

Оценка безопасности и эффективности внутрисуставного введения стромально-васкулярной фракции жировой ткани для лечения гонартроза: промежуточные результаты клинического исследования

И.А. Смышляев^{1,2}, С.И. Гильфанов^{1,2,3}, В.А. Копылов⁴, Р.Г. Гильмутдинов⁵, А.А. Пулин¹, И.Н. Корсаков¹, И.Р. Гильмутдинова¹, А.П. Петрикина¹, П.С. Еремин¹, О.В. Крючкова¹, В.П. Абельцев⁶, Н.В. Загородний³, В.Л. Зорин¹, В.С. Васильев⁷, Д.Ю. Пупынин⁴, И.И. Еремин^{1,2}

¹ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ
Ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, 121359, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ
Ул. Маршала Тимошенко д. 19, с. 1А, Москва, 121359, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия

⁴ ГАУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Оренбурга
Ул. Постникова, д. 11, Оренбург, 460000, Россия

⁵ ГБУЗ «Оренбургская областная станция переливания крови»
Ул. Аксакова, д. 32, Оренбург, 460018, Россия

⁶ ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ
Мичуринский пр-т, д. 6, Москва, 119285, Россия

⁷ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Ул. Воровского, д. 64, Челябинск, 454048, Россия

Реферат

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости остеоартрозом коленного сустава. Доля данной патологии составляет 83% от общей заболеваемости остеоартрозом. Результаты лечения существующими методами не вполне удовлетворительные.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность внутрисуставного введения аутологичной стромально-васкулярной фракции клеток жировой ткани для лечения остеоартроза коленного сустава.

Материал и методы. В исследование включено 28 пациентов. В условиях дневного стационара у каждого пациента забирали жировую ткань (шприцевая липосакция под местной анестезией), из которой в течение 1,5 ч выделяли стромально-васкулярную фракцию клеток и вводили в полость сустава. Наблюдение за пациентами осуществляли в течение 6 мес. после введения клеточного продукта. Нами представлены данные об эффективности, полученные при анализе индивидуальных регистрационных карт 10 больных, которые в соответствии с протоколом завершили участие в исследовании, и данные о безопасности, полученные для всех 28 пациентов. Эффективность оценивали при помощи инструментальных методов обследования, а также валидированных вопросников.

Смышляев И.А., Гильфанов С.И., Копылов В.А., Гильмутдинов Р.Г., Пулин А.А., Корсаков И.Н., Гильмутдинова И.Р., Петрикина А.П., Еремин П.С., Крючкова О.В., Абельцев В.П., Загородний Н.В., Зорин В.Л., Васильев В.С., Пупынин Д.Ю., Еремин И.И. Оценка безопасности и эффективности внутрисуставного введения стромально-васкулярной фракции жировой ткани для лечения гонартроза: промежуточные результаты клинического исследования. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(3):17-31. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-17-31.

Cite as: Smyshlyayev I.A., Gilfanov S.I., Kopylov V.A., Gilmudtinov R.G., Pulin A.A., Korsakov I.N., Gilmudtinova I.R., Petrikina A.P., Eremin P.S., Kruchkova O.V., Abeltsev V.P., Zagorodny N.V., Zorin V.L., Vasilyev V.S., Pupunin D.Yu., Eremin I.I. [Safety and Effectiveness of Intraarticular Administration of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction for Treatment of Knee Articular Cartilage Degenerative Damage: Preliminary Results of a Clinical Trial]. *Traumatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2017;23(3):17-31. (in Russian). DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-17-31.

Смышляев Иван Александрович. Ул. Маршала Тимошенко, д. 15, Москва, 121359, Россия / Ivan A. Smyshlyayev. 15, ul. Marshala Timoshenko, Moscow, 121359, Russian Federation; e-mail: mutant89@rambler.ru

Рукопись поступила/Received: 31.07.2017. Принята в печать/Accepted for publication: 30.08.2017.

Результаты. Ни у одного больного не было выявлено нежелательных явлений или реакций. Через неделю после введения стромально-васкулярной фракции клеток жировой ткани отмечалось снижение болевого синдрома, которое продолжалось на протяжении всего периода наблюдения. Оценка качества жизни пациентов по шкале KOOS выявила улучшение качества жизни начиная с четвертой недели после внутрисуставного введения клеток. При клинической оценке функции коленного сустава с использованием части 1 вопросника KSS установлено повышение суммы баллов через 8 нед., а по части 2 вопросника KSS — через 6 мес. после введения клеточного продукта. При оценке качества жизни с помощью вопросника SF-36 выявлено улучшение физического компонента здоровья, статистически значимое на 2-м и 6-м мес. исследования. Не выявлено статистически значимого улучшения психологического компонента здоровья, однако наблюдается отчетливая тенденция к улучшению данного показателя.

Выводы. Предварительные результаты клинического исследования свидетельствуют о безопасности и эффективности внутрисуставного введения аутологичной стромально-васкулярной фракции клеток жировой ткани для лечения остеоартроза коленного сустава.

Ключевые слова: остеоартроз коленного сустава, стромально-васкулярная фракция, жировая ткань, стволовые клетки.

DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-17-31.

Safety and Effectiveness of Intraarticular Administration of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction for Treatment of Knee Articular Cartilage Degenerative Damage: Preliminary Results of a Clinical Trial

I.A. Smyshlyaev^{1,2}, S.I. Gilfanov^{1,2,3}, V.A. Kopylov⁴, R.G. Gilmutdinov⁵, A.A. Pulin¹, I.N. Korsakov¹, I.R. Gilmutdinova¹, A.P. Petrikina¹, P.S. Eremin¹, O.V. Kruchkova¹, V.P. Abeltsev⁶, N.V. Zagorodnyy³, V.L. Zorin¹, V.S. Vasilyev⁷, D.Yu. Pupynin⁴, I.I. Eremin^{1,2}

¹ Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation 15, ul. Marshala Timoshenko, Moscow, 121359, Russia

² Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation 19, s. 1A, ul. Marshala Timoshenko, Moscow, 121359, Russian Federation

³ Peoples' Friendship University of Russia 6, ul. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russian Federation

⁴ Orenburg City Clinical Hospital N 4 11, ul. Postnikova, Orenburg, 460000, Russian Federation

⁵ Orenburg Regional Clinical Donor Blood Center 32, ul. Aksakova, Orenburg, 460018, Russian Federation

⁶ Joined Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation 6, Michurinskii pr-t, Moscow, 119285, Russian Federation

⁷ South Ural State Medical University 64, ul. Vorovskogo, Chelyabinsk, 454048, Russian Federation

Abstract

The incidence of knee osteoarthritis tends to increase every year and constitutes more than 83% of overall OA morbidity. Moreover, the OA morbidity among younger patients is also increasing. However, currently available treatment methods do not provide quite satisfactory outcomes.

Purpose of the study – to evaluate safety and efficacy of intraarticular introduction of autologous adipose-derived stromal vascular fraction for treatment of knee osteoarthritis.

Material and methods. By the moment of writing the present report, 28 patients were included into the study. All patients underwent tumescent liposuction under local anesthesia. The stromal vascular fraction was isolated from lipoaspirate within 1,5 hours after harvesting and subsequently injected into the articular cavity. Follow-up period was 6 months after injections. The authors report on efficacy data of 10 patients who completed the study according to protocol and safety data of all 28 patients. Efficacy was evaluated basing on laboratory assessments and patient's subjective assessment by validated questionnaires.

Results. Neither adverse reactions no adverse events were observed. Significant decrease of pain severity by VAS was noted in one week after injection and pain score continued decreasing during the whole follow up period. The increase of KOOS score was noted starting on the fifth week after injection. KSS part 1 score increased in 8 weeks, KSS part 2 score — in 6 months after injection. Physical health, assessed with SF-36 questionnaire significantly improved in 2 and 6 months after the procedure. There was a clear trend towards improvement of mental health.

Conclusion. Preliminary results of clinical study suggest intraarticular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction to be a safe and efficient method of the treatment of knee osteoarthritis.

Keywords: Keywords: knee osteoarthritis, stromal vascular fraction, adipose-derived stem cells.

DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-17-31.

Consent for publication: the patient provided voluntary consent for publication of case data.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Funding: the authors have no support or funding to report.

Введение

Во всем мире остеоартрозом (ОА) страдает более 250 миллионов человек [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остеоартроз коленного и тазобедренного суставов занимает 11-е место среди причинной инвалидности и имеет тенденцию к росту [2]. По данным Т. Vos с соавторами, ОА коленного сустава составляет 83% от общей заболеваемости ОА [1]. Демографическая тенденция к старению населения увеличивает распространенность этой патологии.

Течение ОА и его клиническая картина могут значительно варьировать из-за мультифакторной природы патофизиологических процессов, лежащих в основе заболевания [3]. Основной причиной нарушения функции пораженного сустава является снижение толщины хряща на нагружаемых поверхностях мышечков бедренной и большеберцовой костей, вплоть до полного его истирания [4–7]. Существующие способы лечения не позволяют полностью восстановить структуру и функцию коленного сустава и в большей степени являются симптоматическими [8, 9]. С целью уменьшения числа инвазивных вмешательств ортопедическим сообществом все больше внимания уделяется профилактике заболевания, поиску подходов для ранней диагностики и разработке пациент-специфических методов лечения.

Исследования в области регенеративной медицины показали, что применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) оказывает выраженный терапевтический и регенеративный эффект при лечении различных дегенеративно-дистрофических заболеваний [10, 11]. Множество работ *in vitro* и доклинических исследований на животных показали высокую безопасность и эффективность ММСК в лечении ОА, посттравматических повреждений суставного хряща и других заболеваний опорно-двигательного аппарата [11–14]. Наиболее хорошо изученным и часто используемым источником ММСК является костный мозг. В одном из исследований при лечении пациентов с ОА при помощи ло-

кальной инъекции культивированных ММСК костного мозга (ММСКкм) было отмечено значительное улучшение функции суставов и снижение болевого синдрома более чем у 75% больных. Причем ни у одного из пациентов в течение более чем двухлетнего периода наблюдения не было зарегистрировано нежелательных явлений или реакций (в том числе неопластических процессов) [15].

Исследования Р.А. Zuk с соавторами показали, что ММСК могут быть получены не только из костного мозга, но и из жировой ткани (ММСКжт) [16]. Несмотря на то, что ММСКкм и ММСКжт имеют одинаковый иммунофенотип и способность к дифференцировке, существует ряд отличий в свойствах клеток в силу их различной анатомической локализации и выполняемых в организме функций. В частности, ММСКжт генетически более стабильны в долгосрочном периоде наблюдений, обладают более низким коэффициентом старения и имеют высокий пролиферативный потенциал [14]. ММСКкм составляют лишь 0,001–0,01% всех ядродержащих клеток в костном мозге, в то время как из эквивалентного объема жировой ткани можно получить в 1000 раз больше ММСКжт [14, 17]. Жировая ткань может быть получена посредством стандартной процедуры липосакции под местной анестезией. Концентрация ММСКжт в липоаспирате составляет около 4% от всего числа ядродержащих клеток (эндотелиальные клетки, перициты, фибробласты, макрофаги, Т-лимфоциты и гладкомышечные клетки) [14, 16, 18, 19]. Совокупность всех ядродержащих клеток, которые могут быть выделены из жировой ткани при помощи ферментативного расщепления, носят название стромально-васкулярной фракции (СВФ) [20]. СВФ оказывает противовоспалительный, иммуномодулирующий, антисептический эффекты, а ММСКжт, так же как и ММСКкм, способны к дифференцировке в другие типы клеток мезодермального происхождения (хрящевая ткань, сухожилия, связки) [14, 21]. СВФ относится к клеточным продуктам, не требующим культивирования, то есть забор биологического

материала, его обработка, получение СВФ и его клиническое применение возможны в рамках одного хирургического вмешательства. Таким образом, СВФ по сравнению с ММСК является более привлекательным клеточным продуктом для клинического применения, в том числе благодаря отсутствию факторов риска, связанных с длительным культивированием (контаминация, генетическая трансформация, спонтанная дифференцировка) [22]. Также в связи с синергическим действием различных типов клеток, входящих в состав СВФ, терапевтический эффект при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний развивается раньше и является более выраженным [19].

СВФ используется в ветеринарной медицине с 2003 года. Проведенные рандомизированные двойные слепые многоцентровые контролируемые исследования на собаках крупных пород с ОА показали выраженное снижение боли, хромоты и улучшение функции сустава при введении СВФ в пораженный сустав. Подобные эффекты были описаны при лечении патологии суставов, хрящей, сухожилий и связок у других видов животных [12, 23, 24].

Основываясь на доступных в мировой литературе результатах применения СВФ при лечении ОА у людей и животных, нами было сделано предположение, что внутрисуставное введение СВФ способно купировать симптомы заболевания, снизить болевой и воспалительный синдромы, восстановить поврежденную хрящевую ткань и функцию сустава, а также улучшить качество жизни наблюдаемых пациентов.

Материал и методы

Работа проводится в формате инициативного многоцентрового открытого несравнительного клинического исследования, фаза IIb, протокол № RU-CCN-03-01-16 (NCT02827851). Исследование соответствует этическим стандартам комитетов по биомедицинской этике, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией, и правилам Надлежащей клинической практики (ГОСТ Р 52379-2005). Пакет документов получил одобрение Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований (протокол № 07 от 22.04.2016). Всего в исследование планируется включить 200 пациентов.

На данный момент в исследование включено 28 больных ОА коленного сустава (6 пациентов с первой, 12 – со второй и 10 – с третьей стадией ОА), из которых в соответствии с протоколом завершили участие 10 пациентов.

Для оценки эффективности проанализировано 10 индивидуальных регистрационных карт

больных ОА коленных суставов, завершивших участие в исследовании (4 мужчины, 6 женщин, возраст пациентов составлял 56 (49–63) лет, индекс массы тела 27,5 (23,6–28,0) кг/м²).

Перед включением в протокол все пациенты были ознакомлены с информационным листом пациента и подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Дизайн исследования

В соответствии с разработанным протоколом каждый пациент после включения в исследование и подписания информированного согласия обследовался до манипуляции (скрининговый визит -5), в день манипуляции (визит 1), а также в течение 6 мес. после манипуляции – через 1, 4, 8, 12, 24 нед. (соответственно, визиты 2–6). Предварительная оценка безопасности проводилась на визите 3. В настоящей статье представлены данные по безопасности, полученные при обследовании 28 пациентов, все из которых прошли более четырех визитов.

Манипуляция представляет собой процедуру, осуществляемую в условиях дневного стационара и состоящую из забора биологического материала (шприцевая липосакция под местной анестезией), обработки биоматериала (выделение СВФ) и внутрисуставного введения СВФ.

Изначально дизайн исследования предполагал обязательную процедуру артроскопии до манипуляции. Учитывая отсутствие абсолютных показаний к проведению артроскопии у большинства пациентов молодого возраста с ОА, впоследствии эта процедура была исключена из протокола по решению главных исследователей. Соответствующие поправки в протокол были одобрены решением Независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований (поправка № 1 – протокол № 04 от 10.03.2017).

Всем пациентам при прохождении скринингового визита выполнялись следующие процедуры: заполнение опросников (SF-36, KSS, KOOS, VAS), физикальный осмотр пациента, забор крови для оценки общего и биохимического анализов крови, а также общий анализ мочи. Анализировались данные рентгенологического, МРТ- и УЗИ-исследований целевого сустава. Оценка степени тяжести ОА проводилась по рентгенологической классификации Kellgren – Lawtence. Ключевая роль при оценке состояния сустава уделялась данным МРТ: оценивалась толщина хряща на нагружаемых поверхностях мыщелков большеберцовой и бедренной костей, а также наличие и размеры хондральных дефектов в указанной области.

Критерии включения

1. Мужчины/женщины в возрасте от 20 до 85 лет включительно.
2. Пациенты с болями в коленном суставе в течение более чем половины дня с интенсивностью ≥ 40 мм по ВАШ.
3. Наличие у пациента как минимум трех из следующих критериев:
 - возраст > 20 лет;
 - скованность в коленном суставе < 30 мин;
 - жалобы пациента на щелчки, хруст в суставе при движении, определяющиеся самим пациентом;
 - болезненность области сустава при пальпации;
 - увеличение объема сустава;
 - пальпаторное отсутствие гипертермии над областью сустава.
4. Пациенты, способные ходить без посторонней помощи.
5. Пациент(ка) ознакомился(ась) с информационным листком и подписал(а) форму информированного согласия.

Критерии невключения

1. IV степень остеоартроза по классификации Kellgren – Lawtence.
2. Предшествующие оперативные вмешательства на целевой конечности, приводящие к изменению биомеханики, в том числе эндопротезирование и остеотомии.
3. Аутоимунные, инфекционные и системные заболевания, вовлекающие в патологический процесс суставы конечностей.
4. Травмы целевой конечности, приводящие к изменению оси конечности.
5. Пациенты, получавшие лечение препаратами с доказанным влиянием на метаболизм хрящевой и костной тканей.
6. Внутрисуставные инъекции в течение предшествующего года.
7. Сопутствующие заболевания в стадии субкомпенсации и декомпенсации.
8. Наличие в анамнезе злокачественных новообразований.
9. Значительные отклонения от нормы в лабораторных показателях: общий и биохимический анализы крови.

Критерии исключения

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
2. Отказ пациентки от соблюдения требований по контрацепции в период участия в исследовании.
3. ХБП IV–V стадий (клиренс креатинина < 30 мл/мин по формуле Cockcroft-Gault).

4. Подтвержденные носители ВИЧ, гепатита В или С.

Конечные точки исследования

В соответствии с дизайном клинического исследования в течение 24 нед. после введения клеточного продукта оценивались следующие параметры:

- данные о безопасности внутрисуставного введения аутологичной СВФ для лечения дистрофических изменений суставного хряща: тип, частота и тяжесть нежелательных явлений и нежелательных реакций, оцененные с помощью клинического осмотра, анализов крови, УЗИ и МРТ коленного сустава;
- данные об эффективности внутрисуставного введения аутологичной СВФ для лечения дистрофических изменений суставного хряща: рентгенографическое исследование, ультразвуковое исследование, МРТ, вопросник по клинической оценке функции коленного сустава KSS;
- динамика показателей качества жизни, оцененных с помощью валидированных вопросников: качества жизни SF-36 (русскоязычная версия), состояния коленных суставов KOOS, боли по ВАШ, функции коленного сустава KSS.

Забор биоматериала

Жировую ткань забирали методом стандартной шприцевой тумесцентной липосакции. Область забора жировой ткани предварительно инфильтрировали раствором Кляйна, содержащим адреналин, лидокаин и физиологический раствор через инфильтрационную канюлю диаметром 2 мм длиной 30 см. Время экспозиции жировой ткани в тумесцентной жидкости согласно стандартным рекомендациям составляло 30–40 мин. В качестве донорских зон чаще всего выбирались передняя брюшная стенка, фланговые области и бедра. Липосакцию выполняли канюлей длиной 250 мм и диаметром 2,5 мм с 14 отверстиями диаметром 1,5 мм. Липоаспират собирался в стерильные шприцы объемом 50 мл, в которых производилось его отстаивание до полного разделения на фракции. Объем жировой ткани составлял 150 (110–150) мл. После удаления жидкой фракции шприцы с жировой тканью упаковывали в стерильные пакеты и помещали в транспортный термоконтейнер вместе с сопроводительной документацией. Транспортировку осуществляли при комнатной температуре в течение 30–60 мин.

Получение СВФ

В условиях ламинарного шкафа жировую ткань переносили из шприцев в стерильную одноразовую емкость и промывали 3 раза раствором Хартмана (Nemofarm, Сербия).

Для ферментативной обработки в емкость добавляли 0,15% раствор коллагеназы 2 типа (Sigma, США) в количестве, равном объему отмытой жировой ткани. Емкость закрывали крышкой и инкубировали на шейкере в течение 30 мин при 37°C. В дальнейшем полученную суспензию клеток фильтровали через сито с диаметром пор 100 мкм, переносили в стерильные пробирки и 3 раза отмывали от коллагеназы раствором Хартмана с последующим центрифугированием в течение 7 мин при 300g. Затем клеточный осадок растворяли в 5 мл раствора Хартмана и отбирали 0,5 мл для паспортизации образца. Оставшиеся 4,5 мл суспензии клеток переносили в стерильный шприц, который маркировали и помещали в стерильную вторичную упаковку. Полученный клеточный продукт транспортировали в течение 30 мин в термоконтейнере при комнатной температуре.

Внутрисуставное введение СВФ

Манипуляцию производили в положении пациента лежа на спине. После трехкратной обработки операционного поля (области коленного сустава, нижней трети бедра и верхней трети голени) растворами антисептиков (йодинол, спирт) выполняли анестезию кожи и подкожной клетчатки в нижнелатеральной области коленного сустава 2,0 мл 0,5% раствора новокаина. Далее через прокол ниже-латеральным доступом иглой 20G (0,9×70 мм) в наружный отдел полости коленного сустава производили введение 4,5 мл суспензии СВФ. После удаления иглы накладывали асептическую и фиксирующую повязки. Дополнительную иммобилизацию не проводили. Пациент соблюдал ограничительный режим физической активности в течение 7 дней с момента введения, далее вел привычный для него образ жизни.

Паспортизация образца СВФ

Паспортизация образцов производилась в соответствии с разработанной Стандартной операционной процедурой и включала в себя обязательное описание общего числа клеток, жизнеспособности и субпопуляционного состава. Подсчет клеток проводили по стандартной методике с использованием гемоцитометра и окраской трипановым синим для определения жизнеспособности. Общее число ядросодержащих клеток составляло 36 (22–54) млн, жизнеспособность – более 92%. Количество выделенных клеток на единицу объема жировой ткани составило 0,273 (0,207–0,400) млн/мл.

Для определения субпопуляционного состава полученных клеточных продуктов суспензию клеток окрашивали флуорохромно мече-

ными антителами к поверхностным маркерам: CD3, 4, 14, 31, 34, 45, 90, 105, 146 (все – Becton Dickinson, США) в соответствии с инструкциями производителя. Затем проводили иммунофенотипирование образцов на проточном цитометре BD FACS CantoII (Becton Dickinson, США). Согласно результатам проточной цитометрии, образцы СВФ характеризовались содержанием 15,4 (10,0–21,3)% лейкоцитов, 1,45 (1,00–2,70)% периферических лимфоцитов, 52,3 (41,2–61,0)% адвентициальных стромальных клеток, 12,5 (8,0–17,2)% эндотелиальных клеток, 4,2 (2,7–8,0)% клеток со стромальным фенотипом (в том числе гладкомышечные клетки), а также 12,25 (6,40–14,80)% других популяций, к которым относятся клетки, находящиеся на различных стадиях дифференцировки.

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов выполнялась в программе R 3.2.4 (R foundation, Австрия). Учитывая небольшое число наблюдений, анализ распределения значений изучаемых признаков не проводился. Оценка эффективности терапии проводилась путем сравнения числовых значений критериев эффективности терапии на визитах (с 2 по 6) по сравнению со значениями, зарегистрированными на визите -5 (использовался двусторонний тест Вилкоксона для зависимых групп).

При описании значений порядковых признаков в качестве показателя, отражающего центральную тенденцию, использована медиана, в качестве меры вариативности признака – 25 и 75 процентиля (межквартильный интервал, в случае, если в выборке отсутствовало значение, соответствующее 25, 50 или 75 процентилям), за значение медианы, верхнего и нижнего квартилей принимались среднее от двух ближайших значений. Для бинарных признаков приведены относительные частоты и их 95% доверительные интервалы.

Результаты

Ни у одного пациента не было зарегистрировано нежелательных явлений или реакций, их относительная частота составила 0,0%, 95% доверительный интервал (0,0–0,119%).

Выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение выраженности боли по ВАШ на визите 2, когда она составляла 5,5 (4,0–6,0) баллов по сравнению со значениями, выявленными при скрининге – 6,5 (5,0–7,0) баллов. Выраженность боли продолжала снижаться на протяжении всего периода наблюдения, составив на шестом визите 1,0 (0,0–2,0) балл (рис. 1).

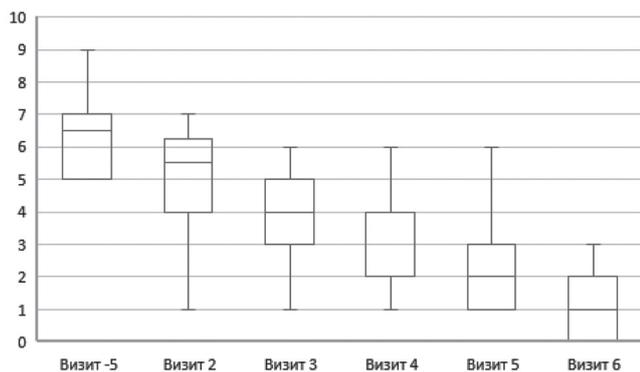


Рис. 1. Динамика показателей интенсивности боли по ВАШ

Fig. 1. Dynamics of pain intensity by VAS

Оценка состояния коленных суставов по шкале KOOS выявила улучшение качества жизни после внутрисуставного введения СВФ. Результаты теста были значимо ($p < 0,05$) лучше на третьем, пятом и шестом визитах по сравнению с визитом -5 (рис. 2).

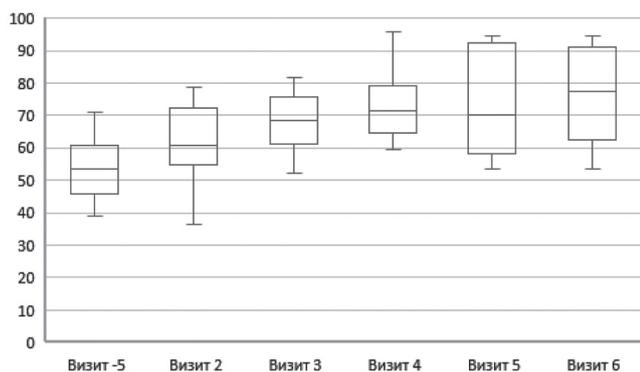


Рис. 2. Оценка состояния коленных суставов по шкале KOOS

Fig. 2. Knee assessment by KOOS scale

При клинической оценке функции коленного сустава с использованием части 1 вопросника KSS установлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение суммы баллов на визите 4, когда она составила 82,0 (69,0–87,0) балла по сравнению со значениями, выявленными при скрининге – 54,5 (42,0–72,0) балла (рис. 3).

Сумма баллов по части 2 вопросника KSS была значимо ($p < 0,05$) выше на визите 6, составляя 80,0 (60,0–90,0) баллов, чем на визите -5, когда были зафиксированы значения 60,0 (50,0–70,0) баллов (рис. 4).

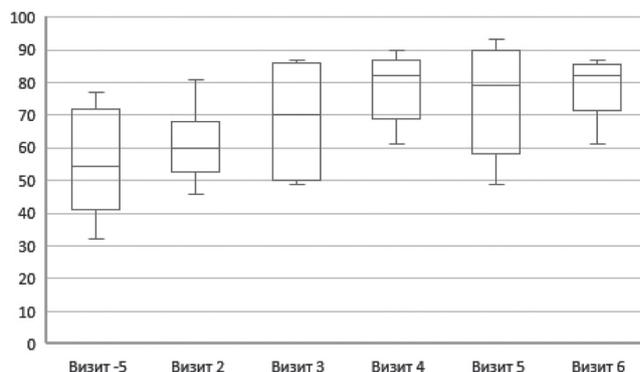


Рис. 3. Оценка функции коленного сустава по шкале KSS (часть 1)

Fig. 3. Knee function assessment by KSS (part 1)

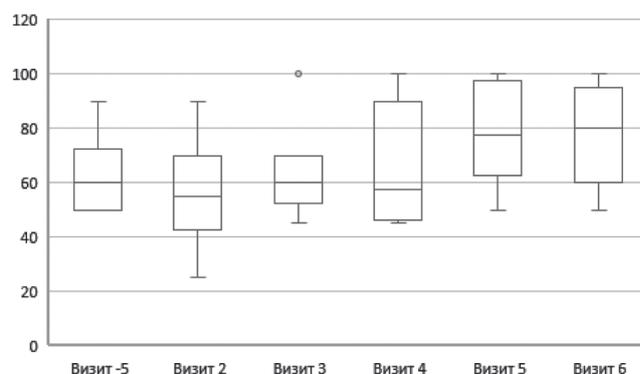


Рис. 4. Оценка функции коленного сустава по шкале KSS (часть 2)

Fig. 4. Knee function assessment by KSS (part 2)

При оценке качества жизни с помощью вопросника SF-36 выявлено улучшение физического компонента здоровья, статистически значимое на визитах 4 и 6, когда сумма баллов составляла 44,1 (41,7) балла и 48,1 (41,8–54,2) соответственно по сравнению с 34,9 (31,1–42,4) баллов, зафиксированным на визите -5 (рис. 5).

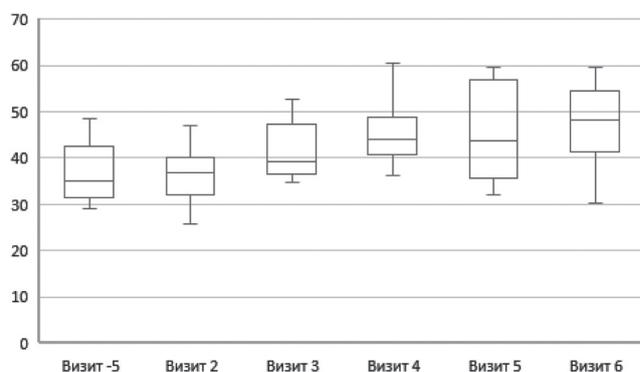


Рис. 5. Оценка качества жизни по вопроснику SF-36

Fig. 5. Life quality evaluation by SF-36

Не выявлено статистически значимого улучшения психологического компонента здоровья, однако наблюдается отчетливая тенденция к улучшению показателя (рис. 6).

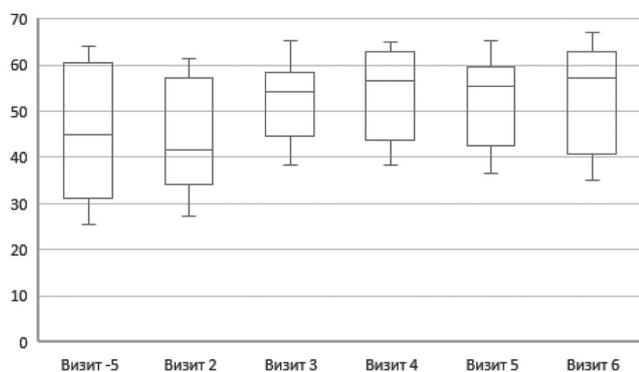


Рис. 6. Оценка психического здоровья по SF-36

Fig. 6. Mental health evaluation by SF-36

Ни у одного больного не было выявлено нежелательных явлений или нежелательных реакций, их относительная частота составила 0,0%, 95% доверительный интервал (0,0–12,3%).

Для иллюстрации полученных результатов приводим клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка 66 лет, рост 168 см, вес 105 кг, ИМТ 37,2. В течение 8 лет беспокоят боли в левом коленном суставе. Несмотря на избыточный вес, паци-

ентка ведет активный образ жизни, работает, много путешествует. В течение последнего года боль в коленном суставе усилилась, что привело к ограничению активности. У пациентки диагностирован левосторонний деформирующий остеоартроз 2–3 ст. Около 3 лет назад была проведена инъекция гиалуроновой кислоты в левый коленный сустав с кратковременным положительным эффектом. Прием НПВС лишь незначительно купировал болевой синдром и позволял расширить двигательную активность. Пациентке неоднократно предлагалось тотальное эндопротезирование коленного сустава в различных клиниках, однако боязнь оперативного вмешательства и возможных негативных последствий заставили ее искать альтернативные варианты лечения. На момент обращения пациентки в клинику уровень боли в коленном суставе равнялся 6 см по ВАШ, KOOS – 48 баллов, KSS – 62/68 балла, SF-36 (физический компонент здоровья) – 48,6 балла, SF-36 (эмоциональный компонент здоровья) – 64,0 балла. Пациентка также отмечала усиление болей при подъеме или спуске по лестнице. При осмотре отмечался отек мягких тканей в области коленного сустава, боль при пальпации в проекции латеральной и медиальной суставных щелей, ограничение объема движений в коленном суставе в крайних положениях, стойкая сгибательная контрактура. Сгибание – 95°, разгибание – 170°. Так же отмечалась вальгусная деформация оси конечности. При проведении МРТ было диагностировано хондромалиция суставной поверхности латеральных мыщелков бедренной и большеберцовых костей 2–3 ст. (рис. 7).

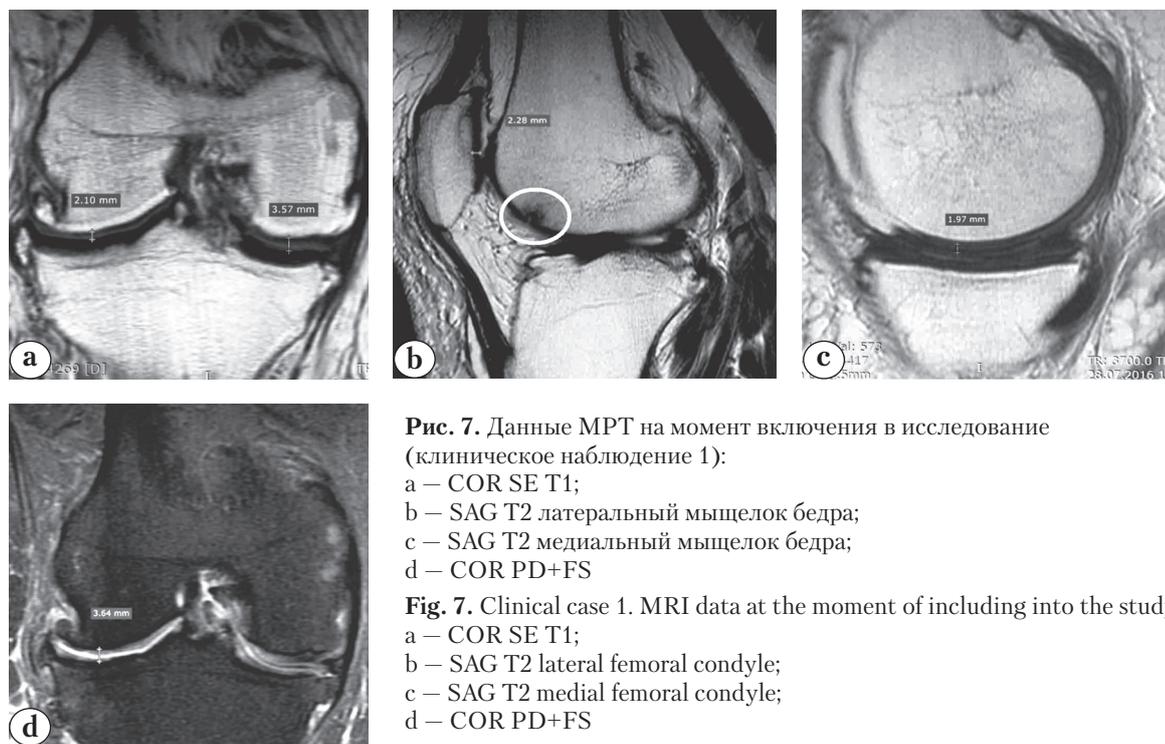


Рис. 7. Данные МРТ на момент включения в исследование (клиническое наблюдение 1):

- a – COR SE T1;
- b – SAG T2 латеральный мыщелок бедра;
- c – SAG T2 медиальный мыщелок бедра;
- d – COR PD+FS

Fig. 7. Clinical case 1. MRI data at the moment of including into the study:

- a – COR SE T1;
- b – SAG T2 lateral femoral condyle;
- c – SAG T2 medial femoral condyle;
- d – COR PD+FS

Пациентке была проведена санационно-диагностическая артроскопия коленного сустава, которая подтвердила хондромалицию суставной поверхности латеральных мыщелков бедренной и большеберцовых костей 3 ст., дегенеративный разрыв переднего рога латерального мениска. Передний рог медиального мениска был экономно иссечен. Через месяц после артроскопии, согласно протоколу исследования, пациентке было выполнено внутрисуставное введение СВФ. Пациентка посетила все контрольные визиты и на момент окон-

чания исследования были отмечены следующие результаты: болевой синдром по ВАШ уменьшился до 4, KOOS вырос до 80 баллов, KSS – до 85/87 баллов, объем движений увеличился при сгибании до 115°, при разгибании – до 175°. Уменьшился отек мягких тканей области коленного сустава, боль при пальпации в проекции суставных щелей значительно снизилась. На контрольной МРТ было обнаружено увеличение толщины хондрального слоя в латеральных отделах в среднем на 100–110% (рис. 8, 9).

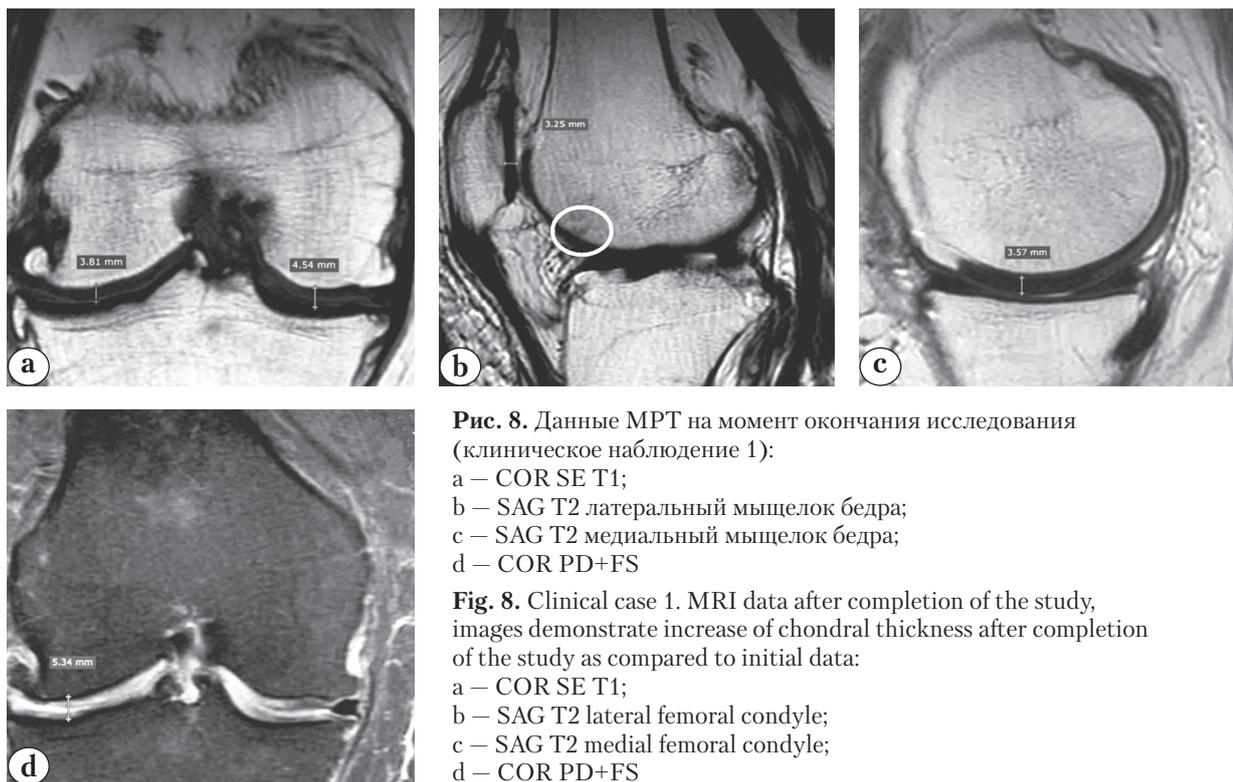


Рис. 8. Данные МРТ на момент окончания исследования (клиническое наблюдение 1):

- a – COR SE T1;
- b – SAG T2 латеральный мыщелок бедра;
- c – SAG T2 медиальный мыщелок бедра;
- d – COR PD+FS

Fig. 8. Clinical case 1. MRI data after completion of the study, images demonstrate increase of chondral thickness after completion of the study as compared to initial data:

- a – COR SE T1;
- b – SAG T2 lateral femoral condyle;
- c – SAG T2 medial femoral condyle;
- d – COR PD+FS



Рис. 9. Рентгенограмма коленного сустава на момент окончания исследования в прямой и боковой проекциях (клиническое наблюдение 1)

Fig. 9. Clinical case 1. AP and lateral x-ray of the knee joint after completion of the study

Клиническое наблюдение 2

Пациентка, 34 года, рост 165 см, вес 53 кг, ИМТ 19,5. В течение последних 5 лет беспокоит боль в правом коленном суставе. В течение последнего полугодия отмечает усиление болей, ограничение движений в коленном суставе. У пациентки диагностирован правосторонний деформирующий остеоартроз 1–2 ст. В анамнезе: профессиональное занятие спортом (кикбоксинг), травма правого коленного сустава около 10 лет назад. Лечение не получала, продолжала заниматься спортом. В связи с усилением болей занятия спортом прекратила, степень активности значительно снизилась. На момент скринингового исследования были получены следующие данные: выраженность боли по ВАШ – 9 см, KOOS – 42 балла, KSS – 59/61 баллов, SF-36 – 38,8/32,1 балла. При осмотре отмечался выраженный отек мягких тканей области коленного сустава, скопление избыточной синовиальной жидкости в полости сустава, боль

в медиальных отделах сустава. Выраженная разгибательная контрактура. Сгибание – 90°, разгибание – 175°. При проведении МРТ был диагностирован обширный хондральный дефект на нагружаемой поверхности латерального мыщелка бедра размером

до 3×3 см с повреждением и выраженным отеком субхондральной кости, разрыв латерального мениска (рис. 10). Во время артроскопического вмешательства была выполнена обработка краев хондральной язвы, экономная резекция поврежденного мениска.

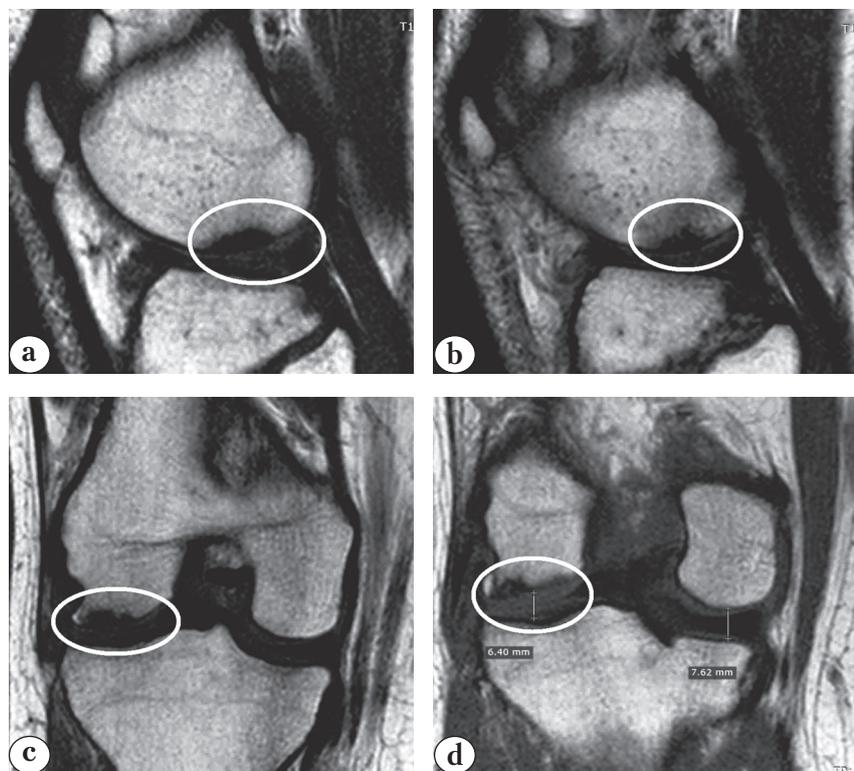


Рис. 10. Данные МРТ на момент включения в исследование (клиническое наблюдение 2): а, b – SAG T1 латеральный мыщелок бедра; с, d – COR T1 латеральный мыщелок бедра

Fig. 10. Clinical case 2. MRI data at the moment of including into the study, subchondral edema is outlined: а, b – SAG T1 lateral femoral condyle; с, d – COR T1 lateral femoral condyle

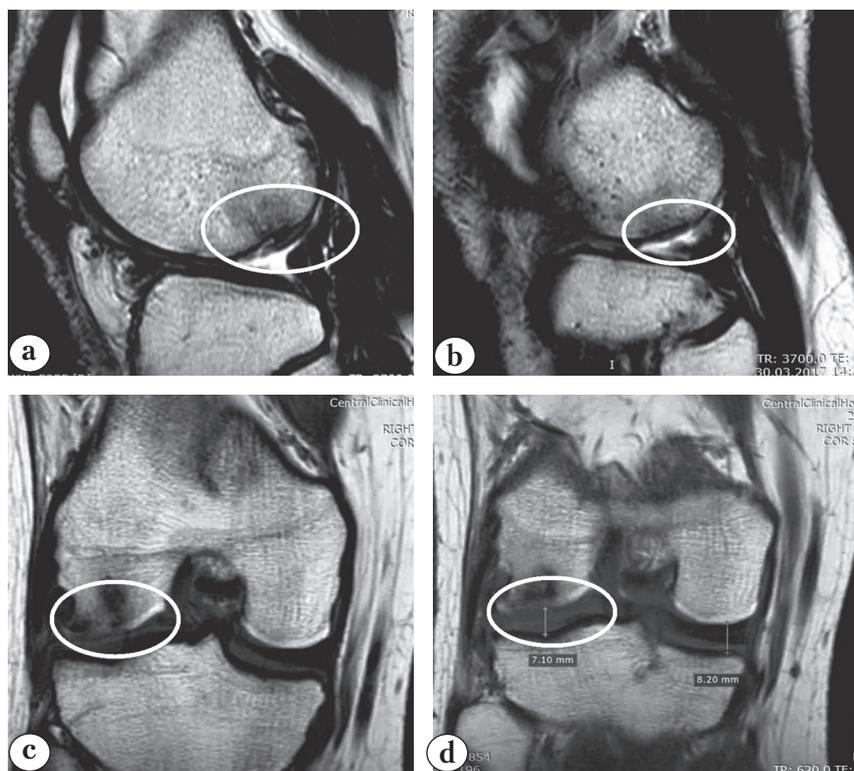


Рис. 11. Данные МРТ на момент окончания исследования: (клиническое наблюдение 2): а, b – SAG T1 латеральный мыщелок бедра; с, d – COR T1 латеральный мыщелок бедра

Fig. 11. Clinical case 2. MRI data after completion of the study, images demonstrate reduction of bone edema: а, b – SAG T1 lateral femoral condyle; с, d – COR T1 lateral femoral condyle

Через месяц после артроскопии, согласно протоколу исследования, пациентке было выполнено внутрисуставное введение СВФ. Пациентка посетила все контрольные визиты и на момент окончания исследования были получены следующие результаты: болевой синдром по ВАШ уменьшился до 2, KOOS – 90 баллов, KSS – 91/93 баллов, качество жизни по SF-36 – 53,9/54,6 баллов, объем движений увеличился: сгибание до 135°, разгибание до 180°. Уменьшился отек мягких тканей в области коленного сустава, анатомические очертания сустава пришли в норму. Активность пациентки в повседневной жизни не ограничена, легкие физические нагрузки так же не вызывают болевого синдрома. На контрольном МРТ было обнаружено выраженное уменьшение зоны отека субхондральной кости латерального мыщелка. Хондральный дефект по всей поверхности покрыт тканью, совпадающей по плотности и структуре с хрящом, наблюдается увеличение толщины хряща по краям дефекта (рис. 11, 12).

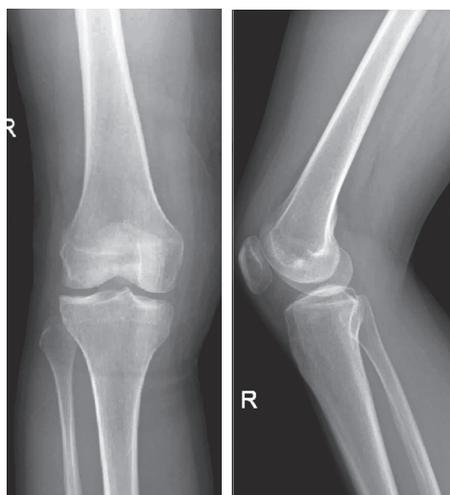


Рис. 12. Рентгенограмма коленного сустава на момент окончания исследования в прямой и боковой проекции (клиническое наблюдение 2)

Fig. 12. Clinical case 2. AP and lateral x-ray of the knee joint after completion of the study

Обсуждение

В настоящее время для лечения ОА коленного сустава в распоряжении клиницистов имеется широкий набор методов с доказанной эффективностью, таких как внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты и глюкокортикоидов. Однако отдаленные результаты применения этих методов сложно признать удовлетворительными, что обуславливает необходимость разработки новых способов лечения [10, 25, 26].

В частности, внимание исследователей привлекает использование обогащенной тром-

боцитами плазмы и клеточных продуктов. К настоящему времени завершено несколько сравнительных исследований эффективности гиалуроновой кислоты и продуктов регенеративной медицины при ОА. Например, в одной из работ показана большая эффективность обогащенной тромбоцитами плазмы по сравнению с гиалуроновой кислотой при их внутрисуставном введении по показателям боли в коленном суставе, оцененной по шкале ВАШ и сумме баллов по шкале IKDC (International Knee Documentation Committee score) [25]. В другом исследовании показана более высокая эффективность внутрисуставного введения мононуклеаров костного мозга по сравнению с гиалуроновой кислотой [26]. Вместе с тем, сведений о сравнительных исследованиях эффективности применения СВФ и других клеточных продуктов при ОА в доступной литературе нет.

Предварительные результаты настоящего клинического исследования подтверждают безопасность внутрисуставного введения СВФ при лечении ОА, о чем свидетельствует отсутствие нежелательных явлений и реакций у всех включенных в протокол больных. Эффективность локальной инъекции клеточного продукта подтверждается улучшением качества жизни и снижением выраженности болевого синдрома на протяжении всего срока наблюдения за пациентами и улучшением функции коленного сустава. Помимо этого, по данным МРТ визуализируется замещение хондральных дефектов тканью, совпадающей по плотности и структуре с гиалиновым хрящом, а также увеличение толщины хряща по краям дефекта.

Описанные нами терапевтические эффекты и данные инструментальных исследований убедительно свидетельствуют об активации процессов формирования хрящеподобной ткани в месте повреждения. Появление хряща в данной области можно связать с эффектами, опосредованными внутрисуставным введением СВФ. По данным современной научной литературы, большинство авторов рассматривают в качестве основного действующего агента ММСКжт, входящие в состав СВФ. В работах Р.А. Zuk с соавторами (2001, 2002) была показана принципиальная возможность участия ММСКжт в процессах регенерации скелетных тканей [16, 20]. В дальнейших доклинических исследованиях и клинических наблюдениях была продемонстрирована эффективность применения СВФ и культивированных ММСКжт в ортопедии [27, 28]. В настоящее время накоплено большое количество результатов клинических исследований, посвященных использованию культивированных ММСК, выделенных

из различных тканей, в том числе жировой, для лечения ОА [10]. Данные недавнего метаанализа свидетельствуют о большей эффективности внутрисуставного введения ММСК по сравнению с контролем для снижения выраженности боли по ВАШ, сумме баллов по шкалам IKDC и WOMAC [29].

Несмотря на хорошие результаты, технология лечения, основанная на применении культивированных ММСК, имеет серьезное ограничение: для получения клеточного продукта необходим этап культивирования клеток в специальной лаборатории в стерильных условиях в соответствии с рекомендациями профессиональных сообществ и требованиями надлежащих практик [10, 27, 28, 30]. Поскольку в большинстве стран мира культивированные клеточные продукты должны быть зарегистрированы по процедуре, схожей с регистрацией лекарственных средств, то многие исследователи ориентируются на СВФ, которая может быть получена в однократной закрытой системе «у постели» больного и применена в рамках одной хирургической процедуры. Такой подход позволяет рассматривать применение СВФ как медицинскую манипуляцию или отдельную медицинскую услугу, а с учетом значительного содержания в составе СВФ ММСК – позиционировать ее как альтернативу терапии культивированными клеточными продуктами. Однако однозначного мнения как относительно механизма терапевтического действия, так и относительно того, какая клеточная популяция считается основной для реализации эффекта, еще не сформировалось [10]. При этом существует ряд теорий терапевтического действия самих ММСК. Клинический эффект может достигаться за счет паракринного действия ММСК – выработки значительного числа ростовых факторов и цитокинов [30, 31]. Он также может достигаться за счет прямого графтинга ММСК и их дифференцировки в различные специализированные виды клеток, в том числе хондроциты [32, 33], или за счет одновременной реализации этих механизмов – секреции ММСК цитокинов, стимулирующих в том числе как дифференцировку резидентных клеток, так и дифференцировку самих ММСК в тканеспецифические прогениторные клетки [34, 35].

По нашему мнению, клинический эффект локального введения СВФ связан не только с наличием в ее составе ММСК, но и других клеточных популяций, которые также вносят весомый вклад в репарацию хрящевой ткани. Присутствие в составе клеточного продукта тканевых макрофагов, эндотелия и других клеток в условиях активной секреции ММСК ростовых

факторов способствует купированию воспалительных реакций, стимуляции неогенеза, уменьшению выраженности склеротических изменений [36–40]. Для установления специфики уникальных или общих механизмов терапевтического воздействия СВФ и ММСК при ОА необходимо проводить плацебо-контролируемые клинические исследования.

Детальное изучение состава СВФ необходимо для понимания механизмов ее терапевтического действия. Также индивидуальная характеристика клеточного продукта позволит установить влияние на терапевтический потенциал таких факторов, как объем липоаспирата, особенности жировой ткани различных анатомических локализаций, влияние на состав продукта пола, возраста, вредных привычек и данных анамнеза.

В настоящее время опубликованы результаты исследований сочетанного применения клеточных продуктов (СВФ или культивированных ММСК) вместе с PRP или гиалуроновой кислотой [10]. Авторы сообщают о высокой клинической эффективности таких комбинированных клеточных продуктов, придавая особое значение дополнительно вводимым PRP или ГК в качестве матриц, способствующих адгезии клеток. Однако статистически значимых выборок, групп сравнения с изолированным использованием терапевтических агентов до сих пор представлено не было.

Заключение

Таким образом, СВФ жировой ткани является безопасным клеточным продуктом для лечения дегенеративных изменений суставного хряща. Полученные нами предварительные клинические данные соответствуют общемировым и позволяют предполагать клиническую эффективность в отношении симптомов ОА при внутрисуставном введении. Клиническое исследование будет продолжено для набора большего числа пациентов и получения статистически значимых выборок, а также будет детально охарактеризован субпопуляционный состав СВФ для уточнения механизмов ее терапевтического действия.

Согласие на публикацию

Пациенты дали добровольное информированное согласие на публикацию клинического наблюдения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Литература / References

1. Vos T, Barber R.M., Bell B., Bertozzi-Villa A., Biryukov S., Bolliger I. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
2. Lohmander L.S. Knee replacement for osteoarthritis: facts, hopes, and fears. *Medicographia* 2013;35:181-188.
3. Srikanth V.K., Fryer J.L., Zhai G., Winzenberg T.M., Hosmer D., Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:769781. DOI: 10.1016/j.joca.2005.04.014.
4. Kleemann R.U., Krockner D., Cedraro A., Tuischer J., Duda G.N. Altered cartilage mechanics and histology in knee osteoarthritis: relation to clinical assessment (ICRS Grade). *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:958-963. DOI: 10.1016/j.joca.2005.06.008.
5. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B.. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1697-1707. DOI: 10.1002/art.34453.
6. Morrison J.B. The mechanics of the knee joint in relation to normal walking. *J Biomech*. 1970;3:5-61.
7. Yucesoy B., Charles L.E., Baker B., Burchfiel C.M. Occupational and genetic risk factors for osteoarthritis: a review. *Work*. 2015;50:261-273. DOI: 10.3233/WOR-131739.
8. Messier S.P., Loeser R.F., Miller G.D., Morgan T.M., Rejeski W.J., Sevick M.A., Ettinger W.H., Pahor M., Williamson J.D. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50:1501-1510. DOI: 10.1002/art.20256.
9. Turk D.C., Wilson H.D., Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet*. 2011;377:2226-2235. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60402-9.
10. Pak J., Lee J.H., Park K.S., Park M., Kang L.W., Lee S.H. Current use of autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells for orthopedic applications. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):9. DOI: 10.1186/s12929-017-0318-z.
11. Sato M., Uchida K., Nakajima H., Miyazaki T., Guerrero A.R., Watanabe S., Roberts S., Baba H. Direct transplantation of mesenchymal stem cells into the knee joints of Hartley strain guinea pigs with spontaneous osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R31. DOI: 10.1186/ar3735.
12. Black L.L., Gaynor J., Gahring D., Adams C., Aron D., Harman S., Gingerich D.A., Harman R. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: a randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. *Vet Ther*. 2007;8:272-284.
13. Koga H., Shimaya M., Muneta T., Nimura A., Morito T., Hayashi M., Suzuki S., Ju Y.J., Mochizuki T., Sekiya I. Local adherent technique for transplanting mesenchymal stem cells as a potential treatment of cartilage defect. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R84. DOI: 10.1186/ar2460.
14. Strioga M., Viswanathan S., Darinskas A., Slaby O., Michalek J. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev*. 2012;21:2724-2752. DOI: 10.1089/scd.2011.0722.
15. Centeno C.J., Schultz J.R., Cheever M., Freeman M., Faulkner S., Robinson B., Hanson R. Safety and complications reporting update on the re-implantation of culture-expanded mesenchymal stem cells using autologous platelet lysate technique. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2011; 6:368-378. DOI: 10.2174/157488811797904371.
16. Zuk P.A., Zhu M., Ashjian P. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002;13:4279-4295. DOI: 10.1091/mbc.E02-02-0105.
17. Yoshimura K., Suga H., Eto H. Adipose-derived stem/progenitor cells: roles in adipose tissue remodeling and potential use for soft tissue augmentation. *Regen Med*. 2009;4:265-273. DOI: 10.2217/17460751.4.2.265.
18. Bui K.H., Duong T.D., Nguyen T.N., Nguyen T.D., Le V.T., Mai V.T., Phan N.L., Le D.M., Ngoc N.K., Phan P.V. Symptomatic knee osteoarthritis treatment using autologous adipose derived stem cells and platelet-rich plasma: a clinical study. *Biomed Res Ther*. 2014;1:2-8. DOI: 10.7603/s40730-014-0002-9.
19. Koh Y.G., Choi Y.J., Kwon S.K., Kim Y.S., Yeo J.E. Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015; 23(5):1308-1316. DOI: 10.1007/s00167-013-2807-2.
20. Zuk P.A., Zhu M., Muzino H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J., Benhaim P., Lorenz H.P., Hedrick M.H. Multilineage cells from human adipose tissue: implication for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211-228. DOI: 10.1089/107632701300062859.
21. Vangsness C.T., Farr J., Boyd J., Dellaero D.T., Mills C.R., LeRoux-Williams M. Adult human mesenchymal stem cells delivered via intra-articular injection to the knee following partial medial meniscectomy: a randomized, double-blind, controlled study. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96:90-98. DOI: 10.2106/JBJS.M.00058.
22. Bernardo M.E., Locatelli F., Fibbe W.E. Mesenchymal stromal cells: a novel treatment modality for tissue repair. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1176:101-117. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04607.x
23. Guilak F., Awad H.A., Fermor B., Leddy H.A., Gimple J.M. Adipose-derived adult stem cells for cartilage tissue engineering. *Biorheology*. 2004;41:389-399.
24. Murphy J.M., Fink D.J., Hunziker E.B., Barry F.P. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3464-3474. DOI: 10.1002/art.11365.
25. Cole B.J., Karas V., Hussey K., Pilz K., Fortier L.A. Hyaluronic Acid Versus Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial Comparing Clinical Outcomes and Effects on Intra-articular Biology for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2017;45(2):339-346. DOI: 10.1177/0363546516665809.
26. Goncars V., Jakobsons E., Blums K., Briede I., Patetko L., Erglis K., Erglis M., Kalnberzs K., Muiznieks I., Erglis A. The comparison of knee osteoarthritis treatment with single-dose bone marrow-derived mononuclear cells vs. hyaluronic acid injections. *Medicina (Kaunas)*. 2017; 53(2):101-108. DOI: 10.1016/j.medic.2017.02.002.
27. de Girolamo L., Grassi M., Viganò M., Orfei C.P., Montrasio U.A., Usuelli F. Treatment of achilles tendinopathy with autologous adipose-derived stromal vascular fraction: results of a randomized prospective clinical trial. *Orthop J Sports Med*. 2016;4(7 suppl 4): 2325967116S00128. DOI: 10.1177/2325967116S00128.
28. Lee S.Y., Kim W., Lim C., Chung S.G. Treatment of lateral epicondylitis by using allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a pilot study. *Stem Cells*. 2015; 33(10):2995-3005. DOI: 10.1002/stem.2110.

29. Yubo M., Yanyan L., Li L., Tao S., Bo L., Lin C. Clinical efficacy and safety of mesenchymal stem cell transplantation for osteoarthritis treatment: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175449. DOI: 10.1371/journal.pone.0175449.
30. Nakagami H., Maeda K., Morishita R., Iguchi S., Nishikawa T., Takami Y., Kikuchi Y., Saito Y., Tamai K., Ogihara T., Kaneda Y. Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(12):2542-2547. DOI: 10.1161/01.ATV.0000190701.92007.6d.
31. Cai L., Johnstone B.H., Cook T.G., Liang Z., Traktuev D., Cornetta K., Ingram D.A., Rosen E.D., March K.L. Suppression of hepatocyte growth factor production impairs the ability of adipose-derived stem cells to promote ischemic tissue revascularization. *Stem Cells*. 2007; 25(12):3234-3243. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0388.
32. Mizuno K., Muneta T., Morito T., Ichinose S., Koga H., Nimura A., Mochizuki T., Sekiya I. Exogenous synovial stem cells adhere to defect of meniscus and differentiate into cartilage cells. *J Med Dent Sci*. 2008;55(1): 101-111.
33. Ong E., Chimutengwende-Gordon M., Khan W. Stem cell therapy for knee ligament, articular cartilage and meniscal injuries. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2013;8(6):422-428.
34. Caplan A.I., Dennis J.E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem*. 2006;98(5):1076-1084. DOI: 10.1002/jcb.20886.
35. Yeo R.W.Y., Lai R.C., Tan K.H., Lim S.K. Exosome: A novel and safer therapeutic refinement of mesenchymal stem cell. *Exosomes Microvesicles*. 2013;1(7):1-12. DOI: 10.5772/57460.
36. Еремин И.И., Бозо И.Я., Воложин Г.А., Деев Р.В., Рожков С.И., Еремин П.С., Комлев В.С., Зорин В.Л., Пулин А.А., Тимашков Д.А., Витько Н.К., Котенко К.В. Биологическое действие тканеинженерных костных графтов из трикальция фосфата и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в ортопедических условиях in vivo. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2015;(4):144-150.
37. Еремин И.И., Бозо И.Я., Воложин Г.А., Деев Р.В., Рожков С.И., Еремин П.С., Комлев В.С., Зорин В.Л., Пулин А.А., Тимашков Д.А., Витько Н.К., Котенко К.В. Возможности применения тканеинженерных костных графтов в челюстно-лицевой хирургии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2015;(4):151-157.
38. Domergue S., Bony C., Maumus M., Toupet K., Frouin E., Rigau V., Vozenin M.C., Magalon G., Jorgensen C., Noël D. Comparison between stromal vascular fraction and adipose mesenchymal stem cells in remodeling hypertrophic scars. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156161. DOI: 10.1371/journal.pone.0156161.
39. Dykstra J.A., Facile T., Patrick R.J., Francis K.R., Milanovich S., Weimer J.M., Kota D.J. 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.
40. Yoshimura K., Sato K., Aoi N., Kurita M., Hirohi T., Harii K. Cell-Assisted Lipotransfer for Cosmetic Breast Augmentation: Supportive Use of Adipose-Derived Stem/Stromal Cells. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32(1):48-55. DOI: 10.1007/s00266-007-9019-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Смышляев Иван Александрович — врач травматолог-ортопед отделения травматологии и ортопедии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; аспирант ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

Гильфанов Сергей Ильсверович — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением травматологии и ортопедии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; зав. кафедрой травматологии и ортопедии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Копылов Вадим Анатольевич — канд. мед. наук, зав. операционным блоком, врач травматолог-ортопед высшей категории, ГАУЗ ГКБ № 4 г. Оренбурга;

Гильмутдинов Ринат Гантрауфович — канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «Оренбургская областная станция переливания крови», г. Оренбурга

Пулин Андрей Алексеевич — канд. мед. наук, зав. лабораторией клеточных технологий Центра биомедицинских технологий ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Ivan A. Smyshlyaev — Orthopedic Surgeon, Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation; Graduate Student, Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Sergey I. Gilfanov — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Traumatology and Orthopedics Department, Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation; Head of Chair of Traumatology and Orthopedics, Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation; Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Vadim A. Kopylov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department, Orenburg City Clinical Hospital N 4, Orenburg, Russian Federation

Rinat G. Gilmutdinov — Cand. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Orenburg Regional Clinical Donor Blood Center, Orenburg, Russian Federation

Andrey A. Pulin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cell Technologies of the Center for Biomedical Technologies, Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Корсаков Иван Николаевич — канд. мед. наук, зав. лабораторией тканевой инженерии Центра биомедицинских технологий ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

Гилмутдинова Ильмира Ринатовна — канд. мед. наук, врач-трансфузиолог Криобанка Центра биомедицинских технологий ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

Петрикина Анастасия Петровна — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клеточных технологий Центра биомедицинских технологий ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

Еремин Петр Серафимович — биолог лаборатории клеточных технологий Центра биомедицинских технологий ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

Крючкова Оксана Валентиновна — канд. мед. наук, зав. отделением рентгеновской диагностики и томографии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

Абельцев Владимир Петрович — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением травматологии и ортопедии ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

Загородний Николай Васильевич — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Зорин Вадим Леонидович — канд. биол. наук, биолог лаборатории клеточных технологий Центра биомедицинских технологий ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

Васильев Вячеслав Сергеевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры пластической хирургии и косметологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Путынин Дмитрий Юрьевич — главный врач ГАУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Оренбурга

Еремин Илья Игоревич — канд. мед. наук, начальник Центра биомедицинских технологий ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, восстановительной медицины и медицинской реабилитации ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

Ivan N. Korsakov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Tissue Engineering of the Center for Biomedical Technologies, Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation; Moscow, Russian Federation

Ilmira R. Gilmutdinova — Cand. Sci. (Med.), transfusionist of Cryobank of the Center for Biomedical Technologies, Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Anastasiya P. Petrikina — Laboratory Diagnostics Laboratory of Cell Technologies of the Center for Biomedical Technologies, Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Petr S. Eremin — Biologist of Laboratory of Cell Technologies of the Center for Biomedical Technologies, Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Oksana V. Kruchkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Diagnostics and Tomography, Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Vladimir P. Abeltsev — Dr. Sci. (Med.), professor Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Joined Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Nikolay V. Zagorodniy — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Vadim L. Zorin — Cand. Sci. (Biol.), Biologist of Laboratory of Cell Technologies of the Center for Biomedical Technologies, Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Vyacheslav S. Vasilyev — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Plastic Surgery and Cosmetology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Dmitry Yu. Pupyin — Chief Medical Officer, Orenburg City Clinical Hospital N 4, Orenburg, Russian Federation

Ilya I. Eremin — Cand. Sci. (Med.), Head of Center for Biomedical Technologies, Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation; Assistant Professor, Department of Health Organization and Public Health, Restorative Medicine and Medical Rehabilitation, Central State Medical Academy, Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation