

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ653441> EDN: YKELGC

Возможности применения мезенхимальных стволовых клеток, полученных из аутологичной микрофрагментированной жировой ткани, в лечении остеоартроза

В.А. Белобородов¹, И.А. Степанов^{1,2}, А.В. Маньков¹, С.В. Соколова¹, А.П. Фролов¹

¹Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия;

²Харлампиевская клиника, г. Иркутск, Россия

АННОТАЦИЯ

В настоящее время регенеративная медицина набирает всё большую популярность в лечении пациентов с остеоартрозом. В основе регенеративного лечения остеоартрита лежит восстановление суставного хряща. Для регенерации суставного хряща применяются различные хирургические процедуры, имеющие ограниченную клиническую эффективность. Мезенхимальные стволовые клетки принято считать перспективным источником для регенерации суставного хряща из-за их способности дифференцироваться в хрящевые и костные клетки и секретировать трофические факторы с регенеративными функциями. Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани легко изолируются и особенно доступны из подкожной жировой клетчатки. В статье описаны способы получения аутологичной микрофрагментированной жировой ткани со стромально-васкулярной фракцией, содержащей мезенхимальные стволовые клетки, их преимущества и недостатки. Авторами работы предпринята попытка объединения результатов исследований, которые посвящены изучению клинической эффективности и безопасности применения аутологичной микрофрагментированной жировой ткани со стромально-васкулярной фракцией, содержащей мезенхимальные стволовые клетки, у пациентов с остеоартрозом. Необходимо проведение дальнейших долгосрочных рандомизированных контролируемых исследований с целью детального анализа эффективности и безопасности применения мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в лечении пациентов с остеоартрозом.

Ключевые слова: остеоартроз; регенеративная медицина; мезенхимальные стволовые клетки; аутологичная микрофрагментированная жировая ткань; стромально-васкулярная фракция.

Как цитировать:

Белобородов В.А., Степанов И.А., Маньков А.В., Соколова С.В., Фролов А.П. Возможности применения мезенхимальных стволовых клеток, полученных из аутологичной микрофрагментированной жировой ткани, в лечении остеоартроза // Казанский медицинский журнал. 2025. Т. 106, № 4. С. 626–634. DOI: 10.17816/KMJ653441 EDN: YKELGC

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ653441> EDN: YKELGC

Potential Applications of Mesenchymal Stem Cells Derived From Autologous Microfragmented Adipose Tissue in the Treatment of Osteoarthritis

Vladimir A. Beloborodov¹, Ivan A. Stepanov^{1,2}, Aleksander V. Mankov¹,
Svetlana V. Sokolova¹, Alexander P. Frolov¹

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;

² Kharlampiev Clinic, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Regenerative medicine is gaining increasing recognition in osteoarthritis treatment. Articular cartilage regeneration is central to regenerative strategies for managing osteoarthritis. Several surgical techniques have been employed to restore joint cartilage; however, their clinical efficacy remains limited. Mesenchymal stem cells are a promising source for cartilage regeneration owing to their capacity to differentiate into chondrocytes and bone cells and ability to secrete trophic factors with regenerative properties. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells are easily harvested, particularly from subcutaneous fat depots. This study outlines the methods of obtaining autologous microfragmented adipose tissue containing the stromal vascular fraction enriched with mesenchymal stem cells and discusses associated advantages and limitations. Moreover, the study synthesizes available clinical data on the safety and efficacy of intra-articular administration of autologous microfragmented adipose tissue with stromal vascular fraction in patients with osteoarthritis. Further long-term randomized controlled trials are warranted to assess the therapeutic potential and safety of adipose-derived mesenchymal stem cells in osteoarthritis management.

Keywords: osteoarthritis; regenerative medicine; mesenchymal stem cells; autologous microfragmented adipose tissue; stromal vascular fraction.

To cite this article:

Beloborodov VA, Stepanov IA, Mankov AV, Sokolova SV, Frolov AP. Potential applications of mesenchymal stem cells derived from autologous microfragmented adipose tissue in the treatment of osteoarthritis. *Kazan Medical Journal*. 2025;106(4):626–634. DOI: 10.17816/KMJ653441 EDN: YKELGC

Остеоартроз (ОА) — это прогрессирующее дегенеративное заболевание суставов, которое характеризуется постепенной деградацией гиалинового суставного хряща и склерозом прилежащей костной ткани [1, 2]. Согласно данным эпидемиологических исследований последних лет, частота ОА коленных суставов среди взрослого населения мира варьирует в широких пределах: от 2,0 до 42,4% при учёте только клинических критериев, от 16,3 до 33,0% — рентгенологических и от 1,5 до 15,9% — комбинации клинических и рентгенологических [3]. Около 81 млн больных зарегистрированы в пяти европейских странах (Германия, Италия, Франция, Великобритания, Испания) и более 380 млн больных — в России, Бразилии, Индии и Китае [4]. По данным официальной статистики, с 2000 по 2010 год в Российской Федерации число больных ОА увеличилось почти 2,5 раза [5]. В недавно проведённом эпидемиологическом исследовании было показано, что в Российской Федерации гонартрозом и (или) коксартрозом страдает 13% населения старше 18 лет [5]. ОА во всём мире считается 4-й по значимости причиной инвалидизации [6] и 2-й причиной по утрате трудоспособности у лиц мужского пола [6, 7]. ОА представляет собой наиболее распространённое заболевание суставов у взрослых, где ОА коленных суставов — самая частая его локализация [7]. ОА поражает и другие суставы с большой функциональной нагрузкой, такие как тазобедренные суставы, суставы верхних и нижних конечностей и позвоночный столб [7, 8]. ОА тазобедренных и коленных суставов выступают основными причинами инвалидизации пациентов во всём мире [8]. Заболевание характеризуется, в первую очередь, молекулярным нарушением (изменением метаболизма хрящевой ткани), за которым следуют структурные изменения (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов), что приводит к потере нормальной функции суставов [9, 10].

Известны некоторые факторы риска развития ОА, такие как генетическая предрасположенность, ожирение, перенесённая травма и возраст [10]. Показано, что риск развития посттравматического ОА увеличивается в четыре раза у пациентов старше 50 лет [10]. По мере старения хондроциты, которые составляют 5% объёма суставного хряща, снижают свой регенеративный ответ, что приводит к прогрессирующей дегенерации хряща с потерей матрикса (который придаёт биомеханические свойства суставному хрящу и составляет 95% ткани), что в свою очередь может привести к полной утрате структуры суставного хряща. Более того, хондроциты вырабатывают медиаторы воспаления (цитокины, хемокины и протеолитические ферменты), вызывающие серьёзные повреждения в окружающей их ткани [11].

В настоящее время регенеративная медицина набирает всё большую популярность в лечении пациентов с ОА [12, 13]. В основе регенеративного лечения ОА лежит восстановление суставного хряща. Для регенерации суставного хряща применяются различные хирургические

процедуры, имеющие ограниченную клиническую эффективность [13]. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) принято считать перспективным источником для регенерации суставного хряща из-за их способности дифференцироваться в хрящевые и костные клетки и секретировать трофические факторы с регенеративными функциями [14]. Паракринный эффект, антиапоптотические, противовоспалительные и антивозрастные функции МСК имеют основополагающее значение для процесса регенерации. Обнаружен антивозрастной эффект МСК, полученных из жировой ткани (МЖСК), на хондроциты при ОА, который характеризуется снижением уровня маркеров нерепликативного старения (преимущественно 8-оксо-7,8-дигидрогуанозин, интерлейкины-6, -8, а также факторы роста эндотелия сосудов и трансформирующий ростовой фактор β), вызванных воспалительным процессом [15]. Стволовые клетки способствуют таким важнейшим биологическим процессам, как пролиферация клеток, дифференцировка и модуляция воспаления [16]. Последние могут быть выделены не только из жировой ткани, но и из костного мозга, пуповинной крови и плаценты [17]. В настоящее время общепризнано, что МСК присутствуют в соединительной ткани практически всех органов [18].

У людей МЖСК показали большую способность к пролиферации, чем остальные виды МСК [19], более того, эти клетки сохраняют потенциал дифференцировки после более длительного времени культивирования, а возраст доноров в меньшей степени влияет на их пролиферацию, что особенно важно для пациентов пожилого и старческого возраста с остеопорозом [20].

МЖСК были впервые идентифицированы в начале 2000-х годов и продемонстрировали способность к самообновлению и высокий потенциал к многолинейной дифференцировке [21]. Эти клетки имеют несколько преимуществ: более быстрое и лёгкое выделение в культуре, возможность длительного культивирования с сохранением фенотипа, плюрипотентность, а также меньшая восприимчивость к старению [22]. Кроме того, по сравнению с МСК, полученными из костного мозга, МЖСК имеют равный потенциал дифференцироваться в клетки и ткани мезодермального происхождения, такие как адипоциты, клетки хрящевой, костной и скелетной мышечной ткани [23]. С другой стороны, лёгкий и неоднократно повторяемый доступ к подкожной жировой клетчатке и простая процедура получения МЖСК обеспечивают явное преимущество последних перед другими типами МСК [24–26].

Аутологичная микрофрагментированная жировая ткань со стромально-васкулярной фракцией, содержащая мезенхимальные жировые стромальные клетки

Аутологичная микрофрагментированная жировая ткань со стромально-васкулярной фракцией представляет собой смешанную клеточную популяцию, включающую стромальные/стволовые клетки, эндотелиальные клетки,

гладкомышечные клетки, фибробласты, иммунные клетки и ряд других типов клеток, которые отделены от адипоцитов и стромы различными способами [24].

Клиническое использование МЖСК строго регламентируется, поскольку указанные биологические продукты считаются «лекарствами» и, следовательно, ограничены в широком клиническом применении в Российской Федерации, Европе и США [27–30]. Такие ограничения привели к новым исследованиям, касающимся альтернативной терапии МЖСК, с учётом совершения так называемых минимальных манипуляций [31]. Так, если МЖСК не выращены *in vitro*, а извлечены из жировой ткани в условиях операционной без существенных хирургических манипуляций и без использования коллагеназы, то такой метод лечения пациентов с ОА одобряется Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (US FDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) [32]. Согласно позициям FDA и EMA, ферментативное переваривание тканей считается «существенными манипуляциями» и, следовательно, попадает под строгие регуляторные ограничения. Под «минимальной манипуляцией» получения МЖСК рассматриваются процедуры изоляции нескольких популяций клеток с использованием механических процессов в рамках правил, установленных FDA и EMA во всём мире [32]. При этом изменение биологических, физиологических или структурных особенностей клеток или тканей считается «существенной манипуляцией». Получение аспирата костного мозга также является инвазивной «существенной манипуляцией», сопряжённой с определёнными осложнениями для донора, в то время как липосакция для получения стромально-васкулярной фракции представляет собой малоинвазивную процедуру [32, 33].

Несмотря на эффективность, ферментативное переваривание требует наличия ксеногенных веществ, которые могут вызывать иммунные реакции, что противоречит Европейским принципам надлежащей производственной практики (eGMP) (Регламент № 1394/2007 Европейского парламента и Европейского совета). Чтобы обойти эту проблему, были приняты отдельные устройства для разделения и изоляции стромально-васкулярной фракции от жировой ткани [33].

Неферментативные методы изоляции фракции используют механические или физические явления для изменения структурной целостности жировой ткани. Эти методы менее специфичны и способны эффективно выделять клетки стромально-васкулярной фракции из их собственной ниши. Некоторые авторы впоследствии ввели концепцию стромально-сосудистой ниши [34]. Конечный продукт, полученный посредством неферментативного механического отделения, не является строго клеточным стромально-сосудистым материалом, как это обычно получается посредством ферментативного отделения, а представляет собой комбинацию клеточного детрита, клеток крови и компонентов внеклеточного матрикса [35]. Более того, механические устройства могут

сохранять клетки в кластерах или, скорее, в их родной среде, что будет способствовать более длительному сохранению функции клеток, включая выброс и секрецию экзосом. Стромальная сосудистая ниша, таким образом, защищает активированные МЖСК, усиливая их эффективность в реципиентной среде и запускает каскад биологических событий, которые имитируют естественный процесс заживления [35]. В настоящее время разработано множество устройств для неферментативного отделения и изоляции стромально-васкулярной фракции от жировой ткани [35].

Способы получения аутологичной микрофрагментированной жировой ткани со стромально-васкулярной фракцией, содержащей мезенхимальные жировые стромальные клетки

Данные устройства отличаются друг от друга способом отделения, временем и степенью диссоциации тканей, а также качеством конечного продукта стромально-васкулярной фракции. Как правило, неферментативные методы изоляции стромально-васкулярной фракции основаны на четырёх методах: центрифугирование, давление, фильтрация и промывание. К наиболее распространённым устройствам для сбора и очистки жировой ткани с целью получения стромально-васкулярной фракции, содержащей МЖСК, относятся: Pure-graft (Bimini Technologies LLC, США), LipiVage (Genesis-Byosystems-Inc, Puregraft (Bimini Technologies LLC, США), LipiVage (Genesis-Byosystems, США), Lipogems (Lipogems Int Spa, Италия), Rigena (HBW srl, Италия), Lipo-Kit GT (Medikan-International Inc, Корея), Hy-Tissue Nanofat (Fidia Farmaceutici, Италия), Hy-Tissue SVF (Fidia Farmaceutici, Италия), StromaCell (Micro-Aire-Surgical Instruments, США), MyS-tem (MyS-tem LLC, Wilmington, США), Revolve (Life Cell Corporation, США), Wal Body-Jet и Q-Graft system (Human Med AG, Германия), IntelliCell (Biosciences Inc, США). Многие из представленных выше устройств прошли оценку в доклинических и клинических испытаниях. Уже устаревшие системы для сбора и отделения жировой ткани, такие как LipiVage и PureGraft, являлись одними из первых продуктов направления регенеративной медицины ОА, поступивших в продажу [36, 37].

Технология сбора, промывки и переноса ткани в системе LipiVage представляет собой устройство, которое позволяет собирать жировые трансплантаты в контролируемых условиях с вакуумом, избегая центрифугирования или декантации. Аспирированная жировая ткань внутри канюли отделяется от масел и жидкостей встроенным фильтром за предельно короткое время (не более 15 мин). Кроме того, фрагментированная жировая ткань, полученная с помощью системы LipiVage, не имела никаких отличий от нормальной жировой ткани, что позволяло получать большие объёмы аспирата. Однако микроанализ полученного липоаспирата не проводился.

Технология PureGraft основана на фильтрации жировой ткани через особую мембрану за столь же короткий промежуток времени (до 15 мин). Кроме того, липоаспират, полученный из системы PureGraft, продемонстрировал содержание более крупных частиц (свыше 1000 мкм), что позволяет осуществлять «диализ» жировой ткани, не прибегая к другим более разрушительным методам (таким как центрифугирование) [38–40]. Основная область применения указанных технологий — пластическая хирургия [41].

Наиболее изученной и, пожалуй, часто используемой системой в клинической практике является устройство LIPOGEMS. Эта система представляет собой устройство, которое позволяет собирать ткани, содержащие перicyты/МЖСК, с небольшим механическим усилием. Конечным продуктом после обработки аспирата является жировая ткань, измельчённая до небольших фрагментов (600/400 мкм), которая не содержит примесей или крови и крайне богата МЖСК [42]. Это устройство активно используется в травматологии и ортопедии для лечения тендинопатий и ОА [43].

С другой стороны, ряд исследователей разработал «чистую» систему механической дезинтеграции тканей, которая проста в использовании и экономически выгодна. Эта технология именуется системой микротрансплантации Rigenega, которая может дезагрегировать аутологичную жировую ткань, собирая в специальный приёмник аутологичные микротрансплантаты, обогащённые клетками-предшественниками, факторами роста и частями МЖСК, что подтверждено в исследовании *in vitro* [44].

Некоторые авторы провели сравнительный анализ между различными механическими и ферментативными системами получения стромально-васкулярных фракций [45–47]. Так, E. Raposio и соавт. [45] сравнили две процедуры изоляции МЖСК, основанные на ферментативном и механическом (центрифугирование/вибрация с применением коллагеназы) и механическом (центрифугирование или вибрация) методах. Наглядно показано, что ферментативная и механическая обработка аспирата выявила наличие достоверно большего количества МЖСК в сравнении с лишь механическим методом отделения жировой ткани.

R. Domenis и соавт. [46] также продемонстрировали, что МЖСК, полученные с помощью механического устройства (набор Fastem), являются менее эффективными в сравнении с ферментативными системами для получения стромально-васкулярной фракции (Lipo-kit и Celution). Тем не менее все три системы позволяют получать необходимое количество жировой ткани.

Однако в работе L. Senesi и соавт. [47] показана хорошая жизнеспособность клеток, экспрессия маркеров CD90⁺, CD105⁺, CD44⁺, CD19⁺, CD34⁺, CD45⁺, CD31⁺ и CD14⁺, а также способность МЖСК к дифференцировке в хондрогенном и остеогенном направлениях, полученных с помощью механических устройств (Rigenega и LipoGems), в сравнении с ферментативным отделением.

Кроме того, считается, что механические методы отделения позволяют получать МЖСК из различных периваскулярных ниш. При этом при ферментативном отделении получается «чистая» популяция МЖСК, которые быстро дифференцируются во все мезодермальные клеточные линии, что существенно повышает клиническую эффективность метода [45, 46]. Необходимо подчеркнуть, что из двух проанализированных механических систем только МЖСК, полученные с помощью устройства Rigenega (в сравнении с LipoGems), могли дифференцироваться во все мезодермальные линии, но медленнее, чем при использовании ферментативного способа отделения [47].

В последнее время в широкую клиническую практику врачей — травматологов-ортопедов внедрено новое устройство (Nu-Tissue SVF), которое позволяет изолировать стромально-васкулярную фракцию в виде свободных клеток и микрофрагментов (30/70 мкм) соединительной ткани, содержащей стромальные клетки и внеклеточный матрикс [48]. Эта система способна дезагрегировать аутологичную жировую ткань с помощью двойного мешка с внутренним фильтром-мешком, состоящим из сетки с проницаемостью до 120 мкм. При обработке липоаспирата в такой системе основная структурная и морфологическая единица (жировая ниша) сохраняется после дезинтеграции и защищает активированные МЖСК, усиливая их эффективность в помещённой биологической среде. Это главное отличие этой системы от других, поскольку сохранение жировых структурных ниш повышает эффективность МЖСК. Более того, отсутствие ферментативного воздействия на липоаспират значительно уменьшает травматизацию тканей и сохраняет структурно-функциональную активность МЖСК. Уменьшение размера жировых гранул способствует их большей приживаемости за счёт эффективной и быстрой реваскуляризации микротрансплантата при непосредственном контакте с принимающей сосудистой микросредой [49, 50].

Клиническая эффективность применения аутологичной микрофрагментированной жировой ткани со стромально-васкулярной фракцией, содержащей мезенхимальные жировые стромальные клетки

Известно, что МСК способствуют регенерации суставного хряща и активно применяются в клинической практике [15, 16, 18]. Проведён ряд исследований, наглядно подтверждающих клинко-инструментальную эффективность использования МСК в лечении ОА [51–55]. Что касается МЖСК, то их применение при ОА началось сравнительно недавно, однако в последние 10 лет МЖСК набирают всё большую популярность в регенеративной медицине, что связано с их доказанной безопасностью и эффективностью в отношении регенерации суставного хряща [16].

Так, внутрисуставное введение МЖСК при ОА коленных суставов наглядно показало свою эффективность, что доказано клиническими, радиологическими,

артроскопическими и гистологическими методами исследований при среднем периоде наблюдения не менее 6 мес [51].

В другой клинической серии отмечено, что внутрисуставное введение МЖСК при тяжёлом течении ОА коленных суставов позволяет остановить прогрессирование клинических проявлений заболевания и достигнуть ряда первичных конечных точек исследования (выраженность болевого синдрома, функциональная активность суставов, возвращение к занятиям лечебной физической культурой) на срок не менее 24 мес [52].

В работе D. Spasovski и соавт. [53] показано, что использование МЖСК при ОА коленных суставов статистически значимо уменьшает выраженность клинических симптомов заболевания уже к 3-му месяцу от момента выполнения манипуляции, достигая своего максимального эффекта через полгода.

Терапия с применением МЖСК при ОА наглядно показала высокий потенциал хондрогенеза для МЖСК, полученных из инфрапателлярной и супрапателлярной областей при введении в полость коленного сустава [54]. При этом более высокий хондрогенный потенциал характерен для МЖСК, полученных из инфрапателлярной области, что подтверждается исследованиями *in vitro* и *in vivo* [54].

В экспериментальной модели тяжёлого течения ОА у мышей отмечено, что введение МЖСК, полученных из супрапателлярной области, уменьшает воспаление и степень дегенерации хряща за счёт увеличения синтеза гликозаминогликана и активации эндогенного хондрогенеза [55]. По всей видимости, указанные эффекты МЖСК связаны с их опосредованным снижением уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов в суставном хряще, торможением апоптоза хондроцитов, ограничением количества гипертрофических и фиброзных фенотипов хондроцитов и снижением активности коллагеназ [55]. Важным ограничением всех представленных исследований, изучающих эффективность применения МЖСК в лечении ОА, является короткий период наблюдения за пациентами.

В работах С.Н. Жо и соавт. [50] и Y.M. Pers и соавт. [55] продемонстрирована высокая клиническая эффективность внутрисуставного введения МЖСК при ОА коленных суставов при среднем периоде наблюдения не менее 24 нед. В работе Y. Song и соавт. [56] также продемонстрирована высокая клинико-инструментальная эффективность применения МЖСК при ОА коленных суставов со средним периодом наблюдения не менее 96 нед. Однако (в ряде случаев) исследователи прибегали к повторному внутрисуставному введению МЖСК. Авторы заключили, что у изучаемой группы пациентов отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома, увеличение амплитуды движений коленных суставов и толщины хряща (по данным магнитно-резонансной томографии) [52, 57, 57].

S. Zhang и соавт. [57] представили результаты сравнения клинической эффективности МЖСК и препаратов

соли гиалуроновой кислоты у 126 респондентов с ОА и периодом наблюдения не менее 5 лет. Исследователи пришли к заключению, что внутрисуставное применение МЖСК, полученных из аутологичной микрофрагментированной жировой ткани со стромально-васкулярной фракцией, в отдалённом периоде наблюдения позволяет достигнуть контроля симптомов ОА у 60% пациентов с сохранением объёма суставного хряща.

В недавнем систематическом обзоре продемонстрирована высокая клинико-инструментальная эффективность внутрисуставного введения МЖСК у пациентов с ОА коленных суставов [58]. В работе установлено, что спустя 6 мес от момента выполнения процедуры у подавляющего большинства пациентов отмечено уменьшение выраженности основных симптомов заболевания, увеличение степени повседневной активности, улучшение качества жизни, а также утолщение гиалинового хряща в поражённых суставах [58]. Аналогичные результаты применения МЖСК у пациентов с ОА крупных суставов получены в систематическом обзоре Е.А. Гончарова и соавт. [59], включившем данные 22 исследований с участием более 1500 респондентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бесспорно, ОА остаётся актуальной проблемой современной медицины, что обуславливает необходимость поиска новых, перспективных методов лечения, особенно для пациентов пожилого и старческого возраста. Клеточная терапия, применяемая в сочетании с традиционными терапевтическими подходами, представляет собой новый метод лечения ОА, который позволяет улучшить качество жизни пациентов.

В последние годы интерес к применению МСК при лечении ОА значительно возрос, что связано с простотой их получения, подготовки и имплантации без необходимости выполнения традиционного хирургического вмешательства, способностью стимулировать регенерацию повреждённых тканей сустава, уменьшать воспаление и снижать выраженность болевого синдрома.

МЖСК обладают рядом преимуществ: они легко поддаются криоконсервации, быстро пролиферируют в культуре и содержат большее количество активных клеток, сохраняющих фенотип стволовых клеток и плюрипотентность. Более того, забор жировой ткани является экономически выгодной манипуляцией, чем получение костного мозга, характеризуется как малоинвазивное вмешательство и может быть выполнен многократно.

Исследования показали, что МЖСК опосредованно снижают уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов в суставном хряще, тормозят апоптоз хондроцитов, ограничивают количество гипертрофических и фиброзных фенотипов хондроцитов и снижают активность коллагеназ. Эти механизмы приводят к уменьшению интенсивности болевого синдрома, возрастанию функциональной

активности суставов и улучшению качества жизни пациентов с ОА.

Несмотря на это, необходимо проведение дальнейших долгосрочных рандомизированных контролируемых исследований с целью детального анализа эффективности и безопасности применения МЖСК в лечении пациентов с ОА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Б.В.А. — разработка концепции; С.И.А. — написание черновика рукописи; М.А.В. — написание черновика рукописи; С.С.В. — написание черновика рукописи; Ф.А.П. — написание рукописи — рецензирование и редактирование. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors contributions: B.V.A.: conceptualization; S.I.A.: writing—original draft; M.A.V.: writing—original draft; S.S.V.: writing—original draft; F.A.P.: writing—review & editing. All authors approved the version of the manuscript to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: Not applicable.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. *Clinical recommendations. Rheumatology*. Moscow: GETOAR-Media; 2024. 752 p. (In Russ.) doi: 10.33029/9704-8649-8-KRR-2024-1-752 ISBN: 978-5-9704-8649-8 EDN: HKHQKC
2. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015;386(9991):376–387. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3 EDN: UOKWET
3. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am*. 2020;104(2):293–311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007 EDN: AEBIAS
4. Xia B, Di Chen, Zhang J, et al. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(6):495–505. doi: 10.1007/s00223-014-9917-9 EDN: UKMAFQ
5. Taruc-Uy RL, Lynch SA. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Prim Care*. 2013;40(4):821–827. doi: 10.1016/j.pop.2013.08.003 EDN: SOLORZ
6. Barnett R. Osteoarthritis. *Lancet*. 2018;391(10134):1985. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31064-X
7. Vincent TL, Alliston T, Kapoor M, et al. Osteoarthritis Pathophysiology: Therapeutic Target Discovery may Require a Multifaceted Approach. *Clin Geriatr Med*. 2022;38(2):193–219. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.015 EDN: SJEIWS
8. Hale D, Marshall K. Osteoarthritis. *Home Healthc Now*. 2023;41(5):282. doi: 10.1097/NNH.0000000000001199 EDN: XTJNFY
9. Vincent TL. Mechanoflamination in osteoarthritis pathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3S):36–38. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.018
10. Jiang Y. Osteoarthritis year in review 2021: biology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):207–215. doi: 10.1016/j.joca.2021.11.009 EDN: SPUUBH
11. Wehling P, Evans C, Wehling J, Maixner W. Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: a literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(8):183–196. doi: 10.1177/1759720X17712695
12. Sakata K, Furumatsu T, Abe N, et al. Histological analysis of failed cartilage repair after marrow stimulation for the treatment of large cartilage defect in medial compartmental osteoarthritis of the knee. *Acta Med Okayama*. 2013;67(1):65–74. doi: 10.18926/AMO/49259
13. Vinatier C, Guicheux J. Cartilage tissue engineering: From biomaterials and stem cells to osteoarthritis treatments. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(3):139–144. doi: 10.1016/j.rehab.2016.03.002
14. Platas J, Guillén MI, Pérez Del Caz MD, et al. Paracrine effects of human adipose-derived mesenchymal stem cells in inflammatory stress-induced senescence features of osteoarthritic chondrocytes. *Aging*. 2016;8(8):1703–1717. doi: 10.18632/aging.101007
15. Meirelles Lda S, Fontes AM, Covas DT, Caplan AL. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009;20(5–6):419–427. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002
16. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211–228. doi: 10.1089/107632701300062859 EDN: YJICBV
17. Wang H, Yan X, Jiang Y, et al. The human umbilical cord stem cells improve the viability of OA degenerated chondrocytes. *Mol Med Rep*. 2018;17(3):4474–4482. doi: 10.3892/mmr.2018.8413
18. Chen HT, Lee MJ, Chen CH, et al. Proliferation and differentiation potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells isolated from elderly patients with osteoporotic fractures. *J Cell Mol Med*. 2012;16(3):582–593. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01335.x
19. Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, Barry FP. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3464–3474. doi: 10.1002/art.11365 EDN: XREUSQ
20. Zhu Y, Liu T, Song K, et al. Adipose-derived stem cell: a better stem cell than BMSC. *Cell Biochem Funct*. 2008;26(6):664–675. doi: 10.1002/cbf.1488
21. Schäffler A, Büchler C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells—basic and clinical implications for novel cell-based therapies. *Stem Cells*. 2007;25(4):818–827. doi: 10.1634/stemcells.2006-0589 EDN: MKHCLH
22. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211–228. doi: 10.1089/107632701300062859 EDN: YJICBV

23. Palumbo P, Lombardi F, Siragusa G, et al. Methods of Isolation, Characterization and Expansion of Human Adipose-Derived Stem Cells (ASCs): An Overview. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1897. doi: 10.3390/ijms19071897 EDN: VIKOZP
24. Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, et al. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev.* 2012;21(14):2724–2752. doi: 10.1089/scd.2011.0722 EDN: RLHUBD
25. Ferraro GA, De Francesco F, Nicoletti G, et al. Human adipose CD34+ CD90+ stem cells and collagen scaffold constructs grafted in vivo fabricate loose connective and adipose tissues. *J Cell Biochem.* 2013;114(5):1039–1049. doi: 10.1002/jcb.24443 EDN: RNYHFN
26. D'Andrea F, De Francesco F, Ferraro GA, et al. Large-scale production of human adipose tissue from stem cells: a new tool for regenerative medicine and tissue banking. *Tissue Eng Part C Methods.* 2008;14(3):233–142. doi: 10.1089/ten.tec.2008.0108
27. Nicoletti GF, De Francesco F, D'Andrea F, Ferraro GA. Methods and procedures in adipose stem cells: state of the art and perspective for translation medicine. *J Cell Physiol.* 2015;230(3):489–495. doi: 10.1002/jcp.24837
28. Pagani S, Veronesi F, Giavaresi G, et al. Autologous Protein Solution Effect on Chondrogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue and Bone Marrow in an Osteoarthritic Environment. *Cartilage.* 2021;13(2):225–237. doi: 10.1177/1947603521993217 EDN: DCJPPP
29. Gaut C, Sugaya K. Critical review on the physical and mechanical factors involved in tissue engineering of cartilage. *Regen Med.* 2015;10(5):665–679. doi: 10.2217/rme.15.31 EDN: UQKPWL
30. Trumbull A, Subramanian G, Yildirim-Ayan E. Mechanoresponsive musculoskeletal tissue differentiation of adipose-derived stem cells. *Biomed Eng Online.* 2016;15:43. doi: 10.1186/s12938-016-0150-9 EDN: BVDCZG
31. de Girolamo L, Lucarelli E, Alessandri G, et al. Mesenchymal stem/stromal cells: a new "cells as drugs" paradigm. Efficacy and critical aspects in cell therapy. *Curr Pharm Des.* 2013;19(13):2459–2473. doi: 10.2174/1381612811319130015 EDN: XZJMPM
32. De Francesco F, Mannucci S, Conti G, et al. A Non-Enzymatic Method to Obtain a Fat Tissue Derivative Highly Enriched in Adipose Stem Cells (ASCs) from Human Lipoaspirates: Preliminary Results. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):2061. doi: 10.3390/ijms19072061
33. Yano K, Speidel AT, Yamato M. Four Food and Drug Administration draft guidance documents and the REGROW Act: A litmus test for future changes in human cell- and tissue-based products regulatory policy in the United States? *J Tissue Eng Regen Med.* 2018;12(7):1579–1593. doi: 10.1002/term.2683
34. Ferguson RE, Cui X, Fink BF, et al. The viability of autologous fat grafts harvested with the LipiVage system: a comparative study. *Ann Plast Surg.* 2008;60(5):594–597. doi: 10.1097/SAP.0b013e31817433c5
35. Zhu M, Cohen SR, Hicok KC, et al. Comparison of three different fat graft preparation methods: gravity separation, centrifugation, and simultaneous washing with filtration in a closed system. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(4):873–880. doi: 10.1097/PRS.0b013e31828276e9
36. Fang C, Patel P, Li H, et al. Physical, Biochemical, and Biologic Properties of Fat Graft Processed via Different Methods. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(8):e3010. doi: 10.1097/GOX.0000000000003010 EDN: LNTIYX
37. De Fazio D, Cingozoglu CAC. Combined Mastopexy and Augmentation with Autologous Fat Grafting: First Results with Lipopexy. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020;8(2):e1957. doi: 10.1097/GOX.0000000000001957 EDN: PWLTGO
38. Bianchi F, Maioli M, Leonardi E, et al. A new nonenzymatic method and device to obtain a fat tissue derivative highly enriched in pericyte-like elements by mild mechanical forces from human lipoaspirates. *Cell Transplant.* 2013;22(11):2063–2077. doi: 10.3727/096368912X657855
39. Vezzani B, Shaw I, Lesme H, et al. Higher Pericyte Content and Secretory Activity of Microfragmented Human Adipose Tissue Compared to Enzymatically Derived Stromal Vascular Fraction. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(12):876–886. doi: 10.1002/sctm.18-0051
40. Randelli P, Menon A, Ragone V, et al. Lipogems Product Treatment Increases the Proliferation Rate of Human Tendon Stem Cells without Affecting Their Stemness and Differentiation Capability. *Stem Cells Int.* 2016;2016:4373410. doi: 10.1155/2016/4373410 EDN: WPFQID
41. Jones IA, Wilson M, Togashi R, et al. A randomized, controlled study to evaluate the efficacy of intra-articular, autologous adipose tissue injections for the treatment of mild-to-moderate knee osteoarthritis compared to hyaluronic acid: a study protocol. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):383. doi: 10.1186/s12891-018-2300-7 EDN: EUTDNL
42. Dai Prè E, Busato A, Mannucci S, et al. In Vitro Characterization of Adipose Stem Cells Non-Enzymatically Extracted from the Thigh and Abdomen. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3081. doi: 10.3390/ijms21093081 EDN: KVPBWR
43. Raposio E, Caruana G, Petrella M, et al. A Standardized Method of Isolating Adipose-Derived Stem Cells for Clinical Applications. *Ann Plast Surg.* 2016;76(1):124–126. doi: 10.1097/SAP.0000000000000609
44. Domenis R, Lazzaro L, Calabrese S, et al. Adipose tissue derived stem cells: in vitro and in vivo analysis of a standard and three commercially available cell-assisted lipotransfer techniques. *Stem Cell Res Ther.* 2015;6(1):2. doi: 10.1186/scrt536 EDN: CBYVKV
45. Senesi L, De Francesco F, Farinelli L, et al. Mechanical and Enzymatic Procedures to Isolate the Stromal Vascular Fraction From Adipose Tissue: Preliminary Results. *Front Cell Dev Biol.* 2019;7:88. doi: 10.3389/fcell.2019.00088
46. Busato A, De Francesco F, Biswas R, et al. Simple and Rapid Non-Enzymatic Procedure Allows the Isolation of Structurally Preserved Connective Tissue Micro-Fragments Enriched with SVF. *Cells.* 2020;10(1):36. doi: 10.3390/cells10010036 EDN: IPFXZP
47. Yin K, Wang S, Zhao RC. Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomark Res.* 2019;7:8. doi: 10.1186/s40364-019-0159-x EDN: SKBNYQ
48. Isola AL, Chen S. Exosomes: The Messengers of Health and Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(1):157–165. doi: 10.2174/1570159x14666160825160421
49. Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells.* 2014;32(5):1254–1266. doi: 10.1002/stem.1634
50. Jo CH, Chai JW, Jeong EC, et al. Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A 2-Year Follow-up Study. *Am J Sports Med.* 2017;45(12):2774–2783. doi: 10.1177/0363546517716641
51. Spasovski D, Spasovski V, Baščarević Z, et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis. *J Gene Med.* 2018;20(1). doi: 10.1002/jgm.3002
52. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, et al. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10(3):199–206. doi: 10.1053/joca.2001.0504
53. Hindle P, Khan N, Biant L, Pñault B. The Infrapatellar Fat Pad as a Source of Perivascular Stem Cells with Increased Chondrogenic Potential for Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(1):77–87. doi: 10.5966/sctm.2016-0040
54. Mucoz-Criado I, Meseguer-Ripolles J, Mellado-Lopez M, et al. Human Suprapatellar Fat Pad-Derived Mesenchymal Stem Cells Induce Chondrogenesis and Cartilage Repair in a Model of Severe Osteoarthritis. *Stem Cells Int.* 2017;2017:4758930. doi: 10.1155/2017/4758930 EDN: YGGEUB
55. Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, et al. ADIPOA Consortium. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(7):847–856. doi: 10.5966/sctm.2015-0245
56. Song Y, Du H, Dai C, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a pilot study with long-term follow-up and repeated injections. *Regen Med.* 2018;13(3):295–307. doi: 10.2217/rme-2017-0152 EDN: YHWQDB
57. Zhang S, Xu H, He B, et al. Mid-term prognosis of the stromal vascular fraction for knee osteoarthritis: a minimum 5-year follow-up study. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):105. doi: 10.1186/s13287-022-02788-1 EDN: ESHBFN
58. Boada-Pladellourens A, Avellanet M, Pages-Bolibar E, Veiga A. Stromal vascular fraction therapy for knee osteoarthritis: a systematic review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221117879. doi: 10.1177/1759720X221117879
59. Goncharov EN, Koval OA, Nikolaevich Bezuglov E, et al. Stromal Vascular Fraction Therapy for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Medicina.* 2023;59(12):2090. doi: 10.3390/medicina59122090 EDN: GPQHPE

ОБ АВТОРАХ

*** Степанов Иван Андреевич**, ассистент, каф. общей хирургии, адрес: Россия, Иркутск, 664003, ул. Красного Восстания, 1, каб. 301;
ORCID: 0000-0001-9039-9147;
eLibrary SPIN: 5485-6316;
e-mail: edmoilers@mail.ru

Белобородов Владимир Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий, каф. общей хирургии;
ORCID: 0000-0002-3299-1924;
eLibrary SPIN: 5116-0931;
e-mail: BVA555@yandex.ru

Маньков Александр Викторович, канд. мед. наук, доцент, заведующий, каф. анестезиологии-реаниматологии;
ORCID: 0000-0001-8701-6432;
eLibrary SPIN: 7135-2828;
e-mail: man-aleksandr@yandex.ru

Соколова Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент, каф. факультетской хирургии и урологии;
ORCID: 0000-0003-1153-0683;
eLibrary SPIN: 2293-8820;
e-mail: soksv@bk.ru

Фролов Александр Петрович, канд. мед. наук, доцент, каф. общей хирургии;
ORCID: 0000-0002-3453-548X;
eLibrary SPIN: 4335-2400;
e-mail: frolovphd@mail.ru

AUTHORS INFO

*** Ivan A. Stepanov**, Assistant Lecturer, Depart. of General Surgery, address: 1 Krasnogo Vosstaniya st, room 301, Irkutsk, Russia, 664003;
ORCID: 0000-0001-9039-9147;
eLibrary SPIN: 5485-6316;
e-mail: edmoilers@mail.ru

Vladimir A. Beloborodov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Depart. of General Surgery;
ORCID: 0000-0002-3299-1924;
eLibrary SPIN: 5116-0931;
e-mail: BVA555@yandex.ru

Alexander V. Mankov, MD, Cand Sci. (Medicine), Assistant Professor, Head, Depart. of Anesthesiology-Reanimatology;
ORCID: 0000-0001-8701-6432;
eLibrary SPIN: 7135-2828;
e-mail: man-aleksandr@yandex.ru

Svetlana V. Sokolova, MD, Cand Sci. (Medicine), Assistant Professor, Depart. of Faculty Surgery;
ORCID: 0000-0003-1153-0683;
eLibrary SPIN: 2293-8820;
e-mail: soksv@bk.ru

Alexander P. Frolov, MD, Cand Sci. (Medicine), Assistant Professor, Depart. of General Surgery;
ORCID: 0000-0002-3453-548X;
eLibrary SPIN: 4335-2400;
e-mail: frolovphd@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author