DOI: 10.15825/1995-1191-2015-4-118-123

ОРБИТАЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ КЛЕТЧАТКА – НОВЫЙ РЕСУРС ДЛЯ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

*С.А. Борзенок^{1, 2}, М.Б. Гущина¹, Д.С. Афанасьева¹, Г.А. Шилкин²*¹ ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Жировая ткань широко используется в трансплантологии как для восполнения дефицита объема, так и в качестве источника клеток для коррекции функциональных нарушений. Несмотря на более чем вековой опыт аутотрансплантации жировой клетчатки, до сих пор нет гарантии оптимального результата в отдаленном посттрансплантационном периоде. Это заставляет искать новые методики выполнения отдельных этапов пересадки, дополнительные факторы, предотвращающие лизис трансплантата, сопровождающийся фиброзом тканей, а также наиболее оптимальные источники жировой ткани. Анализ современных литературных данных позволяет рассматривать орбитальную жировую клетчатку как уникальную разновидность жировой ткани, скрывающую огромный потенциал для трансплантологии.

Ключевые слова: липофилинг, стволовые клетки, адипоциты, трансплантат.

ORBITAL ADIPOSE TISSUE IS A NEW RESOURCE FOR TRANSPLANTOLOGY

*S.A. Borzenok^{1, 2}, M.B. Gushchina¹, D.S. Afanasyeva¹, G.A. Shilkin²*¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Adipose tissue is widely used in transplantology to fill up volume deficiency as well as the source of cells to treat dysfunctions. Despite the long experience of adipose tissue autotransplantation there is still no guarantee of optimal result in late postoperative period. All these are the reasons to search for new techniques, supplementary factors preventing lysis and fibrosis of graft, and for the most appropriate adipose depots. Study of the current literature allows us to consider orbital adipose tissue as a unique fat depot, having the great potential for transplantology.

Key words: lipofilling, stem cells, adipocytes, graft.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Жировая ткань представляет огромный интерес для современной медицинской науки. Это связано не только с данными о ее активном участии в метаболических, эндокринных и иммунных процессах в организме человека, но и возможностью использовать при пластических и реконструктивных операциях. Благодаря доступности и простоте получения популяции мультипотентных клеток по сравнению с костным мозгом она стала предпочтительным источником стволовых клеток у взрослых [1]. Аутотрансплантация жировой ткани, липофилинг,

на сегодняшний день широко применяется в эстетической и реконструктивно-пластической хирургии, ввиду того что аутологичный жир является биосовместимым, неиммунногенным филлером, не способствующим инфицированию, и по плотности соответствует тканям реципиентной области. С тех пор как в 1893 г. G. Neuber [2] впервые произвел пересадку аутологичной жировой ткани с руки для коррекции втянутых рубцов периорбитальной области, активно совершенствовались технология и необходимый инструментарий. Однако обеспечить оптимальный результат в долгосрочном периоде

Для корреспонденции: Афанасьева Дарья Сергеевна. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а. Тел. (985) 273-17-85. E-mail: ada-tomsk@yandex.ru.

For correspondence: Afanasyeva Daria Sergeevna. Address: 59a, Beskudnikovskiy blvd., Moscow, 127486, Russian Federation. Tel. (985) 273-17-85. E-mail: ada-tomsk@yandex.ru.

удается не всегда. До сих пор ведется активное изучение патофизиологических и морфологических изменений в клетках трансплантата и реципиентной области [3]. С целью предотвращения лизиса жирового ауто трансплантата и его замещения фиброзной тканью предлагаются различные методики, воздействующие на перекисное окисление липидов, работу антиоксидантных систем, в том числе используется и обогащение стволовыми клетками [3].

Наиболее часто для трансплантации используют фракцию подкожно-жировой ткани, получаемую при липоаспирации. Однако многочисленными исследователями показаны морфологические и функциональные различия жировой ткани, в зависимости от ее типа (белая, бурая), локализации (различные участки подкожной жировой клетчатки, сальник, висцеральный жир вокруг органов), функционального предназначения, метаболического состояния и возраста организма [4–7]. В связи с этим для достижения наилучшего результата трансплантации рекомендуется обоснованно подходить к выбору донорской области и учитывать свойства жирового трансплантата.

По сравнению с относительно хорошо изученной висцеральной и подкожной жировой тканью жировая клетчатка орбиты, окружающая глазное яблоко и вспомогательный аппарат органа зрения, по-прежнему представляется белым пятном. Ключевой особенностью этой разновидности жировой ткани является ее формирование из эмбрионального нервного гребня, в отличие от других жировых депо, развивающихся из мезодермы. Этот факт в совокупности с отсутствием четкого представления о функциях орбитальной жировой клетчатки обуславливает все возрастающий научный интерес к исследованию ее свойств и функций. Зарубежные ученые постоянно публикуют новые материалы о жировой ткани глазницы, в то время как в российских изданиях она рассматривается преимущественно с точки зрения эндокринной офтальмопатии. Исключение составляет изучение роли ретробульбарной клетчатки в эмбриогенезе, начатое Г.А. Шилкиным и его коллегами в конце прошлого века [8–10] и требующее продолжения на современном уровне.

ЦЕЛЬ

Данная обзорная статья имеет целью обобщение накопленных данных об орбитальной жировой клетчатке и возможностях ее использования в трансплантологии.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ОРБИТАЛЬНОГО ЖИРА

В фундаментальных руководствах по топографической анатомии органа зрения дается сравнительно

скудное описание глазничной клетчатки. Согласно этим данным, жировая клетчатка глазницы располагается в пространстве между мышечными, сосудистыми и нервными структурами, окружающими глазное яблоко [11]. Тарзоорбитальная фасция разделяет жировое тело на две части. Позади нее жировая ткань заполняет всю мышечную воронку, а впереди – формирует преапоневротическую жировую подушку центрально и медиальную жировую подушку с назальной стороны. Выделение последних двух образований обусловлено несколькими факторами. Во-первых, они значительно отличаются по цвету. Медиальная жировая подушка имеет более светлую окраску по сравнению с насыщенно-желтым жиром центральной части. Во-вторых, формирование медиального и центрального жира в эмбриогенезе происходит, вероятно, из различных листков. Центральный жир напоминает белую жировую ткань туловища и, судя по всему, также происходит из мезодермы [12]. В свою очередь, медиальная жировая подушка продолжается жировой тканью мышечной пирамиды и имеет схожую морфологию. Подобно остальным соединительно-тканым образованиям глазницы эти фракции жировой ткани характеризуются нейроэктодермальным происхождением [13, 14].

Под руководством D. Bremond-Gignac и H. Corin [15] подробно изучена анатомия и гистология орбитальной жировой ткани человека. В своих исследованиях, проведенных на трупном материале, эти авторы показали наличие двух морфофункциональных топографических вариантов орбитальной жировой ткани. Первый представлен толстыми соединительно-ткаными перегородками с мелкими адипоцитами. Располагаясь в области мышц и слезной железы, он играет роль поддерживающей ткани, дающей точки вращения. Второй, содержащий крупные адипоциты и тонкие перегородки между ними, локализуется в задних отделах орбиты, окружает зрительный нерв и позволяет ему совершать движения в орбите.

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ

Клеточный состав жировой ткани глазницы качественно не отличается от жировой ткани другой локализации. Несмотря на то что во многих изученных публикациях орбитальный жир относят к белой жировой ткани [16], существует мнение, что орбитальный жир имеет многие характеристики бурой жировой ткани [17].

По данным Onyimba С. и соавторов, адипоциты орбитального жира в целом мельче и менее дифференцированы, чем аналогичные клетки подкожной жировой клетчатки и сальника [18]. Кроме того, уровень экспрессии 11 β -HSD 1 у них ниже, а GPa H6PDH – выше. Орбитальная жировая клетчатка

имеет значительную популяцию CD68+ клеток. Все это свидетельствует о том, что эта разновидность жировой ткани способна активно участвовать в воспалительных заболеваниях орбиты.

Под руководством V. Ivankova выполнен сравнительный морфометрический анализ глазничной, буккальной и подкожной жировой клетчатки туловища. Согласно опубликованным ими данным, по таким параметрам, как относительные объемы коллагена, эндотелиальных клеток и количественная плотность тучных клеток, жировая ткань глазницы близка к буккальному жиру и значительно отличается от подкожной жировой клетчатки туловища [19].

По результатам биохимического анализа, представленного в работе B.S. Sires с соавторами (1998), орбитальная жировая клетчатка содержит пальмитиновую (22–24,6%), олеиновую (45–51,5%) и линоленовую (15–18,6%) кислоты. При этом достоверных отличий в содержании жирных кислот и протеинов между центральной и медиальной жировыми подушками глазницы не обнаружено [20]. Тем не менее показано, что в отличие от медиальной жировой подушки центральный жир содержит больше β -каротина и лютеина [121]. Однако мы не нашли исследований, объясняющих физиологическое значение этого различия.

Высокое содержание стволовых клеток в подкожной и висцеральной жировой ткани на сегодняшний день хорошо известно. Были предприняты попытки выделить и изучить аналогичные клеточные популяции из орбитального жира. При этом показано, что суммарное количество регенераторных клеток, полученных из жира медиальной и центральной жировой подушек, составляет $7,1 \times 10^5$ и $15,6 \times 10^5$ клеток/грамм соответственно. Клетки из обеих фракций характеризовались экспрессией набора CD-маркеров, обычных для стволовых клеток, полученных из жировой ткани другой локализации, в том числе имели типичные маркеры стволовых клеток взрослых CD90 и CD105 [21]. При этом в медиальном жире оказалось в два раза больше CD34+ клеток (маркер HSCs, эндотелиальных и некоторых мезенхимальных стволовых клеток). В то же время клетки, полученные из медиального и центрального жира, различались по экспрессии маркеров нервных клеток. Так, по данным Korn B.S., стволовые клетки, выделенные из медиального жира, позитивно окрашивались на маркеры зрелых нейронов NeuN, TH и β -тубулин III, астроцитарные маркеры GFAP и маркеры олигодендроцитов O4 и CNPase. В свою очередь, окраска на Nestin (маркер нейрональных стволовых клеток) была положительной только у клеток из центральной жировой ткани глазницы [21].

Неоднократно изучалась способность стволовых клеток медиальной и центральной жировых

подушек к направленной дифференцировке *in vitro*. Установлено, что при добавлении в культуральную среду соответствующих факторов мультипотентные клетки, выделенные из орбитального (назального и центрального) жира, приобретают морфологию зрелых адипоцитов, гладких миоцитов и клеток нервной ткани (нейрональных и глиальных) и экспрессируют характерные CD-маркеры [22]. Показано, что из медиального и центрального жира можно выделить различные прогениторные клетки, способные к дифференцировке *in vitro* в клетки эндотелия сосудов, хондроциты и остециты [22]. Однако способность к адипогенной дифференцировке у клеток обеих фракций оказалась значительно ниже, чем у стволовых клеток абдоминальной жировой ткани. При этом менее 1% клеток позитивно окрашивались на маркеры гладких миоцитов после инкубации в соответствующей дифференциальной среде. Согласно данным I.H. Но и W.H. Ma, при сокультивировании с эпителиоцитами роговицы стволовые клетки орбитальной жировой клетчатки меняли свою морфологию и становились округлыми, полигональными, утрачивали экспрессию CD 105 и приобретали маркеры эпителиальных клеток [23].

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОРБИТАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

Общепризнанно, что жировая ткань – прекрасный пластический материал, доступный в достаточном количестве без ущерба для донорской зоны. Это прежде всего обусловило ее широкое применение для восполнения дефицита объема методом липофилинга. Согласно принципу пластической хирургии – замещай подобное подобным, – орбитальная жировая клетчатка, полученная при блефаропластике, является предпочтительным материалом для коррекции дефицита орбитальной клетчатки и рубцовых атрофических деформаций орбитальной и периорбитальной областей. Помимо этого, N.J. Kim и соавторы предложили использовать ретробульбарную жировую ткань, резецируемую при энуклеации, в качестве прослойки для снижения трения конъюнктивы о стенку орбитального эндопротеза с целью предотвращения его протрузии [24]. По данным этих исследователей, в 39 случаях применения этой методики у пациентов, перенесших энуклеацию с имплантацией эндопротеза по поводу ретинобластомы, в течение одного года после операции протрузии не наблюдалось. Однако в эксперименте на кроликах этой же научной группой было показано, что к 12-й неделе после подобной трансплантации наблюдается полная резорбция фрагмента ретробульбарной жировой ткани. Учитывая, что репаративные процессы у человека и животных протекают не идентично, целесообразно продолжить

изучение трансплантации жировой ткани и ее клеточных фракций у человека.

Одним из перспективных направлений применения орбитальной жировой клетчатки, получаемой в достаточном количестве при блефаропластике, является использование выделенных из нее стволовых клеток. Если в 2009 г. [25] с регенеративной целью при различной офтальмопатологии рассматривались только стволовые клетки различных структур глазного яблока, то в последние годы наряду с ними упоминаются и стволовые клетки орбитальной жировой клетчатки [26]. Прежде всего, учитывая их доступность и единое эмбриональное происхождение с элементами глазного яблока, эти клетки могут рассматриваться как предпочтительный материал для направленной дифференцировки в клетки различных тканей глаза. B.S. Korn видит широкие перспективы использования этой разновидности стволовых клеток в офтальмологии с регенеративной целью [21]. По его мнению, производные стволовых клеток жировой ткани могут быть успешно применены у пациентов с заболеваниями сетчатки, такими как, например, макулярная дегенерация, наследственные дистрофии, сосудистые нарушения. У пациентов с глаукомой они могли бы найти применение для реконструкции трабекулярной сети и замещения ганглиозных клеток сетчатки. Кроме того, следует продолжить изучение возможности использования стволовых клеток жировых подушек глаза при различных оптиконейропатиях и патологиях глазной поверхности [21].

Рассматривая возможные перспективы использования стволовых клеток орбитальной жировой ткани, S.T. Wester [27] проецирует применение стволовых клеток жировой ткани на клетки, выделенные из орбитального жира, и предполагает, что они могут использоваться как фактор, способствующий заживлению ран орбитальной и периорбитальной области. На сегодняшний день уже показан положительный терапевтический эффект инстилляций суспензии стволовых клеток из орбитальной жировой ткани при лечении ожогов роговицы в эксперименте [28]. Согласно опубликованным данным, эти клетки способствуют реэпителизации роговицы, как при сохранной лимбальной зоне, так и при вовлечении ее в патологический процесс. При этом наблюдалась миграция клеток в слой эпителия, в том числе зоны лимба, и стромы роговицы. В эксперименте на кроликах после монотерапии суспензией стволовых клеток орбитальной жировой ткани человека в течение первых трех дней не выявлено изменения уровня нейтрофилов (LybG) в роговице, однако значительно снижались инфильтрация макрофагов (CD68) и продукция индуцированной NO-синтазы. После регулярных инстилляций в течение семи дней заметно повышалась прозрачность рого-

вицы, что сопровождалось диффузным проникновением трансплантированных клеток в строму и их дифференцировкой в рb3-экспрессирующие клетки в области лимба [28].

Помимо локального применения для лечения глазных заболеваний исследователи рассматривают возможности использования этой разновидности стволовых клеток и для лечения патологии других органов. Научная группа из Тайваня показала положительный терапевтический эффект локальной инъекции суспензии стволовых клеток орбитальной жировой ткани при перекруте яичка в эксперименте на кроликах [29]. Данная патология относится к острым урологическим состояниям и приводит к ишемическому поражению герминативных клеток. Терапевтический эффект однократной инъекции клеточной суспензии заключался в предотвращении апоптоза, подавлении окислительного стресса и стимулировании секреции тестостерона, что поддерживало сперматогенез, несмотря на повреждение. По данным авторов этой работы, большая часть стволовых клеток орбитальной жировой ткани после трансплантации окружала клетки Лейдига и секретировала фактор, поддерживающий сперматогенез. Другая часть введенных клеток предположительно дифференцировалась в собственно клетки Лейдига [29].

Острый респираторный синдром – еще одно патологическое состояние, при котором стволовые клетки орбитальной жировой ткани, как показали исследования M.H. Chien, ингибируют воспалительный ответ. Этот эффект проявляется снижением общей концентрации белка и числа нейтрофилов в жидкости, полученной при бронхо-альвеолярном лаваже, уменьшением проницаемости эндотелия и альвеолярного эпителия, снижением нейтрофильной и макрофагальной инфильтрации и системного уровня провоспалительных цитокинов [30].

Наряду с терапевтическими целями стволовые клетки предлагается использовать и в косметологии. Результаты гистологических исследований позволяют говорить о том, что после внутрикожной инъекции суспензии стволовых клеток жировой ткани наблюдается увеличение толщины дермы и экспрессии коллагена I типа [31, 32]. Кроме того, эти стволовые клетки защищают фибробласты кожи от оксидативного стресса (вызывают снижение апоптоза и улучшение синтеза коллагена фибробластами) [31, 32]. Учитывая, что достаточно большой объем орбитальной жировой ткани является побочным материалом косметической блефаропластики, стволовые клетки, выделенные из нее, могли бы использоваться для коррекции возрастных изменений кожи лица.

Таким образом, благодаря общему происхождению из эмбриональной нейроэктодермы, стволо-

вые клетки орбитальной жировой клетчатки могут представлять интерес для детального исследования с целью лечения врожденных и приобретенных заболеваний и патологических состояний органа зрения [27], а также возрастных изменений кожи, в связи с чем представляется интересным более подробно изучить возможности орбитальной жировой ткани в качестве ауто- и аллотрансплантатов, как при локальном, так и при системном введении [1, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованные результаты исследований свидетельствуют о высокой секреторной способности клеток, входящих в состав орбитальной жировой клетчатки. С учетом взаимосвязи между уникальным формированием орбитального жира из нервного гребня и его функциональными особенностями это открывает перспективы использования орбитальной жировой клетчатки, как для тканевой, так и для клеточной трансплантации. Продемонстрированные положительные результаты локального и системного воздействия стволовых клеток, выделенных из этой разновидности жировой ткани, дают основания для дальнейших разработок их клинического применения при трансплантации. Однако свойства клеток орбитальной жировой клетчатки в достаточной степени до сих пор не изучены, что определяет актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tran TT, Kahn CR. Transplantation of adipose tissue and stem cells: role in metabolism and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6:195–213. doi:10.1038/nrendo.2010.20.
2. Neueber GA. Fat transplantation. *Chir Kongr Verhandl Dtsch Gesellsch Chir*. 1893; 22: 66.
3. Сухонарова ЕП. Экспериментальное обоснование оптимизации технологии выполнения липофиллинга: экспериментальное исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012: 24. Sukhoparova EP. Eksperimental'noe obosnovanie optimizatsii tekhnologii vypolneniya lipofillinga: eksperimental'noe issledovanie [Dissertation]. SPb., 2012: 24.
4. Luna ACL, Madeira MEP, Conceição TO, Moreira JALC, Laiso RAN, Maria DA. Characterization of adipose-derived stem cells of anatomical region from mice. *BMC Research Notes*. 2014; 7: 552.
5. Lopa S, Colombini A, Stanco D, de Girolamo L, Sansone V, Moretti M. Donor-matched mesenchymal stem cells from knee infrapatellar and subcutaneous adipose tissue of osteogenic commitment. *European Cells and Materials*. 2014; 27: 298–311.
6. Sbarati A, Accorsi D, Benati D, Marchetti L, Orsini G, Rigotti G et al. Subcutaneous adipose tissue classification. *European Journal of Histochemistry*. 2010; 54: e48. doi:10.4081/ejh.2010.e48.
7. Eslaminejad MB, Mardpour S, Ebrahimi M. Mesenchymal Stem Cells Derived from Rat Epicardial Versus Epididymal Adipose Tissue. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2011; 14; 1: 25–34.
8. Шилкин ГА, Гемонов ВВ, Андрейцев АН, Иванова ЗГ, Калинин ЮЮ, Шилкин АГ. Эмбриогенез и функции ретробульбарной клетчатки и ее связь с клинической офтальмологией. *Актуальные вопросы детской офтальмологии*. М., 1990: 154–160. Shilkin GA, Gemonov VV, Andreytsev AN, Ivanova ZG, Kalinnikov YuYu, Shilkin AG. Embriogenezi i funktsii retrobulybarnoy kletchatki i ee svyaz' s klinicheskoy oftal'mologiyey. *Aktual'nye voprosy detskoj oftal'mologii*. M., 1990: 154–160.
9. Шилкин ГА, Чабров АЕ, Давыдов ДВ, Науменко НА, Иванова ЗГ, Андрейцев АН. Морфологические особенности ретробульбарной клетчатки у человека в раннем возрастном периоде. *Актуальные вопросы детской офтальмологии*. М., 1990: 161–165. Shilkin GA, Chabrov AE, Davydov DV, Naumenko NA, Ivanova ZG, Andreytsev AN. Morfologicheskie osobennosti retrobulybarnoy kletchatki u cheloveka v rannem vuzrastnom periode. *Aktual'nye voprosy detskoj oftal'mologii*. M., 1990: 161–165.
10. Шилкин ГА, Михайлова ГД, Климов НИ, Харизов АА. Ультразвуковая характеристика ретробульбарной клетчатки. *Лазерные методы лечения и ангиографические исследования в офтальмологии*. М., 1983: 266–271. Shilkin GA, Mikhaylova GD, Klimov NI, Kharizov AA. Ul'trazvukovaya kharakteristika retrobulybarnoy kletchatki. *Lazernye metody lecheniya i angiograficheskie issledovaniya v oftal'mologii*. M., 1983: 266–271.
11. Вум В. Строение зрительной системы человека. Одесса: Астропринт, 2010: 587. Vit V. Stroenie zritel'noy sistemy cheloveka. Odessa: Astroprint, 2010: 587.
12. Ahmadi AJ, Saari JC, Mozaffarian D, Garwin GG, Tarbet KJ, Orcutt JC et al. Decreased carotenoid content in preaponeurotic orbital fat of patients with involutional ptosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2005; 21 (1): 46–51.
13. Johnston MC, Noden DM, Hazelton RD et al. Origins of avian ocular and periocular tissues. *Exp Eye Res*. 1979; 29: 27–43.
14. Meier S. The distribution of cranial neural crest cells during ocular morphogenesis. *Prog Clin Biol Res*. 1982; 82: 1–15.
15. Bremond-Gignac D, Copin H. Anatomical histological and mesoscopic study of the adipose tissue of the orbit. *Surg Radiol Anat*. 2004; 26 (4): 297–302.
16. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*. 2007; 131 (2): 242–256.
17. Wiersinga WM, Kahaly G. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach: questions and answers. Basel: Karger Medical and Scientific Publishers, 2007.
18. Onyimba C, Bujalska I, Durrani O, Abbott J, Khosla P, Moosavi A et al. Glucocorticoid metabolic pathways in human orbital adipose tissue: a comparison with subcu-

- taneous and omental depots. *Endocrine Abstracts*. 2007; 13: 115.
19. Ilankovan V, Soames JV. Morphometric analysis of orbital, buccal and subcutaneous fats: their potential in the treatment of enophthalmos. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1995; 33 (1): 40–42.
 20. Sires BS, Lemke BN, Dortzbach RK, Gonnering RS. Characterization of human orbital fat and connective tissue. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1998; 14 (6): 403–414.
 21. Korn BS, Kikkawa DO, Hicok KC. Identification and Characterization of Adult Stem Cells from Human Orbital Adipose Tissue. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2009; 25 (1): 27–32.
 22. Chen SY, Mahabole M, Horesh E, Wester S, Goldberg JL, Tseng SC. Isolation and characterization of mesenchymal progenitor cells from human orbital adipose tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (8): 4842–4852.
 23. Ho IH, Ma WH, Tseng TC, Chen YF, Chen MH, Lee OK. Isolation and characterization of multipotent stem cells from human orbital fat tissues. *Tissue Eng Part A*. 2011; (1–2): 255–266.
 24. Kim NJ, Choung HK, Khwarg SI, Yu YS. Free orbital fat graft to prevent porous polyethylene orbital implant exposure in patients with retinoblastoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2005; 21: 253–258.
 25. Беяковский ПВ, Лобанок ЕС. Перспективы применения стволовых клеток в офтальмологии. *Офтальмология в Беларуси*. 2009; 2 (02): 81–91. *Beljakovskij PV, Lobanok ES. Perspektivy primenenija stvolovyh kletok v oftal'mologii. Oftal'mologija v Belarusi*. 2009; 2 (02): 81–91.
 26. Dhamodaran K, Subramani M, Ponnalagu M, Shetty R, Das D. Ocular stem cells: a status update! *Stem Cell Res Ther*. 2014; 5 (2): 56. doi: 10.1186/scrt445.
 27. Wester ST. Orbital Stem Cells. *Curr Ophthalmol Rep*. 2014; 2: 107–115.
 28. Lin KJ, Loi MX, Lien GS, Cheng CF, Pao HY, Chang YCh et al. Topical administration of orbital fat-derived stem cells promotes corneal tissue regeneration. *Stem Cell Res Ther*. 2013; 4 (3): 72.
 29. Hsiao CH, Ji AT, Chang CC, Cheng CJ, Lee LM, Ho JH. Local injection of mesenchymal stem cells protects testicular torsion-induced germ cell injury. *Stem Cell Res Ther*. 2015; 6: 113. doi: 10.1186/s13287-015-0079-0.
 30. Chien MH, Bien MY, Ku CC, Chang YC, Pao HY, Yang YL et al. Systemic human orbital fat-derived stem/stromal cell transplantation ameliorates acute inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med*. 2012; 40 (4): 1245–1253. doi: 10.1097/CCM.0b013e31823bc89a.
 31. Park BS, Jang KA, Sung JH, Park JS, Kwon YH, Kim YH et al. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. *Dermatol Surg*. 2008; 34 (10): 1323–1326. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34283.x.
 32. Mojallal A, Lequeux C, Shipkov C, Breton P, Foyatier JL, Braye F et al. Improvement of skin quality after fat grafting: clinical observation and an animal study. *Plast Reconstr Surg*. 2009; 124 (3): 765–774. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b17b8f.

Статья поступила в редакцию 04.02.2015 г.
The article was submitted to the journal on 04.02.2015