

А.В. Москалев<sup>1</sup>, Б.Ю. Гумилевский<sup>1</sup>,  
А.В. Апчел<sup>2</sup>, В.Н. Цыган<sup>1</sup>

## Стволовые клетки: происхождение и маркировка

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Северо-Западный медицинский учебный центр последипломного образования, Санкт-Петербург

**Резюме.** Приведены основные физиологические функции стволовых клеток: способность к размножению и генерации потомства, которые проявляются на уровне популяции, а не отдельной клетки. Проявление этих функций зависит от количественного и качественного состава микроокружения. Стволовые клетки состоят из двух принципиально разных типов: плюрипотентные, которые существуют только в пробирке (*in vitro*), и тканевые, существующие в послеродовом организме (*in vivo*). Плюрипотентные клетки могут размножаться без ограничения *in vitro* и приводить к появлению широкого спектра типов клеток. Тканевые стволовые клетки в нормальных условиях не генерируют клетки, характерные для других типов тканей. К стволовым клеткам относят клетки, способные экспрессировать генные продукты, характерные для них. Однако нет универсального маркера, позволяющего дифференцировать стволовые клетки от не стволовых. Ключевым маркером плюрипотентности является гипофизспецифический фактор транскрипции положительный. Компонент, который может встречаться практически у всех видов стволовых клеток, – это теломеразный комплекс. Другим маркером стволовых клеток называют гликопротеин CD34. Функциональную активность стволовых клеток связывают с молекулярным маркером, именуемым как богатый лейцином повтор, содержащий G-белок, связанный с рецептором 5. Однако этот маркер не экспрессируют другие типы клеток. Физиологические возможности стволовых клеток зависят как от самих клеток, так и от окружающей их среды. Самым надежным способом идентификации стволовых клеток является определение их фенотипа *in vivo*. Это свидетельствует о том, что стволовые клетки не несут универсального молекулярного маркера. Скорее всего, они имеют существенные отличия от трансплантируемых клеток, причем эти отличия далеко не всегда можно выявить у отдельных клеток, а только на уровне популяции.

**Ключевые слова:** стволовая клетка, костный мозг, кроветворение, периферическая кровь, цитокины, факторы транскрипции, гены, фенотип, клеточная дифференцировка.

Статья написана в той связи, что существует неоднозначное понимание основных физиологических функций стволовых клеток (СК) даже среди врачей-исследователей и практиков. Так, в популярных средствах массовой информации и даже в некоторых медицинских кругах СК представлены как чудо-клетки, которые могут делать все. При введении их пациенту с выраженными нарушениями функционирования органов и систем они могут восстанавливать поврежденные ткани и сделать пациента молодым снова. Увы, на самом деле таких клеток, естественно, нет. Однако есть клетки, которые обладают функциями стволовых клеток, и будущее регенеративной медицины, несомненно, будет основано на хорошем научном понимании их физиологии. В настоящее время перечень основных физиологических характеристик СК сводится к следующим положениям:

- СК размножаются;
- СК генерируют потомство, предназначенное для дифференциации в функциональные типы клеток (эти два пункта свидетельствуют о ключевых способностях самообновления и генерации дифференцированного потомства. Эти способности проявляются на уровне популяции клеток, а не каждой отдельной СК. Кроме того, деление клеток имеет место некоторое время до дифференциации, но не бесконечно. Клетки, полученные из СК, размножаются в течение ограниченного

числа циклов и называются клетками-прародителями, или транзитными усиливающимися клетками;

- СК сохраняются в течение длительного времени (если популяция СК находится в культуре тканей, то она обладает способностью к ограниченной дифференциации или росту, в то время как, если она является частью живого организма, дифференциация, как правило, сохраняется на протяжении всей жизни организма);

- поведение СК регулируется непосредственной средой микроокружения или нишей, в которой находятся предшественники СК (рис. 1) [5, 8].

Все СК существуют в конкретной микросреде, от которой зависит их программа деления и дифференциации. На первый взгляд, это логично для СК, которые находятся в организме (*in vivo*), а не для клеток, находящихся в пробирке (*in vitro*). Хотя клетки в пробирке и обеспечены специализированными ингредиентами, которые имитируют компоненты, находящиеся в нише СК *in vivo*. Это свидетельствует о том, что жизнедеятельность СК зависит от особенностей окружающей микросреды, в том числе и от продолжительности жизни животного. Поэтому физиологические эффекты СК, которые им присущи, не могут проявляться самостоятельно, а только в соответствующем микроокружении. Таким образом, для полноценного понимания функционирования СК

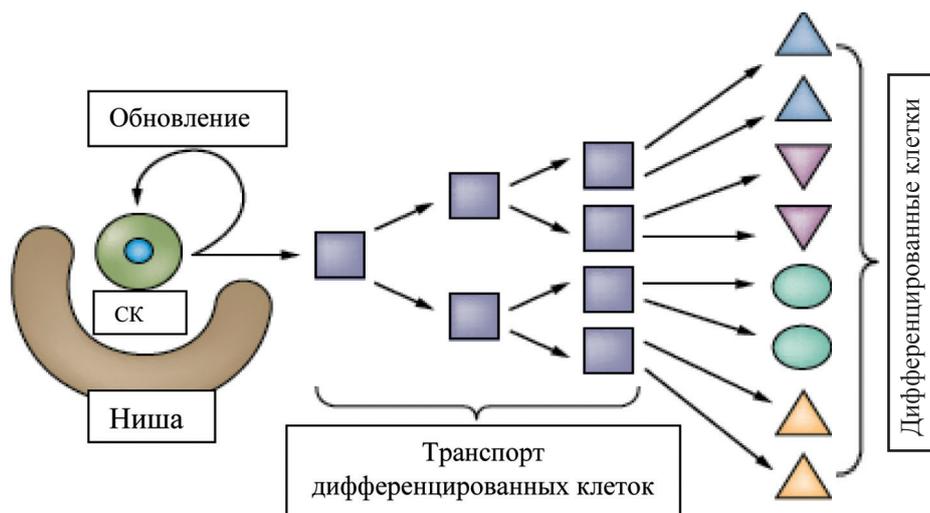


Рис. 1. Дифференцировка СК

необходимо знать не только их физиологию, но и количественный и качественный состав микроокружения.

Перечисленное выше имеет значение как в характеристике физиологических особенностей СК, так и клеток, не являющихся стволовыми. Так, клетки, находящиеся в зародыше и начинающие дифференцировку после определенного периода времени, как и клетки оплодотворенной яйцеклетки, не будут стволовыми. Не будут СК и тканевые резидентные макрофаги, продолжающие дифференцировку в постнатальном периоде. В научной литературе наиболее распространенными терминами СК являются стволовая клетка/клетка-предшественник. Однако эти два термина являются по сути противоположными, так как отражают совершенно разные биологические характеристики клеток. Клетки-предшественники являются именно теми клетками, которые дифференцируются в функциональные типы клеток после конечного периода размножения [4, 10].

Настоящие СК состоят из двух принципиально разных типов: плюрипотентные СК, которые существуют только в пробирке (*in vitro*), и тканевые СК, которые существуют *in vivo* в послеродовом организме. Плюрипотентные СК состоят из эмбриональных СК (ЭСК) и индуцированных плюрипотентных СК (ИПСК). Основные особенности этих клеток заключаются в следующем: во-первых, они могут размножаться без ограничения *in vitro*, во-вторых, при соответствующем микроокружении они могут приводить к появлению широкого спектра других типов клеток. Так, в нормальном организме возможно появление любых типов клеток, за исключением трофоэктодермы плаценты. В отличие от этого СК конкретных тканей могут генерировать потомство для миграции именно в эти ткани. Хорошо изученные тканевые СК включают в себя СК гемопоэтической (кровообразующей) системы, эпидермиса, эпителия кишечника и сперматогонию яичка [11, 18].

В нормальных условиях тканевые СК не генерируют клетки, характерные для других типов тканей. Есть также некоторые СК, которые не подвергаются непрерывному делению, но находятся в резерве для возможной регенерации тканей при их повреждении. Хорошим примером являются мышечные спутниковые клетки, которые, как правило, неподвижны, но могут быть мобилизованы для формирования новых миофибрилл после повреждения. Этот тип поведения СК иногда называют факультативным. Таким образом, представленная характеристика СК говорит об их многообразии, поэтому существует острая необходимость в нахождении клеточных маркеров или критериев для идентификации СК. Достаточно часто к СК относят те клетки, которые способны экспрессировать генные продукты, характерные для СК. Однако, к сожалению, не существует универсального маркера, позволяющего дифференцировать СК от не СК. Как у СК, так и в других популяциях клеток имеются общие компоненты, которые необходимы им для метаболизма. Плюрипотентные ЭСК и ИПСК экспрессируют важнейшую сеть транскрипционных маркеров, необходимых им для поддержания плюрипотентного состояния и для контроля экспрессии конкретных генов [7, 20].

Ключевым маркером плюрипотентности является фактор транскрипции ОКТ4 (от англ. Octamer-4) (синонимы Oct-4; POU5F1; OCT3; OTF3; OTF4; Octamer-4; POU Domain Class 5 Transcription Factor 1; POU Class 5 Homeobox 1; Octamer-binding protein 3), содержащий гомеобокс, из семейства гипофиз-специфического фактора транскрипции положительного 1 (Pituitary-specific positive transcription factor 1 – POU5F1). Экспрессия ОКТ4 очень тонко регулируется, так как повышение или понижение может приводить к дифференцировке клеток. Данный белок участвует в самообновлении недифференцированных эмбриональных СК и широко используется как маркер для

недифференцированных клеток. Однако экспрессия ОКТ4 не выявлена ни на одном типе тканевых СК, за исключением низкого уровня экспрессии при сперматогонии. Компонент, который может встречаться практически у всех видов СК, – это теломеразный комплекс. Он находится на концах каждой хромосомы и у позвоночных животных состоит из многих повторов простой последовательности шести нуклеотидов TTAGGG (тиамин-тиамин-аденин-гуанин-гуанин-гуанин), а также участков, богатых на гуанин. Из-за особенностей репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) двойная спираль не может быть скопирована полностью, поэтому часть теломеры теряется при каждом клеточном цикле. После необходимого количества циклов развивается эрозия концов хромосомы, приводящая к двойному повреждению ДНК и гибели клетки. Этот процесс является важной причиной ограниченного времени выживания большинства первичных линий культур клеток, старение которых в пробирке быстро удваивается. С учётом данных особенностей в природе *in vivo* должен быть механизм для «ремонта» теломер. Такой «ремонт» обеспечивает комплекс теломеразы, основными важными компонентами которого являются обратная транскриптаза (РНК-зависимая ДНК-полимераза), известная под названием обратная транскриптаза теломеразы (telomerase reverse transcriptase – TERT), и рибонуклеиновая кислота (РНК) под названием TERC (компонент теломеразы РНК), которая содержит шаблон шести нуклеотидов СССТАА (цитозин-цитозин-цитозин-тиамин-аденин-аденин) последовательностей теломер. Высокие уровни теломеразы находятся в зародышевых клетках, тем самым обеспечивая сохранность полной длины хромосом для следующей генерации. Также высокие уровни теломеразы имеются в тканевых линиях культур клеток у большинства видов рака. А вот большинство типов соматических клеток имеют мало или вообще не содержат теломеразы. Большинство конкретных СК содержат отдельные теломеразы, которых, как правило, достаточно для поддержания регенерации, но недостаточно для ликвидации эрозии теломер. С эрозиями теломер связано ограничение количества трансплантаций гемопоэтических клеток от одной мыши другой. Поэтому наличие теломеразы можно считать маркером СК, несмотря на то, что теломераза встречается в постоянных линиях культуры тканей, ранних эмбрионах и при большинстве видов рака [6, 12, 15].

Другим маркером СК называют гликопротеин CD34, который экспрессируют гемопоэтические СК человека. Однако этот маркер экспрессируют и другие типы клеток, такие как капиллярные. При этом большинство эпителиальных СК не экспрессируют эмбриональные. Поэтому неясно, является ли CD34 общим маркером СК [17, 19].

Функциональную активность СК связывают с молекулярным маркером, именуемым как богатый лейцином повтор, содержащий G-белок, связанный с рецептором 5 (Leucine-rich repeat-containing G-protein

coupled receptor 5 – LGR5). Это вспомогательный рецептор сигнальных молекул семейства Wnt (сокращение от слияния названий двух генов – Wg + Int. Прототип гена был открыт у дрозофилы, где мутация в гене Wg (wingless) подавляла развитие крыльев. Гомологичный ген у позвоночных – *Int* – связан с развитием раковых опухолей. Его экспрессируют СК кишечника, волосных фолликулов, молочной железы и желудка. Репродукция этих СК, их функциональная активность зависят от Wnt-сигналикации, т. е. присутствие LGR5 свидетельствует о готовности этих типов СК выполнять свои физиологические функции. Однако этот маркер не экспрессируют другие типы клеток, так что он тоже не является универсальным маркером СК. Еще одним интересным маркером является неидентифицированная молекула, выявляемая с помощью красителя Hoechst 33342 (бисбензimid), который при облучении ультрафиолетовыми лучами возбуждает синюю флуоресценцию, но такие молекулы экспрессируют и некоторые другие типы клеток [14, 16].

Таким образом, нет ни одного генного продукта, который содержится во всех типах СК, а не в каком-либо одном их типе. Вероятнее всего, многие так называемые маркеры СК не являются необходимыми для выполнения ими своих физиологических функций.

Одним из физиологических эффектов СК, которые можно отнести к маркерам идентификации СК, является способность клеток включать нуклеозидный бромдеоксиуридин (БДрд), который метаболизируется клетками, как и тимидин, в синтез ДНК. Такие клетки становятся мечеными БДрд, количество которого в ядрах при каждом делении клеток сокращается вдвое и не обнаруживается примерно после шести делений. Если клетка делится медленнее, то запасы БДрд сохраняются дольше. Такое свойство – длительное сохранение маркера БДрд – считается характерной чертой СК. С помощью антител к поверхностному маркеру CD150 установлена способность к сохранению мышечными спутниковыми клетками регенерации мышц после повреждения в состоянии покоя. Такое явление – поддержание регенеративной способности – считается характерным для некоторых типов СК в течение всей их жизни [8, 15, 20].

Состояние относительного покоя СК также служит для их защиты от окислительного повреждения, связанного с метаболизмом клеток. Сниженная скорость деления способствует более длительному сохранению маркеров СК на поверхности клеток. Но далеко не всегда сохранение маркеров СК на поверхности клеток связано с их длительным состоянием покоя. В частности, клетки, которые отнесены к полностью неделяющемуся (постмитотическому) типу клеток, способны к постоянному удержанию маркеров СК на своей поверхности. Это свойство используется для установления времени дифференциации нейронов в зародышевом развитии. Сохранение маркеров на поверхности клеток также не считается универсальным свойством СК. Так, это свойство не характерно для кишечных или эпидермальных плюрипотентных

СК, для которых типично быстрое деление в культуре [8, 14].

Концепция ниши СК возникла в 1970-х годах для объяснения того факта, что колонии, образующиеся из клеток костного мозга, имели меньший дифференцировочный потенциал, чем гемопоэтические СК *in vivo*. Идея заключалась в том, что СК для сохранения своего потенциала требуют постоянного получения сигналов от окружающей среды. Впервые это было экспериментально доказано с помощью плодовой мушки дрозофилы. В яичниках дрозофилы имеются женские зародышевые клетки, цистобласты, которые находятся в тесном контакте с соматическими клетками, секретирующими трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  (TGF $\beta$ ), который поддерживает митоз цистобласт. Однако некоторые из митотических цистобласт могут быть отдалены от верхушки клеток, что снижает процесс созревания яйцеклеток. Цистобласты продолжают делиться до тех пор, пока они находятся в контакте с нишей, но дифференцировка может продолжаться, когда контакт нарушен [8, 20].

Если цистобласт удалить экспериментально, то его местоположение может занять клетка потомства. Вероятно, что все типы СК в организме млекопитающих находятся в определенных нишах, которые контролируют их физиологические эффекты. К примеру, кишечные СК находятся рядом с клетками Панета, секретирующими молекулы Wnt и сперматогенные СК, находящиеся рядом с клетками Сертоли, секретирующими ростовой нейротрофический фактор. В обоих случаях сигнальные молекулы необходимы для поддержания митоза СК, их удаление из ниши приводит к прекращению деления клеток, если им не предоставляются необходимые факторы для митоза экспериментально. Точное местоположение ниши СК неизвестно. Так, например, гемопоэтические клетки СК находятся рядом с кровеносными сосудами.

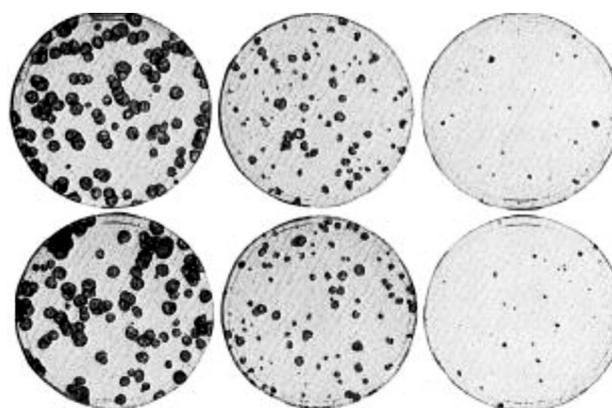
Для поддержания динамического равновесия иммунного гомеостаза необходимо, чтобы число СК оставалось постоянным. Однако достаточно часто бывают ситуации, когда число СК нуждается в увеличении, что необходимо для восстановления иммунного гомеостаза во время нормального роста организма, после травмы и в других случаях [8, 14, 20].

Считается, что СК должны дифференцироваться в любые типы клеток, но не установлено, в какой тип клеток конкретно. Это в первую очередь зависит от типа соответствующей ткани. Так, в кишечнике СК могут дифференцироваться в абсорбирующие, бокаловидные, пучковые клетки и клетки Панета, а также в несколько типов энтероэндокринных клеток. В костном мозге СК могут дифференцироваться во все типы клеток крови и иммунной системы. С другой стороны, процессы сперматогенеза сопровождаются образованием только спермы. Эпидермальные СК могут дифференцироваться в кератиноциты, а также нейроэндокринные клетки или клетки Меркеля, ответственные за тактильную чувствительность [7, 11].

Таким образом, эпителиальные СК отличаются от клеток центральной и периферической нервной систем, могут дифференцироваться в нейроэндокринные. Это, однако, не свидетельствует о широком потенциале абсолютно всех СК. После 2000 г. появилось большое количество сообщений о том, что гемопоэтические СК после трансплантации могут дифференцироваться в клетки любых типов тканей. Это явление получило название трансдифференцировки. Дальнейшие исследования показали, что тканевые СК не имеют такой широкой пластичности, какую им приписывали, и что «терапия стволовыми клетками» не имеет широкого научного обоснования и реальной клинической эффективности [1, 20].

Считается, что СК являются те клетки, которые быстро растут и образуют большое количество клонов *in vitro*. Это понятие пришло из ранних исследований эпидермальных СК, где доля таких клеток (голоклонов) коррелирует с долей СК в базальном слое (рис. 2). Клоны были классифицированы как голоклоны (большие), мероклоны (средние) и параклоны (малые). Голоклоны считались дифференцированными из СК.

Тем не менее физиологические возможности СК зависят как от самих клеток, так и от окружающей их среды. Достаточно хорошо известно, что физиологические эффекты СК могут быть значительно изменены окружающей средой *in vitro*. Например, клетки нейросферы могут быть получены из участков центральной нервной системы, в которых *in vivo* СК отсутствуют. Противоположный пример: клетки эпибласта эмбриона млекопитающих могут быстро дифференцироваться в другие типы клеток *in vivo*, а *in vitro* могут давать начало плюрипотентным эмбриональным СК, которые могут делиться неопределенный срок в соответствующей среде. Явление трансплантации прочно вошло в представление о СК, способных спасать облученных животных с помощью трансплантации костного мозга. Это было оригинальным открытием, которое в итоге привело к выявлению гемопоэтических СК. Считается, что гемопоэтические СК обладают способностью мигрировать в периферическую кровь и заселять любые участки иммунной системы облученного организма.



Голоклоны Мероклоны Параклоны  
Рис. 2. Клоны эпидермальных клеток, растущие в культуре

Способность гемопоэтических СК к регенерации в облученном организме, безусловно, важное их свойство, которое не установлено в нормальном гомеостазе. Высказываются предположения, что клетки, способные мигрировать в любую ткань после трансплантации, не являются истинными СК. Вероятно, существуют и физиологические пределы возможностей СК при трансплантации [2, 8].

Установлено, что самым надежным способом идентификации СК является определение их фенотипа *in vivo*. Широкая доступность технологии CRISPR-Cas9 (использование фермента рекомбиназы ДНК для получения устойчивой генетической метки клетки *in vivo*) позволит определять конкретный ген. Этот маркер впоследствии передается делящимся клеткам, их потомству и не зависит от любых особенностей дифференциации. Поэтому этот маркер будет определяться в конкретном секторе ткани, где происходит деление и дифференциация СК. Данный сектор будет увеличиваться до тех пор, пока количество зрелых клеток не достигнет устойчивого состояния благодаря удалению погибших клеток (рис. 3).

Эти клетки находятся в криптах кишечника. Рядом с окончанием ворсинок клетки умирают, а затем попадают в просвет кишечника. Модель поведения СК может быть представлена как стохастическая, которая отражает возможности СК при делении образовывать две СК и две транзитные клетки, взаимно повышающие функциональную активность друг друга (рис. 4). Если в результате деления получается 50% новых СК и 50% транзитных усиливающих клеток, то в количественном отношении получается тот же результат, что при обязательном асимметричном делении, при котором в результате каждого деления получается одна дочерняя стволовая клетка и одна дочерняя транзитная. При обязательном асимметричном делении клоны СК будут состоять из одной СК и всех потомков [8, 14, 20].

При достижении динамического равновесия меченые клоны должны оставаться того же размера и сохраняться всю оставшуюся жизнь. Вместе с тем

в приведенной стохастической модели деления СК они могут быть потеряны при образовании двух усиливающих транзитных клеток, а также могут быть увеличены в размерах, если СК делится на две СК. Эта ситуация смоделирована математически, и она показывает, что число меченых клонов должно со временем неуклонно уменьшаться, а размер клонов должен становиться разнообразным при увеличении его среднего размера. Данная картина подтверждена экспериментально при изучении клеток эпидермиса, кишечного эпителия и при сперматогонии. В жизнедеятельности СК рассматривается такое положение, как «масштабирование поведения», под которым понимается, что распределение частоты меченых размеров клонов, разделенных на средний размер клона, с течением времени остается неизменным. При таких обстоятельствах это становится «нормой» поведения для систем СК млекопитающих, ключевые свойства которых – самообновление и дифференцировка – по-прежнему сохраняются, но они существуют на уровне популяции клеток, а не как свойство одной СК [8, 14, 20].

Таким образом, СК не несут универсального молекулярного маркера. Скорее всего, СК имеют существенные отличия от трансплантируемых клеток, причем эти отличия далеко не всегда можно выявить у отдельных клеток, а только на уровне популяции. Приведенные характеристики СК, которые отвечают требованиям сегодняшнего дня, не являются догмой и могут быть изменены с появлением новых данных.

#### Литература

1. Владимирская, Е.Б. Биологические основы и перспективы терапии стволовыми клетками / Е.Б. Владимирская, О.А. Майорова, С.А. Румянцев. – М.: Медицина и здоровье, 2007. – 392 с.
2. Москалев, А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии / А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков, А.С. Рудой. – М.: Гэотар-Медиа, 2015. – 351 с.
3. Москалев, А.В. Аутоиммунные заболевания. Диагностика и лечение / А.В. Москалев [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2017. – 218 с.

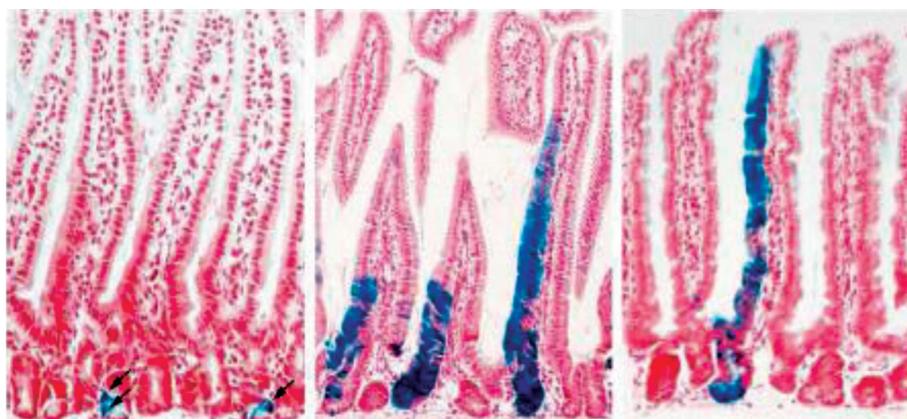


Рис. 3. Потомки СК в тонком кишечнике мышей, обнаруженные с помощью технологии CRISPR-Cas9; СК экспрессируют белок LGR5, использованный для маркировки: а – мыши, помеченные за 1 день до гистологического исследования; б – за 5 дней до гистологического исследования; в – за 60 дней до гистологического исследования (N. Barker et al., 2007)

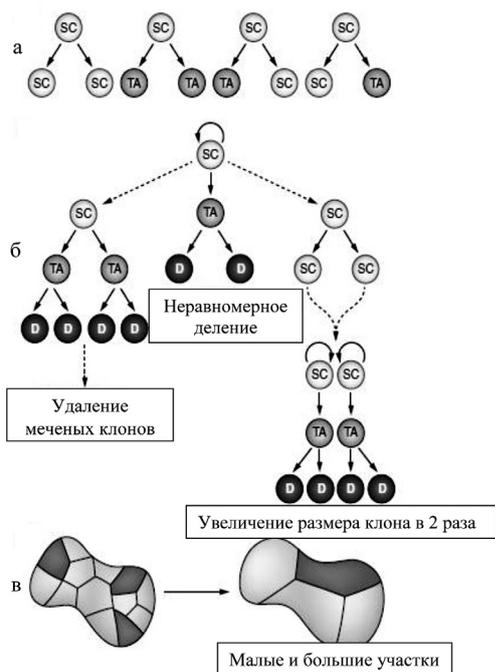


Рис. 4. Стохастическая модель стволовых клеток: а – 4 типа деления стволовых клеток; б – удаление меченых клонов и увеличение размера клеток меченого клона; в – тенденции меченых клонов уменьшить размеры и их увеличение со временем. SC – стволовые клетки, TA – клетка, усиливающая транзит, D – дифференцированная клетка

4. Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 957 с.
5. Abbas, A.K. Cellular and Molecular Immunology. – 9-th edition / A.K. Abbas, A.H. Lichtman, S. Pillai. – Philadelphia. – Pennsylvania: W. B. Saunders Company, 2018. – 565 p.
6. Cai, L. Suppression of hepatocyte growth factor production impairs the ability of adipose-derived stem cells to promote ischemic tissue revascularization / L. Cai [et al.] // Stem Cells. – 2007. – Vol. 25. – P. 3234–3243.
7. Jeon, E.S. Sphingosylphosphorylcholine induces proliferation of human adipose tissue derived mesenchymal stem cells via

activation of JNK / E.S. Jeon [et al.] // J. Lipid Res. – 2006. – Vol. 47. – P. 653–664.

8. Jonathan, M.W. The science of stem cells – the edition first published / M.W. Jonathan. – 111 River street, Hoboken, USA, 2018. – 248 p.
9. Kern, S.E. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue / S.E. Kern [et al.] // Stem Cells. – 2006. – Vol. 24. – P. 1294–1301.
10. Lee, J. Human adipose-derived stem cells display myogenic potential and perturbed function in hypoxic conditions / J. Lee [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006. – Vol. 341. – P. 882–888.
11. Li, B. Adipose tissue stromal cells transplantation in rats of acute myocardial infarction / B. Li [et al.] // Coron Artery Dis. – 2007. – Vol. 18. – P. 221–227.
12. Miyahara, Y. Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction / Y. Miyahara [et al.] // Nat Med. – 2006. – Vol. 12, № 4. – P. 459–465.
13. Olson, K. Contemporary clinical immunology and serology / K. Olson, E. De Nardin. – New Jersey: Upper Saddle River, 2013. – 439 p.
14. Rose, N.R. The autoimmune diseases. – fifth edition / N.R. Rose, I.R. Mackay. – Philadelphia, 2018. – 1265 p.
15. Schaffler, A. Concise review: Adipose Tissue derived stromal cells – basic and clinical implications for novel cell-based therapies / A. Schaffler, C. Buchler // Stem Cells. – 2007. – Vol. 25. – P. 818–827.
16. Smith, P. Autologous human fat grafting: effect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival / P. Smith [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2006. – Vol. 117. – P. 1836–1844.
17. Traktuev, D.O. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks / D.O. Traktuev [et al.] // Circ. Res. – 2008. – Vol. 102. – P. 77–85.
18. Valina, C. Intracoronary administration of autologous adipose tissue-derived stem cells improves left ventricular function, perfusion, and remodeling after acute myocardial infarction / C. Valina [et al.] // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 21. – P. 2667–2677.
19. Wu, Y. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis / Y. Wu [et al.] // Stem Cells. – 2007. – Vol. 25. – P. 2648–2659.
20. Zabriskie, J.B. Essential clinical immunology / J.B. Zabriskie – N. Y., 2009. – 362 p.

A.V. Moskalev, B.Yu. Gumilevskiy, A.V. Apchel, V.N. Cygan

### Stem cells: an origin and marks

**Abstract.** The basic physiological functions of stem cells are given: the ability to reproduce and generate offspring, which are manifested at the level of the population, and not of a single cell. The manifestation of these functions depends on the quantitative and qualitative composition of the microenvironment. Stem cells consist of two fundamentally different types: pluripotent, which exist only in vitro (in vitro) and tissue, existing in the postpartum body (in vivo). Stem cells can be replaced without limitation in vitro and lead to the appearance of a wide range of cell types. Tissue stem cells under normal conditions do not generate cells characteristic of other types of tissue. Stem cells include cells capable of expressing the gene products characteristic of them. However, there is no universal marker to differentiate stem cells from non-stem cells. A key marker of pluripotency is the transcription factor – a pituitary-specific transcription factor is positive. A component that can be found in almost all types of stem cells is the telomerase complex. Another stem cell marker is called CD34 glycoprotein. The functional activity of stem cells is associated with a molecular marker referred to as leucine-rich repeat containing G-protein bound to receptor 5. However, other types of cells do not express this marker. The physiological capabilities of stem cells depend both on the cells themselves and on their environment. The most reliable way to identify stem cells is to determine their phenotype in vivo. This suggests that stem cells do not carry a universal molecular marker. Most likely, they have significant differences from transplanted cells, and these differences cannot always be detected in individual cells, but only at the population level.

**Key words:** stem cells, marrow, hematosis, peripheral blood, cytokines, transcriptional factors, genes, phenotype, cellular differentiation.

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: vmeda-nio@mil.ru