



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-113-122

УДК 616.379-008.64-085.324

EDN: NZYYLB

**Е.Ю. Шаповалова, С.А. Василенко, И.О. Аврамцев**

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ И РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 И 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ye.Yu. Shapovalova, S.A. Vasilenko, I.O. Avramtsev

The Order of Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, Simferopol, Russia

Regenerative Potential of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in The Treatment of Type 1 And Type 2 Diabetes Mellitus (Review)

Резюме

Работа посвящена анализу терапевтического потенциала мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, при лечении сахарного диабета 1 и 2 типа и его осложнений. Приведены краткие сведения о распространенности заболевания, рассмотрены основные существующие подходы к лечению сахарного диабета, направленные на поддержание нормального уровня глюкозы и гликированного гемоглобина, обосновано использование мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани. Основной недостаток инсулинотерапии, заключающийся в неспособности имитировать физиологическую регуляцию гликемического профиля и полностью устранять сосудистые осложнения у пациентов, стал поводом для поиска более совершенных методик, использующих регенеративный потенциал мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани. Описаны морфологические и иммуногистохимические особенности данных клеток, охарактеризован широкий спектр факторов роста и сигнальных молекул, определяющих их иммуномодулирующие, антиоксидантные и антиапоптотические свойства. Паракринное влияние мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, может быть использовано при трансплантации островков поджелудочной железы для повышения их выживаемости. Способность сохранять остаточную массу β -клеток пациента, а также восполнять их количество путем дифференцировки в инсулинпродуцирующие клетки обуславливает использование данных клеток при лечении сахарного диабета 1 типа. В то же время положительное влияние на механизмы инсулинорезистентности, стимуляция гликогенеза и регуляция гликемического профиля характеризуют их перспективность для терапии сахарного диабета 2 типа. Полипотентность и пластичность мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, позволяют применить их для лечения диабетических осложнений: трофических язв, диабетических ретино- и нефропатии. Обсуждается состояние клинических исследований, направленных на получение доказательных данных об эффективности и безопасности мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, при терапии сахарного диабета 1 и 2 типов.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани, сахарный диабет, диабетические осложнения, лечение

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 08.04.2025 г.

Одобрена рецензентом 09.10.2025 г.

Принята к публикации 15.02.2026 г.

Для цитирования: Шаповалова Е.Ю., Василенко С.А., Аврамцев И.О. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ И РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 И 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(2): 113-122. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-113-122. EDN: NZYYLB

Abstract

The article is devoted to the analysis of the therapeutic potential of mesenchymal stem cells obtained from adipose tissue in the treatment of diabetes mellitus types 1 and 2 and their complications. Brief information on the prevalence of the disease is provided, the main existing approaches to the treatment of diabetes mellitus aimed at maintaining normal glucose and glycated hemoglobin levels are considered, the use of mesenchymal stem cells obtained from adipose tissue is based. The main disadvantage of insulin therapy is the impossibility of imitating the physiological regulation of the glycemic profile and completely eliminating vascular complications in patients. This fact became the reason for searching for more advanced techniques using the regenerative potential of mesenchymal stem cells obtained from adipose tissue. The morphological and immunohistochemical features of these cells are described; a wide range of growth factors and signaling molecules determining their immunomodulatory, antioxidant and antiapoptotic properties is characterized. The paracrine effect of mesenchymal stem cells obtained from adipose tissue can be used in transplantation of pancreatic islets to increase their survival. The ability to preserve the residual mass of the patient's β -cells, as well as to supply their number by differentiating into insulin-producing cells determines the use of these cells in the treatment of type 1 diabetes mellitus. At the same time, a positive effect on the mechanisms of insulin resistance, stimulation of glycogenesis and regulation of the glycemic profile characterizes the demand for them in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Pluripotency and plasticity of mesenchymal stem cells obtained from adipose tissue allow their use in the treatment of diabetic complications: trophic ulcers, diabetic retinopathy and nephropathy. The state of clinical trials aimed at obtaining evidence-based data on the efficacy and safety of mesenchymal stem cells obtained from adipose tissue in the treatment of types 1 and 2 diabetes mellitus is discussed.

Keywords: *mesenchymal stem cells, adipose tissue, diabetes mellitus, diabetic mellitus complications*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 08.04.2025

Reviewer approved 09.10.2025

Accepted for publication on 15.02.2025

For citation: Shapovalova Ye.Yu., Vasilenko S.A., Avramtsev I.O. Regenerative Potential of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in The Treatment of Type 1 And Type 2 Diabetes Mellitus (Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(2): 113-122. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-113-122. EDN: NZYYLB

СД — сахарный диабет, HbA1c — гликированный гемоглобин, ИПК — инсулин-продуцирующие клетки, МСК — мезенхимальные стволовые клетки, МСКж — мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани, ASC — adipose-derived stem cells, IPC — insulin-producing cells

Введение

Прогрессирующие темпы роста заболеваемости сахарным диабетом (СД) позволили присвоить этой болезни статус эпидемии [1-3]. По данным Федерального регистра сахарного диабета в РФ на 01.01.2021 г. количество больных СД по сравнению с 2000 г. увеличилось вдвое и приблизилось к 5 млн (4 799 522). Большинство пациентов с СД1 находится в трудоспособном возрасте с пиком распространенности в 30–39 лет, в то время как наибольшее количество пациентов с СД2 приходится на возраст старше 65 лет [2, 4]. Такое распределение пациентов ведет к серьезным экономическим затратам и социальной нагрузке, включая расходы на медицинское обслуживание, снижение трудоспособности и потребность в мерах социальной защиты.

Как известно, под СД подразумевают группу заболеваний, характеризующихся множественной этиологией и гетерогенностью развития. Согласно классификации ВОЗ 2019 г. выделяется несколько типов СД, основными из которых являются СД 1-го типа (СД1), СД 2-го типа (СД2), гибридные формы диабета, другие специфические типы, неклассифицированный диабет и гипергликемия, впервые обнаруженная во время беременности. Несмотря на разные патогенетические механизмы, лежащие в основе этих заболеваний, общепризнано, что основной характеристикой, общей для всех форм СД, является гипергликемия, возникающая вследствие разрушения или дисфункции β -клеток поджелудочной железы [5]. Необходимость поддержания нормального уровня глюкозы и гликированного

гемоглобина (HbA1c) при СД1 приводит к пожизненной зависимости от инсулинотерапии. Для терапии СД2 в основном используются гипогликемические средства, однако около 14–25 % пациентов в конечном итоге нуждаются в инъекциях экзогенного инсулина [2, 6]. Долгое время после открытия инсулина Фредериком Бантингом и Чарльзом Бестом в 1921 г. инсулинотерапия оставалась единственным средством лечения СД1, и все усилия исследователей были направлены на усовершенствование технологии производства инсулина, оптимизацию способов его введения и методов самоконтроля гликемии [7]. Однако экзогенный инсулин не в состоянии имитировать физиологическую регуляцию гликемического профиля и полностью устранить развитие сосудистых осложнений. Более того, развитие макро- и микроангиопатий связывают с низким уровнем С-пептида, секретируемого β -клетками островкового аппарата, который может быть компенсирован при использовании длительно функционирующих гормонально-активных β -клеток [8, 9].

Трансплантация островков поджелудочной железы и введение в практику так называемого Эдмонтовского протокола позволили успешно восстановить эндогенную выработку инсулина. Адекватный гликемический контроль, достигнутый сразу после трансплантации, сохранялся в течение года у 44 % реципиентов [10]. Однако совокупная частота неудачных трансплантаций островков в долгосрочной ретроспективе за 5 лет составила более 70 % [11]. Кроме того, проведение данной процедуры ограничено из-за отсутствия достаточного

количества донорских клеток и необходимости иммуносупрессивной терапии для их выживания [12].

В последние десятилетия в качестве перспективного источника инсулин-продуцирующих клеток (ИПК) рассматриваются мезенхимальные стволовые клетки (МСК), что обусловлено их мультипотентностью, достаточным количеством в организме человека и иммуномодулирующими свойствами [13, 14]. Современные достижения в этой сфере главным образом направлены на оптимизацию контроля течения СД1. Кроме того, установлено, что МСК способны улучшать инсулинорезистентность периферических тканей, посредством секреции паракринных факторов через внеклеточные везикулы — экзосомы [15, 16].

Источники и морфологические особенности МСК, полученных из жировой ткани

Наиболее популярными источниками МСК являются жировая ткань, красный костный мозг, пуповина, пульпа зуба [6,17, 18]. МСК, полученные из жировой ткани (МСКж), по сравнению с другими МСК обладают схожим пролиферативным потенциалом и способностью к дифференцировке, однако имеют преимущества, обусловленные доступностью и меньшей инвазивностью их получения [19]. Кроме того, отмечено, что жировая ткань обладает большей концентрацией МСК, чем другие источники [20, 21]. К МСКж относятся МСК бурого и белого жира, висцерального и подкожного. Последние включают клетки дермального слоя кожи, в частности, дермального сосочка и межфолликулярной дермы, а также клетки гиподермы [16, 20, 21]. Особенно обширным источником МСКж является подкожный жир, полученный в результате липосакции [22]. Извлеченные образцы ткани подвергают ферментной сепарации и высевают в чашки Петри с особой питательной средой, включающей глюкозу и пенициллин [18, 23]. Культивированные клетки промываются фосфатным буферным раствором, после чего производится их идентификация по способности дифференцироваться в остеогенном, хондрогенном и адипогенном направлениях [23]. Морфологически МСКж представляют собой фибробластоподобные веретеновидные клетки со светлыми эухроматичными овальными ядрами. Данные клетки обладают адгезивностью к пластику и характеризуются набором специфических поверхностных маркеров, главные из которых CD73, CD90, CD105, при этом CD36 и CD49d являются уникальными для МСКж [19]. В то же время, они должны быть отрицательны для маркеров гемопоэтических и эндотелиальных клеток, а также МНСII, c-kit, Lin, HLA-DR [6, 14, 19, 24]. МСКж дермы и гиподермы способны дифференцироваться в кератиноциты, дермальные фибробласты, меланоциты, эндотелиальные клетки [16]. Имеются сведения, подтверждающие возможность МСКж дифференцироваться в нейроны, гладкие миоциты, кардиомиоциты, гепатоциты, то есть в производные эктодермального, мезодермального и энтодермального источников [15, 25]. Отмечено, что МСКж, полученные из бурого

жира, характеризуются более высокими пролиферативными свойствами и потенциалом дифференцировки, чем МСКж из белой жировой ткани [20, 25].

МСКж всесторонне изучаются для лечения широкого спектра заболеваний: рассеянный склероз, инфаркт миокарда, цирроз печени, мышечная дистрофия, трофические язвы. Их способность заменять поврежденные β -клетки и регулировать показатели глюкозы в крови рассматривается как средство восстановления инсулинпродуцирующей функции поджелудочной железы [15]. При имплантации аутологичных клеток существенно снижается вероятность их отторжения, что избавляет от необходимости длительного приема препаратов, подавляющих иммунитет. Кроме того, использование собственных МСКж решает комплекс этических вопросов, возникающих при применении донорских или эмбриональных стволовых клеток, и упрощает юридическую сторону процедуры, обремененную множеством нормативных требований. Однако, несмотря на преимущества аутологичной терапии МСКж, ее эффективность может быть снижена из-за влияния диабетического микроокружения [15]. Постоянная гипергликемическая среда при СД способна снизить потенциал дифференцировки МСКж, скорость их пролиферации и иммуномодулирующее действие [18, 26]. Возраст донора также оказывает влияние на интенсивность пролиферации МСКж: клетки лиц младше 30 лет обладают более высокой пролиферативной активностью и скоростью дифференцировки, чем МСКж старших доноров [20]. На сегодняшний день отсутствует единое мнение относительно оптимального с точки зрения терапевтического эффекта способа доставки МСКж. Существующие методы предполагают введение дифференцировавшихся *in vitro* ИПК внутривенно, в воротную вену, тимус или подкожную жировую ткань пациента [19, 27].

Терапевтический потенциал МСКж для лечения сахарного диабета 1 типа

Впервые способность МСКж дифференцироваться в ИПК была обнаружена в 2003 г., и менее чем через 20 лет их влияние на функцию β -клеток поджелудочной железы стало предметом обширных доклинических и клинических испытаний, многие из которых вошли в фазу II [14]. Терапевтическое действие МСКж обусловлено совокупностью нескольких эффектов, в первую очередь, это их свойство заменять поврежденные β -инсулоциты и нормализовывать уровень глюкозы в крови. В сложном процессе дифференцировки МСКж в ИПК принимают участие гены, отвечающие за эмбриональное развитие поджелудочной железы [18]. В исследовании, проведенном Dai P. и соавторами на собаках, процесс перепрограммирования МСКж в ИПК был индуцирован комбинацией генов *Pbx1*, *Rfx3*, *Pdx1*, *Ngn3*, *Pax4*, *MafA* [28]. Перечисленные гены были синтезированы и присоединены к линейному челночному вектору аденовируса *pAdTrack-CMV* (сайты рестриктаз *BglIII* и *HindIII*), после чего конструкция была реконструирована с *pAdEasy-1* в *E. coli* с образованием

аденовирусного вектора *pAdEasy-Pbx1-Pdx1-Ngn3-Pax4*, коэкспрессирующего несколько генов [27]. С использованием челночных векторов аденовируса *RedTrack-CMV* в качестве медиаторов тем же способом был образован аденовирусный вектор *pAdEasy-Rfx3-MafA* [28]. Полученные векторы использовали для введения в культивируемые в чашках Петри МСКж, что привело к их перепрограммированию в ИПК [25]. Методом ПЦР в полученных ИПК была установлена экспрессия генов маркеров β -клеток, включая нейрогенин-3 (*Ngn-3*), гомеобоксный белок (*Nkx6.1*), гомолог А онкогена мышечно-апоневротической фибросаркомы (*MafA*) и инсулин-1 (*Ins-1*) и выполнен тест на секрецию инсулина, стимулированную глюкозой (GSIS) [18]. Для повышения потенциала синтеза инсулина МСКж подвергают генетической модификации. В частности, были описаны МСКж, сверхэкспрессирующие глюкагоноподобный пептид GLP-1 и FGF21, которые, являясь метаболически активными гормонами, стимулируют более высокую секрецию инсулина и оптимизируют углеводный обмен [15]. Связывание инсулина с его тирозинкиназным рецептором запускает каскад внутриклеточных реакций фосфорилирования: белков субстрата инсулинового рецептора (IRS), активацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-kinase) и серин-треониновой киназы (Akt). Реализация данного сигнального пути стимулирует множественные биологические реакции, включая транслокацию переносчика глюкозы 4 (*Glut4*) в печени, мышцах, жировой ткани и поглощение глюкозы, усиление синтеза гликогена в печени и мышечной ткани, снижение инсулинорезистентности [29]. Подобно механизму захвата глюкозы клетками посредством транспортера GLUT4, инсулин стимулирует транслокацию к мембране нескольких белков-транспортеров длинных цепей жирных кислот: CD36 (кластер дифференцировки 36), FATP1 и 4 (члены семейства белков-транспортеров жирных кислот) и FABPpm (белок, связывающий жирные кислоты, ассоциированный с цитоплазматической мембраной). Известно, что свободные жирные кислоты активируют несколько сериновых киназ (IKK и JNK), которые затем фосфорилируют и разрушают субстрат инсулинового рецептора-1 (IRS-1), ключевой белок в передаче сигнала от инсулина. Существует мнение, что данный молекулярный механизм может быть ответственен за инсулинорезистентность, связанную с гиперлипидемией. Таким образом, индукция адипогенеза, связанная со способностью захватывать жирные кислоты, является важным фактором в поддержании системной чувствительности к инсулину [30]. Наряду с этим жировая ткань вырабатывает ряд биологически активных веществ, которые регулируют энергетический гомеостаз, липидный и глюкозный обмен, таких как лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Дисбаланс этих факторов также может спровоцировать развитие инсулинорезистентности или нарушение секреции инсулина [29] (**рисунок 1**).

Помимо дифференцировки в ИПК МСКж активируют паракринную сигнальную систему, выделяя широкий спектр факторов роста, среди которых трансформирующий фактор роста (TGF- β 1, TGF- β 3), гранулоцитарный

колониестимулирующий фактор (G-CSF), фактор роста фибробластов (b-FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста нервов (NGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор фон Виллебранда (VWF) и другие. Секретом МСКж содержит также ряд противовоспалительных, антиоксидантных, антиапоптотических сигнальных молекул, что способствует регенерации эндогенных β -клеток и сохранению их функциональной массы [19, 22, 25]. МСКж демонстрируют значительный иммуномодулирующий эффект, индуцируя поляризацию макрофагов M2 [31]. Как известно, фенотипы макрофагов M1 и M2 представляют собой две крайности активации. Фенотип M1 высвобождает ряд цитокинов с провоспалительной, антимикробной и противоопухолевой активностью, в то время как макрофаги M2 являются альтернативно активированным типом, оказывающим противовоспалительное, регенерационное, ангиогенное и иммуномодулирующее действие. Макрофаги составляют значительную долю иммунных клеток жировой ткани, достигая при ожирении 40–50%. В норме преобладают макрофаги M2, поддерживающие тканевый гомеостаз, тогда как при ожирении доминируют провоспалительные макрофаги M1, способствующие развитию хронического воспаления и инсулинорезистентности. Диабетическая среда также сдвигает баланс макрофагов в сторону M1, усугубляя органопатологию [32]. Процесс поляризации макрофагов регулируется множеством сигнальных каскадов, включая сигнальные пути PI3K/AKT, JAK/STAT, NF- κ B, Wnt и Notch. Установлено, что путь STAT6 играет ключевую роль в активации макрофагов типа M2. Экспериментальные исследования выявили присутствие ряда белков, ДНК, мРНК и микроРНК в составе экзосом МСКж, влияющих на дифференцировку и активность макрофагов M1/M2. Так, экзосомы МСКж содержат MFGE8 — гликопротеин, обеспечивающий удаление апоптотических клеток и проявляющий противовоспалительные свойства, стимулируя поляризацию макрофагов M2. Цитокины из экзосом МСКж оказывают аналогичное влияние. Например, простагландин E2 снижает экспрессию маркеров M1 и увеличивает экспрессию маркеров M2. Интерлейкин-6 (IL-6) повышает экспрессию рецептора IL-4 и фосфорилирование STAT6, стимулируя поляризацию M2. IGF-2 индуцирует снижение воспалительных цитокинов и усиливает экспрессию ряда генов, таких как метил-СрG-связывающий белок 2 (Mecp2), являющийся ингибитором воспаления макрофагов. МикроРНК и длинные некодирующие РНК экзосом МСКж способны активировать транскрипцию генов, обеспечивающих фенотипическую трансформацию макрофагов из типа M1 в M2. Кроме того отмечено, что экзосомы МСКж восстанавливают структуру и функцию митохондрий макрофагов, увеличивают продукцию АТФ и снижают окислительный стресс. Существует мнение, что в основе иммуномодулирующего действия МСКж лежит механизм воздействия на CD4+Т-лимфоциты, который заключается в индукции апоптоза и остановке клеточного цикла посредством активации сигнальных путей JNK и митохондриального апоптоза (**рисунок 2**).

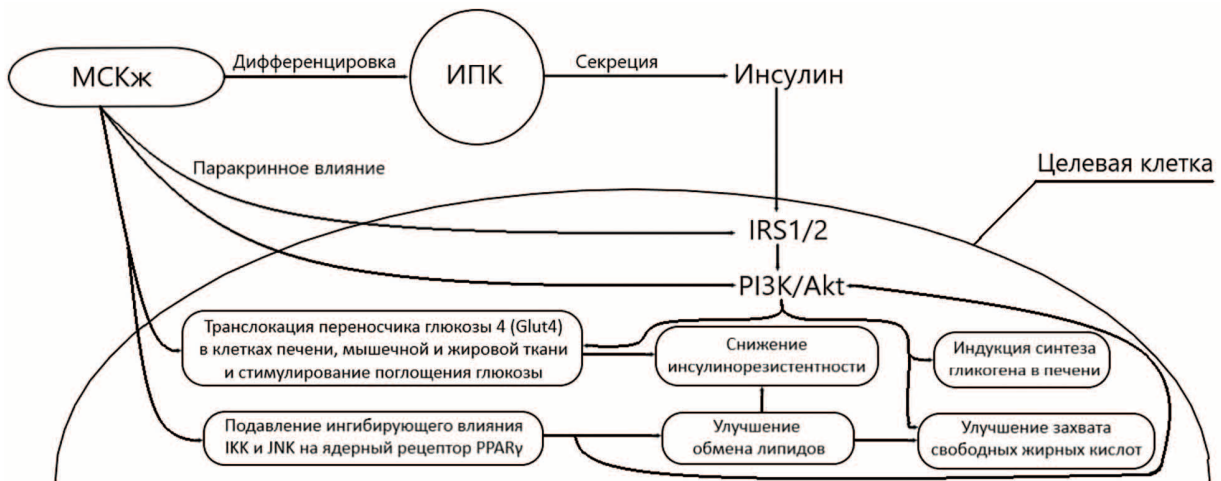


Рисунок 1. Влияние МСКж на обмен углеводов, липидов и инсулинорезистентность

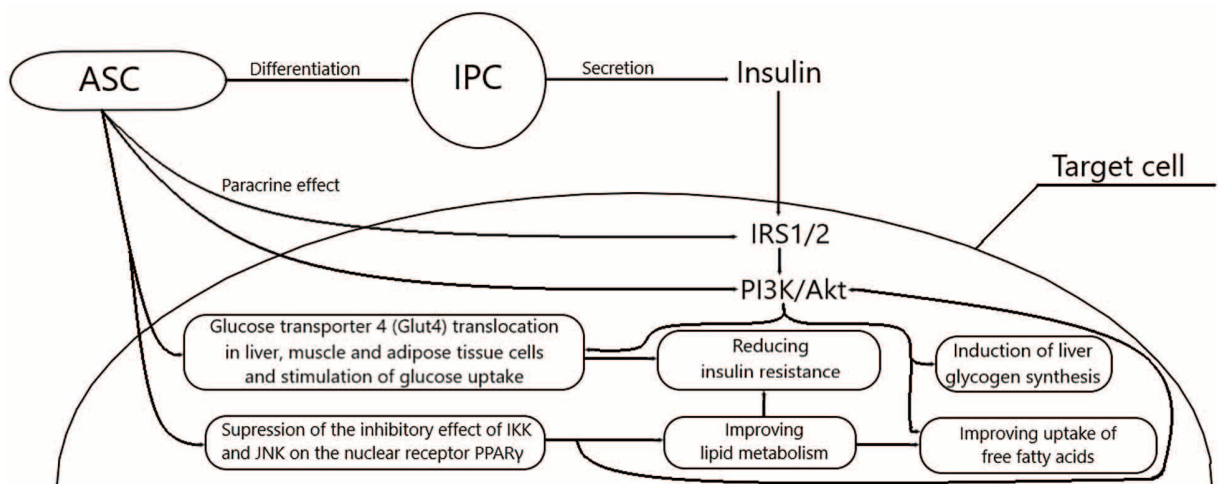


Figure 1. ASC effect on carbohydrate and lipid metabolism and insuline resistance

В эксперименте МСКж угнетали пролиферацию дендритных клеток и аутореактивных Т-лимфоцитов. Их взаимодействие с данными иммунocyтaми приводило к снижению уровня провоспалительных цитокинов, например, интерлейкина-1β (IL-1β), фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и повышению уровня противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10 (IL-10), простагландин E2 (PGE2), индоламин 2, 3-диоксигеназа (IDO). Данные свойства МСКж позволили использовать их как средство защиты трансплантатов и собственных β-клеток пациента от воспалительной реакции и аутоиммунного повреждения. Необходимо подчеркнуть, что МСКж положительно влияли на процессы ревазуляризации, что является критически важным фактором, учитывая высокий риск гибели культивированных островков вследствие ишемии [14, 15].

Подобные эффекты МСКж были продемонстрированы в эксперименте на мышах: при совместной трансплантации островков с МСКж наблюдалась значительно меньшая потеря их массы (1,1 ± 0,81 % и 2,7 ± 1,9 % для совместно культивированных мышинных и человеческих панкреатических островков соответственно против 22,1 ± 10,5 % при той же методике без МСКж).

Несмотря на то, что восстановление нормогликемии имело временный результат, совместная пересадка показала более высокие темпы ее восстановления при котрансплантации островков с МСКж (22,3 ± 4,7 дня по сравнению с контрольной группой — 38,5 ± 7,6 дня) [33]. Таким образом, было отмечено, что применение МСКж снижает объем необходимой массы трансплантируемых островков и улучшает их инсулинпродуцирующую функцию.

Успешные результаты экспериментов, полученные у животных, побудили исследовать эффективность и безопасность применения МСКж у людей. В проспективном испытании 2015-2021 гг., у 8 пациентов с недавно установленным СД1 после однократного внутривенного введения аллогенных МСКж в дозе 1 млн клеток/кг в комбинации с ежедневным применением витамина D2 через 3 месяца установлено достоверное снижение потребности в экзогенном инсулине почти в 3 раза (0.22 ± 0.17 против 0.61 ± 0.26 ЕД/кг в контрольной группе) [27]. Данный положительный эффект оставался стабильным в течение 12 месяцев. Увеличение базального С-пептида было отмечено через 6 мес., однако в последующем его показатели сравнялись с уровнем контрольной группы [34, 35].

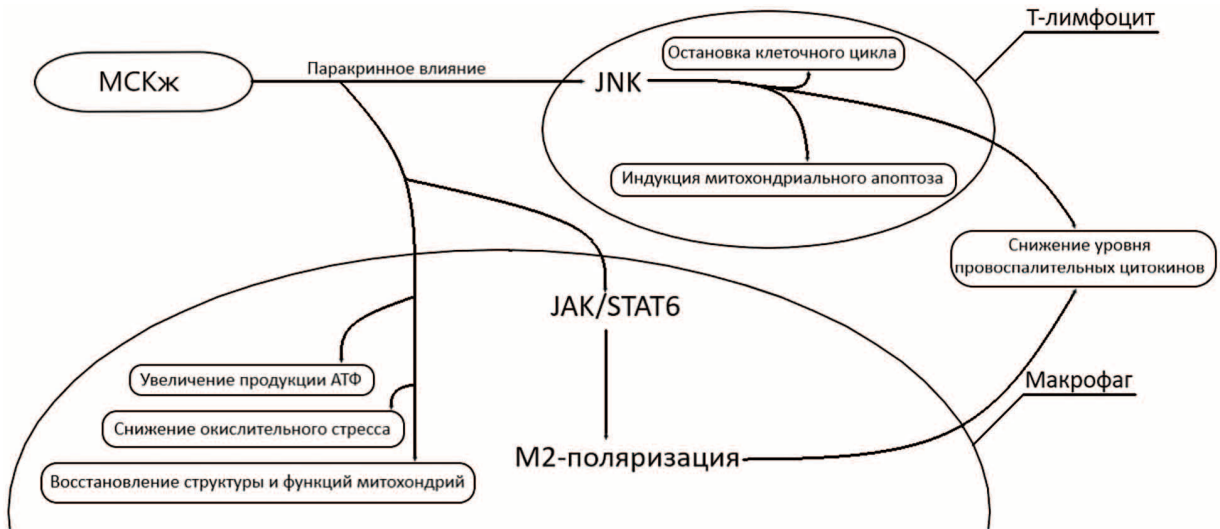


Рисунок 2. Иммуномодулирующее влияние МСКж

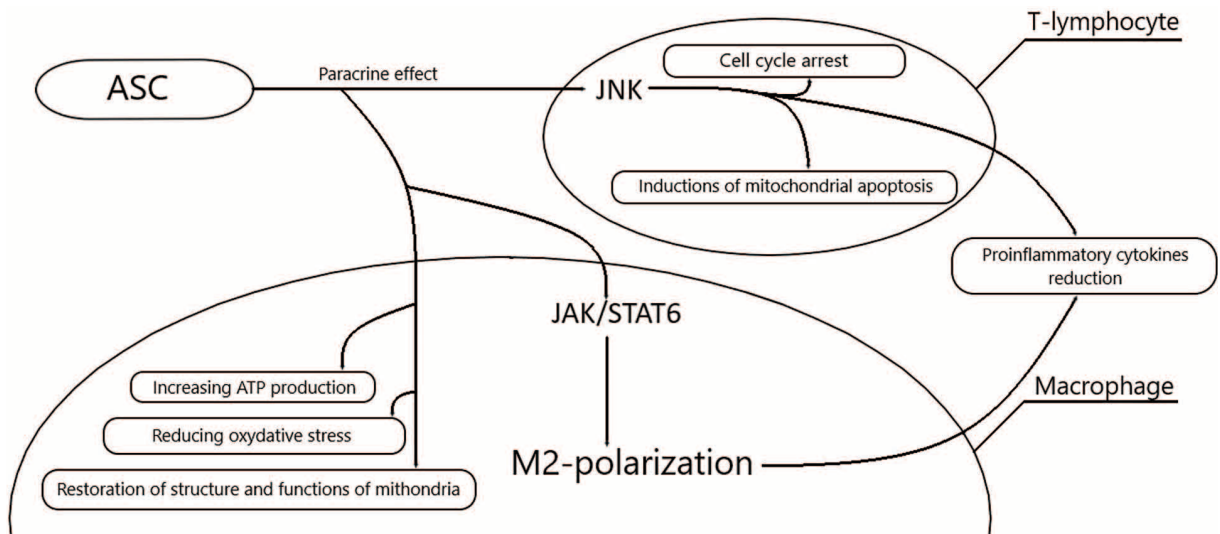


Figure 2. Immunomodulatory effect of ASC

Репаративный потенциал МСКж в лечении сахарного диабета 2 типа

В последнее время изучается возможность применения МСКж в терапии СД2, характеризующегося развитием инсулинорезистентности в инсулинчувствительных тканях и дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Предлагается несколько научных концепций, объясняющих механизмы формирования инсулинорезистентности: эктопическое накопление липидов в периферических тканях, провоспалительная среда, стресс эндоплазматического ретикулума, дисфункция митохондрий и окислительный стресс. Среди возможных механизмов положительного влияния МСКж при СД2 выделяют регенерацию β-клеток поджелудочной железы, увеличение утилизации глюкозы в печени и оптимизацию печёночного метаболизма, противовоспалительное воздействие и повышение чувствительности к инсулину [15]. Механизм снижения инсулинорезистентности при трансплантации МСКж

предположительно реализуется посредством нескольких ключевых событий: активизируется фосфорилирование субстрата IRS-1, обеспечивая эффективную передачу сигнала внутрь клетки; повышается экспрессия гена *Akt2*, регулирующего фосфо-инозитидный путь передачи сигнала инсулина; увеличивается транслокация транспортера глюкозы GLUT4 на мембраны мышц и жировой ткани, повышая её усвоение. Таким образом, введение МСКж усиливает каскад реакций инсулинового пути, восстанавливая нормальную реакцию тканей на действие инсулина [15, 19]. Высокая пластичность МСКж позволяет им дифференцироваться в сосудистые эндотелиальные клетки, улучшая кровоснабжение поджелудочной железы [19, 22, 25]. Противовоспалительный эффект выражается в достоверном снижении концентрации фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкинов 6 и 1β (IL-6, IL-1β) [15, 36]. Предполагается, что TNF-α и IL-6 непосредственно участвуют в формировании инсулинорезистентности. Одним из вероятных механизмов является способность TNF-α угнетать активность ядерного рецептора

PPAR γ («пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор гамма»), который контролирует обмен липидов и поддерживает высокую чувствительность тканей к инсулину [37] (рис.1). Кроме того, отмечается, что повышенная экспрессия TNF- α наблюдается у тучных людей и грызунов, это стимулирует липолиз, повышает уровень свободных жирных кислот и нарушением нормальной сигнализации инсулина, что усугубляет состояние инсулинорезистентности. [19, 37]. В экспериментальной модели крысы с индуцированным СД2 после введение МСКж было достигнуто статистически значимое снижение гипергликемии и HbA1c, которое сохранялось в течение 6 недель. При проведении гистологического анализа выявлено увеличение количества островковых β -клеток и содержания в них VWF при одновременном снижении активности каспазы-3, являющейся важнейшим проапоптозным фактором [38]. В другом исследовании на крысах с индуцированным СД2 показано, что МСКж, предварительно обработанные нейропептидом орексином А, оказывали больший терапевтический эффект, чем МСКж без орексина А. Этот феномен, предположительно, объясняется тем, что орексины А и В, являясь стимуляторами белого адипогенеза, оказывают положительное влияние на липидный гомеостаз и чувствительность к инсулину у грызунов [15, 37].

Использование МСКж для лечения диабетических осложнений

В настоящее время репаративный потенциал аутологических и аллогенных МСКж при СД и его осложнениях изучается в нескольких исследованиях, которые включают в себя лечение кожных ран и трофических язв, диабетической ретинопатии и нефропатии. Оценивается безопасность и переносимость трансплантации МСКж, определяются дозы, кратность введения и ранняя эффективность данной операции [39, 40, 43]. МСКж способны как дифференцироваться в эпителиальные клетки, так и паракринно стимулировать их пролиферацию, угнетать воспаление, способствовать васкуляризации и синтезу коллагена [14, 15, 19, 40, 41]. В ходе исследования, проведенном Woo S.H. et al., для лечения кожных ран к МСКж были добавлены содержащие аргинин-глицин-аспарагиновую кислоту эластиноподобные полипептиды — полимеры, полученные из эластина человека, имеющие структуру, имитирующую взаимодействия фибронектина и интегрин во внеклеточном матриксе [39]. Результаты эксперимента показали, что комбинированное использование МСКж с полипептидами положительно влияют на заживление ран и усиливают ангиогенез [39]. Quiñones E.D. Et al. сравнили эффективность 2D и 3D методов культивирования МСКж с точки зрения функциональности их экзосом. Было установлено, что МСК, культивируемые в 3D-сфероиде, имеют более высокий уровень секреции трофических факторов (IL-11, VEGF, bFGF) и терапевтический потенциал в целом, чем МСК в монослойной культуре. Вероятно, это обусловлено тем, что

МСК, локализованные в центральном ядре сфероида, менее подвержены гипоксическому и механическому стрессам. Кроме того, предполагается явление самоактивирования клеток с увеличением продукции PGE₂, что усиливает противовоспалительный иммуномодулирующий потенциал [40]. Bour F. Et al. предложили ещё один комбинированный подход к лечению диабетических ран при помощи трехмерного матричного скаффолда, полученного из дермы совместно с МСКж. Данный метод продемонстрировал повышение секреции коллагена, экспрессии генов *TGF- β* , *bFGF*, *VEGF* и других регенераторных генов, а также улучшение стереологических, биомеханических и тензиометрических характеристик в целом наряду с понижением экспрессии TNF- α , IL-1 β и численной плотности нейтрофилов и макрофагов в экспериментальных группах [41]. Ma T. Et al. создали модель двухслойного клеточного пластыря, содержащего эпидермальные стволовые клетки и ангиогенные МСКж, для лечения диабетических ран [42]. Предлагается использование МСКж при диабетической ретинопатии: данные клетки способны дифференцироваться в перициты и эндотелиальные клетки и задерживать разрушение гематоретинального барьера. Введение МСКж в стекловидное тело у мышей с диабетом предотвращало потерю капилляров на 50%. Кроме того, отмечалось снижение экспрессии воспалительных факторов, характерных для этого заболевания [20]. Диабетическая нефропатия является одной из основных причин смерти больных с СД1 и СД2. Морфологически она характеризуется увеличением размера клубочков, повреждением подоцитов и гломерулярной мембраны, повреждением канальцевого аппарата почек. Исследования *in vivo* показали, что применение экзосом, продуцируемых МСКж и содержащих микроРНК (*miR-150*, *miR-134*, *miR16-5p*, *miR-26a-5p*), значительно облегчают течение заболевания. В частности, отмечена способность *miR-26a-5p* ингибировать апоптоз подоцитов и противодействовать окислительному стрессу в почках [19, 43]. Совместное использование МСКж с антиоксидантами показало хороший терапевтический эффект при лечении дисфункций печени и почек у крыс с СД1 и значительное ($p \leq 0,05$) улучшение показателей мочевины, мочевой кислоты и креатинина по сравнению с контрольными группами [44].

Безопасность применения МСКж

Федеральный закон РФ № 180-ФЗ от 23.06.2016 г. «О биомедицинских клеточных продуктах» легализовал использование клеточных технологий в России в медицинской практике. Применение МСКж взрослого организма решает этические противоречия, связанные с недопустимостью прекращения развития человеческого зародыша при получении эмбриональных СК. В соответствии с Приказом МЗ РФ от 04.06.2015 г. жировая ткань входит в утвержденный перечень объектов трансплантации (Приказ МЗ РФ от 04.06.2015 г. № 306н/3 «Об утверждении перечня объектов трансплантации»). Таким образом, определение юридическо-

го статуса МСКж расширяет границы их использования для клинических исследований. Однако, несмотря на высокий репаративный потенциал МСКж и утвержденные правовые документы, разрешающие их применение, клеточная терапия все ещё далека от широкого внедрения в практическую медицину. Некоторые публикации сообщают о возможных негативных эффектах и сложностях технического характера, связанные с данным направлением. Для достижения терапевтической эффективности необходима высокая концентрация МСК от 1×10^6 до 1×10^8 клеток, которую получают при длительном культивировании. Манипулятивный стресс, которому подвергаются МСКж во время пассажей, приводит к накоплению хромосомных аномалий. Результаты исследований выявляют статистически значимое повреждение ДНК в МСКж, начиная с пятого пассажа клеток [45]. Следовательно, для обеспечения максимально возможной безопасности клинических исследований с применением МСКж необходим строгий мониторинг цитогенетических аномалий в культуре клеток. Экспериментальные данные свидетельствуют, что стволовые клетки имеют сходство с клоногенными опухолевыми клетками. Существует мнение, что МСК могут выступать исходными клеточными ресурсами опухолей, либо усиливать существующие предраковые тенденции вследствие генерации факторов роста. Указывается, что вероятность злокачественной трансформации человеческих МСК может достигать 45,8%. Следует отметить, что трансформированные МСК способны принимать участие в создании стромы и ассоциированной с опухолью сосудистой сети [46]. Однако, в отличие от трансформированных раковых клеток, МСК демонстрируют как про-, так и противоопухолевые свойства. Таким образом, биология пациента является ключевым фактором, во многом определяющим терапевтический эффект и реакцию организма. Структура и частота побочных эффектов при использовании аутологичных МСК была проанализирована в мультицентровом исследовании на 2 372 пациентах с дегенеративными заболеваниями суставов: всего было зарегистрировано 325 нежелательных явлений, что составило около 14%. При этом подавляющее большинство этих эффектов было связано с болевым синдромом вследствие прогрессии основного заболевания. Случаи новообразований составили 0,3%, что несколько ниже среднего показателя в общей популяции [47].

Использование мультипотентных клеток ставит перед исследователями задачу контроля пути их дифференцировки во избежание появления нежелательных клеточных линий. Хорошо известна способность МСКж помимо хондрогенного, остеогенного и адипогенного направления дифференцироваться в миофибробласты с последующим развитием фиброзной ткани. Описан случай прогрессии хронической почечной недостаточности через 5 месяцев после терапии МСКж вследствие массивного фиброза клубочков и интерстициальной ткани [48].

Различные условия культивирования способствуют возникновению гетерогенности МСК по морфологии, профилю рецепторов клеточной мембраны и се-

кретому. Так, обнаружено, что культивирование МСК в нормоксических условиях обуславливает стареющую морфологию, которая характеризуется увеличением объема клеток. Использование крупных МСК для клеточной терапии приводит к их задержке в нецелевых органах, имеющих диаметр капилляров меньший, чем размер МСК (легкие, головной мозг) и может осложниться сосудистыми обструкциями и инсультом [49]. Очевидно, что для повышения безопасности и эффективности применения МСК необходима разработка стандартизированного протокола их культивации и получение однородной клеточной популяции с оптимальными размерами.

Аллогенные МСК представляют определенный риск, связанный с возможностью содержания ДНК вирусов или заражения микоплазмой, что способно негативно повлиять на здоровье реципиента, а также снизить эффективность трансплантации [50]. Таким образом, тщательное соблюдение правил биологической безопасности при культивировании клеток является обязательным условием использования МСКж в клинической практике.

Заключение

Подводя итог, необходимо отметить, что применение МСКж открывает новые перспективы в регенеративной терапии СД 1 и 2 типов. Этот метод способствует улучшению параметров гликированного гемоглобина и С-пептида, снижая зависимость пациентов от экзогенного инсулина. Терапевтический эффект МСКж, подтвержденный результатами доклинических и клинических исследований, определяется не только дифференцировкой в инсулинпродуцирующие клетки, но и паракринной секрецией широкого спектра цитокинов, иммуномодулирующих и ангиогенных факторов. Регенеративный потенциал МСКж позволяет использовать их для борьбы с диабетическими осложнениями. Однако, прежде чем их применение станет широко используемой методикой, необходимо накопление большего объема научных данных, подтверждающих безопасность и эффективность данной терапии.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Шаповалова Е.Ю.: окончательное редактирование и утверждение рукописи

Василенко С.А.: идея статьи, организация и интеграция авторского коллектива, написание отдельных разделов рукописи

Аврамцев И.О.: сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, подготовка и оформление работы

Contribution of the authors:

All the authors made a significant contribution to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication
Shapovalova Ye.Yu.: final editing and approval of the manuscript
Vasilenko S.A.: the idea of the article, the organization and integration of the author's team, the writing of individual sections of the manuscript
Avramtsev I.O.: collection and processing of material, analysis and interpretation of data, preparation and design of work

Список литературы/ References:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 — 2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-123. doi: 10.14341/DM13035. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. doi: 10.14341/DM13035 [in Russian].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221. doi: 10.14341/DM12759. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. doi: 10.14341/DM12759 [in Russian].
3. Анорбоев Ж.А., Умиров Ш.Т., Салайдинов О.Р. и др. Сахарный диабет: эпидемия столетия. *Science and Education*. 2023;4(5):555-564. Anorboev Zh.A., Umirov Sh.T., Salaidinov O.R. et al. Diabetes mellitus: the epidemic of the century. *Science and Education*. 2023;4(5):555-564 [in Russian].
4. Жданова Е.А., Волынкина А.П., Колимбет Л.П. и др. Клинико-эпидемиологические характеристики сахарного диабета и его осложнений в Воронежской области. *Русский медицинский журнал*. 2023;7(9):560-565. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-1. Zhdanova E.A., Volynkina A.P., Kolimbet L.P. et al. Clinical and epidemiological characteristics of diabetes mellitus and its complications in the Voronezh region. *Russian Medical Journal*. 2023;7(9):560-565. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-1 [in Russian].
5. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 2019. [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182> (date of the application: 22.01.2026).
6. Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А. и др. Эволюция лечения сахарного диабета 1 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2023;12(3):46-53. doi: 10.33029/2304-9529-2023-12-3-46-53. Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A. et al. The evolution of type 1 diabetes treatment. *Endocrinology: news, opinions, training*. 2023;12(3):46-53. doi: 10.33029/2304-9529-2023-12-3-46-53 [in Russian].
7. Кужекина Ю.С., Воробьева А.С., Василенко С.А. и др. Достижения генной инженерии в лечении сахарного диабета. *Международный студенческий научный вестник*. 2017;(6):164. Kuzhekina Yu.S., Vorobyeva A.S., Vasilenko S.A. et al. Achievements of genetic engineering in the treatment of diabetes mellitus. *International Student Scientific Bulletin*. 2017;(6):164 [in Russian].
8. Пылаев Т.Е., Смышляева И.В., Попыхова Э.Б. Регенерация β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. *Обзор литературы. Сахарный диабет*. 2022;25(4):395-404. doi: 10.14341/DM12872. Pylaev T.E., Smyshlyayeva I.V., Popyhova E.B. Regeneration of β -cells of the islet apparatus of the pancreas. Literature review. *Diabetes mellitus*. 2022;25(4):395-404. doi: 10.14341/DM12872 [in Russian].
9. Huang Y, Wang Y, Liu C et al. C-peptide, glycaemic control, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus: A real-world study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(4):e3514. doi: 10.1002/dmrr.3514.
10. Shapiro A.M., Ricordi C., Hering B.J. et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1318-30. doi: 10.1056/NEJMoa061267.
11. Chetboun M., Drumez E., Ballou C. et al. Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) Investigators study group. Association between primary graft function and 5-year outcomes of islet allogeneic transplantation in type 1 diabetes: a retrospective, multicentre, observational cohort study in 1210 patients from the Collaborative Islet Transplant Registry. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(6):391-401. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00082-7.
12. Langlois A., Pinget M., Kessler L. et al. Islet Transplantation: Current Limitations and Challenges for Successful Outcomes. *Cells*. 2024;13(21):1783. doi: 10.3390/cells13211783.
13. Михлиев Ш.Ш., Сафарав А.У., Аминов А.Х. и др. Сахарный диабет. *Science and Education*. 2023;4(5):544-554. Mikhliev Sh.Sh., Safarav A.U., Aminov A.Kh. et al. Diabetes mellitus. *Science and Education*. 2023;4(5):544-554 [in Russian].
14. Zhou Y., Zhang X.L., Lu S.T. et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes encapsulated in pluronic F127 hydrogel promote wound healing and regeneration. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):407. doi: 10.1186/s13287-022-02980-3.
15. Miklosz A., Chabowski A. Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Therapy as a new Treatment Option for Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8):1889-1897. doi: 10.1210/clinem/dgad142.
16. Mazini L., Rochette L., Admou B. et al. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1306. doi: 10.3390/ijms21041306.
17. Каракурсаков Н.Э., Арамян Э.Э., Зинченко М.С. и др. Использование инсулин-продуцирующих клеток при терапии сахарного диабета 1 типа. *Таврический медико-биологический вестник*. 2022;28(2):178-186. Karakursakov N.E., Aramyan E.E., Zinchenko M.S. et al. The use of insulin-producing cells in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *The Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2022;28(2):178-186 [in Russian].
18. Badr O.I., Kamal M.M., El-Maraghy S.A. et al. The effect of diabetes mellitus on differentiation of mesenchymal stem cells into insulin-producing cells. *Biol Res*. 2024;57(1):20. doi: 10.1186/s40659-024-00502-4.
19. Yan D., Song Y., Zhang B. et al. Progress and application of adipose-derived stem cells in the treatment of diabetes and its complications. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):3. doi: 10.1186/s13287-023-03620-0.
20. Лыков А.П. Мезенхимные стволовые клетки: свойства и клиническое применение. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):40-53. Lykov A.P. Mesenchymal stem cells: properties and clinical application. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(2):40-53 [in Russian].
21. Jiao Y.R., Chen K.X., Tang X et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells in diabetes and diabetic complications. *Cell Death Dis*. 2024;15(4):271. doi: 10.1038/s41419-024-06659-w.
22. Ahmadih-Yazdi A., Karimi M., Afkhami E. et al. Unveiling therapeutic potential: Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and their exosomes in the management of diabetes mellitus, wound healing, and chronic ulcers. *BiochemPharmacol*. 2024;226:116399. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116399.
23. Wang X., Chen S., Lu R. et al. Adipose-derived stem cell-secreted exosomes enhance angiogenesis by promoting macrophage M2 polarization in type 2 diabetic mice with limb ischemia via the JAK/STAT6 pathway. *Heliyon*. 2022;8(11):e11495. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11495.
24. Lan T., Luo M., Wei X. Mesenchymal stem/stromal cells in cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):195. doi: 10.1186/s13045-021-01208-w.
25. Yang Y.M., Dong X.H., Ma W.C. et al. Proliferation, Differentiation and Immunoregulatory Capacities of Brown and White Adipose-Derived Stem Cells from Young and Aged Mice. *Int J Stem Cells*. 2020;13(2):246-256. doi: 10.15283/ijsc20019.

26. Xiong J., Hu H., Guo R. et al. Mesenchymal Stem Cell Exosomes as a New Strategy for the Treatment of Diabetes Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:646233. doi: 10.3389/fendo.2021.646233.
27. Araujo D.B., Dantas J.R., Silva K.R. et al. Allogenic Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells and Vitamin D Supplementation in Patients With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus: A 3-Month Follow-Up Pilot Study. *Front Immunol*. 2020;11:993. doi: 10.3389/fimmu.2020.00993.
28. Dai P., Qi G., Xu H. et al. Reprogramming adipose mesenchymal stem cells into islet β -cells for the treatment of canine diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):370. doi: 10.1186/s13287-022-03020-w.
29. Sylow L., Tokarz V.L., Richter E.A. et al. The many actions of insulin in skeletal muscle, the paramount tissue determining glycemia. *Cell Metab*. 2021;33(4):758-780. doi: 10.1016/j.cmet.2021.03.020.
30. Gao Z., Zhang X., Zuberi A. et al. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*. 2004;18(8):2024-34. doi: 10.1210/me.
31. Dong Z., Fu Y., Cai Z. et al. Recent advances in adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes for regulating macrophage polarization. *Front Immunol*. 2025;16:1525466. doi: 10.3389/fimmu.2025.1525466.
32. Wang L.X., Zhang S.X., Wu H.J. et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J Leukoc Biol*. 2019;106(2):345-358. doi: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR.
33. Gamble A., Pawlick R., Pepper A.R. et al. Improved islet recovery and efficacy through co-culture and co-transplantation of islets with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206449. doi: 10.1371/journal.pone.0206449.
34. Dantas J.R., Araujo D.B., Silva K.R. et al. Adipose tissue-derived stromal/stem cells + cholecalciferol: a pilot study in recent-onset type 1 diabetes patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(3):342-351. doi: 10.20945/2359-3997000000368.
35. Dantas J.R., Araujo D.B., Silva K.R. et al. Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells Transplantation with Cholecalciferol Supplementation in Recent-Onset Type 1 Diabetes Patients: Twelve Months Follow-Up. *Horm Metab Res*. 2023;55(8):536-545. doi: 10.1055/a-2094-1039.
36. Hu J., Fu Z., Chen Y. et al. Effects of autologous adipose-derived stem cell infusion on type 2 diabetic rats. *Endocr J*. 2015;62(4):339-52. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0584.
37. Boushra A.F., Mahmoud R.H., Ayoub S.E. et al. The Potential Therapeutic Effect of Orexin-Treated versus Orexin-Untreated Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy on Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Rats. *J Diabetes Res*. 2022;2022:9832212. doi: 10.1155/2022/9832212.
38. Nam J.S., Kang H.M., Kim J. et al. Transplantation of insulin-secreting cells differentiated from human adipose tissue-derived stem cells into type 2 diabetes mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443(2):775-781. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.059.
39. Woo S.H., Choi J.H., Mo Y.J. et al. Engineered elastin-like polypeptide improves the efficiency of adipose-derived stem cell-mediated cutaneous wound healing in type II diabetes mellitus. *Heliyon*. 2023;9(9):e20201. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20201.
40. Quiñones E.D., Wang M.H., Liu K.T. et al. Extracellular vesicles from human adipose-derived stem cell spheroids: Characterization and therapeutic implications in diabetic wound healing. *Mater Today Bio*. 2024;29:101333. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101333.
41. Bour F., Khalilollah S., Omraninava M. et al. Three-dimensional bioengineered dermal derived matrix scaffold in combination with adipose-derived stem cells accelerate diabetic wound healing. *Tissue Cell*. 2024;87:102302. doi: 10.1016/j.tice.2024.102302.
42. Ma T., Zhao Y., Shen G. et al. Novel bilayer cell patch combining epidermal stem cells and angiogenic adipose stem cells for diabetic wound healing. *J Control Release*. 2023;359:315-325. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.06.010.
43. Zheng J., Wang R., Wang Y. New concepts drive the development of delivery tools for sustainable treatment of diabetic complications. *Biomed Pharmacother*. 2024;171:116206. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116206.
44. Abd El-Lateef H.M., Qahl S.H., Fayad E. et al. The potency of N, N'-diphenyl-1,4-phenylenediamine and adipose-derived stem cell co-administration in alleviating hepatorenal dysfunction complications associated with type 1 diabetes mellitus in rats. *Biocell*. 2023;47(8):1885-1895. doi: 10.32604/biocell.2023.030680.
45. Malagutti-Ferreira M.J., Crispim B.A., Baruffatti A. et al. Genomic instability in long-term culture of human adipose-derived mesenchymal stromal cells. *Braz J Med Biol Res*. 2023;56:e12713. doi: 10.1590/1414-431X2023e12713.
46. Zhang Y., Wang C., Li J.J. Revisiting the role of mesenchymal stromal cells in cancer initiation, metastasis and immunosuppression. *Exp Hematol Oncol*. 2024;13(1):64. doi: 10.1186/s40164-024-00532-4.
47. Kim J.S., Lee J.H., Kwon O. et al. Rapid deterioration of preexisting renal insufficiency after autologous mesenchymal stem cell therapy. *Kidney Res Clin Pract*. 2017;36(2):200-204. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.2.200.
48. Centeno C.J., Al-Sayegh H., Freeman M.D. et al. A multi-center analysis of adverse events among two thousand, three hundred and seventy two adult patients undergoing adult autologous stem cell therapy for orthopaedic conditions. *Int Orthop*. 2016;40(8):1755-1765. doi: 10.1007/s00264-016-3162-y.
49. Olmedo-Moreno L, Aguilera Y, Balaña-Sánchez C. et al. Heterogeneity of In Vitro Expanded Mesenchymal Stromal Cells and Strategies to Improve Their Therapeutic Actions. *Pharmaceutics*. 2022;14(5):1112. doi: 10.3390/pharmaceutics14051112.
50. Baranovskii D.S., Klabukov I.D., Arguchinskaya N.V. et al. Adverse events, side effects and complications in mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Investig*. 2022;9:7. doi: 10.21037/sci-2022-025.

Информация об авторах

Шаповалова Елена Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Симферополь, e-mail: shapovalova_l@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-7696>.

Василенко Светлана Анатольевна — старший преподаватель кафедры гистологии и эмбриологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Симферополь, e-mail: sweta_181171@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7965-2639>.

Аврамцев Игорь Олегович — студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, e-mail: iropbcharkov1@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4119-3005>.

Information about the authors

Yelena Yu. Shapovalova — MD, Professor, Head of the Department of Histology and Embryology of the Order of the Red Banner of Labor, S.I. Georgievsky Medical Institute, Simferopol. e-mail: shapovalova_l@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-7696>.

Svetlana A. Vasilenko — Senior Teacher of the Department of Histology and Embryology of the Order of the Red Banner of Labor, S.I. Georgievsky Medical Institute, Simferopol, e-mail: sweta_181171@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7965-2639>.

Igor. O. Avramtsev — student of the Order of the Red Banner of Labor at the S.I. Georgievsky Medical Institute, e-mail: iropbcharkov1@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4119-3005>.

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author