

СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНА ФРАКЦІЯ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ: СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ БІОІНЖЕНЕРІЇ

Лисичина С. В., студентка

lysychyna-fbmi@ill.kpi.ua

Мотроненко В. В., доктор філософії

motronenkovalya@gmail.com

Національний технічний університет України

“Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського”

м. Київ, Україна

Реферат - Бурхливий розвиток пластичної естетичної хірургії сприяв збільшенню досліджень якостей жирової тканини, яка залишалась після операцій ліпосакції. Це допомогло детально описати її потенціал і з'ясувати, що в стромально-васкулярній фракції (СВФ) жирової тканини містяться стовбурові клітини, які можуть бути потенційним джерелом матеріалів для регенеративної медицини. Наразі ведуться десятки досліджень, спрямованих на вивчення потенціалу СВФ, зокрема її застосування при проблемах шкіри, шрамах, остеоартрозі, тендинопатії, загоєнні ран, андрогенній алопеції, васкулопатії, мігрени та рубцюванні голосових складок. Та попри значну кількість досліджень і можливих перспектив, поки ще немає офіційно затверджених протоколів і дозволів використання цієї методики для лікування конкретних хвороб. Оскільки проведених експериментів ще недостатньо, а правове регулювання цієї сфери не сформовано. У цій роботі аналізуються останні систематичні та стислі літературні огляди, що стосуються біологічних властивостей, клінічних застосувань та регуляторних вимог до СВФ з метою формування загального уявлення про поточний статус СВФ жирової тканини, як альтернативного джерела для регенеративної медицини.

Ключові слова: СВФ, ADSC, , стовбурові клітини, регенеративна медицина, тканинна інженерія.

I. ВСТУП

Останні роки застосування стромально-васкулярної фракції (СВФ) набуває все більшої популярності в різних сферах регенеративної медицини [1]. Початком цієї тенденції стало опубліковане у 2001 році дослідження Zuk та співавторів “Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies”, в якому довели наявність мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) у жировій тканині (ЖТ) [2]. Компонент ЖТ, СВФ, як суміш, клітинних популяцій, включаючи МСК, ендотеліальні клітини-попередники, імунні клітини, клітини гладких м'язів, перицити та інші стромальні компоненти, набула величезної популярності серед дослідників і лікарів через простоту отримання і несуперечливі регуляторні вимоги щодо її застосування і перспективи щодо ефективності [3, 4]. Ці фактори призвели до “буму” досліджень на тему використання СВФ для лікування певних хвороб і станів. Ще одним

результатом стала поява “клінік стовбурових клітин” (СК), які рекламують використання СВФ, як клітинну терапію, аналогічну до традиційної терапії СК. Таким чином, пожвавлений інтерес до СВФ у регенеративній медицині з одного боку призвів до нових наукових пошуків і розробок, а з іншого – до колізій і маніпуляцій на ринку медичних послуг.

Тому метою статті є огляд сучасних наукових знань про використання СВФ у регенеративній медицині, поточних проблем і перспектив її подальшого застосування та регулювання

II. РОЗВИТОК ЗАСТОСУВАННЯ СВФ ЯК ДЖЕРЕЛА СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ.

Сучасна регенеративна медицина приділяє значну увагу СК, адже їх можна використовувати як для безпосереднього нанесення на пошкоджені ділянки, так і для клітинної терапії або тканинної інженерії [5].

СК класифікують за їх диференційною здатністю або ж тканиною походження [2]. За диференційною здатністю СК поділяють на тотипотентні, плуріпотентні, мультипотентні або уніпотентні [2]. За походженням виділяють 2 основні типи СК—ембріональні та тканинні (соматичні). Використання ембріональних СК, попри те, що має значні перспективи і результативність, наразі обмежене законодавством багатьох країн та біоетичними нормами [6]. Тому історично більшу увагу звертали на соматичні СК, які поділяються на фетальні СК та СК дорослої людини, ізольовані з різних тканин, включаючи кістковий мозок, ЖТ, пульпу зубів, скелетні м'язи, шкіру, периферичну кров, печінку, нервової тканини, серця та кишечника [7]. Багато років традиційним джерелом МСК вважався кістковий мозок. Однак через те, що процедури заготівлі кісткового мозку доволі болючі, часто вимагають загальної або спинальної анестезії, і можуть давати низьку кількість МСК при обробці, вчені шукали інші, альтернативні джерела отримання СК [5].

У 2001 році Zuk та співавтори виявили, що СК з мінімальним дискомфортом для пацієнта можна отримувати із ліпосаксованої жирової тканини людини [2]. Їх дослідження показало, що клітини ЖТ здатні диференціюювати *in vitro* на адипогенні, хондрогенні, міогенні та остеогенні клітини і підтвердило гіпотезу про те, що людський ліпоаспірат містить мультипотентні клітини, а отже, може представляти альтернативне джерело до СК, що отримують із кісткового мозку [2]. Vasakova та співавт. у своєму огляді також стверджують, що жирові СК є найбільш вигідними для використання в клітинній терапії та в тканинній інженерії з-поміж інших соматичних СК. У порівнянні з іншими типами тканин, в жировій СК достатньо для того, щоб виділяти їх у потрібній кількості. Повідомлялось, що із ЖТ можна отримати в 500 разів більше стовбурових клітин, ніж з рівної кількості кісткового мозку [5].

Початково, як можливу альтернативу СК кісткового мозку в регенеративній медицині, почали досліджувати стовбурові клітини, що походять із ЖТ (ADSC) [2]. Їх переважно виділяли і розмножали із СВФ через культури

прикріплених клітин [8]. Проте активні дослідження властивостей похідних ЖТ згодом довели, що для регенеративних потреб можна використовувати не лише ADSC, а й СВФ, суміш, яка отримується внаслідок механічної або ферментативної обробки ліпоаспірату і містить безліч клітинних популяцій, включаючи МСК, ендотеліальні клітини-попередники, імунні клітини, клітини гладких м'язів, перицити та інші стромальні компоненти [3, 4]. До прикладу, у публікації “Comparative study of autologous stromal vascular fraction and adipose-derived stem cells for erectile function recovery in a rat model of cavernous nerve injury” під час дослідження на щурах You та співавтори довели, що ін'єкція аутогенної СВФ або ADSC призводить до відновлення ерекції статевого члена у щурачої моделі з черепно-мозковою травмою. Обидва типи клітин однаково ефективні у відновленні ерекції статевого члена, але СВФ може перевершувати ADSC з точки зору гістоморфометричних змін [9].

Публікація Zuk та співавторів, а також доступність матеріалів для досліджень – жирової тканини, яка залишається після операцій косметичної ліпосакції, спричинили “бум” пошуків потенційних методів отримання і застосування СК із ЖТ у регенеративній медицині та клітинній терапії [10]. Це стало своєрідним початком нової ери регенеративної медицини, де важливу роль приділяли потенціалу СВФ.

Дослідження стосувались використання СВФ задля покращення якості шкіри, лікування ран та шрамів, колінного остеоартриту, ахілесової тендинопатії, розладів скронево-нижньощелепного суглоба, перианального свища, спричиненого хворобою Крона чи локальною радіотерапією, рубців голосових зв'язок, васкулопатії, андрогенної алопеції, мігрені, діабету, розсіяного склерозу, опіків, проблем із центральною нервовою системою, створення імплантів кісток та полегшення проблем із центральною нервовою системою і опорно-руховим апаратом [11, 12, 13].

Вище зазначені напрямки вивчення властивостей СВФ стосувались аутологічних процедур в регенеративній хірургії. Проте за останні 10 років зростає кількість досліджень, щодо алогенного використання СВФ. До

прикладу, опублікований Gentile та співавторами систематичний огляд літератури у 2020 році свідчить про ряд досліджень, що були проведені або ведуться, для визначення ефективності і безпеки використання донорських СВФ для лікування ряду хвороб або патологічних станів. Наразі їх кількості недостатньо для однозначних висновків щодо потенціалу аlogenної трансплантації СВФ [14]. Проте, на думку Gentile та співавторів, цей напрямок відкриває нові перспективи та можливості створення своєрідного “банку донорів жирових клітин” для потреб регенеративної медицини та розробок трансплантів, який би виконував функції збору, перевірки та зберігання жирових клітин, що можуть бути використані в разі потреби для аутологічної чи аlogenної трансплантації [14].

ІІІ. МЕТОДИ ТА ІНСТРУМЕНТИ ОТРИМАННЯ СВФ

Загалом виділяють 2 методи отримання СВФ із жирової тканини – ферментативний та механічний. Найбільш поширеним є протокол ферментативного методу. обробки ЖТ.

Ферментативні методи виділення клітин СВФ з жирової тканини засновані на загальнозживаному лабораторному методі отримання стовбурових клітин. Ліпоаспірат промивають 2-3 рази за допомогою водного розчину солі, такий як розчин Рінгера з лактатом або збалансований сольовий розчин Хенка. Потім промитий ліпоаспірат інкубують з розчином колагенази змінної концентрації та складу, залежно від методу та використовуюваного ферментного продукту дисоціації. Зазвичай здійснюється ферментативне травлення в нагрітому шейкері для постійного перемішування при 37°C протягом 30 хв. Потім перетравлену жирову тканину центрифугують, щоб розділити оброблений ліпоаспірат на три основні шари–шар олії або жирової тканини, водний шар і гранулу. СВФ міститься в гранулі, тому інші шари відкидаються. Гранулу промивають для видалення залишків ферменту та фільтрують для видалення фрагментів тканин та детриту[17].

Механічні методи шукають альтернативні неферментативні засоби для видалення клітин СВФ з жирової тканини і, як правило, фокусуються на промиванні та струшуванні або вібрації

ліпоаспірату з наступним центрифугуванням для концентрації клітин у СВФ

Ферментативні методи на основі колагенази можуть бути в 1000 разів більш ефективні у відновленні клітин СВФ, ніж механічні, оскільки механічними методами порушується позаклітинний матрикс на основі колагену, який зв'язує адипоцити та інші клітини жирової тканини. Проте перетравлювання жирової тканини ферментом для розпорошення клітинних складових подовжує час процедури і може бути досить дорогим. У умовах, де максимальне число клітин-попередників не є критичними, неферментативний метод поділу може забезпечити економічно вигідну альтернативу. Крім того, механічні методи, як правило, пропонують швидший час обробки, деякі менше 15 хв [16].

Підвищений інтерес до вивчення потенціалу СВФ в регенеративній медицині спричинив і зростання розробок приладів, які будуть придатні для автоматичної або напівавтоматичної ізоляції СВФ із ліпоаспірату. Девайси такого типу направлені на відтворення функцій мануальних ферментативних і механічних методів, але при цьому забезпечуючи вищий рівень стерильності і меншу руйнацію клітин в процесі [12].

Приклади деяких таких пристроїв зображені на рис. 1 [18]. Пристрій ID-SVF1 (рис.1а) призначений для ізоляції клітин СВФ від ліпоаспірату людини, масою до 350 г сухої жирової тканини (без рідин). Він дозволяє збирати ліпоаспірат пацієнта прямо в пристрій у закритій стерильній системі і здійснювати безпосередню фільтрацію для відділення жирової тканини від її ліпоаспіратних рідин. Пристрій Puregraft 250 (рис. 1б)–це мішок для очищення жиру, призначений для промивання і відфільтровування жиру перед ін'єкцією. Puregraft відводить рідину, вільні ліпіди, клітини крові та надлишок рідини з трансплантата. Жир повинен збиратися у проміжній ємності, а потім вводяться у мішок для фільтрації. Виріб Stem.pras з Duografter II від Proteal (рис. 1в) забезпечує набір, що дозволяє збирати жир та ізолювати клітини СВФ прямо всередині. Він розроблений у вигляді каністри об'ємом 50 куб. см, де можна збирати жир, а потім каністру центрифугують



а



б



в

Рис. 1 – Найбільш поширені пристрої для отримання СВФ (пояснення в тексті) [18]

Rodriguez та співавтори провели дослідження наведених пристроїв, яке продемонструвало, що GID-SVF1, Puregraft та Stem.pras, еквівалентні еталонному методу з точки зору виходу клітин СВФ, життєздатності, фенотипу та клоногенного потенціалу, проте додатково вони більш стерильні, безпечні та зменшують час процедури, що дуже важливо в умовах point-of-care підходу [18].

Браун та співавтори також підтверджують те, що розробка і застосування приладів для ізоляції СВФ від ліпоаспірату сприятиме покращенню ефективності терапевтичних процесів і безпеці пацієнтів [19].

Щоб уникнути потреби в ручних та зовнішніх маніпуляціях, використовувались окремі пристрої для відокремлення та концентрування СВФ від жирової матриці, які можуть змішуватися з жиром для поліпшення результатів процедур пересадки жиру. Такі системи можуть зменшити ризик зараження та залежність від оператора. Тим не менше, сучасні вимоги належної виробничої практики потребують подальших розробок і досліджень таких приладів, щоб із впевнитись у їх безпечності та ефективності.

IV. КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ СВФ

Згадки про перші клінічні застосування СВФ вперше з'явилися приблизно в 2007-2008 роках. Вона тоді використовувалася для косметичного збільшення грудей, а також для лікування променевої травми після радіотерапії у хворих на рак молочної залози. Починаючи з цих двох ранніх клінічних звітів за останнє

десятиліття, відбулося багатократне збільшення досліджень у цьому напрямку [20].

У нещодавньому опублікованому систематичному огляді літератури, здійсненому Ghiasloo та співавт. у 2020 році терапія за використання СВФ застосовувалась уже до 11 різних медичних станів, включаючи проблеми шкіри, шрами, остеоартроз, тендинопатію, загоєння ран, андрогенну алопецію, перианальний свищ, васкулопатію, мігрень та рубцювання голосових складок [12].

При використанні СВФ для регенерації шкіри, усі проведені дослідження показали значне—клінічне та гістологічне покращення якості шкіри після терапії. Застосування механічно ізолюваної СВФ для лікування різноманітних хронічних ран, поранень кінчиків пальців, виразок та ампутацій внаслідок діабетичних ускладнень теж давали сприятливі результати. Також зазначалось, що терапія СВФ призвела до більш приємного естетичного результату навіть після 1 року лікування. При дослідженні застосування СВФ для лікування шрамів спостерігалось поступове та стабільне поліпшення показників задоволеності пацієнтів, поступове поліпшення якості шкіри і значно поліпшена гіперпігментація та податливість [12].

СВФ також збільшувала фактор росту ендотелію судин, індекс проліферуючих клітинних ядерних антигенів та зменшував запалення опікової рани у дослідженні про застосування СВФ для загоєння ран [21].

Свіжо виділена СВФ може ефективно стимулювати утворення нових судин за допомогою динамічного повторного збирання

ендотеліальних клітин крові і застосовуватися для досягнення терапевтичної неоваскуляризації для полегшення ішемії [22].

Результати досліджень використання СВФ при менеджменті колінного остеоартриту демонструють застосування механічно ізольованої СВФ як простий, безпечний та корисний допоміжний засіб в хірургічному лікуванні дегенеративних хондропатій колінного суглоба [12]. Після ін'єкції СВФ в пошкоджену голосову зв'язку ефект терапії широко оцінювали до десяти місяців без будь-яких побічних ефектів. Крім того, відеоларингоскопічна оцінка показала поліпшення закриття глоти та покращення якості голосу у всіх пацієнтів. Порівняно з вихідним рівнем, усі пацієнти мали довший максимальний рівень фонації і повідомляли про покращення загальної ступеня дисфонії та задишки голосу [12].

Крім перспектив аутологічного застосування СВФ, останнім часом активно розглядаються можливості її аlogenного використання. Ряд досліджень, що були проведені або ведуться, для визначення ефективності і безпеки використання донорських СВФ для потреб регенеративної медицини [14]. Алогенні трансплантації СВФ можуть базуватися на можливості використовувати децелюляризований позаклітинний матрикс від донора, який потім рецелюляризуватиметься СВФ реципієнта.

Як видно з наведених прикладів діапазон сфер застосування СВФ жирової тканини з моменту їх першого застосування в естетичній хірургії зріс і поширюється на ряд різних сфер [15]. Проте для введення в активне практичне використання запропоновані методики повинні бути підтверджені більш масштабними, ретельно здизайнованими сліпими, рандомізованими клінічними дослідженнями.

V. РЕГУЛЯТОРНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ СВФ

Попри ряд описаних переваг і можливостей, які відкриває застосування СВФ, поки що немає єдиних стандартів використання і застосування описаних методик. Невизначені також клінічні випадки, за яких доцільно звертатись до терапії із СВФ. Крім того, випадки побічних реакцій

зафіксованих при використанні ін'єкцій ADSC для лікування вікової дегенерації жовтої плями [23] викликали занепокоєння міжнародної регуляторної спільноти щодо подальших підходів у ставленні до використання подібних підходів в регенеративній медицині. Проте поки що немає зафіксованих принципів і протоколів використання СВФ і ADSC в медичній практиці. До прикладу, в США СВФ формально, за визначенням, відповідає критеріям секції 361, Закону про охорону громадського здоров'я, як продукти, які потребують мінімальних маніпуляцій і використовуються для аутологічних процедур. Такі продукти не вимагають попереднього затвердження Агенцією за контролем продуктів і лікарських засобів (FDA) перед застосуванням і можуть просто використовуватись ліцензованими лікарями як частина медичної практики. [24, 25, 26].

Багато клінік і компаній почали використовувати цю юридичну "лазівку" на свою користь, щоб вводити СВФ в медичну практику без тривалих клінічних досліджень і затверджень від FDA. Проте дуже часто можливості і сфери застосування СВФ значно перебільшуються. Відсутність жорсткого регуляторного нагляду і простота техніки отримання СВФ призвела до того, що компанії почали висувати багатообіцяючі заяви про можливості цієї технології, не маючи даних, що підтверджують ці твердження. Основне обґрунтування клінічного використання СВФ покладаються на існування МСК. Однак СВФ містить близько 2–10% МСК у своєму складі. Таким чином, клінічні випробування з використанням МСК, незалежно від джерела тканини, вимагають їх ізоляції та подальшої *in vitro* обробки. Крім того, не-МСК компонент СВФ містить популяції жирових, ендотеліальних та гемопоетичних попередників СК, які ще не охарактеризовані. Ці фактори сприяють неправильному сприйняттю складу СВФ та ще більше введенню пацієнтів оману [27].

Багато клінік презентують всі процедури із застосуванням СВФ, як терапію стовбуровими клітинами і пропонують її для безлічі хвороб і станів – від регенерації шрамів до діабету. Taylor-Weiner та співавтори охарактеризували

сучасний ландшафт клінік із стовбуровими клітинами як "Дикий Захід" медицини через велику кількість "клінік-шахраїв", незакритих питань використання СВФ і регуляторних проблем, які ще не розв'язані. [28].

Проте вже був судовий прецедент між FDA і компанією, що рекламувала своїм пацієнтам ін'єкції СВФ, як лікування від діабету та хвороб серця [29]. Суд задовольнив позов FDA, що стало початком у боротьбі з порушеннями правил належної практики використання стовбурових клітин. Наразі відбуваються процеси розробки нової регуляторної політики стосовно використання СВФ і СК. [30 31, 32].

Rodriguez та співавтори, зокрема, пропонують продовжити відносити СВФ до продуктів секції 361 Закону про охорону громадського здоров'я, але додатково для підвищення безпеки пацієнтів:

- проводити акредитацію закладів регенеративної терапії та лікарів, щоб жодна терапія не проводилась, якщо це не проходить повністю акредитований лікар в акредитованому закладі;

- здійснити модифікацію рівня ризику з метою кращого розуміння різних профілів ризику, пов'язаних з різними регенеративними терапіями, похідними від жиру;

- розробити Національний реєстр регенеративної терапії для відстеження результатів та слугувати базою знань для нових поглядів та майбутніх напрямків;

- інтегрувати державні медичні товариства та спеціалізовані ради у процес формування та дотримання політики відновної терапії на основі жирової тканини [33].

Проте Marks у своїй статті-коментарі на публікацію Rodriguez та співавторів стверджує, що запропонованих інтервенцій буде недостатньо і потрібно більш ґрунтовно переглянути законодавство і посилити нагляд [34].

Оскільки СВФ стає бажаною формою клітинної терапії, необхідні подальші якісно здизайновані дослідження для з'ясування її характеристик, властивостей, потенціалу і регуляції.

VI. ВИСНОВКИ

З моменту відкриття можливості застосування СВФ у регенеративній медицині, понад 20 років тому, значним чином розширились сфери потенційні напрямки її використання. Якщо раніше це була лише естетична медицина, то наразі досліджується її використання і при проблемах кровообігу, опорно-рухового апарату та інших органів людини. Розвиток біомедичних технологій та біомедичної інженерії сприяє вдосконаленню методів отримання СВФ жирової тканини.

Попри ряд суперечок, активну діяльність "клінік стовбурових клітин" і вже підняті питання правового регулювання використання СВФ, наразі немає єдиної згоди, як мають відбуватись усі процеси. І перед міжнародною регуляторною спільнотою стоїть серйозний виклик щодо уніфікації правил і випадків використання СВФ у регенеративній медицині.

VII. ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Ntege, E. H., Sunami, H., & Shimizu, Y. (2020). Advances in regenerative therapy: A review of the literature and future directions. *Regenerative Therapy*, 14, 136-153.
2. Zuk, P. A., Zhu, M., Mizuno, H., Huang, J., Futrell, J. W., Katz, A. J., ... Hedrick, M. H. (2001). *Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implications for Cell-Based Therapies. Tissue Engineering*, 7(2), 211–228. doi:10.1089/107632701300062859
3. [Mizuno, Hiroshi. "Adipose-derived stem cells for tissue repair and regeneration: ten years of research and a literature review." *Journal of Nippon Medical School* 76.2 (2009): 56-66;
4. Brown, James Christian, et al. "Isolation of adipose-derived stromal vascular fraction cells using a novel point-of-care device: cell characterization and review of the literature." *Tissue Engineering Part C: Methods* 23.3 (2017): 125-135.
5. Bacakova, Lucie, et al. "Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells—a review." *Biotechnology advances* 36.4 (2018): 1111-1126.
6. Charalambous, G., & Genakritis, M. (2013). Bioethics and European Union Legal Records Regarding Stem Cells. *Health Science Journal*, 7(2), 155.
7. Fairbairn, N. G., Meppelink, A. M., Ng-Glazier, J., Randolph, M. A., & Winograd, J. M. (2015). Augmenting peripheral nerve regeneration using stem cells: A review of current opinion. *World Journal of Stem Cells*, 7(1), 11.
8. Brooks, Anna ES, et al. "Ex vivo human adipose tissue derived mesenchymal stromal cells (ASC) are a heterogeneous population that demonstrate rapid culture-induced changes." *Frontiers in pharmacology* 10 (2020): 1695.].
9. You, D., Jang, M. J., Kim, B. H., Song, G., Lee, C., Suh, N., ... & Kim, C. S. (2015). Comparative study of autologous stromal vascular fraction and adipose-derived stem cells for erectile function recovery in a rat model of cavernous nerve injury. *Stem cells translational medicine*, 4(4), 351-358.
10. Witkowska-Zimny, M., & Walenko, K. (2011). Stem cells from adipose tissue. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 16(2), 236-257.

11. Nguyen, Andrew, et al. "Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature." *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 69.2 (2016): 170-179.
12. Ghiasloo, Mohammad, et al. "Expanding clinical indications of mechanically isolated stromal vascular fraction: a systematic review." *Aesthetic surgery journal* 40.9 (2020): NP546-NP560.
13. Cai, Wei, et al. "The stromal vascular fraction improves maintenance of the fat graft volume: a systematic review." *Annals of plastic surgery* 81.3 (2018): 367-371.
14. Gentile, Pietro, et al. "Systematic Review: Allogenic Use of Stromal Vascular Fraction (SVF) and Decellularized Extracellular Matrices (ECM) as Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) in Tissue Regeneration." *International Journal of Molecular Sciences* 21.14 (2020): 4982.
15. Condé-Green, Alexandra, et al. "Shift toward mechanical isolation of adipose-derived stromal vascular fraction: review of upcoming techniques." *Plastic and reconstructive surgery Global open* 4.9 (2016).
16. Aronowitz, J. A., Lockhart, R. A., & Hakakian, C. S. (2015). Mechanical versus enzymatic isolation of stromal vascular fraction cells from adipose tissue. *Springerplus*, 4(1), 713.
17. Palumbo, P., Lombardi, F., Siragusa, G., Cifone, M. G., Cinque, B., & Giuliani, M. (2018). Methods of isolation, characterization and expansion of human adipose-derived stem cells (ASCs): an overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7), 1897.
18. Rodriguez, J., Pratta, A. S., Abbassi, N., Fabre, H., Rodriguez, F., Debard, C., ... & Damour, O. (2017). Evaluation of three devices for the isolation of the stromal vascular fraction from adipose tissue and for ASC culture: a comparative study. *Stem Cells International*, 2017.
19. Brown, James Christian, et al. "Isolation of adipose-derived stromal vascular fraction cells using a novel point-of-care device: cell characterization and review of the literature." *Tissue Engineering Part C: Methods* 23.3 (2017): 125-135.
20. Bora, Pablo, and Anish S. Majumdar. "Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation." *Stem cell research & therapy* 8.1 (2017): 145.
21. Atalay, Sibel, Atilla Coruh, and Kemal Deniz. "Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing." *Burns* 40.7 (2014): 1375-1383.
22. Koh, Young Jun, et al. "Stromal vascular fraction from adipose tissue forms profound vascular network through the dynamic reassembly of blood endothelial cells." *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 31.5 (2011): 1141-1150
23. Kuriyan, Ajay E., et al. "Vision loss after intravitreal injection of autologous "stem cells" for AMD." *New England Journal of Medicine* 376.11 (2017): 1047-1053
24. Taylor-Weiner, Hermes, and Joshua Graff Zivin. "Medicine's Wild West--Unlicensed stem-cell clinics in the United States." *The New England journal of medicine* 373.11 (2015): 985-987
25. "TITLE III— GENERAL POWERS AND DUTIES OF PUBLIC HEALTH SERVICE." *PUBLIC HEALTH SERVICE ACT*, 2020.
26. *Toward A More Robust Regenerative Medicine Regulatory Pathway*, www.cellandgene.com/doc/toward-a-more-robust-regenerative-medicine-regulatory-pathway-0001.
27. Dykstra, Jordan A., et al. "Concise review: Fat and furious: Harnessing the full potential of adipose-derived stromal vascular fraction." *Stem cells translational medicine* 6.4 (2017): 1096-1108.
28. Taylor-Weiner, Hermes, and Joshua Graff Zivin. "Medicine's Wild West--Unlicensed stem-cell clinics in the United States." *The New England journal of medicine* 373.11 (2015): 985-987
29. "U.S. v. U.S. Stem Cell: Where Does Regenerative Medicine Go From Here?" *Buchanan Ingersoll & Rooney PC*, 13 June 2019, www.bipc.com/u.s.-v.-u.s.-stem-cell-where-does-regenerative-medicine-go-from-here
30.]"Court Sides with FDA on 'Same Surgical Procedure,' 'Homologous Use' for Cell and Tissue Products." *What Comes out, Must Go Back in: Court Sides with FDA on "Same Surgic–Hogan Lovells* Engage, www.engage.hoganlovells.com/knowledgeservices/news/what-comes-out-must-go-back-in-court-sides-with-fda-on-same-surgical-procedure-and-homologous-use-definitions-governing-human-cell-and-tissue-products.
31. Holman, Christopher M. "FDA's efforts to tame the "wild west" of regenerative medicine." *Biotechnology Law Report* 36.5 (2017): 217-222.
32. <https://www.theregreview.org/2020/04/07/ford-fda-versus-our-own-stem-cells/>
33. Rodriguez, Ricardo L., et al. "Arguments for a different regulatory categorization and framework for stromal vascular fraction." *Stem cells and development* 29.5 (2020): 257-262
34. Marks, Peter W. "Clear evidence of safety and efficacy is needed for stromal vascular fraction products: Commentary on "Arguments for a different regulatory categorization and framework for stromal vascular fraction"." *Stem cells and development* 29.5 (2020): 263-26

УДК 602.9:616-003.93](045)

СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНАЯ ФРАКЦИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ БИОИНЖЕНЕРИИ

Лисичина С. В., студентка

lysychyna-fbmi@lil.kpi.ua

Мотроненко В. В., доктор философии

motronenkovalya@gmail.com

Национальный технический университет Украины

“Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского”

г. Киев, Украина

Реферат – Развитие пластической эстетической хирургии способствовало увеличению количества исследований качеств жировой ткани, которая оставалась после операций липосакции. Это помогло подробно описать ее потенциал и определить, что в стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани содержатся стволовые клетки, которые могут быть потенциальным источником материалов для регенеративной медицины. Сейчас ведутся десятки исследований, направленных на изучение потенциала СВФ, в частности ее применения при проблемах кожи, шрамах, остеоартрозе, тендинопатии, ранах, андрогенной алопеции, васкулопатии, мигрени и рубцевании голосовых складок. Но несмотря на количество исследований и возможных перспектив, пока еще нет официально утвержденных протоколов и разрешений использования этой методики для лечения конкретных заболеваний. Поскольку проведенных экспериментов еще недостаточно, а правовое регулирование этой сферы не сформировано. В этой работе анализируются последние литературные обзоры, касающиеся биологических свойств, клинических применений и регуляторных требований к СВФ с целью формирования общего представления о текущем статусе СВФ жировой ткани, как альтернативного источника для регенеративной медицины.

Ключевые слова: СВФ, ADSC, стволовые клетки, регенеративная медицина, тканевая инженерия.

UDC 602.9:616-003.93](045)

STROMAL-VASCULAR FRACTION OF ADIPOSE TISSUE: PROSPECTS FOR REGENERATIVE BIOENGINEERING

S. Lysychyna, student

lysychyna-fbmi@lil.kpi.ua

V. Motronenko, Ph.D

motronenkovalya@gmail.com

National Technical University of Ukraine

Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute

Kyiv, Ukraine

Abstract—The development of plastic aesthetic surgery has contributed to an increase in the number of studies of the qualities of adipose tissue, which remained after liposuction operations. This helped to describe in detail its potential and to determine that the stromal-vascular fraction (SVF) of adipose tissue contains stem cells that can be a potential source of materials for regenerative medicine. Dozens of studies are currently underway to study the potential of SVF, in particular its application for skin problems, scars, osteoarthritis, tendinopathy, wounds, androgenetic alopecia, vasculopathy, migraine and scarring of the vocal folds. But despite the amount of research and possible prospects, there are still no officially approved protocols and approvals for the use of this technique for the treatment of specific diseases. Since the experiments carried out are still insufficient, and the legal regulation of this area has not been formed. This paper analyzes the latest literature reviews on biological properties, clinical applications and regulatory requirements for SVF in order to form a general understanding of the current status of SVF in adipose tissue as an alternative source for regenerative medicine.

Key words: SVF, ADSC, stem cells, regenerative medicine, tissue engineering