

31. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2781-2790. doi: 10.1007/s00198-017-4151-8.
32. Bisch S, Nelson G, Altman A. Impact of Nutrition on Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in Gynecologic Oncology. *Nutrients.* 2019;11(5):1088. doi: 10.3390/nu11051088.
33. Borloni B, Huettnner H, Schuerholz T. Preoperative Nutritional Conditioning: Why, When and How. *Visc Med.* 2019;35(5):299-304. doi: 10.1159/000503041.
34. Zhong J, Kang K, Shu X. Effect of nutritional support on clinical outcomes in perioperative malnourished patients: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(3):367-78. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.3.20.
35. Löser C, Wolters S, Fölsch UR. Enteral long-term nutrition via percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in 210 patients: a four-year prospective study. *Dig Dis Sci.* 1998;43(11):2549-2557. doi: 10.1023/a:1026615106348.

УДК 611.08.

© Коллектив авторов, 2020

В.Н. Павлов, А.А. Казихинуров, Р.А. Казихинуров, А.М. Пушкарев,
М.А. Агавердиев, С.Ю. Максимова, И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли
**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Основанная на выделении из жировой ткани стромально-васкулярная фракция (СВФ) представляет собой гетерогенную клеточную популяцию эндотелиоцитов, эритроцитов, фибробластов, клеток гладкой мускулатуры, перитцитов, макрофагов и мезенхимальных стволовых клеток, которые имеют пластически-адгезивный характер. Мезенхимальные стволовые клетки обеспечивают противовоспалительное, иммуномодулирующее и антиапоптотическое действие, а также стимулируют ангиогенез, рост и дифференцировку тканей в месте повреждения. Поэтому СВФ имеет огромный потенциал для терапевтического применения при заболеваниях, сопровождающихся локальным повреждением мягких тканей и развитием воспалительного процесса. Несмотря на то, что использование СВФ полезно для лечения многих заболеваний, таких как дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата или сердечно-сосудистые заболевания, в настоящее время они широко не используются в клинической практике. Несмотря на обширные исследования, точные механизмы воздействия СВФ на регенеративные процессы все еще неясны, что, несомненно, препятствует применению СВФ в терапевтических целях. Представленная работа освещает результаты исследований, опубликованных в современной литературе и посвященных механизмам действия СВФ, а также потенциалу ее использования при различных заболеваниях человека.

Ключевые слова: стромально-васкулярная фракция, патология, механизм, клинические исследования, терапия, склероз, микроциркуляция.

V.N. Pavlov, A.A. Kazikhinurov, R.A. Kazikhinurov, A.M. Pushkarev,
M.A. Agaverdiev, S.Yu. Maximova, I.F. Gareev, O.A. Beylerli
**MODERN POSSIBILITIES OF CLINICAL APPLICATION OF THE ADIPOSE
TISSUE-DERIVED STROMAL VASCULAR FRACTION. LITERATURE REVIEW**

Based on isolation from adipose tissue, the stromal vascular fraction (SVF) is a heterogeneous cell population of endothelial cells, erythrocytes, fibroblasts, smooth muscle cells, pericytes, macrophages and mesenchymal stem cells, which are plastic-adhesive in nature. These cells provide anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-apoptotic effects, as well as stimulate angiogenesis, growth and differentiation of cells at the site of injury. Therefore, SVF has great potential for therapeutic use in diseases accompanied by local damage to soft tissues and the development of an inflammatory process. Although the use of SVF is useful for the treatment of many diseases, such as degenerative diseases of the musculoskeletal system or cardiovascular diseases, SVF is not widely used in clinical practice at present. Despite extensive research, the exact mechanisms of the effect of SVF on regenerative processes are still unclear, and this undoubtedly hinders progress in the use of SVF for therapeutic purposes. The presented work highlights the results of studies published in the modern literature and devoted to the mechanisms of action of SVF, as well as the potential of its use in various human diseases.

Key words: stromal vascular fraction, pathology, mechanism, clinical studies, therapy, sclerosis, microcirculation.

1. Введение

Стромально-васкулярная фракция (СВФ), полученная из жировой ткани (липоаспират), представляет собой стромальную ткань, которая содержит множество различных стволовых клеток, а также других поддерживающих клеток и сигнальных молекул. Эта клеточная смесь, традиционно выделяемая с помощью ферментативной обработки, содержит несколько популяций клеток, включая мезенхимальные стволовые клетки (МСК), эндотелиальные клетки-предшественницы (ЭКП), иммунные клетки, гладкомышечные клетки, перитциты и другие стромальные компоненты

[1]. Этот уникальный набор клеток облегчает ряд биологических процессов, включая ускорение заживления, уменьшение воспаления, ангиогенез, модуляция иммунитета, а также ряд местных и системных эффектов, опосредованных цитокинами [2,3]. Хотя в некоторых исследованиях использовали гомогенную клеточную популяцию, полученную из жировой ткани, для усиления пролиферации клеток стромы / или ангиогенеза, важно понимать, что СВФ представляет собой сложную клеточную систему, которая имеет клинически значимый потенциал в терапии, а не просто однородный тип клеток [4].

Регенеративные свойства СВФ объясняются ее паракринными эффектами. Клетки СВФ секретируют определенные факторы – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) в присутствии различных раздражителей, таких как гипоксия, влияя на дифференцировку стволовых клеток (СК), ангиогенез и заживление ран и потенциально способствуя росту и развитию новых тканей [5-7]. Благодаря данным свойствам и простоте забора клеток при минимальном повреждении донорской области СВФ особенно перспективна для регенеративной медицины. Исследования *in vitro* быстро переросли в эксперименты *in vivo*, в которых тестировались СВФ, чтобы оценить их способность эффективно регенерировать и восстанавливать ткани или органы [5-7]. Однако на сегодня существует не так много клинических работ об использовании СВФ в клеточной терапии у людей. В исследованиях, представленных в нынешней литературе, в основном использовались протоколы, основанные на фундаментальных исследованиях, и/или другие нестандартные протоколы для выделения СВФ с целью клинического применения, что может привести к несогласованности результатов. Следовательно, необходимы стандартизированные методы выделения СВФ и ее компонентов для клинической практики. В данной работе мы освещаем результаты клинических исследований, опубликованных в современной литературе, по применению СВФ при различных заболеваниях человека, а также рассматриваем механизмы действия СВФ и методы их выделения.

2. Характеристика СВФ

Критерии для характеристики клеточного содержимого СВФ с использованием комбинаций поверхностных антигенов (кластера дифференцировки (CD)) являются активно развивающейся областью исследования. При выделении СВФ наличие переменных, таких

как возраст пациента, последующая обработка, различие, наблюдаемое между выборками, вполне понятно [8]. Однако, если существует взаимосвязь между различными соотношениями клеточных компонентов, присутствующих в СВФ, с ее эффективностью в отношении определенных заболеваний, можно было бы разработать оптимальную композицию, соответствующую наивысшей терапевтической эффективности. Traktuev и соавт. (2009) продемонстрировали, что определенные факторы, продуцируемые стромальными клетками из СВФ жировой ткани, такие как VEGF, помогают в миграции и лучшей выживаемости ЭКП, а фактор роста тромбоцитов (PDGF-BB), продуцируемых ЭКП, позволяет этим стромальным клеткам размножаться и мигрировать [9,10]. Они также обеспечивают доказательство взаимодействия между стромальными и эндотелиальными клетками, в котором эндотелиальные клетки образуют стабильную трубчатую структуру, подобную сосудистой сети, при поддержке стромальных клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [10]. В настоящее время определено, что стромальные клетки в СВФ являются положительными или позитивными для классических маркеров МСК, таких как CD73 и CD90, и экспрессируют CD34, но не экспрессируют пангематопоэтический маркер CD45 [11]. Случай с CD34 интересен, поскольку он все еще в значительной степени считается маркером гемопоэтических стволовых клеток [12]. SundarRaj и соавт. показывают, что как выделенная вручную, так и выделенная с помощью системы Stempeutron™ СВФ содержит перичитную популяцию CD146⁺, которая в основном (>90%) состоит из CD34⁻, что позволяет предположить, что свежесделенная СВФ содержит популяцию перичитов, лишенную экспрессии маркеров CD34 и CD31 [13]. Предстоит определить, станут ли клетки с CD146⁺, наблюдаемые в популяции СВФ, впоследствии стромальными клетками с CD34⁺.

Таблица 1

Наиболее важный клеточный компонент СВФ и их соответствующие поверхностные маркеры

Клеточная популяция СВФ	CD и другие маркеры	
	Положительный (позитивный)	Отрицательный (негативный)
СК жировой ткани	CD13, CD90, CD73, CD34, CD29	CD45, CD144, CD31
ЭКП	CD133, CD146, CD31, CD34	CD45
ЭК	FVIII, CD31	CD34
T-лимфоциты	Foxp3, CD8, CD4, CD25	-
Макрофаги	CD45, CD14, CD34, CD206	-
Гладкомышечные клетки	альфа-актин	-
Перичиты	CD73, CD44, CD29, CD13, CD146, CD90	CD45, CD34, CD56
Преадипоциты	CD34	CD45, CD31, CD146

Примечание. СК – стволовые клетки; ЭКП – эндотелиальные клетки-предшественники; ЭК – эндотелиальные клетки; CD – кластер дифференцировки; FVIII – антигемофильный фактор.

Значительные доказательства также существуют в пользу экспрессии CD34 в МСК

костного мозга, особенно на ранних стадиях исследования, которое включало данные об

исчезновении CD34-маркера при культивировании [14]. Многие аспекты этой загадки еще предстоит решить, но вполне вероятно, что CD34 маркирует разные типы клеток-предшественниц, такие как разные МСК и ЭКП. В табл. 1 представлена информация о часто используемых положительных и отрицательных CD-маркерах, идентифицирующих различные клеточные популяции СВФ [13,15,16].

3. Выделение СВФ

3.1. Ферментативное выделение СВФ

Наиболее широко используемый метод выделения СВФ из липоаспирата заключается в расщеплении жировой ткани коллагеназой с разделением содержимого на две отдельные фракции: фракция плавающих зрелых адипоцитов и представляющие интерес клеточные компоненты в нижней водной фракции [17]. Это разделение можно усилить центрифугированием; тем не менее, сопоставимое разделение может быть достигнуто с помощью гравитационного разделения фаз и фильтрации. Хотя центрифугирование более эффективно, оно также осаждает все присутствующие клетки, в то время как фильтрация может быть спроектирована так, чтобы захватывать только нужные типы клеток в зависимости от размера, получая тем самым определенный «клеточный коктейль». Центрифугирование водной фракции дает красноватый осадок, содержащий клеточный компонент СВФ.

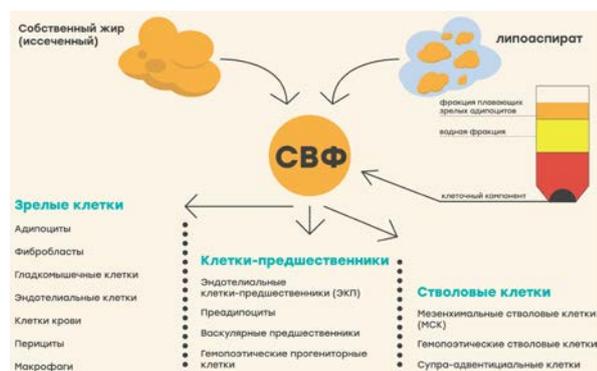


Рис. Стромально-васкулярная фракция (СВФ) представляет собой свежевыделенную гетерогенную клеточную фракцию, полученную из нативной жировой ткани или липоаспирата от здоровых доноров, пациентов с ожирением (ИМТ > 30) или диабетом 2-го типа. СВФ – это то, что осталось в осадке после удаления компонентов крови и жира. СВФ – грубая и неоднородная смесь с множеством клеточных популяций разной степени зрелости и функций. Большинство источников указывают, что стволовые клетки, полученные из жировой ткани, составляют до 10% от клеточной популяции СВФ. Эндотелиальные клетки (зрелые и предшественники) составляют 7–30% от клеточной популяции СВФ. Фибробласты могут составлять до 50% клеточной популяции СВФ. CD34⁺ клетки присутствуют в большом количестве и могут составлять до 63% клеточной популяции СВФ

Эритроциты, основной контаминант, присутствующий в осадке СВФ, можно лизировать для выделения более чистой популя-

ции клеток СВФ, предназначенных для исследований *in vitro* и *in vivo* [18] (см. рисунок).

3.2. Неферментативное выделение СВФ

Ввиду имеющихся вопросов, касающихся выделения СВФ ферментативным методом, важно изучить альтернативные методы получения СВФ и сравнить их с другим существующими методами. Большинство этих методов включают механическое перемешивание, которое разрушает жировую ткань и высвобождает стромальные клетки [17]. Как и ожидалось, выход клеток при механических процедурах намного ниже по сравнению с ферментативными методами, поскольку клетки жировой ткани прочно связаны с коллагеновыми волокнами и не могут быть легко высвобождены одним механическим воздействием [17]. Новый метод механического перемешивания был определен Tonnard и сопр. (2013). Инъекционный продукт, названный «нано-жиром», получали путем эмульгирования и фильтрации липоаспирата [19]. Хотя это называется трансплантацией нано-жиров, в действительности ни одна из жизнеспособных жировых клеток не выжила в процессе эмульгирования, но трансплантат был богат CD34⁺ СК жировой ткани. Эффективность и свойства нано-жиров были продемонстрированы в многочисленных тематических исследованиях, связанных с омоложением кожи, заживлением ран, лечением склеротического лишая вульвы и хронических воспалительных дерматозов аногенитальной области [20]. Из-за простоты методики ее можно было бы увеличить, просто используя желаемый объем шприца и/или используя несколько шприцев по мере необходимости. Влияние процесса эмульгирования на другие представляющие интерес клетки, обычно обнаруживаемые в ферментативно-обработанной СВФ, еще предстоит выяснить. Комбинирование таких методов с центрифугированием или фильтрацией может дать продукты с высокой концентрацией СК жировой ткани, тем самым устраняя ферментативное расщепление, сокращая время процесса, стоимость и соответствующие нормативные ограничения.

3.3. Автоматизированные устройства для оперативного выделения СВФ

Оборудование, опыт врачей и расходные материалы, необходимые для традиционного метода выделения СВФ, не являются обычным явлением в большинстве медицинских учреждений. Пластическая хирургия, занимающая верхний предел медицинских расходов, является крупнейшим потребителем

СВФ и сопутствующих товаров, но фактическая сфера ее применения намного шире [21]. На сегодняшний день существуют автоматизированные биомедицинские устройства, которые могут производить инъекционную СВФ из липоаспирата. Разработки по созданию такого оборудования ведутся уже довольно давно, хотя в основном все еще находятся на стадии испытаний, при этом Cytori Celution® (Cytori Therapeutics, Сан-Диего, США) является первой системой [22]. В настоящее время в разработке находится около 30 различных автоматизированных и полуавтоматических систем. Используемые технологии и методологии различаются, большинство из них предпочитают испытанный метод с помощью ферментативного расщепления. Компания Stempeutics Research Pvt. Ltd. (Бангалор, Индия) разработала одну из таких систем – Stempeutron™, доказательства положительных результатов которой было сообщено в работе SundarRaj и соавт. [13]. Система Stempeutron™ использует более эффективный и традиционный метод ферментативного расщепления и разделения под действием силы тяжести жировой и водной фракций с последующей фильтрацией водной фракции для выделения и концентрации СВФ. Система фильтрации Stempeutron™ способна улавливать большинство терапевтически важных типов клеток, основываясь на их размерах. Будущие разработки с данными системами помогут сделать возможным получение определенных клеточных популяций, нацеленных на конкретные заболевания. В табл. 2 приведен приблизительный диапазон размеров клеток СВФ, о котором сообщалось в различных исследованиях [23-25].

Таблица 2
Наиболее важные клеточные компоненты СВФ
с их соответствующими размерами

Клеточная популяция СВФ	Диапазон размеров клеток (диаметр или иные размеры), мкм
СК жировой ткани	~10-25
ЭКП	~7-8
ЭК	~10-30
T-лимфоциты	~7-12
Макрофаги	До ~20
Гладкомышечные клетки	~ 3-20 в ширину и 20-500 в длину
Перициты	Длина до ~ 70 мкм
Преадипоциты	До ~10

Примечание. СК – стволовые клетки; ЭКП – эндотелиальные клетки-предшественники; ЭК – эндотелиальные клетки.

4. Механизм действия СВФ

На сегодняшний день механизм терапевтического эффекта СВФ плохо изучен и может зависеть от состояния ткани / органа. СВФ вполне может действовать разными путями, и его биологическая активность может

определяться микроокружением ткани хозяина. Основные действия СВФ – проангиогенное, антиапоптотическое, антифибротическое, иммунорегулирующее, противовоспалительное и трофическое [5-7]. Некоторые из этих действий могут быть связаны с наличием СК жировой ткани (2-10% от общей популяции клеток СВФ) [1]. Известно, что такие морфологические изменения в органах или тканях, как склероз, развиваются вследствие нарушения микроциркуляции и развития гипоксии. К тому же воспалительные реакции часто сопровождаются гипоксией, что в результате ведет к активному склерозированию тканей или органов [26], что подтверждает потенциальную роль СВФ в терапии заболеваний, сопровождающихся нарушением трофики и кровообращения.

4.1. Дифференциация

Среди клеток СВФ стволовые клетки не только занимают относительно большой процент клеток, но также обладают высокой способностью к дифференцировке. Стволовые клетки (СК) жировой ткани представляют собой плюрипотентные стволовые клетки, которые могут дифференцироваться непосредственно в эндотелиальные клетки сосудов, гладкомышечные клетки и перициты [27]. Эти клетки регулируют рост, стабилизацию и созревание сосудов посредством активации TGF-β, ангиопоэтина-2, PDGF-BB, Notch, и сигнального пути сфингозин-1-фосфат (S1P) / G-связанный белок (EDG) [27]. Между тем перициты не только способствуют появлению ЭКП, но и поддерживают целостность сосудов, чтобы сформировать сосудистую сеть. Исследования показали, что СК жировой ткани также могут участвовать в формировании новых микрососудов вместе с эндотелиальными клетками, чтобы сформировать стабильную систему сосудистой сети [28]. Эксперименты на животных продемонстрировали, что трансплантированные СК могут дифференцироваться в эндотелиальные клетки, значительно улучшая кровоток и плотность капилляров в моделях ишемии нижних конечностей у диабетических и недиабетических контрольных животных [29].

4.2. Паракринное действие СВФ

Исследование *in vivo* с нанесением глубоких ожогов второй степени показало, что при трансплантации СВФ в область повреждения повышается секреция HGF, VEGF и основного фактора роста фибробластов (bFGF) по сравнению с контрольной группой испытуемых животных, которые получали только физиологическую сыворотку путем

внутрикожной инъекции [30]. В результате СВФ улучшала заживление ожоговых ран за счет увеличения пролиферации клеток и васкуляризации, уменьшения воспаления и увеличения фибробластической активности. В других же исследованиях было показано, что если синтез HGF ингибировать, то свойство СВФ способствовать васкуляризации ишемической ткани значительно снижается [31]. Стволовые клетки, обработанные антителами к VEGF, также теряют проангиогенную способность в ишемизированных тканях [32]. Стволовые клетки в составе СВФ могут эффективно секретировать большое количество проангиогенных и антиапоптотических факторов, таких как HGF, bFGF, VEGF, PGF-BB и TGF- β [33]. Prochzka и соавт. выделили факторы, секретлируемые СК, и вводили в ишемизированные конечности кроликов. Было установлено, что кровоснабжение ишемизированной ткани в экспериментальной группе было вдвое выше, чем в контрольной. Иммуногистохимия также показала, что плотность капилляров в экспериментальной группе была значительно выше, чем в контрольной группе. Это указывает на то, что цитокины, секретлируемые СК СВФ, могут способствовать ангиогенезу [34].

Помимо СК, другие клеточные компоненты СВФ также могут способствовать ремоделированию сосудов через паракринный путь. Исследования показали, что гипоксия может побуждать макрофаги секретировать факторы регенерации сосудов, такие как VEGF и bFGF, тем самым способствуя образованию новых кровеносных сосудов [35]. Макрофаги в жировой ткани можно разделить на макрофаги типа M1 и M2 в соответствии с их состояниями активации. В клеточной популяции СВФ более 90% макрофагов относятся к типу M2 [1,35]. Макрофаг типа M2 – это противовоспалительный макрофаг. Он может секретировать противовоспалительные факторы, такие как интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10), TGF- β , и проангиогенные факторы (bFGF и VEGF), тем самым подавляя воспалительную реакцию и способствуя формированию сосудистой сети.

Среди всего разнообразия веществ, секретлируемых клетками во внешнюю среду (межклеточное пространство), особую роль играют внеклеточные везикулы (ЭВ) (экзосомы или микровезикулы). Будучи заключенными в мембрану, подобную мембране самой клетки, они могут нести в себе как небольшие порции обычного цитоплазматического содержимого, так и полностью определенные

наборы биологически активных молекул [36]. Экзосомы размером 30–100 нм образуются из ранних эндосом, из которых они получают ряд мембранных белков, таких как белки основного комплекса гистосовместимости, рецепторы, тетраспанины и др. [36]. Другие белки, РНК и ДНК, попадают в экзосомы из цитоплазмы материнской клетки, с помощью АТФ-зависимого транспорта. Основная функция экзосом – способность транспортировать информацию их донорских клеток в клетки-реципиенты (клетки-мишени) [36,37]. Эндотелиальные клетки также секретируют экзосомы с определенным набором факторов (например, VEGF и TGF- β), а соседние эндотелиальные клетки могут действовать как клетки-мишени для связывания с данными экзосомами, что в результате способствует росту, миграции и неоваскуляризации эндотелия [38]. Эндотелиальные клетки могут активировать сигнальный путь киназы, регулируемой внеклеточными сигналами 1/2 (ERK1 / 2) путем повышения экспрессии хемокинового лиганда 1 (CXCL-1), индуцировав секрецию эпидермального фактора роста (EGF), и способствовать ангиогенезу [39]. Кроме того, стромальные клетки, фибробласты и гладкомышечные клетки могут секретировать HGF и регулировать ангиогенез [40].

4.3. Механизм действия цитокинов

Компоненты СВФ могут секретировать большое количество цитокинов через паракринный эффект, и эти активные вещества могут ускорять заживление поврежденной области, способствуя биологической активации клеток организма. Например, VEGF может активировать ЭКП, побуждая эндотелиальные клетки секретировать различные катепсины для деградации внеклеточного матрикса, а также ингибировать апоптоз эндотелиальных клеток и стимулировать пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [41]. Известно, что HGF связывается со своим рецептором на мембране эндотелиальных клеток и способствует пролиферации эндотелиальных клеток, активируя сигнальный путь белок 2, связанный с рецептором фактора роста (Grb2) / Sos-Ras-Raf-MAPK [42]. Белок bFGF индуцирует экспрессию VEGF через сигнальный путь рецептор фактора роста фибробластов 1 (FGFR1) / c-Src / p38 / ядерный фактор каппа В (NF- κ B) [43]. В то же время активация NF- κ B может способствовать синтезу ДНК эндотелиальных клеток, делению клеток и пролиферации, а также регенерации кровеносных сосудов. TGF- β способствует производству внеклеточного матрикса и взаимодействию между эндотели-

альными клетками и париетальными клетками, что в свою очередь способствует образованию кровеносных сосудов [44].

5. Контроль технологии СВФ

Существуют международные подходы к нормативному регулированию препаратов клеточной терапии, где компоненты СВФ, как СК, полученные из жировой ткани, попадают в категорию человеческих клеток, тканей или продуктов на клеточной и тканевой основе, и их производство должно соответствовать действующим требованиям по стандартам надлежащей тканевой практики (GTP) [45]. Человеческие клетки, ткани или продукты на клеточной и тканевой основе определяются как изделия, содержащие или состоящие из человеческих клеток или тканей, которые предназначены для имплантации, инфузии или передачи человеку-реципиенту. Основные требования действующей GTP направлены на предотвращение заноса, передачи или распространения инфекционных заболеваний клетками, тканями человека или продуктами на клеточной и тканевой основе [45]. Например, в США применяются два уровня регулирования: для низкого уровня риска человеческие клетки, ткани или продукты на клеточной и тканевой основе регулируются исключительно в соответствии с разделом 361 Закона о системе общественного здравоохранения, в том случае, если он соответствует всем следующим критериям (Часть 1271.10): а) человеческие клетки, ткани или продукты на клеточной и тканевой основе подвергаются минимальным манипуляциям; б) человеческие клетки, ткани или продукт на клеточной и тканевой основе предназначены только для гомологичного использования; в) производство человеческих клеток, тканей или продукта на клеточной и тканевой основе не включает комбинацию клеток или тканей с другим изделием; г) человеческие клетки, ткани или продукт на клеточной и тканевой основе не обладают системным эффектом и не зависят от метаболической активности живых клеток в отношении своей основной функции или же продукт на тканевой основе оказывает системное действие или зависит от метаболической активности живых клеток в отношении его основной функции и предназначен для аутологичного использования [46]. В этом случае Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобряет клинические испытания в качестве нового исследуемого препарата и формальный процесс утверждения FDA для конкретной терапии не требуется. Для более вы-

сокого уровня риска (больше, чем минимальные манипуляции, например экспансия *ex vivo*, комбинация с нетканевыми компонентами или трансдукция) человеческие клетка, ткань или продукт на клеточной и тканевой основе считаются лекарством, устройством или биологическим препаратом и регулируются Законом о системе общественного здравоохранения (раздел 351). Следовательно, при более высоком уровне риска для введения СВФ или его компонентов, полученных из жировой ткани, для клинического использования в качестве лекарственного средства должна действовать имеющаяся лицензия на биологические препараты. Такие лицензии выдаются только после того, как продукт доказал свою безопасность и эффективность для предполагаемого использования. Находясь на стадии разработки, такие продукты могут распространяться для клинического использования на людях только в том случае, если у спонсора имеется новый исследуемый лекарственный препарат, одобренный FDA [47].

Автоматизированные устройства для высвобождения компонентов СВФ, как СК, относятся к медицинским устройствам класса III FDA. В настоящее время такие устройства, к сожалению, не одобрены для использования в США в клинических целях. Они считаются инструментами исследования и должны использоваться только в соответствии с FDA [47]. В Европе использование СВФ регулируется в том случае, если они считаются лекарственными препаратами для передовой терапии (ATMP) [48]. Регламент ATMP и Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета, часть IV30 Приложения I содержат точные юридические определения ATMP [48]. После введения в действие статьи 17 Регламента (ЕС) № 1394/2007 (Регламент о ATMP) заявители получают доступ к дополнительной процедуре, которая является научной рекомендацией Комитета по передовой терапии (CAT) для классификации. Классификация ATMP основана на том, соответствует ли данный продукт одному из определений лекарственного средства для генной терапии, лекарственного препарата для соматической клеточной терапии или продукта тканевой инженерии. CAT отвечает за оценку качества, безопасности и эффективности передовых терапевтических средств, включая лекарства, классифицируемые как генная терапия, терапия соматическими клетками или тканевая инженерия. Это подкреплено правилами ATMP, которые позволяют Европейскому агентству по лекарственным средствам (EMA)

в тесном сотрудничестве с Европейской комиссией определять, соответствует ли данный продукт научным критериям. Процедура классификации АТМР была создана для решения пограничных случаев, когда классификация продукта на основе генной, клеточной или тканевой терапии не ясна. САТ выпускает научные рекомендации, определяющие, попадает ли указанный продукт под определение АТМР в Европейском союзе [49]. К примеру, в 2015 году САТ заявил, что использование коллагеназы для отделения клеток от внеклеточного матрикса ткани считается существенной манипуляцией и, следовательно, передовой терапией. Следовательно, ферментативное расщепление будет оцениваться в индивидуальном порядке в зависимости от природы используемой ткани, и даже при наличии научных результатов возможно отклонение.

6. Клинические исследования

Растущее число клинических исследований по применению СВФ представляет со-

бой переход от изучения культивируемых и гомогенной популяции клеток к гетерогенной смеси клеток СВФ. Клинические исследования, зарегистрированные на ClinicalTrials.gov, посвящены применению гетерогенной популяции клеток СВФ в терапии различных заболеваний человека: заболевания опорно-двигательного аппарата, травмы, аутоиммунные заболевания и др. Как обсуждалось ранее, СВФ уже продемонстрировала множество модулирующих и регенеративных свойств в исследованиях на животных. Текущие клинические исследования, большинство из которых находятся в фазе 1 или фазе 2, стремятся продемонстрировать безопасность и эффективность терапии СВФ у людей. Учитывая многообещающие результаты прошлых клинических исследований по применению СВФ в терапии при различных патологиях, доказывают нам, что СВФ имеет огромный потенциал для использования их в качестве клеточной терапии у людей (табл. 3) [50].

Таблица 3

Примеры некоторых клинических исследований по использованию СВФ в терапии различных заболеваний

Патология, пациенты, кол-во (n)	Путь введения	Клинические результаты	Уровень доказательности	Литература
Дегенеративно-дистрофическое заболевание диска, n=15	Инtradискальная инъекция под рентгеноскопией	Последующее наблюдение – 2, 6 и 12 месяцев. Отсутствие побочных эффектов, на 12 месяц улучшение динамического диапазона движения, уменьшение болевого синдрома	IV	50
Остеоартроз коленного сустава (I-III ст.), n=6	Внутрисуставная инъекция	Последующее наблюдение 0, 3 и 12 месяцев. Улучшение клинических показателей – снижение болевого синдрома и повышение подвижности сустава, без изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ)	IV	51
Остеоартроз коленного сустава (II-III ст.), n=21	Внутрисуставная инъекция	Последующее наблюдение 0, 1, 3 и 12 месяцев. Улучшение на 8 месяц по шкале VAS (снижение болевого синдрома) и изменения на МРТ	IV	52
Повреждение (травма) суставного хряща коленного сустава, n=30	Артроскопический лаваж	Последующее наблюдение, уменьшение боли через 25 месяцев; результаты артроскопии: 3 полное заживление, 7 появление новой хрящевой ткани, покрывающий дефект, 4 сомнительно, 2 неудачных заживления, 5 ухудшение	IV	53
ЧЛХ, регенерация костной ткани верхнечелюстной пазухи, n=6	Стромально-васкулярная фракция (СВФ)+ кальций-фосфатная керамика	Последующее наблюдение 6 месяцев. Процент костной ткани и остеоидов был выше в исследуемых биопсиях (с добавлением СВФ), чем в контрольных биопсиях (керамика только на контралатеральной стороне), особенно у пациентов, получавших β-трикальцийфосфат. Парный анализ 6-ти пациентов, получавших двустороннее лечение, выявил увеличение объема костной массы и остеоидов с помощью микрокомпьютерной томографии или гистоморфометрических оценок, демонстрируя аддитивный эффект СВФ независимо от заместителя костной ткани	Фаза I; III	54
Тендинопатия ахиллова сухожилия, n=43	Интрандиозная инъекция	Последующее наблюдение 15-30 дней и 6 месяцев. По шкалам и опросникам VAS, AOFAS, VISA-A выявлено улучшение. Без изменений на 6 месяц. На УЗИ без изменений	II	55, 56
Критическая ишемия нижних конечностей, n=15	Вводили один или два раза внутримышечно вдоль артерий	Последующее наблюдение – 0 и 12 месяцев. 2 ампутации, остальные - заживление язв, уменьшение болевого синдрома, улучшение показателя лодыженно-плечевого индекса (ЛПИ). На ангиографии – множественные сосудистые коллатеральные сети	IV	57
Инфицированные травматические раны (n=5), диабетические язвы (n=3), рубцовые язвы (n=2), саркоидоз (n=1)	Инъекция вводилась в основание и края раны	Последующее наблюдение (0 и 2 недели). Гистология- различия в экспрессии коллагена. Иммуногистохимия-более высокий уровень экспрессии CD31 ⁺ в клеточной популяции СВФ, значительные различия в скорости заживления ран в пользу СВФ (%)	III	58

продолжение таблицы 3

Системная склеродермия, язвы и некроз пальцевых фаланг	Инъекция вводилась в пальцы	Последующее наблюдение в течение 12 месяцев. Уменьшение отека пальцев, склероза кожи, улучшение движения, чувствительности и силы	IV	59
Диабетическая стопа (сахарный диабет I и II типов), n=10	Подкожная инъекция вокруг язвы	Последующее наблюдение (0,4,8 и 12 недель). Чрескожное парциальное давление кислорода и кожный микрососудистый кровоток увеличились через 12 недель	IV	60
Стрессовое недержание мочи у мужчин, n=6	Периуретральная инъекция	Последующее наблюдение (0,2,4,8 и 12 недель). На МРТ – увеличение функциональной длины уретры (с 6,1 до 8,3 мм)	Фаза I; IV	61
Стрессовое недержание мочи у мужчин, n=11	Пери- и трансуретральная инъекция	Последующее наблюдение – 12 месяцев. Привело к улучшению контроля мочеиспускания у 8 из 11 пациентов	IV	62
Наружный послеоперационный кишечный свищ, n=6	Чрескожно и эндоскопически СВФ вводилась вокруг свища	Последующее наблюдение – (0,1,2,4,12 и 24 недели). 83% закрытия свища через 4 и 12 недель и 100% через 24 недели	IV	63
Ишемическая кардиомиопатия, n=28	Интрамиокардиальные инъекции с использованием системы катетерной доставки MyoCath®	Последующее наблюдение – 6 месяцев. Безопасность, серьезных побочных эффектов нет. Улучшенный тест с 6-минутной ходьбой на 3 и 6 м. Увеличение фракции выброса левого желудочка	IV	64
Острый инфаркт миокарда, n=9	Внутрикоронарная инфузия	Последующее наблюдение – 6 месяцев. Увеличение фракции выброса левого желудочка на 4%. Отсутствие побочных эффектов, уменьшение рубцевания миокарда на 50%	IV	65
Невринома лучевого нерва. Болевой синдром, n=5	Внутримышечная инъекция	Последующее наблюдение (0,2,6,12 и 36 месяцев). Значительное уменьшение болевого синдрома	III	66
Цирроз печени	Внутрипеченочная артериальная инфузия	Последующее наблюдение – месяц. Отсутствие побочных эффектов, незначительное восстановление функции печени	Фаза I; IV	67

Примечание. В данной таблице имеются уровни доказательности (уровни I, II, III и IV) и фазы клинических исследований (Фаза I).

7. Заключение

Клеточная популяция СВФ, включающая СК, макрофаги и ЭКП, вносит особый вклад в регенеративные способности СВФ. Гетерогенная природа СВФ обеспечивает противовоспалительное, иммуномодулирующее и антиапоптотическое действие, а также стимулирует ангиогенез, рост и дифференцировку клеток в месте повреждения. Несмотря на то, что эти эффекты со стороны СВФ доказаны преclinical и клиническими исследованиями, точные механизмы и вклад от-

дельных популяций клеток еще предстоит выяснить. Кроме того, идет поиск альтернативных методов неферментативного выделения СВФ, новых методов лечения и технологий, которые позволят применять СВФ в рутинной клинической практике. В целом концепция применения СВФ с минимальными манипуляциями, является чрезвычайно привлекательной возможностью для будущих методов лечения различных заболеваний человека.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, завкафедрой урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlovvn.journal@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2125-4897.

Казихиуров Альберт Альфритович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alberturo@mail.ru.

Казихиуров Рустем Альфритович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Royuro@mail.ru.

Пушкарев Алексей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pushkar967@yandex.ru.

Агавердиев Мурад Арифович – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: isimbasium@bk.ru.

Максимова Серафима Юрьевна – ассистент кафедры урологии с ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: maksimova-serafima@mail.ru.

Гареев Ильгиз Фанилевич – Ph.D., ассистент кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4965-0835.

Бейлерли Озал Арзуман оглы – ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: obeylerli@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6149-5460.

ЛИТЕРАТУРА

- Ramakrishnan VM, Boyd NL. The Adipose Stromal Vascular Fraction as a Complex Cellular Source for Tissue Engineering Applications. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018;24(4):289-299.
- Yao Y, Dong Z, Liao Y, Zhang P, Ma J, Gao J, Lu F. Adipose Extracellular Matrix/Stromal Vascular Fraction Gel: A Novel Adipose Tissue-Derived Injectable for Stem Cell Therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(4):867-879.

3. Tan SS, Yeo XY, Liang ZC, Sethi SK, Tay SSW. Stromal vascular fraction promotes fibroblast migration and cellular viability in a hyperglycemic microenvironment through up-regulation of wound healing cytokines. *Exp Mol Pathol*. 2018;104(3):250-255.
4. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):170-9.
5. Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):145.
6. He Y, Yu X, Chen Z, Li L. Stromal vascular fraction cells plus sustained release VEGF/Ang-1-PLGA microspheres improve fat graft survival in mice. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):6136-6146.
7. Côté JA, Lessard J, Pelletier M, Marceau S, Lescelleur O, Fradette J, Tchernof A. Role of the TGF-beta pathway in dedifferentiation of human mature adipocytes. *FEBS Open Bio*. 2017;7(8):1092-1101. doi: 10.1002/2211-5463.12250.
8. Dawson HD, Lunney JK. Porcine cluster of differentiation (CD) markers 2018 update. *Res Vet Sci*. 2018;118:199-246.
9. Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, Kolonin M, Arap W, Pasqualini R, Johnstone BH, March KL. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res*. 2008;102:77-85.
10. Traktuev DO, Prater DN, Merfeld-Clauss S, Sanjeevaiah AR, Saadatzaheh MR, Murphy M, Johnstone BH, Ingram DA, March KL. Robust functional vascular network formation in vivo by cooperation of adipose progenitor and endothelial cells. *Circ Res*. 2009;104:1410-20.
11. Liang ZJ, Lu X, Li DQ, Liang YD, Zhu DD, Wu FX, Yi XL, He N, Huang YQ, Tang C, Li HM. Precise Intradermal Injection of Nanofat-Derived Stromal Cells Combined with Platelet-Rich Fibrin Improves the Efficacy of Facial Skin Rejuvenation. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):316-329.
12. Hauber I, Beschoner N, Schrödel S, Chemnitz J, Kröger N, Hauber J, Thirion C. Improving Lentiviral Transduction of CD34(+) Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Hum Gene Ther Methods*. 2018;29(2):104-113.
13. SundarRaj S, Deshmukh A, Priya N, Krishnan VS, Cherat M, Majumdar AS. Development of a system and method for automated isolation of stromal vascular fraction from adipose tissue lipoaspirate. *Stem Cells Int*. 2015;2015:1-11.
14. Navarro A, Marín S, Riol N, Carbonell-Überos F, Miñana MD. Fibroblast-Negative CD34-Negative Cells from Human Adipose Tissue Contain Mesodermal Precursors for Endothelial and Mesenchymal Cells. *Stem Cells Dev*. 2015;24(19):2280-96.
15. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, Redl H, Rubin JP, Yoshimura K, Gimble JM. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013;15:641-8.
16. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: a regenerative reality? Part 2: mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2016;69:180-8.
17. Gentile P, Calabrese C, De Angelis B, Pizzicannella J, Kothari A, Garcovich S. Impact of the Different Preparation Methods to Obtain Human Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells (AD-SVFs) and Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells (AD-MSCs): Enzymatic Digestion Versus Mechanical Centrifugation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5471.
18. van Dongen JA, Harmsen MC, Stevens HP. Isolation of Stromal Vascular Fraction by Fractionation of Adipose Tissue. *Methods Mol Biol*. 2019;1993:91-103.
19. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, Hamdi M, Cornelissen M, Declercq H. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:1017-26.
20. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):180-8.
21. Gentile P, Scioli MG, Bielli A, Orlandi A, Cervelli V. Concise Review: The Use of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Platelet Rich Plasma in Regenerative Plastic Surgery. *Stem Cells*. 2017;35(1):117-134.
22. Fraser JK, Hicok KC, Shanahan R, Zhu M, Miller S, Arm DM. The Celution () System: Automated Processing of Adipose-Derived Regenerative Cells in a Functionally Closed System. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(1):38-45.
23. Invitrogen™ Countess™. Invitrogen cell data sheet-ADSC. <http://www.thermofisher.com/content/dam/LifeTech/migration/en/filelibrary/cell-tissueanalysis/pdfs.par.71179.file.dat/co13964-stem-cell-data-sheet-adsc.pdf>. (Accessed 1 Dec 2020)
24. Anatomy atlases: atlas of microscopic anatomy: section 4-blood. Plate 4.53: lymphocytes. <https://www.anatomyatlases.org/MicroscopicAnatomy/Section04/Plate0453.shtml>. (Accessed 1 Dec 2020).
25. Duke University Medical School. Histology learning resources. <https://web.duke.edu/histology/MoleculesCells/Muscle/Muscle.html#webslide96>. (Accessed 1 Dec 2020).
26. McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2018;125:15-24.
27. Naderi N, Combella EJ, Griffin M, Sedaghati T, Javed M, Findlay MW, Wallace CG, Mosahebi A, Butler PE, Seifalian AM, Whitaker IS. The regenerative role of adipose-derived stem cells (ADSC) in plastic and reconstructive surgery. *Int Wound J*. 2017;14(1):112-124.
28. Seo E, Lim JS, Jun JB, Choi W, Hong IS, Jun HS. Exendin-4 in combination with adipose-derived stem cells promotes angiogenesis and improves diabetic wound healing. *J Transl Med*. 2017;15(1):35.
29. Guo J, Hu H, Gorecka J, Bai H, He H, Assi R, Isaji T, Wang T, Setia O, Lopes L, Gu Y, Dardik A. Adipose-derived mesenchymal stem cells accelerate diabetic wound healing in a similar fashion as bone marrow-derived cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018;315(6):C885-C896.
30. Atalay S, Coruh A, Deniz KJ. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. *Burns*. 2014;40(7):1375-83.
31. Mytsyk M, Isu G, Cerino G, Grapow MTR, Eckstein FS, Marsano A. Paracrine potential of adipose stromal vascular fraction cells to recover hypoxia-induced loss of cardiomyocyte function. *Biotechnol Bioeng*. 2019;116(1):132-142.
32. Yu WY, Sun W, Yu DJ, Zhao TL, Wu LJ, Zhuang HR. Adipose-derived stem cells improve neovascularization in ischemic flaps in diabetic mellitus through HIF-1alpha/VEGF pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(1):10-16.
33. Cai Y, Li J, Jia C, He Y, Deng C. Therapeutic applications of adipose cell-free derivatives: a review. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):312.
34. Procházková V, Jurčíková J, Laššák O, Vítková K, Pavliska L, Porubová L, Buszman PP, Krauze A, Fernandez C, Jalůvka F, Špačková I, Lochman I, Jana D, Merfeld-Clauss S, March KL, Traktuev DO, Johnstone BH. Therapeutic potential of adipose-derived therapeutic factor concentrate for treating critical limb ischemia. *Cell Transplant*. 2016;25(9):1623-33.
35. Gong Z, Zhang X, Su K, Jiang R, Sun Z, Chen W, Forno E, Goetzman ES, Wang J, Dong HH, Dutta P, Muzumdar R. Deficiency in AIM2 induces inflammation and adipogenesis in white adipose tissue leading to obesity and insulin resistance. *Diabetologia*. 2019;62(12):2325-2339.
36. Gareev IF, Beylerli OA, Zhao S, Yang G, Sun J, Beilerli AT, Safin SM. Extraction of Exosomes from Glioblastoma Multiforme Patients' Blood Plasma. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(3):234-238. (In Russ.)
37. Gareev I, Beylerli O, Yang G, Sun J, Pavlov V, Izmailov A, Shi H, Zhao S. The current state of MiRNAs as biomarkers and therapeutic tools. *Clin Exp Med*. 2020;20(3):349-359.
38. Deng T, Zhang H, Yang H, Wang H, Bai M, Sun W, Wang X, Si Y, Ning T, Zhang L, Li H, Ge S, Liu R, Lin D, Li S, Ying G, Ba Y. Exosome miR-155 Derived from Gastric Carcinoma Promotes Angiogenesis by Targeting the c-MYB/VEGF Axis of Endothelial Cells. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;19:1449-1459.

39. Miyake M, Goodison S, Urquidí V, Gomes Giacoia E, Rosser CJ. Expression of CXCL1 in human endothelial cells induces angiogenesis through the CXCR2 receptor and the ERK1/2 and EGF pathways. *Lab Invest*. 2013;93(7):768–78.
40. Newman AC, Chou W, Welch-Reardon KM, Fong AH, Popson SA, Phan DT, Sandoval DR, Nguyen DP, Gershon PD, Hughes CC. Analysis of stromal cell secretomes reveals a critical role for stromal cell–derived hepatocyte growth factor and fibronectin in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(3):513–22.
41. Chen L, Zheng Q, Liu Y, Li L, Chen X, Wang L, Wang L. Adipose-derived stem cells promote diabetic wound healing via the recruitment and differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells mediated by the VEGF-PLCγ-ERK pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2020;692:108531.
42. Tzeng HE, Chen PC, Lin KW, Lin CY, Tsai CH, Han SM, Teng CL, Hwang WL, Wang SW, Tang CH. Basic fibroblast growth factor induces VEGF expression in chondrosarcoma cells and subsequently promotes endothelial progenitor cell-primed angiogenesis. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(2):147–58.
43. Yamamoto N, Oyaizu T, Enomoto M, Horie M, Yuasa M, Okawa A, Yagishita K. VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen-induced angiogenesis and muscle regeneration. *Sci Rep*. 2020;10(1):2744.
44. Pandya UM, Manzanara MA, Tellechea A, Egbuta C, Daubriac J, Jimenez-Jaramillo C, Samra F, Fredston-Hermann A, Saadipour K, Gold LI. Calreticulin exploits TGF-β for extracellular matrix induction engineering a tissue regenerative process. *FASEB J*. 2020;34(12):15849–15874.
45. Blackford SJJ, Ng SS, Segal JM, King AJF, Austin AL, Kent D, Moore J, Sheldon M, Ilic D, Dhawan A, Mistry RR, Rashid ST. Validation of Current Good Manufacturing Practice Compliant Human Pluripotent Stem Cell-Derived Hepatocytes for Cell-Based Therapy. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(2):124–137.
46. Buzhor E, Leshansky L, Blumenthal J, Barash H, Warshawsky D, Mazor Y, Shtrichman R. Cell-based therapy approaches: the hope for incurable diseases. *Regen Med*. 2014;9(5):649–72.
47. Golchin A, Farahany TZ. Biological Products: Cellular Therapy and FDA Approved Products. *Stem Cell Rev Rep*. 2019;15(2):166–175.
48. Gentile P, Sterodimas A, Pizzicannella J, Dionisi L, De Fazio D, Calabrese C, Garcovich S. Systematic Review: Allogenic Use of Stromal Vascular Fraction (SVF) and Decellularized Extracellular Matrices (ECM) as Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4982.
49. Ancans J. Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development. *Front Immunol*. 2012;3:253.
50. Comella K, Silbert R, Parlo M. Effects of the intradiscal implantation of stromal vascular fraction plus platelet rich plasma in patients with degenerative disc disease. *J Trans Med*. 2017;15(1):12.
51. Fodor PB, Paulseth SG. Adipose Derived Stromal Cell (ADSC) Injections for Pain Management of Osteoarthritis in the Human Knee Joint. *Aesthetic Surg J*. 2016;36(2):229–236.
52. Bui K, Duong T, Nguyen N, Nguyen T, Le V, Mai V, Phan N, Le D, Phan, N, Pham P. Symptomatic knee osteoarthritis treatment using autologous adipose derived stem cells and platelet-rich plasma: A clinical study. *Biomed Res Ther*. 2014; 1(1):2–8.
53. Koh YG, Choi YJ, Kwon SK, Kim YS, Yeo JE. 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):1308–16.
54. Prins HJ, Schulten EA, Ten Bruggenkate CM, Klein-Nulend J, Helder MN. Bone Regeneration Using the Freshly Isolated Autologous Stromal Vascular Fraction of Adipose Tissue in Combination With Calcium Phosphate Ceramics. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(10):1362–1374.
55. Uselli FG, Grassi M, Maccario C, Viganò M, Lanfranchi L, Alfieri Montrasio U, de Girolamo L. Intratendinous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) injection provides a safe, efficacious treatment for Achilles tendinopathy: results of a randomized controlled clinical trial at a 6-month follow-up [Journal Article; Randomized Controlled Trial]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018;26(7):2000–2010.
56. Albano D, Messina C, Uselli FG, De Girolamo L, Grassi M, Maccario C, Bignotti B, Tagliafico A, Sconfienza LM. Magnetic resonance and ultrasound in achilles tendinopathy: Predictive role and response assessment to platelet-rich plasma and adipose-derived stromal vascular fraction injection. *Eur J Radiol*. 2017;95:130–135.
57. Darinskas A, Paskevicius M, Apanavicius G, Vilkevicius G, Labanauskas L, Ichim TE, Rimdeika R. Stromal vascular fraction cells for the treatment of critical limb ischemia: a pilot study. *J Transl Med*. 2017;15.
58. Deng C, Wang L, Feng J, Lu F. Treatment of human chronic wounds with autologous extracellular matrix/stromal vascular fraction gel: A STROBE-compliant study. *Medicine*. 2018;97(32):e11667.
59. Guillaume-Jugnot P, Dumas A, Magalon J, Jouve E, Nguyen PS, Truillet R, Mallet S, Casanova D, Giraudo L, Veran J, Dignat-George F, Sabatier F, Magalon G, Granel B. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction in patients with systemic sclerosis: 12-month follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):301–306.
60. Moon KC, Chung HY, Han SK, Jeong SH, Dhong ES. Possibility of Injecting Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells to Accelerate Microcirculation in Ischemic Diabetic Feet: A Pilot Study. *Int J Stem Cells*. 2019;12(1):107–113.
61. Choi JY, Kim TH, Yang JD, Suh JS, Kwon TG. Adipose-derived regenerative cell injection therapy for postprostatectomy incontinence: A phase I clinical study. *Yonsei Med J*. 2016;57(5):1152–1158.
62. Gotoh M, Yamamoto T, Kato M, et al. Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients. *Int J Urol*. 2014;21(3):294–300.
63. Mizushima T, Takahashi H, Takeyama H, Naito A, Haraguchi N, Uemura M, Nishimura J, Hata T, Takemasa I, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. A clinical trial of autologous adipose-derived regenerative cell transplantation for a postoperative enterocutaneous fistula. *Surgery Today*. 2016;46(7):835–842.
64. Comella K, Parceró J, Bansal H, Perez J, Lopez J, Agrawal A, Ichim T. Effects of the intramyocardial implantation of stromal vascular fraction in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *J Transl Med*. 2016;14(1):158.
65. Houtgraaf JH, den Dekker WK, van Dalen BM, Springeling T, de Jong R, van Geuns RJ, Geleijnse ML, Fernandez-Aviles F, Zijlstra F, Serruys PW, Duckers HJ. First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(5):539–40.
66. Zimmermann S, Fakin RM, Giesen T, Giovanoli P, Calcagni M. Stromal Vascular Fraction-enriched Fat Grafting for the Treatment of Symptomatic End-neuromata. *J Vis Exp*. 2017;(129).
67. Sakai Y, Takamura M, Seki A, Sunagozaka H, Terashima T, Komura T, Yamato M, Miyazawa M, Kawaguchi K, Nasti A, Mochida H, Usui S, Otani N, Ochiya T, Wada T, Honda M, Kaneko S. Phase I clinical study of liver regenerative therapy for cirrhosis by intrahepatic arterial infusion of freshly isolated autologous adipose tissue-derived stromal/stem (regenerative) cell. *Regen Ther*. 2017;6:52–64.

REFERENCES

1. Ramakrishnan VM, Boyd NL. The Adipose Stromal Vascular Fraction as a Complex Cellular Source for Tissue Engineering Applications. *Tissue Eng Part B Rev*. 2018;24(4):289–299.
2. Yao Y, Dong Z, Liao Y, Zhang P, Ma J, Gao J, Lu F. Adipose Extracellular Matrix/Stromal Vascular Fraction Gel: A Novel Adipose Tissue-Derived Injectable for Stem Cell Therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(4):867–879.

3. Tan SS, Yeo XY, Liang ZC, Sethi SK, Tay SSW. Stromal vascular fraction promotes fibroblast migration and cellular viability in a hyperglycemic microenvironment through up-regulation of wound healing cytokines. *Exp Mol Pathol*. 2018;104(3):250-255.
4. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):170-9.
5. Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):145.
6. He Y, Yu X, Chen Z, Li L. Stromal vascular fraction cells plus sustained release VEGF/Ang-1-PLGA microspheres improve fat graft survival in mice. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):6136-6146.
7. Côté JA, Lessard J, Pelletier M, Marceau S, Lescelleur O, Fradette J, Tchernof A. Role of the TGF-beta pathway in dedifferentiation of human mature adipocytes. *FEBS Open Bio*. 2017;7(8):1092-1101. doi: 10.1002/2211-5463.12250.
8. Dawson HD, Lunney JK. Porcine cluster of differentiation (CD) markers 2018 update. *Res Vet Sci*. 2018;118:199-246.
9. Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, Kolonin M, Arap W, Pasqualini R, Johnstone BH, March KL. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res*. 2008;102:77-85.
10. Traktuev DO, Prater DN, Merfeld-Clauss S, Sanjeevaiah AR, Saadatzaheh MR, Murphy M, Johnstone BH, Ingram DA, March KL. Robust functional vascular network formation in vivo by cooperation of adipose progenitor and endothelial cells. *Circ Res*. 2009;104:1410-20.
11. Liang ZJ, Lu X, Li DQ, Liang YD, Zhu DD, Wu FX, Yi XL, He N, Huang YQ, Tang C, Li HM. Precise Intradermal Injection of Nanofat-Derived Stromal Cells Combined with Platelet-Rich Fibrin Improves the Efficacy of Facial Skin Rejuvenation. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):316-329.
12. Hauber I, Beschoner N, Schrödel S, Chemnitz J, Kröger N, Hauber J, Thirion C. Improving Lentiviral Transduction of CD34(+) Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Hum Gene Ther Methods*. 2018;29(2):104-113.
13. SundarRaj S, Deshmukh A, Priya N, Krishnan VS, Cherat M, Majumdar AS. Development of a system and method for automated isolation of stromal vascular fraction from adipose tissue lipoaspirate. *Stem Cells Int*. 2015;2015:1-11.
14. Navarro A, Marín S, Riol N, Carbonell-Überos F, Miñana MD. Fibroblast-Negative CD34-Negative Cells from Human Adipose Tissue Contain Mesodermal Precursors for Endothelial and Mesenchymal Cells. *Stem Cells Dev*. 2015;24(19):2280-96.
15. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, Redl H, Rubin JP, Yoshimura K, Gimble JM. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013;15:641-8.
16. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: a regenerative reality? Part 2: mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2016;69:180-8.
17. Gentile P, Calabrese C, De Angelis B, Pizzicannella J, Kothari A, Garcovich S. Impact of the Different Preparation Methods to Obtain Human Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells (AD-SVFs) and Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells (AD-MSCs): Enzymatic Digestion Versus Mechanical Centrifugation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5471.
18. van Dongen JA, Harmsen MC, Stevens HP. Isolation of Stromal Vascular Fraction by Fractionation of Adipose Tissue. *Methods Mol Biol*. 2019;1993:91-103.
19. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, Hamdi M, Cornelissen M, Declercq H. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:1017-26.
20. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):180-8.
21. Gentile P, Scioli MG, Bielli A, Orlandi A, Cervelli V. Concise Review: The Use of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Platelet Rich Plasma in Regenerative Plastic Surgery. *Stem Cells*. 2017;35(1):117-134.
22. Fraser JK, Hicok KC, Shanahan R, Zhu M, Miller S, Arm DM. The Celution () System: Automated Processing of Adipose-Derived Regenerative Cells in a Functionally Closed System. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(1):38-45.
23. Invitrogen™ Countess™. Invitrogen cell data sheet-ADSC. <http://www.thermofisher.com/content/dam/LifeTech/migration/en/filelibrary/cell-tissueanalysis/pdfs.par.71179.file.dat/co13964-stem-cell-data-sheet-adsc.pdf>. (Accessed 1 Dec 2020)
24. Anatomy atlases: atlas of microscopic anatomy: section 4-blood. Plate 4.53: lymphocytes. <https://www.anatomyatlases.org/MicroscopicAnatomy/Section04/Plate0453.shtml>. (Accessed 1 Dec 2020).
25. Duke University Medical School. Histology learning resources. <https://web.duke.edu/histology/MoleculesCells/Muscle/Muscle.html#webslide96>. (Accessed 1 Dec 2020).
26. McGarry T, Biniacka M, Veale DJ, Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2018;125:15-24.
27. Naderi N, Cambellack EJ, Griffin M, Sedaghati T, Javed M, Findlay MW, Wallace CG, Mosahebi A, Butler PE, Seifalian AM, Whitaker IS. The regenerative role of adipose-derived stem cells (ADSC) in plastic and reconstructive surgery. *Int Wound J*. 2017;14(1):112-124.
28. Seo E, Lim JS, Jun JB, Choi W, Hong IS, Jun HS. Exendin-4 in combination with adipose-derived stem cells promotes angiogenesis and improves diabetic wound healing. *J Transl Med*. 2017;15(1):35.
29. Guo J, Hu H, Gorecka J, Bai H, He H, Assi R, Isaji T, Wang T, Setia O, Lopes L, Gu Y, Dardik A. Adipose-derived mesenchymal stem cells accelerate diabetic wound healing in a similar fashion as bone marrow-derived cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018;315(6):C885-C896.
30. Atalay S, Coruh A, Deniz KJ. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. *Burns*. 2014;40(7):1375-83.
31. Mytsyk M, Isu G, Cerino G, Grapow MTR, Eckstein FS, Marsano A. Paracrine potential of adipose stromal vascular fraction cells to recover hypoxia-induced loss of cardiomyocyte function. *Biotechnol Bioeng*. 2019;116(1):132-142.
32. Yu WY, Sun W, Yu DJ, Zhao TL, Wu LJ, Zhuang HR. Adipose-derived stem cells improve neovascularization in ischemic flaps in diabetic mellitus through HIF-1alpha/VEGF pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(1):10-16.
33. Cai Y, Li J, Jia C, He Y, Deng C. Therapeutic applications of adipose cell-free derivatives: a review. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):312.
34. Procházka V, Jurčíková J, Laššák O, Vítková K, Pavliska L, Porubová L, Buszman PP, Krauze A, Fernandez C, Jalůvka F, Špačková I, Lochman I, Jana D, Merfeld-Clauss S, March KL, Traktuev DO, Johnstone BH. Therapeutic potential of adipose-derived therapeutic factor concentrate for treating critical limb ischemia. *Cell Transplant*. 2016;25(9):1623-33.
35. Gong Z, Zhang X, Su K, Jiang R, Sun Z, Chen W, Forno E, Goetzman ES, Wang J, Dong HH, Dutta P, Muzumdar R. Deficiency in AIM2 induces inflammation and adipogenesis in white adipose tissue leading to obesity and insulin resistance. *Diabetologia*. 2019;62(12):2325-2339.
36. Gareev IF, Beylerli OA, Zhao S, Yang G, Sun J, Beilerli AT, Safin SM. Extraction of Exosomes from Glioblastoma Multiforme Patients' Blood Plasma. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(3):234-238. (In Russ.)
37. Gareev I, Beylerli O, Yang G, Sun J, Pavlov V, Izmailov A, Shi H, Zhao S. The current state of MiRNAs as biomarkers and therapeutic tools. *Clin Exp Med*. 2020;20(3):349-359.
38. Deng T, Zhang H, Yang H, Wang H, Bai M, Sun W, Wang X, Si Y, Ning T, Zhang L, Li H, Ge S, Liu R, Lin D, Li S, Ying G, Ba Y. Exosome miR-155 Derived from Gastric Carcinoma Promotes Angiogenesis by Targeting the c-MYB/VEGF Axis of Endothelial Cells. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;19:1449-1459.

39. Miyake M, Goodison S, Urquidí V, Gomes Giacoia E, Rosser CJ. Expression of CXCL1 in human endothelial cells induces angiogenesis through the CXCR2 receptor and the ERK1/2 and EGF pathways. *Lab Investig.* 2013;93(7):768–78.
40. Newman AC, Chou W, Welch-Reardon KM, Fong AH, Popson SA, Phan DT, Sandoval DR, Nguyen DP, Gershon PD, Hughes CC. Analysis of stromal cell secretomes reveals a critical role for stromal cell–derived hepatocyte growth factor and fibronectin in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(3):513–22.
41. Chen L, Zheng Q, Liu Y, Li L, Chen X, Wang L, Wang L. Adipose-derived stem cells promote diabetic wound healing via the recruitment and differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells mediated by the VEGF-PLCγ-ERK pathway. *Arch Biochem Biophys.* 2020;692:108531.
42. Tzeng HE, Chen PC, Lin KW, Lin CY, Tsai CH, Han SM, Teng CL, Hwang WL, Wang SW, Tang CH. Basic fibroblast growth factor induces VEGF expression in chondrosarcoma cells and subsequently promotes endothelial progenitor cell-primed angiogenesis. *Clin Sci (Lond).* 2015;129(2):147–58.
43. Yamamoto N, Oyaizu T, Enomoto M, Horie M, Yuasa M, Okawa A, Yagishita K. VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen-induced angiogenesis and muscle regeneration. *Sci Rep.* 2020;10(1):2744.
44. Pandya UM, Manzanares MA, Tellechea A, Egbuta C, Daubriac J, Jimenez-Jaramillo C, Samra F, Fredston-Hermann A, Saadipour K, Gold LI. Calreticulin exploits TGF-β for extracellular matrix induction engineering a tissue regenerative process. *FASEB J.* 2020;34(12):15849-15874.
45. Blackford SJJ, Ng SS, Segal JM, King AJF, Austin AL, Kent D, Moore J, Sheldon M, Ilic D, Dhawan A, Mistry RR, Rashid ST. Validation of Current Good Manufacturing Practice Compliant Human Pluripotent Stem Cell-Derived Hepatocytes for Cell-Based Therapy. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(2):124-137.
46. Buzhor E, Leshansky L, Blumenthal J, Barash H, Warshawsky D, Mazor Y, Shtrichman R. Cell-based therapy approaches: the hope for incurable diseases. *Regen Med.* 2014;9(5):649-72.
47. Golchin A, Farahany TZ. Biological Products: Cellular Therapy and FDA Approved Products. *Stem Cell Rev Rep.* 2019;15(2):166-175.
48. Gentile P, Sterodimas A, Pizzicannella J, Dionisi L, De Fazio D, Calabrese C, Garcovich S. Systematic Review: Allogenic Use of Stromal Vascular Fraction (SVF) and Decellularized Extracellular Matrices (ECM) as Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4982.
49. Ancans J. Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development. *Front Immunol.* 2012;3:253.
50. Comella K, Silbert R, Parlo M. Effects of the intradiscal implantation of stromal vascular fraction plus platelet rich plasma in patients with degenerative disc disease. *J Trans Med.* 2017;15(1):12.
51. Fodor PB, Paulseth SG. Adipose Derived Stromal Cell (ADSC) Injections for Pain Management of Osteoarthritis in the Human Knee Joint. *Aesthetic Surg J.* 2016;36(2):229-236.
52. Bui K, Duong T, Nguyen N, Nguyen T, Le V, Mai V, Phan N, Le D, Phan, N, Pham P. Symptomatic knee osteoarthritis treatment using autologous adipose derived stem cells and platelet-rich plasma: A clinical study. *Biomed Res Ther.* 2014; 1(1):2-8.
53. Koh YG, Choi YJ, Kwon SK, Kim YS, Yeo JE. 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):1308-16.
54. Prins HJ, Schulten EA, Ten Bruggenkate CM, Klein-Nulend J, Helder MN. Bone Regeneration Using the Freshly Isolated Autologous Stromal Vascular Fraction of Adipose Tissue in Combination With Calcium Phosphate Ceramics. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(10):1362-1374.
55. Uselli FG, Grassi M, Maccario C, Vigano' M, Lanfranchi L, Alfieri Montrasio U, de Girolamo L. Intratendinous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) injection provides a safe, efficacious treatment for Achilles tendinopathy: results of a randomized controlled clinical trial at a 6-month follow-up [Journal Article; Randomized Controlled Trial]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(7):2000 -2010.
56. Albano D, Messina C, Uselli FG, De Girolamo L, Grassi M, Maccario C, Bignotti B, Tagliafico A, Sconfienza LM. Magnetic resonance and ultrasound in achilles tendinopathy: Predictive role and response assessment to platelet-rich plasma and adipose-derived stromal vascular fraction injection. *Eur J Radiol.* 2017;95:130-135 8.
57. Darinskas A, Paskevicius M, Apanavicius G, Vilkevicius G, Labanauskas L, Ichim TE, Rimdeika R. Stromal vascular fraction cells for the treatment of critical limb ischemia: a pilot study. *J Transl Med.* 2017;15
58. Deng C, Wang L, Feng J, Lu F. Treatment of human chronic wounds with autologous extracellular matrix/stromal vascular fraction gel: A STROBE-compliant study. *Medicine.* 2018;97(32):e11667.
59. Guillaume-Jugnot P, Dumas A, Magalon J, Jouve E, Nguyen PS, Truillet R, Mallet S, Casanova D, Giraudo L, Veran J, Dignat-George F, Sabatier F, Magalon G, Granel B. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction in patients with systemic sclerosis: 12-month follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(2):301 -306.
60. Moon KC, Chung HY, Han SK, Jeong SH, Dhong ES. Possibility of Injecting Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells to Accelerate Microcirculation in Ischemic Diabetic Feet: A Pilot Study. *Int J Stem Cells.* 2019;12(1):107-113.
61. Choi JY, Kim TH, Yang JD, Suh JS, Kwon TG. Adipose-derived regenerative cell injection therapy for postprostatectomy incontinence: A phase I clinical study. *Yonsei Med J.* 2016;57(5):1152-1158.
62. Gotoh M, Yamamoto T, Kato M, et al. Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients. *Int J Urol.* 2014;21(3):294-300.
63. Mizushima T, Takahashi H, Takeyama H, Naito A, Haraguchi N, Uemura M, Nishimura J, Hata T, Takemasa I, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. A clinical trial of autologous adipose-derived regenerative cell transplantation for a postoperative enterocutaneous fistula. *Surgery Today.* 2016;46(7):835-842.
64. Comella K, Parceró J, Bansal H, Perez J, Lopez J, Agrawal A, Ichim T. Effects of the intramyocardial implantation of stromal vascular fraction in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *J Transl Med.* 2016;14(1):158.
65. Houtgraaf JH, den Dekker WK, van Dalen BM, Springeling T, de Jong R, van Geuns RJ, Geleijnse ML, Fernandez-Aviles F, Zijlstra F, Serruys PW, Duckers HJ. First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(5):539-40.
66. Zimmermann S, Fakin RM, Giesen T, Giovanoli P, Calcagni M. Stromal Vascular Fraction-enriched Fat Grafting for the Treatment of Symptomatic End-neuromata. *J Vis Exp.* 2017;(129).
67. Sakai Y, Takamura M, Seki A, Sunagozaka H, Terashima T, Komura T, Yamato M, Miyazawa M, Kawaguchi K, Nasti A, Mochida H, Usui S, Otani N, Ochiya T, Wada T, Honda M, Kaneko S. Phase I clinical study of liver regenerative therapy for cirrhosis by intrahepatic arterial infusion of freshly isolated autologous adipose tissue-derived stromal/stem (regenerative) cell. *Regen Ther.* 2017;6:52-64.