 2014;192:262. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.07.042. (in English).
38. Bonomi A., Cocce V., Cavicchini L., Sisto F., Dossena M., Balzarini P., Portolani N., Ciusani E., Parati E., Alessandri G., et al. Adipose tissue-derived stromal cells primed in vitro with paclitaxel acquire anti-tumor activity. *Int. J. Immunopathol. Pharm.* 2013;26:33. doi: 10.1177/03946320130260S105. (in English).
39. Bonomi A., Steimberg N., Benetti A., Berenzi A., Alessandri G., Pascucci L., Boniotti J., Cocce V., Sordi V., Pessina A., et al. Paclitaxel-releasing mesenchymal stromal cells inhibit the growth of multiple myeloma cells in a dynamic 3D culture system. *Hematol. Oncol.* 2017;35:693. doi: 10.1002/hon.2306.(in English).

40. Cocce V., Balducci L., Falchetti M.L., Pascucci L., Ciusani E., Brini A.T., Sisto F., Piovani G., Alessandri G., Parati E., et al. Fluorescent Immortalized Human Adipose Derived Stromal Cells (hASCs-TS/GFP+) for Studying Cell Drug Delivery Mediated by Microvesicles. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2017;17:1578. doi: 10.2174/1871520617666170327113932. (in English).
41. Petrella F., Cocce V., Masia C., Milani M., Sale E.O., Alessandri G., Parati E., Sisto F., Pentimalli F., Brini A.T., et al. Paclitaxel-releasing mesenchymal stromal cells inhibit in vitro proliferation of human mesothelioma cells. *Biomed. Pharm. Biomed. Pharm.* 2017;87:755. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.118 (in English).
42. Weaver B.A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol. Biol. Cell.* 2014;25:2677. doi: 10.1091/mbc.e14-04-0916. (in English).
43. Scioli M.G., Artuso S., D'Angelo C., Porru M., D'Amico F., Bielli A., Gentile P., Cervelli V., Leonetti C., Orlandi A. Adipose-derived stem cell-mediated paclitaxel delivery inhibits breast cancer growth. *PLoS ONE.* 2018;13:e0203426. doi: 10.1371/journal.pone.0203426. (in English).
44. Wu J., Liu Y., Tang Y., Wang S., Wang C., Li Y., Su X., Tian J., Tian Y., Pan J., et al. Synergistic Chemo-Photothermal Therapy of Breast Cancer by Mesenchymal Stem Cell-Encapsulated Yolk-Shell GNR@HPMO-PTX Nanospheres. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016;8:17927. doi: 10.1021/acsami.6b05677. (in English).
45. Wu J., Liu Y., Tang Y., Wang S., Wang C., Li Y., Su X., Tian J., Tian Y., Pan J., et al. Synergistic Chemo-Photothermal Therapy of Breast Cancer by Mesenchymal Stem Cell-Encapsulated Yolk-Shell GNR@HPMO-PTX Nanospheres. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016;8:17927. doi: 10.1021/acsami.6b05677. (in English).
46. Huang W.C., Lu I.L., Chiang W.H., Lin Y.W., Tsai Y.C., Chen H.H., Chang C.W., Chiang C.S., Chiu H.C. Tumortropic adipose-derived stem cells carrying smart nanotherapeutics for targeted delivery and dual-modality therapy of orthotopic glioblastoma. *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* 2017;254:119. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.03.035. (in English).
47. Li M., Sun S., Dangelmajer S., Zhang Q., Wang J., Hu F., Dong F., Kahlert U.D., Zhu M., Lei T. Exploiting tumor-intrinsic signals to induce mesenchymal stem cell-mediated suicide gene therapy to fight malignant glioma. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10:88. doi: 10.1186/s13287-019-1194-0. (in English).
48. Li M., Zeng L., Liu S., Dangelmajer S., Kahlert U.D., Huang H., Han Y., Chi X., Zhu M., Lei T. Transforming Growth Factor-beta Promotes Homing and Therapeutic Efficacy of Human Mesenchymal Stem Cells to Glioblastoma. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2019;78:315. doi: 10.1093/jnen/nlz016. (in English).
49. Tyciakova S., Matuskova M., Bohovic R., Polakova K., Toro L., Skolekova S., Kucerova L. Genetically engineered mesenchymal stromal cells producing TNFalpha have tumour suppressing effect on human melanoma xenograft. *J. Gene Med.* 2015;17:54. doi: 10.1002/jgm.2823. (in English).
50. Mirzaei H., Salehi H., Oskuee R.K., Mohammadpour A., Mirzaei H.R., Sharifi M.R., Salarinia R., Darani H.Y., Mokhtari M., Mousoufifar A., et al. The therapeutic potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells producing CXCL10 in a mouse melanoma lung metastasis model. *Cancer Lett.* 2018;419:30. doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.029. (in English).
51. Kucerova L., Altanerova V., Matuskova M., Tyciakova S., Altaner C. Adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells mediated prodrug cancer gene therapy. *Cancer Res.* 2017;67:6304. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4024. (in English).
52. Altaner C., Altanerova V., Cihova M., Ondicova K., Rychly B., Baciak L., Mravec B. Complete regression of glioblastoma by mesenchymal stem cells mediated prodrug gene therapy simulating clinical therapeutic scenario. *Int. J. Cancer.* 2014;134:1458. doi: 10.1002/ijc.28455. (in English).
53. Kucerova L., Skolekova S., Demkova L., Bohovic R., Matuskova M. Long-term efficiency of mesenchymal stromal cell-mediated CD-MSC/5FC therapy in human melanoma xenograft model. *Gene Ther.* 2014;21:874. doi: 10.1038/gt.2014.66. (in English).
54. Matuskova M., Hlubinova K., Pastorakova A., Hunakova L., Altanerova V., Altaner C., Kucerova L. HSV-tk expressing mesenchymal stem cells exert bystander effect on human glioblastoma cells. *Cancer Lett.* 2014;290:58. doi: 10.1016/j.canlet.2009.08.028. (in English).
55. Lu J.H., Peng B.Y., Chang C.C., Dubey N.K., Lo W.C., Cheng H.C., Wang J.R., Wei H.J., Deng W.P. Tumor-Targeted Immunotherapy by Using Primary Adipose-Derived Stem Cells and an Antigen-Specific Protein Vaccine. *Cancers.* 2018;10:446. doi: 10.3390/cancers10110446. (in English).
56. Lou G., Song X., Yang F., Wu S., Wang J., Chen Z., Liu Y. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *J. Hematol. Oncol.* 2015;8:122. doi: 10.1186/s13045-015-0220-7. (in English).
57. Gutowski K.A. Current applications and safety of autologous fat grafts: A report of the ASPS fat graft task force. *Plast. Reconstr. Surg.* 2019;124:272. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181a09506. (in English).
58. Kronowitz S.J., Mandujano C.C., Liu J., Kuerer H.M., Smith B., Garvey P., Jagsi R., Hsu L., Hanson S., Valero V. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016;137:385. doi: 10.1097/01.prs.0000475741.32563.50. (in English).
59. Cohen O., Lam G., Karp N., Choi M. Determining the Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting as a Reconstructive Modality: An Institutional Review of Breast Cancer Recurrence Rates and Surgical Outcomes. *Plast. Reconstr. Surg.* 2017;140:382e. doi: 10.1097/PRS.00000000000003576. (in English).
60. Bikkuzin T.I., Pavlov V.N., Gareev I.F. Methods of obtaining induced pluripotent stem cells. *Bashkortostan Medical Journal.* 2018; (74): 91-96. (In Russ).

УДК 616.596-002.828

© И.Ю. Ермолаева, А.С. Нестеров, 2019

И.Ю. Ермолаева, А.С. Нестеров  
**АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ  
 ОНИХОМИКОЗОВ ПРИ НАРУШЕНИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К УГЛЕВОДАМ**  
*ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск*

Статья посвящена современному представлению о патогенезе, клинической картине и лечении онихомикозов у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе. По данным литературы онихомикозы очень распространены во всем мире, а лечение их достаточно длительное и не всегда эффективное, особенно при сочетании с нарушением углеводного обмена. На сегодняшний день требуется тщательное изучение этиологической структуры грибов, вызывающих развитие заболеваний ногтей пластинок у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, для дальнейшей разработки комплексной терапии.

**Ключевые слова:** онихомикоз, виды грибов, нарушение толерантности к глюкозе, индекс КИОТОС.