

Стромально-васкулярна фракція жирової тканини, перспективи викростання при лікуванні остеоартрозу та пошкоджень суглобового хряща (огляд літератури)

Коструб О.О.¹, Дідух П.В.¹✉, Сергієнко Р.О.¹, Блонський Р.І.¹,
Засаднюк І.А.¹, Чорнобай С.П.¹, Подік В.А.¹

Остеоартроз (ОА) — це хронічне, прогресуюче, дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів, в основі якого, в першу чергу, лежить ураження суглобового хряща. Консервативне фармакологічне лікування остеоартрозу зводиться до призначення нестероїдних протизапальних факторів, хондропротекторів, ін'єкцій гіалуронової кислоти, лікувальних блокад з глюкокортикостероїдами. Застосування ортобіологічних препаратів – альтернативний метод в лікуванні ОА. Серед різноманітності ортобіологічних підходів, жирова тканина є новим і привабливим джерелом стовбурових клітин для лікування остеоартрозу. Стромальна фракція забезпечує середовище, де можуть взаємодіяти стовбурові клітини і стимулюють регенерацію.

Ключові слова: *Стромальна васкулярна фракція, мезенхімальні стовбурові клітини, остеоартроз, хрящ*

Ортобіологічні препарати – це біологічні продукти, отримані з речовин, які природно містяться в організмі людини. До цієї групи можна віднести збагачену тромбоцитами плазму (PRP), кістковий мозок аспірат/концентрат (BMA/BMAC), а також стовбурові клітини жирової тканини (ADSC) [1], [2]. За даними досліджень ці препарати містять цитокіни, мезенхімальні стовбурові клітини, клітини-попередники, які демонструють здатність до модифікації патогенезу ОА. Дані літератури вселяють значний оптимізм щодо перспективної галузі регенеративної ортопедії [3]. Серед різноманітності ортобіологічних підходів жирова тканина є новим і привабливим джерелом стовбурових клітин для лікування остеоартрозу. Цей біологічний матеріал є доступним, він відносно легко отримується, а також є багатим джерелом стовбурових клітин та клітин попередників [4]. Мезенхімальні стовбурові клітини жирової тканини можуть не тільки піддаватися диференціації в конкретні лінії клітин, а також секретують різноманітні цитокіни та фактори росту [4]. Ці біоактивні молекули можуть викликати протизапальну дію та додаткові біологічні відповіді, які можуть перенаправити неконтрольоване запалення до більш регенеративного шляху у мікросередовищі суглоба [4], [5].

Стромальна васкулярна фракція (SVF) є ком-

понентом ліпоаспірату, отриманого в результаті ліпосакції жирової тканини [6], [7]. До складу SVF входять: ендотеліальні клітини, преадипоцити, макрофаги 2 типу, Т-клітини та перицити, а також мезенхімальні стовбурові клітини, стовбурові клітини жирового походження та клітини-попередники [4]. В таблиці 1 [8] вказано детальний склад, який зазвичай міститься у SVF та описуються їх біологічні ролі. Свідчення з медичної літератури вказують на те, що жирова тканина є найпоширенішим джерелом дорослих стовбурових клітин і таким, з якого можна їх виділити з більшою легкістю у порівнянні з іншими. Наприклад, порівняно з кістковим мозком, який отримав високу оцінку за його біологічну цінність і користь, жирова тканина здатна генерувати загальний вихід стовбурових клітин приблизно в 40 разів більший [9 – 11].

Фракцію стромальних клітин можна отримати шляхом ліпосакції та подальшої обробки ліпоаспірату. Існує два основних принципи виділення SVF: механічний та ферментативний [12]. Вперше описаний спосіб виділення стромальної васкулярної фракції задокументовано в 1960-х роках [13].

Мезенхімальні стовбурові клітини та клітини попередники, отримані з SVF, мають здатність диференціюватись в кілька клітинних ліній [14], [15]. Стромальна судинна фракція також забезпечує середовище, де можуть взаємодіяти МСК і стимулювати регенерацію [16]. Крім цього SVF викликають

✉ Дідух П.В., petrodidukb92@gmail.com

¹ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Україна, Київ

Якісний склад SVF

Клітини	Біологічна роль
Мезенхімальні стовбурові клітини (MSC)	Здатність до самовідновлення, диференціації в конкретні лінії клітин, в похідні сполучної тканини і підтримки інших клітин через паракринну секрецію.
Стовбурові клітини жирового походження (ADSC)	Секретують фактори росту, цитокіни та антиоксидантні фактори в клітинне оточення, регулюючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи в сусідніх клітинах. Захисний ефект через протизапальну та імуномодулюючу дію.
Преадипоцити	Сприяють росту жирової тканини шляхом диференціації на зрілі та метаболічно активні адипоцити. Проліферуючі преадипоцити також можуть виявляти фагоцитарну активність щодо мікроорганізмів і поведяться подібно до макрофагоподібних клітин.
Ендотеліальні клітини-попередники	Диференціюються у функціональні ендотеліальні клітини та підтримують васкулогенез.
Ендотеліальні клітини	Виконують важливу роль у гомеостазі судин, а також у фізіологічних чи патологічних процесах, таких як тромбоз, запалення та ремоделювання судинної стінки. Ендотеліальні клітини контролюють кровотік і проходження білка з крові в тканини, а також пригнічують запалення та запобігає згортанню крові.
Перицити	Ці клітини, необхідні для формування кровоносних судин, беруть участь у синтезі елементів базальної мембрани та позаклітинного матриксу.
Т-клітини	Ці клітини є найважливішими компонентами адаптивної імунної системи, відповідають за усунення інфікованих клітин господаря, активацію інших імунних клітин і секрецію цитокінів, які додатково регулюють імунну відповідь.
Макрофаги 2-го типу	Макрофаг 2 типу (M ₂) утворюється імунною відповіддю Т-хелпера типу 2 і бере на себе протизапальну роль, зазвичай характеризується секрецією інтерлейкінів (IL-4, IL-5, IL-9 та IL-13). Він також бере безпосередню участь у регенерації і процесі відновлення тканини, яка відбувається після травм.
Гладкі м'язові клітини	Відповідають за мимовільну скорочувальну активність для контролю діаметра, руху стінки та окремих органів, наприклад судин.
Лімфоцити	Беруть участь як у вроджених, так і в адаптивних імунних реакціях з кількома ефектами або функціями. Виробляють антитіла, пряме клітинне знищення інфікованих та/або пухлинних клітин і регулюють імунні реакції.

паракринні та аутокринні ефекти, які дозволяють їм регулювати запалення і послаблюють деструкцію тканин, як це спостерігається при ОА [17]. Однак щодо цього існує ще багато дискусій [18], [19]. SVF демонструє здатність сприяти ангиогенезу та неоваскуляризації [20]. Паракринний ефект стромальних клітин, у свій час, може посилювати ангиогенез, через вивільнення факторів росту, таких як фактор росту ендотелію судин (VEGF) і трансформуючий фактор росту бета (TGF- β), а також в результаті прямої дії перицитів і ендотеліальних клітин [18], [21], [22]. Підвищена експресія VEGF, як було показано, впливає на міграцію більшої кількості ендотеліальних і стромальних клітин до неоваскуляризованої області [23]. З точки зору імуномодуляції різноманітні клітинні компоненти SVF здатні сприяти значному зменшенню запалення та ослабленню загострених імунних відповідей у місці ін'єкції [24]. Наприклад, відомо, що стовбурові клітини та клітини-попередники виконують протизапальну та антиапоптозну роль, що сприяє регенерації тканин. Відомо, що макрофаги 2-го типу мають протизапальну дію, характеризуються збільшенням секреції інтерлейкінів

(IL-4, IL-5, IL-9 та IL-13) [25], [26]. Т-клітини також зустрічаються в SVF і відомо, що вони секретують високі концентрації цитокінів, що мають імунодепресивну дію [27], [28]. Крім того, далі повідомлялося, що ці клітини можуть підтримувати фенотип 2-го типу макрофагів [27]. Тому SVF можуть зменшити виробництво певних запальних цитокінів і факторів росту, таких як TNF- α , IL-6 і -12, а також інтерферону- γ [29], [30].

Клінічні спостереження після 12-24 місяців застосування мікрожиру та SVF при остеоартрозі колінного суглоба показали безпечність його застосування [31]. В метааналізі, опублікованому в 2021 року Anil U et. al. [32], було проаналізовано 79 рандомізовано-контрольованих досліджень та 8761 пацієнтів з ОА колінного суглоба, яким проводили лікування з застосуванням ортобіологічних препаратів. Такими як PRP, BMAC, ботулотоксином, ГК та SVF. В дослідженні аналізували показники від 3 до 12 місяців після лікування за шкалами The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) та за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Дані показують, що ін'єкції SVF призводять до найбільшого покращення та функціональних

результатів у пацієнтів з ОА колінного суглоба протягом 1 року спостереження. Хоча PRP і ВМАС теж продемонстрували високу ефективність лікування.

Мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з жирової тканини, ефективні при лікуванні ОА колінного суглоба, однак механізм дії, дозу, повторення, тривалість застосування та параметри оцінки лікування ще необхідно визначити [33,34]. Крім того, можна подумати, що пацієнти з ожирінням і надмірною вагою краще підходять для даного методу лікування, адже логічно було б припустити, що вони забезпечать більше біологічного матеріалу для роботи, а отже більшу кількість клітин SVF. Однак це не так. Враховуючи той факт, що ожиріння є центральним компонентом метаболічного синдрому, жирові тканини цих пацієнтів можуть зазнавати деяких змін [35], [36]. Під час хронічного стресу, викликаного метаболічним синдромом, жирова тканина має тенденцію змщувати свою активність у бік більш запального профілю. Макрофаги типу 1, наприклад, можуть бути виявлені в абдомінальній жировій тканині та, як відомо, мають прозапальну активність та здатні синтезувати прозапальні цитокіни, включаючи TNF- α та інтерлейкін 6 [35]. Це також сприяє системному запаленню низького ступеня, як це спостерігається у багатьох хронічних запальних захворюваннях, пов'язаних з обміном речовин, наприклад ОА [35], [36]. Добре треновані спортсмени з дуже низьким об'ємом абдомінального жиру також не є хорошими кандидатами для ліпосакції [37]. Пацієнтам з медичними станами, що виключають процедуру анестезії, психіатричними розладами, раком в анамнезі, вагітністю, коагулопатіями, ознаками інфекції або ВІЛ, внутрішньо-суглобові ін'єкції SVF не можуть бути рекомендовані для лікування ОА. Хоча відповідним чином не було повідомлено про серйозні побічні ефекти у таких пацієнтів [38], [39], але практикам слід бути обережними та пам'ятати про можливі підводні камені при роботі з жировою тканиною.

Стромальна судинна фракція, отримана з ліпоаспірату, може бути представлена як чудовий ортобіологічний засіб для лікування багатьох складних і серйозних захворювань опорно-рухового апарату, таких як остеоартроз. Різноманітні популяції клітин в цьому біопрепараті викликають численні позитивні ефекти, такі як посилення ангіогенезу, імунomodуляція, диференціація клітин та їхня проліферація. Мезенхімальні стовбурові клітини, зокрема, секретують різноманітні цитокіни і фактори росту. Ці біоактивні молекули можуть сприяти протизапальній дії та додатковим біологічним реакціям, що можуть стимулювати регене-

рацію суглобового хряща. Оскільки остеоартроз в основному характеризується прогресуючою дегенерацією і стійким запаленням, застосування SVF для лікування цього ортопедичного стану здається хорошим рішенням, враховуючи його відносно легкість отримання, безпечність та ефективність. Однак необхідні подальші дослідження для визначення механізмів дії, дози, повторення, тривалості застосування та параметрів оцінки лікування.

References

1. Dhillon MS, Behera P, Patel S, Shetty V. Orthobiologics and platelet rich plasma. *Indian J Orthop.* 2014;48(1):1-9. doi: 10.4103/0019-5413.125477.
2. Purita J, Lana JFSD, Kolber M, Rodrigues BL, Mosaner T, Santos GS, et al. Bone marrow-derived products: A classification proposal – bone marrow aspirate, bone marrow aspirate concentrate or hybrid? *World J Stem Cells.* 2020;12(4):241-250. doi: 10.4252/wjsc.v12.i4.241.
3. Huddleston HP, Maheshwer B, Wong SE, Chahla J, Cole BJ, Yanke AB. An Update on the Use of Orthobiologics: Use of Biologics for Osteoarthritis. *Oper Tech Sports Med.* 2020;28:150759. doi:10.1016/j.otsm.2020.150759.
4. Han S, Sun HM, Hwang KC, Kim SW. Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells: Update on Clinical Utility and Efficacy. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2015;25(2):145-52. doi: 10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2015013057.
5. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toranto JD, Wirth GA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(2):180-8. doi: 10.1016/j.bjps.2015.10.014.
6. Dykstra JA, Facile T, Patrick RJ, Francis KR, Milanovich S, Weimer JM, et al. Concise Review: Fat and Furious: Harnessing the Full Potential of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(4):1096-1108. doi: 10.1002/sctm.16-0337.
7. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toranto JD, Wirth GA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(2):170-9. doi: 10.1016/j.bjps.2015.10.015.
8. Lana JFSD, Lana AVSD, da Fonseca LF, Coelho MA, Marques GG, Mosaner T, et al. Stromal Vascular Fraction for Knee Osteoarthritis – An Update. *J Stem Cells Regen Med.* 2022;18(1):11-20. doi: 10.46582/jsrm.1801003.
9. Boquest AC, Noer A, Collas P. Epigenetic programming of mesenchymal stem cells from human adipose tissue. *Stem Cell Rev.* 2006;2(4):319-29. doi: 10.1007/BF02698059.
10. Huang T, He D, Kleiner G, Kuluz J. Neuron-like differentiation of adipose-derived stem cells from infant piglets in vitro. *J Spinal Cord Med.* 2007;30 Suppl 1(Suppl 1):35-40. doi: 10.1080/10790268.2007.11753967.
11. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells.* 2006;24(5):1294-301. doi: 10.1634/stemcells.2005-0342.
12. Kunze KN, Burnett RA, Wright-Chisem J, Frank RM, Chahla J. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Treatments and Available Formulations. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2020;13(3):264-280. doi: 10.1007/s12178-020-09624-0.

13. Rodbell M. Metabolism of isolated fat cells. I. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. *J Biol Chem.* 1964;239:375-80.
14. Vodyanik MA, Yu J, Zhang X, Tian S, Stewart R, Thomson JA, et al. A mesoderm-derived precursor for mesenchymal stem and endothelial cells. *Cell Stem Cell.* 2010;7(6):718-29. doi: 10.1016/j.stem.2010.11.011.
15. Krampera M, Franchini M, Pizzolo G, Aprili G. Mesenchymal stem cells: from biology to clinical use. *Blood Transfus.* 2007;5(3):120-9. doi: 10.2450/2007.0029-07.
16. Bisicchia S, Bernardi G, Pagnotta SM, Tudisco C. Micro-fragmented stromal-vascular fraction plus microfractures provides better clinical results than microfractures alone in symptomatic focal chondral lesions of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2020;28(6):1876-1884. doi: 10.1007/s00167-019-05621-0.
17. Dimarino AM, Caplan AI, Bonfield TL. Mesenchymal stem cells in tissue repair. *Front Immunol.* 2013;4:201. doi: 10.3389/fimmu.2013.00201.
18. Blaber SP, Webster RA, Hill CJ, Breen EJ, Kuah D, Vesey G, et al. Analysis of in vitro secretion profiles from adipose-derived cell populations. *J Transl Med.* 2012;10:172. doi: 10.1186/1479-5876-10-172.
19. Chazenbalk G, Bertolotto C, Heneidi S, Jumabay M, Trivax B, Aronowitz J, et al. Novel pathway of adipogenesis through cross-talk between adipose tissue macrophages, adipose stem cells and adipocytes: evidence of cell plasticity. *PLoS One.* 2011;6(3):e17834. doi: 10.1371/journal.pone.0017834.
20. Traktuev DO, Prater DN, Merfeld-Clauss S, Sanjeevaiah AR, Saadatzadeh MR, Murphy M, et al. Robust functional vascular network formation in vivo by cooperation of adipose progenitor and endothelial cells. *Circ Res.* 2009;104(12):1410-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.190926.
21. Koh YJ, Koh BI, Kim H, Joo HJ, Jin HK, Jeon J, et al. Stromal vascular fraction from adipose tissue forms profound vascular network through the dynamic reassembly of blood endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):1141-50. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.218206.
22. Kwon HM, Hur SM, Park KY, Kim CK, Kim YM, Kim HS, et al. Multiple paracrine factors secreted by mesenchymal stem cells contribute to angiogenesis. *Vasc Pharmacol.* 2014;63(1):19-28. doi: 10.1016/j.vph.2014.06.004.
23. Zhu M, Dong Z, Gao J, Liao Y, Xue J, Yuan Y, et al. Adipocyte regeneration after free fat transplantation: promotion by stromal vascular fraction cells. *Cell Transplant.* 2015;24(1):49-62. doi: 10.3727/096368913X675133.
24. Fu S, Luan J, Xin M, Wang Q, Xiao R, Gao Y. Fate of adipose-derived stromal vascular fraction cells after co-implantation with fat grafts: evidence of cell survival and differentiation in ischemic adipose tissue. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(2):363-373. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829588b3.
25. Eto H, Ishimine H, Kinoshita K, Watanabe-Susaki K, Kato H, Doi K, et al. Characterization of human adipose tissue-resident hematopoietic cell populations reveals a novel macrophage subpopulation with CD34 expression and mesenchymal multipotency. *Stem Cells Dev.* 2013;22(6):985-97. doi: 10.1089/scd.2012.0442.
26. Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Györi G, et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(9):1420-8. doi: 10.1038/sj.ijo.0803632.
27. Tiemessen MM, Jagger AL, Evans HG, van Herwijnen MJ, John S, Taams LS. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(49):19446-51. doi: 10.1073/pnas.0706832104.
28. Yu L, Yang F, Zhang F, Guo D, Li L, Wang X, et al. CD69 enhances immunosuppressive function of regulatory T-cells and attenuates colitis by prompting IL-10 production. *Cell Death Dis.* 2018;9(9):905. doi: 10.1038/s41419-018-0927-9.
29. Semon JA, Zhang X, Pandey AC, Alandete SM, Maness C, Zhang S, et al. Administration of murine stromal vascular fraction ameliorates chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Stem Cells Transl Med.* 2013;2(10):789-96. doi: 10.5966/sctm.2013-0032.
30. Premaratne GU, Ma LP, Fujita M, Lin X, Bollano E, Fu M. Stromal vascular fraction transplantation as an alternative therapy for ischemic heart failure: anti-inflammatory role. *J Cardiothorac Surg.* 2011;6:43. doi: 10.1186/1749-8090-6-43.
31. Biazzo A, D'Ambrosi R, Masia F, Izzo V, Verde F. Autologous adipose stem cell therapy for knee osteoarthritis: where are we now? *Phys Sportsmed.* 2020;48(4):392-399. doi: 10.1080/00913847.2020.1758001.
32. Anil U, Markus DH, Hurley ET, Manjunath AK, Alaia MJ, Campbell KA, et al. The efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Knee.* 2021;32:173-182. doi: 10.1016/j.knee.2021.08.008.
33. Jayaram P, Ikpeama P, Rothenberg JB, Malanga GA. Bone Marrow-Derived and Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Primary Knee Osteoarthritis: A Narrative Review. *PM R.* 2019;11(2):177-191. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.06.019.
34. Panchal J, Malanga G, Sheinkop M. Safety and Efficacy of Percutaneous Injection of Lipogems Micro-Fractured Adipose Tissue for Osteoarthritic Knees. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2018;47(11). doi: 10.12788/ajo.2018.0098.
35. Azzini GOM, Santos GS, Visoni SBC, Azzini VOM, Santos RGD, Huber SC, et al. Metabolic syndrome and subchondral bone alterations: The rise of osteoarthritis – A review. *J Clin Orthop Trauma.* 2020;11(Suppl 5):S849-S855. doi: 10.1016/j.jcot.2020.06.021.
36. Nishimura S, Manabe I, Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. *Discov Med.* 2009;8(41):55-60.
37. Philipsen A, Hansen AL, Jørgensen ME, Brage S, Carstensen B, Sandbaek A, et al. Associations of objectively measured physical activity and abdominal fat distribution. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(5):983-9. doi: 10.1249/MSS.0000000000000504.
38. 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.
39. Comella K, Parlo M, Daly R, Depasquale V, Edgerton E, Mallory P, et al. Safety Analysis of Autologous Stem Cell Therapy in a Variety of Degenerative Diseases and Injuries Using the Stromal Vascular Fraction. *J Clin Med Res.* 2017;9(11):935-942. doi: 10.14740/jocmr3187w.

Stromal Vascular Fraction of Adipose Tissue: Prospects for Use in the Treatment of Osteoarthritis and Articular Cartilage Injuries (Literature Review)

Kostrub O.O.¹, Didukh P.V.^{1✉}, Serbiienko R.O.¹, Blonskyi R.I.¹, Zasadniuk I.A.¹, Chornobai S.P.¹, Podik V.A.¹

¹SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine», Ukraine, Kyiv

Summary. Osteoarthritis (OA) is a chronic, progressive, degenerative-dystrophic joint disease primarily caused by damage to the articular cartilage. Conservative pharmacological treatment of OA consists of prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs, chondroprotectors, hyaluronic acid injections, and therapeutic blockades with glucocorticosteroids. The use of orthobiological agents represents an alternative method in OA treatment. Among the variety of orthobiological approaches, adipose tissue serves as a new and attractive source of stem cells for the treatment of OA. The stromal vascular fraction creates an environment where stem cells can interact and stimulate regeneration.

Keywords: stromal vascular fraction; mesenchymal stem cells; osteoarthritis; cartilage.