

Минимально-манипулированные клеточные продукты жировой ткани и костного мозга для восстановления костной ткани, что выбрать? Систематический обзор

Е.А. Анастасиева¹, Л.А. Черданцева¹, Т.Е. Прокопович¹, А.Е. Медведчиков^{1,2}, И.А. Кирилова¹

¹ Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России 630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

² Клинический госпиталь «MD Group: Мичуринский» (ООО «ХАВЭН») 119607, г. Москва, Мичуринский пр., 31

Резюме

Согласно многочисленным данным, представленным в литературе, использование минимально-манипулированных клеточных продуктов с собственными мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) улучшает результаты хирургического лечения повреждений костей. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение по предпочтительному использованию МСК костного мозга или из жировой ткани. Это обусловлено накоплением положительного опыта их применения при восстановлении костных дефектов. **Цель работы** – определение оптимального источника МСК для хирургической реконструкции костного дефекта. **Материал и методы.** Поиск публикаций за 2021–2025 гг. осуществлялся в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar и других научных источниках. Отобраны исследования, которые содержали данные о применении МСК костного мозга и жировой ткани, а также о технике их применения. Согласно критериям PRISMA, скрининг прошли 16 публикаций, из которых 10 не содержали необходимых данных о концентрации клеточных компонентов и технике их применения. Таким образом, был проведен количественный анализ данных 6 публикаций. **Результаты и их обсуждение.** В настоящее время методика получения и приготовления минимально-манипулированных клеточных продуктов с МСК костного мозга для целей хирургического лечения в травматологии и ортопедии является технически более простой и требует меньших временных затрат, чем методика с МСК жировой ткани. Это может быть одной из причин превалирования количества публикаций с описанием использования МСК костного мозга в клинической практике. Использование МСК в зоне хирургической реконструкции костного дефекта является необходимым, однако единое мнение о лучшем источнике МСК отсутствует. **Заключение.** По данным проведенного анализа литературных источников, методика с применением МСК костного мозга имеет преимущество за счет сокращения длительности операции, однако эффективность клеточной фракции аспирата костного мозга может быть значительно снижена погрешностями проведения методики забора и состава самого аспирата. Техники с использованием МСК жировой ткани обусловлены меньшим количеством погрешностей, но более длительным по времени вмешательством. При этом достоверно важными факторами для увеличения эффективности хирургического лечения костных дефектов с использованием минимально-манипулированных клеточных продуктов с МСК являются гетерогенность и достаточное количество клеточной фракции (не более 1 млн клеток), а также наличие матрицы-носителя.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани, костный мозг, костный дефект, стромально-васкулярная фракция, восстановление костной ткани.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Прокопович Т.Е., e-mail: timp2354@gmail.com

Для цитирования. Анастасиева Е.А., Черданцева Л.А., Прокопович Т.Е., Медведчиков А.Е., Кирилова И.А. Минимально-манипулированные клеточные продукты жировой ткани и костного мозга для восстановления костной ткани, что выбрать? Систематический обзор. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):28–39. doi: 10.18699/SSMJ202506

Minimally manipulated adipose tissue and bone marrow cellular products for bone tissue regeneration: what to choose? A systematic review

E.A. Anastasieva¹, L.A. Cherdantseva¹, T.E. Prokopovich¹, A.E. Medvedchikov^{1,2}, I.A. Kirilova¹

¹ Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsiyvan of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Frunze st., 17

² Clinical Hospital «MD Group Michurinsky» 119607, Moscow, Michurinsky ave., 31

Abstract

According to numerous data presented in the scientific sources, the use of minimally manipulated cellular products with their own mesenchymal stem cells (MSCs) improves the results of surgical treatment of bone injuries. However, there is currently no consensus on the preferred use of MSCs from bone marrow or from adipose tissue. This is due to the accumulation of positive experience of their use in the restoration of bone defect. The purpose of the work. Determination of the optimal source of mesenchymal stem cells for surgical reconstruction of a bone defect. **Material and methods.** The search for publications for the period 2021–2025 was carried out in the databases PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar and other scientific sources. The selected studies contained data on the use of MSCs from bone marrow and adipose tissue, as well as on the technique of their use. According to the PRISMA criteria, 16 publications were screened, of which 10 did not contain the necessary data on the concentration of cellular components and the technique of their application. Thus, a quantitative analysis of the data from 6 publications was carried out. **Results and discussion.** Currently, the technique of obtaining and preparing minimally manipulated cellular products with bone marrow MSCs for surgical treatment in traumatology and orthopedics is technically simpler and requires less time than the technique with adipose tissue MSCs. This may be one of the reasons for the prevalence of publications describing the use of bone marrow MSCs in clinical practice. The use of mesenchymal stem cells in the area of surgical reconstruction of a bone defect is necessary, however, there is no consensus on the best source of MSCs. **Conclusions.** According to the conducted analysis of literary sources, the technique using bone marrow MSCs has an advantage due to the reduction of the duration of the operation, however, the effectiveness of the cellular fraction of the bone marrow aspirate can be significantly reduced by errors in the collection technique and the composition of the aspirate itself. Techniques using adipose tissue MSCs have fewer errors, but a longer intervention time. At the same time, reliably important factors for increasing the effectiveness of bone defects surgical treatment with using minimally manipulated cellular products with MSCs are: heterogeneity and a sufficient amount of cellular fraction (no more than 1 million cells), as well as the presence of a carrier matrix.

Key words: adipose tissue mesenchymal stem cells, bone marrow, bone defect, stromal vascular fraction, bone tissue repair.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Prokopovich T.E., e-mail: timp2354@gmail.com

Citation. Anastasieva E.A., Cherdantseva L.A., Prokopovich T.E., Medvedchikov A.E., Kirilova I.A. Minimally manipulated adipose tissue and bone marrow cellular products for bone tissue regeneration: what to choose? A systematic review. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(6):28–39. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ202506

Введение

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), с учетом их способности активировать процесс репаративного остеогенеза, что подтверждено многочисленными исследованиями *in vivo* и *in vitro*, представляют интерес в качестве минимально-манипулированных клеточных продуктов (ММКП)

жировой ткани и костного мозга [1, 2]. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение по предпочтительному использованию МСК костного мозга (КМ) или из жировой ткани (ЖТ), что обусловлено накоплением положительного опыта их применения при восстановлении костных дефектов разных анатомических областей опорно-двигательного аппарата [1–5]. W.A. Serchan

опубликовал данные о положительном влиянии МСК ЖТ на восстановление костной ткани [6]. Однако ангиогенный потенциал МСК ЖТ значительно снижается при их предварительном культивировании в остеогенном направлении [7].

Таким образом, на сегодняшний день активный научный поиск ведется в сфере изучения различных способов привлечения МСК в зону повреждения для стимуляции репаративного остеогенеза [7, 8]. Сформулированы принципы применения стволовых клеток для восстановления костной ткани – «концепция алмаза» (diamond concept) [9]. Они представляют собой концептуальное понимание четырех основных столпов заживления дефектов (вершин алмаза): 1) клеточной терапии, 2) остеокондуктивных каркасов, 3) механической среды, 4) факторов роста. Выделяют ММКП, а также более чем минимально-манипулированные (more than minimally manipulated, MMM). ММКП – это технология получения и использования клеточных продуктов, исключая генетическую модификацию, а также исключая изменение фенотипа, в том числе культивирование клеток [10, 11]. Термин MMM КП относится к биомедицинским КП (БКП), которые содержат клеточную линию или линии и вспомогательные вещества. Эти продукты могут также включать зарегистрированные лекарственные препараты. При этом изменения, внесенные в клетки, выходят за рамки обычной минимальной манипуляции, но не приводят к значительной трансформации их биологических свойств. Методики получения БМКП могут быть более сложными, с обработкой или использованием генетических модификаций клеток. В случаях, когда изменяются характеристики, и функция продуктов не может быть предсказана, они считаются более чем минимальными манипуляциями и могут включать в себя клеточную культуру, смешивание деминерализованной кости с желатиновым носителем, смешивание деминерализованной кости с лекарством, посев клеток на медицинскую матрицу, ферментативную диссоциацию ткани, *in vitro* дифференцировку клеток или тканей и/или генетическую модификацию клеток [12]. Метаанализ показал отсутствие связи между клеточной терапией и возникновением нежелательных явлений. Кроме того, использование MMM (отношение шансов 1,46) связано с более высокой вероятностью возникновения нежелательных явлений по сравнению с использованием ММКП (отношение шансов 0,71). Эти результаты свидетельствуют о том, что клеточная терапия, в частности ММКП, безопасна для улучшения регенерации костей [13].

Аутологичные МСК секретируют как проангиогенные, так и проостеогенные факторы, что во многом обеспечивает их регенеративные свойства при лечении повреждений костной ткани [2]. Обязательным условием для успешной реализации остеогенного потенциала МСК, используемых для восстановления костных дефектов, является достаточная васкуляризация в месте имплантации для обеспечения достаточной оксигенации и клеточно-тканевого метаболизма. Эти факторы необходимы для создания и поддержания оптимальных условий микроокружения для миграции, пролиферации и дифференцировки клеток в остеогенном направлении. Процесс репарации костной ткани представляет собой реализацию сложных молекулярно-клеточных механизмов регуляции и сопровождается высвобождением большого количества сигнальных молекул в участке повреждения. Наиболее изученными и ключевыми в осуществлении репаративного остеогенеза являются факторы роста VEGF (vascular endothelial growth factor), который контролирует жизнеспособность, миграцию и дифференцировку хондроцитов, остеобластов и ингибирует адипогенную дифференцировку МСК; PDGF (platelet-derived growth factor) – секретируется активированными тромбоцитами и стимулирует пролиферацию сосудистых перicyтов и остеопрогениторных клеток, а также их миграцию в очаг повреждения; TGF β (transforming growth factor beta) и BMP (bone morphogenetic proteins) – контролируют дифференцировку и активность остеобластов; ряд других факторов [7, 14–17]. Для правильной реализации механизмов регуляции клеток в области повреждения важны свойства и характеристики самих матриц-носителей собственных МСК. Активация репаративного остеогенеза связана не с восполнением дефицита костной ткани нативными клетками, а с поддержанием жизнеспособности и регенеративного потенциала МСК за счет свойств матриц-носителей [4, 5]. Использование МСК в составе ММКП или MMM обеспечивает постепенное высвобождение активаторов репаративного остеогенеза [2].

В настоящее время активно используют и изучают матрицы-носители жесткие, в виде гидрогелей с заданными свойствами, а также в виде тонких бескаркасных листов, которые обеспечивают оптимальное микроокружение для ускорения остеогенеза в зоне имплантации [5, 18–25].

О преимуществе ММКП из аспирата КМ писали S.K.H. Chow et al. Авторы указали, что ММКП из КМ активируют плюрипотентные стромальные клетки к дифференцировке в остеобласты, способствуя ускорению регенерации костной ткани [26]. Также свою эффективность подтвер-

дили методики лечения повреждения костей с использованием МСК на матрицах-носителях, то есть в виде ММКП или МММ для реконструкции костной ткани в зоне повреждения [1, 3–5, 18, 26]. Согласно многочисленным данным, представленным в литературе, использование ММКП и/или МММ с собственными МСК улучшает результаты хирургического лечения повреждений костей, сопровождающихся формированием дефицита костной ткани в зоне повреждения, и уменьшает продолжительность периода восстановления в послеоперационном периоде. Это делает их использование актуальным для дальнейших исследований в целях совершенствования способов и методов разработки при решении задач регенеративной медицины [1, 3–5, 18, 26, 27]. Помимо этого необходимым является определение показаний и противопоказаний для выбора ММКП или МММ с собственными МСК при повреждениях костей разной локализации [28].

Цель работы – определение оптимального источника МСК для хирургической реконструкции костного дефекта.

Материал и методы

Поиск публикаций по выбранной тематике за 2021–2025 гг. осуществляли в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar и других научных источниках по ключевым словам: «мезенхимальные стволовые клетки», «жировая ткань», «костный мозг», «костный дефект», «стромально-васкулярная фракция», «восстановление костной ткани», «mesenchymal stem cells», «adipose tissue», «of bone marrow», «bone defect», «stromal vascular fraction», «bone tissue repair»; за указанный период обнаружена 221 полнотекстовая публикация, с учетом исключения дублирующих работ. Скрининг прошли 16 статей, из которых 10 не содержали необходимых данных о концентрации клеточных компонентов (МСК ЖТ или МСК КМ) в составе ММКП и технике их применения. Таким образом, согласно критериям PRISMA, был проведен количественный анализ данных шести публикаций.

Следует отметить, что подавляющее большинство отобранных в процессе поиска публикаций относилось, согласно рубрике базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed, к естественным наукам, включая биологию (в том числе ветеринарию), биоинженерию, биофизику, что исключало возможность экстраполяции представленных в них результатов на предмет нашего исследования. В большей части статей ($n = 178$) по выбранной теме отсутствовали количественные данные лабораторных иссле-

Поиск	<ul style="list-style-type: none"> Общее число публикаций после удаления дубликатов, $n = 1060$
Скрининг	<ul style="list-style-type: none"> Исключено публикаций (не входят в период 2021 – 2025 гг.), $n = 839$ Не использованы МММ КП, $n = 191$ Презентация хирургической техники, $n = 14$ Число публикаций, прошедших скрининг (по заголовку и реферату), $n = 16$
Оценка	<ul style="list-style-type: none"> Полнотекстовые статьи, оцененные на возможность включения в обзор, $n = 16$ Исключены статьи, не содержащие количественных данных, $n = 10$
Включение	<ul style="list-style-type: none"> Статьи, включенные в обзор, $n = 6$

Рис. 1. Блок-схема этапного отбора публикаций для систематического обзора об использовании ММКП с МСК ЖТ и КМ для восстановления костной ткани

Fig. 1. Flowchart of the staged selection of publications for a systematic review on the use of MMCP with AT MSC and BM MSC for bone tissue restoration

ований *in vitro* ММКП, что исключало возможность объективной оценки применения МСК ЖТ и МСК КМ в клинической практике.

Алгоритм формирования выборки для последующего систематического обзора об использовании ММКП с МСК ЖТ и МСК КМ для целей реконструктивного хирургического лечения повреждения костной ткани разного этиопатогенеза, согласно критериям PRISMA, представлен на рис. 1.

Результаты

В настоящее время методика получения и приготовления ММКП с МСК КМ для целей хирургического лечения в травматологии и ортопедии является технически более простой и требует меньших временных затрат, чем методика с МСК ЖТ. Это может быть одной из причин превалирования количества публикаций с описанием использования МСК КМ в клинической практике.

Таблица 1. Сводная таблица количественных данных использования МММ КЛП с использованием МСК КМ и МСК ЖТ
Table 1. Summary table of quantitative data on the use of minimally manipulated cell products using BM MSC and AT MSC

Число пациентов	Средний возраст, лет	Количество КМ/липоаспирата	Основа (скаффолд)	Техника	Количество клеток введено	Результаты отдаленного контроля пациентов	Ссылка
МСК КМ							
11	40,6	75–80 мл	Гранулы бета-трикальцийфосфата (Shanghai Bio-lu Biomaterials, Shanghai, China) 3–5 мм в диаметре, 75 ± 10% средняя пористость	Пропитывание гранул бета-трикальцийфосфата через систему на частоте 70 Гц 10 мин. Последующая установка в область дефекта	2579 ± 1121 клеток/мл (в пересчете ориентировочно 193,425–206,320 клетки введено)	Положительный результат	[29]
234 с введением клеток (общее число 908)	40	100 мл	Нет данных	Внутрикостная инъекция	125 000 ± 38 000 клеток введено (диапазон 45 000–310 000 клеток)	Положительный результат	[30]
30	42,5	180 мл	Нет данных	Внутрикостно, во время декомпрессии	Нет данных	Положительный результат	[31]
5	Нет данных	50 мл	Коллаген/полиглицолиевая кислота (CPGA)	Установка в костный дефект	Более 300 000 клеток	Одинаковый с контролем инструментально. При этом лучший функциональный результат у пациентов.	[32]
25	Нет данных	20–40 мл	Нет данных	Введение в место перелома	Нет данных	Функционально без перемен, положительные изменения по результатам рентгенографии	[33]
МСК ЖТ							
10	60,4 лет	170 мл	Гранулы карбоната апатита (CO3Ap); Cyttrans@Granules	Пропитывание скаффолда с последующим заполнением дефекта	1 млн в 5 мл (смешано со скаффолдом 5 мл)	Положительный функциональный результат	[34]

Выявлено пять публикаций с количественными данными использования ММКП с МСК КМ и лишь одна публикация по применению ММКП с МСК ЖТ (табл. 1).

Особенности ММКП из аспирата КМ

В исследовании Р. Hernigou et al. выявлен ряд особенностей ММКП с использованием МСК КМ, выделенного по технологии ВМАС (bone marrow aspirate concentrate): у пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости ($n = 234$) обнаружено меньшее количество прогениторных клеток в костном мозге без изменения качественных характеристик клеточной фракции [30]. Оптимальный объем ММКП с МСК КМ для заполнения дефекта костной ткани в головке бедренной кости составляет 20 см³. При сравнительном исследовании радионуклидным методом с контрастированием при инъекционном способе введения в головку бедренной кости фракции МСК КМ в объеме 20 см³ без матрицы-носителя обнаружено, что часть фракции элиминируется через локальную венозную сосудистую систему в системный кровоток, а в области инъекции остается не менее 50 % введенного объема (10 см³) [30, 35–37]. При этом в случае введения менее 10 см³ (7 см³) МСК КМ эффекта элиминации через локальную венозную сосудистую систему выявлено не было.

На большой когорте пациентов при хирургическом лечении остеонекроза головки бедренной кости с использованием ММКП с МСК КМ полное улучшение клинико-рентгенологической картины отмечено у пациентов с 1-й стадией остеонекроза, у больных со 2-й стадией улучшение было частичным. В общей сложности ММКП с МСК КМ использовались при лечении 234 тазобедренных суставов с одной стороны. При этом клинически значимое сокращение зоны осте-

онекроза через 5 лет после введения МСК КМ наблюдали в 72 % случаев. В данной группе пациентов на контралатеральной стороне использовали хирургическую методику декомпрессии головки бедренной кости (без МСК КМ), что сопровождалось репарацией зоны остеонекроза в 26 % случаев ($p < 0,0001$). Это подтверждают данные контрольной МРТ за 5 лет – уменьшение среднего объема остеонекроза при применении МСК КМ с 23,7 см³ (диапазон 15–35 см³) до 7,8 см³ (диапазон 0–13 см³) при последнем наблюдении ($c 29,8 \pm 14,2$ до $12 \pm 9,3$ %), без применения ММКП МСК КМ – с 19,2 см³ (диапазон 12–38 см³) до 12,4 см³ (диапазон 6–24 см³) при последнем наблюдении ($c 27,4 \pm 12,9$ % до $20,1 \pm 10,8$ %). Более 50 % регенерации костной ткани в зоне дефекта происходило в течение первых двух лет после проведенного хирургического лечения [30]. Таким образом авторы подтверждают преимущество техники восстановления костной ткани с использованием ММКП с МСК КМ для лечения остеонекроза головки бедренной кости.

Р. Hernigou et al. обозначили существование «критического» значения размера дефекта при остеонекрозе, неспособного к самопроизвольному восстановлению костной ткани без использования факторов, стимулирующих процесс репаративного остеогенеза, даже на 1-й стадии заболевания – объем поражения костной ткани составляет более 20 % объема головки бедренной кости (включительно). Помимо этого авторами установлено «критическое» значение размера костного дефекта, при котором восстановление костной ткани невозможно даже в случаях использования МСК КМ. В публикации представлена эффективность хирургического лечения методом ММКП с МСК КМ у больных остеоне-

Таблица 2. «Критические» значения объема остеонекроза, влияющие на возможность восстановления костной ткани [30]

Table 2. Critical threshold value of volume percentage to observe repair [30]

	Стадия	Возможность восстановления	Без восстановления
Без клеток	1-я	≤ 20 %	> 20 %
	2-я	Восстановление невозможно	Восстановление невозможно
С клетками	1-я	≤ 40 %	> 40 %
	2-я	≤ 30 %	> 30 %

крозом головки бедренной кости 1-й и 2-й стадии – соответственно поражение костной ткани до 40 и до 30 % от объема головки бедренной кости (включительно) (табл. 2). Хирургическое лечение остеонекроза головки бедренной кости 2-й стадии без использования МСК КМ у пациентов за все время наблюдения (5 лет) не выявило эффективных результатов [30].

Введение более 1 млн МСК КМ не влияло на увеличение процента восстановления костной ткани. Авторы связывают это с тем, что область введения, а именно головка бедренной кости объемом 50 см³, содержит приблизительно 35 000 МСК [30, 38]. Это количество клеток можно рассматривать как оптимальное для восстановления поврежденного участка [39]. L. Wang et al. выявили, что процесс пропитывания матрицы-носителя фракцией МСК КМ не изменяет свойств самих клеток [29]. В группе пациентов при использовании ММКП с МСК КМ, согласно рентгенологическим данным, уже через месяц после хирургического лечения в области дефекта увеличилась плотность костной ткани, а к трем месяцам она была достоверно больше, чем в группе больных без использования ММКП с МСК КМ ($p < 0,05$).

Особенности МММ КП из липоаспирата ЖТ

ЖТ – сложный гетерогенный эндокринный орган. Каждое анатомическое депо отличается по метаболическому и секреторному профилю и реализует особую физиологическую функцию. Уникальной особенностью адипоцитов является их способность к гибкой трансформации – трансдифференцировке либо дедифференцировке в зависимости от потребностей организма [40]. Адипоциты, в особенности бурые и бежевые, секретируют эндокринные факторы, тем самым оказывая регуляторный контроль над органами и тканями, вовлеченными в метаболический гомеостаз [40, 41].

Преимущественные зоны забора биоматериала определяются локализацией определенного типа адипоцитов с необходимыми свойствами (рис. 2). Подкожная и висцеральная жировая клетчатка – основные депо клеток белой ЖТ; более 80 % объема белой ЖТ локализовано подкожно и на 55–80 % состоит из зрелых адипоцитов. Оставшаяся часть представлена клетками стромально-сосудистого комплекса – мультипотентные МСК, преадипоциты, фибробласты, клетки эндотелия и гладкой мускулатуры, клетки иммунной системы. Основными депо бурой ЖТ у взрослого человека являются подкожно расположенные участки ЖТ с локализацией в шейной, аксиллярных, медиастинальных, параспинальных и абдоминальных регионах. Их доля составляет 1,5

% общей массы тела. До 20–30 % объема бурой ЖТ занимают зрелые адипоциты, а стромальная сосудистая фракция представлена преадипоцитами, стволовыми, эндотелиальными, нейрональными и гемопоэтическими клетками. Бежевые адипоциты располагаются среди адипоцитов белой ЖТ, преимущественно в регионах, в которых на более ранних этапах онтогенеза содержалось большое количество бурой жировой ткани. Наибольшее количество костномозговой ЖТ находится в длинных трубчатых костях. Желтая (костномозговая) ЖТ представлена гетерогенной популяцией адипоцитов и их предшественников. Морфологически адипоциты КМ ЖТ идентичны адипоцитам белой ЖТ, локализуются в костномозговом канале, в котором так же локализуются гемопоэтические стволовые клетки и МСК, остеобласты, стромальные фибробласты. Розовые адипоциты формируются в ткани молочной железы во время беременности и лактации. Они участвуют в формировании ее альвеолярного аппарата, синтезируют и секретируют компоненты грудного молока, вырабатывают адипокины.

Исследования репарации костной ткани при хирургическом лечении повреждений костей с использованием МСК ЖТ выявили преимущество применения клеточного материала на матрицах-носителях перед изолированным использованием матриц-носителей. Это сопровождается увеличением плотности костной ткани с уменьшением потери костной ткани в последующем [34].

Обсуждение

Использование МСК в зоне хирургической реконструкции костного дефекта является необходимым, однако единое мнение о лучшем источнике МСК отсутствует [1, 3–5, 18, 31, 42, 43]. При этом С. Li et al. указывают на значительное влияние методики получения ММКП на положительные эффекты их использования. Так, например, отмечены преимущества использования ММКП с МСК ЖТ за счет того, что при проведении стандартизированной липоаспирации в клеточной фракции присутствуют перициты и адвентициальные клетки, способные активировать механизмы репарации тканей [39, 44–46]. Гетерогенность клеточной фракции обеспечивает необходимые условия для активации молекулярно-клеточных механизмов репаративной регенерации тканей [39, 46], а за сохранение свойств клеток в составе ММКП, по мнению A.R. Qian et al., отвечает матрица-носитель [2].

В случае стандартной методики забора аспирата МСК КМ из гребня подвздошной кости в

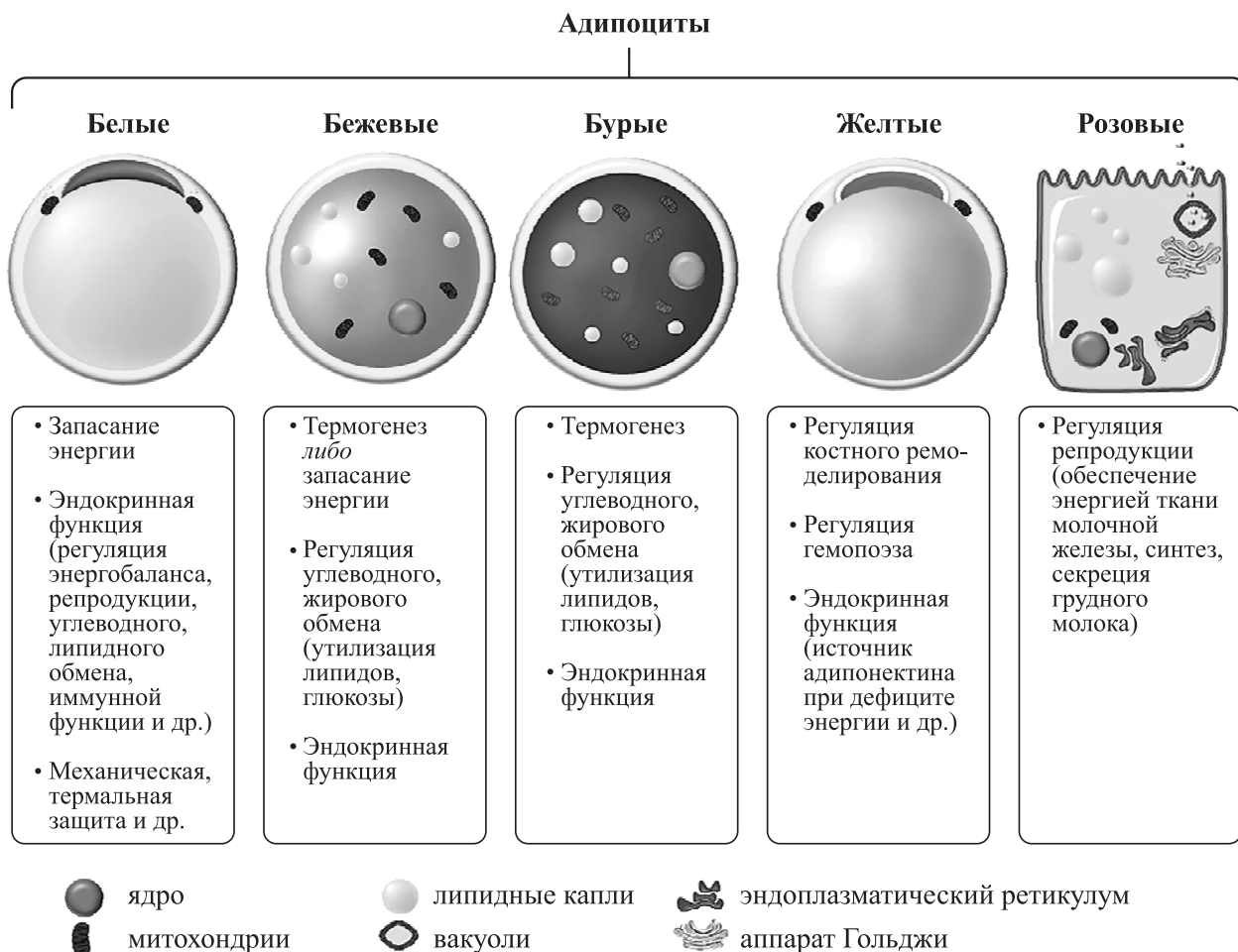


Рис. 2. Фенотипические и функциональные свойства белых, бурых, бежевых, желтых, розовых адипоцитов [40]
Fig. 2. Phenotypic and functional properties of white, brown, beige, yellow, pink adipocytes [40]

клеточной фракции также присутствуют перипиты и адвентициальные клетки, но в меньшем объеме, чем при получении МСК ЖТ. При этом в работе X. Che et al. наглядно показано, что большее травмирование (многоуровневая аспирация) гребня подвздошной кости приводит к еще более меньшему выходу гетерогенной клеточной фракции – снижению ее на 57,8 % [47]. Также показано существенное снижение количества гетерогенных клеток в аспирате МСК КМ и МСК ЖТ с увеличением возраста пациентов [48–50].

Для восстановления костной ткани исследователи предпринимают попытки решения проблем восстановления костной ткани посредством использования матриц-носителей как биологического, так и небиологического происхождения, композиционных и 3D-материалов. Характер процессов регенерации в значительной мере определяется свойствами материалов, исполь-

зуемых для заполнения дефектов кости. Матрица обеспечивает сохранение и дополнительную стимуляцию реализации свойств МСК в условиях дозированного высвобождения самих клеток и секретируемых ими факторов, способствующих регуляции репаративного остеогенеза в области имплантации [1–6, 15, 20].

Хотя для лечения дефектов костной ткани преимущество имеет методика использования МСК КМ за счет сокращения длительности оперативного лечения и относительной простоты методики, однако данное преимущество полностью нивелируется, а эффективность аспириата значительно снижается вследствие погрешностей при заборе МСК КМ и, в меньшей степени, при изменении состава КМ при его заболеваниях, что определяет положительные стороны использования МСК ЖТ. При этом достоверных данных о преимуществе какого-либо источника МСК все

же не представлено, что, помимо описанного, может быть также связано с процессами местной регуляции репаративных процессов.

Заключение

По данным проведенного анализа литературных источников, методика с применением МСК КМ имеет преимущество за счет сокращения длительности операции, однако эффективность клеточной фракции аспирата КМ может быть значительна снижена вследствие погрешностей проведения забора аспирата и его состава. Техники с использованием МСК ЖТ сопряжены с меньшим количеством погрешностей, но с более длительным по времени вмешательством. При этом достоверно важными факторами для увеличения эффективности хирургического лечения костных дефектов с использованием МММ КП с МСК являются гетерогенность и достаточное количество клеточной фракции (не более 1 млн клеток), а также наличие матрицы-носителя.

Список литературы / References

1. Хоминец В.В., Калужная-Земляная Л.И., Гранкин А.С., Федоров Р.А., Волов Д.А., Комаров А.В. Эволюция методов, технологий и материалов для восполнения дефектов костной ткани (научный обзор). *Профилактикт. и клин. мед.* 2022;(4):25–34. doi: 10.47843/2074-9120_2022_4_25
2. Khominets V.V., Kalyuzhnaya-Zemlyanaya L.I., Grankin A.S., Fedorov R.A., Volov D.A., Komarov A.V. Evolution of methods, technologies and materials for bone tissue defects replacement (review). *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina = Preventive and Clinical Medicine*. 2022;(4):25–34. [In Russian]. doi: 10.47843/2074-9120_2022_4_25
3. Bone cell biomechanics, mechanobiology and bone diseases. Eds. A.R. Qian, L. Hu. Elsevier, 2023. P. 229–234.
4. Анастасиева Е.А., Черданцева Л.А., Толстикова Т.Г., Кирилова И.А. Использование депротеинизированной костной ткани в качестве матрицы тканеинженерной конструкции: экспериментальное исследование. *Травматол. и ортопедия России*. 2023;29(1):46–59. doi: 10.17816/2311-2905-2016
5. Anastasieva E.A., Cherdantseva L.A., Tolstikova T.G., Kirilova I.A. Deproteinized bone tissue as a matrix for tissue-engineered construction: experimental study. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2023;29(1):46–59. [In Russian]. doi: 10.17816/2311-2905-20164.
6. Черданцева Л.А., Анастасиева Е.А., Егорихина М.Н., Алейник Д.Я., Медведчиков А.Е., Шаркеев Ю.П., Кирилова И.А. Влияние структурных характеристик депротеинизированной губчатой кости на активность мезенхимных стромальных клеток жировой ткани. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2023;176(10):520–524. doi: 10.47056/0365-9615-2023-176-10-520-524
7. Cherdantseva L.A., Anastasieva E.A., Egorikhina M.N., Aleynik D.Ya., Medvedchikov A.E., Sharkeev Yu.P., Kirilova I.A. The effect of structural characteristics of deproteinized spongy bone on activity of adipose tissue mesenchymal stromal cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2024;176(4):515–518. doi: 10.1007/s10517-024-06058-3
8. Физико-химические и механические свойства внеклеточного матрикса как сигналы для управления пролиферацией, дифференцировкой, подвижностью и таксисом клеток. Ред. И.А. Кирилова. М.: Физматлит, 2021. 243 с.
9. Physico-chemical and mechanical properties of the extracellular matrix as signals for controlling cell proliferation, differentiation, motility and taxation. Ed. I.A. Kirilova. Moscow: Fizmatlit, 2021. 243 p. [In Russian].
10. Serchan W.A. Adipose stem cell-seeded scaffolds for regeneration of segmental bone defects: abstract of thesis ... doct. med. sciences. Thessaloniki, 2024.
11. Ревокатова Д.П., Зурина И.М., Горкун А.А., Сабурова И.Н. Современные подходы к созданию васкуляризированных костных биоэквивалентов. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2022;66(3):151–165. doi: 10.25557/0031-2991.2022.03.151-165
12. Revokatova D.P., Zurina I.M., Gorkun A.A., Saburina I.N. Modern approaches to bone tissue vascularization. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2022;66(3):151–165. [In Russian]. doi: 10.25557/0031-2991.2022.03.151-165
13. Pramanik K. Stem cell and tissue engineering: bone, cartilage, and associated joint tissue defects. CRC Press, 2024, 354 p.
14. Kavaseri K. Cell therapy and mechanical stimulation to enhance bone defect healing. McGill University (Canada), 2021.
15. Мелерзанов А., Мантурова Н. Минимально манипулированный клеточный продукт в пластической хирургии и регенеративной медицине. *Врач*. 2015;26(8):78–80.
16. Melerzanov A., Manturova N. Minimally manipulated cellular product in plastic surgery and regenerative medicine. *Vrach = Doctor*. 2015;26(8):78–80. [In Russian].
17. Айрапетов Г.А., Аксененко А.В., Алексеева Л.И., Астрелина Т.А., Ахпашев А.А., Ахтямов И.Ф., Бонарцев А.П., Бялик Е.И., Воробьев К.А.,

Воротников А.А., ... Ярыгин Н.В. Минимально манипулированные клеточные продукты. *Приоровские чтения 2021 «Ортобиология»*: сб. тез. докл. IX Междунар. конф. Москва, 23–24 апреля 2021. Воронеж: Научная книга, 2022. С. 100–121.

Airapetov G.A., Aksenenko A.V., Alekseeva L.I., Astrelina T.A., Akhpashev A.A., Akhtyamov I.F., Bonartsev A.P., Bialik E.I., Vorobyov K.A., Vortnikov A.A., ... Yarygin N.V. Minimally manipulated cellular products. Minimally manipulated cellular products. *Priorov Readings 2021 «Orthobiology»*: coll. thes. rep. IX Intern. conf., Moscow, April 23–24, 2021. Voronezh: Nauchnaya kniga, 2022. P. 100–121. [In Russian].

12. Understanding the minimal manipulation method of preparation for biologicals. *Australian Regulatory Guidelines for Biologicals*. Available at: <https://www.tga.gov.au/resources/guidance/understanding-minimal-manipulation-method-preparation-biologicals>

13. Bouhlouli M., Izadi N., Khojasteh A. Various cell therapy approaches for bone diseases in the controlled clinical trials: a systematic review and meta-analysis study. *Curr. Stem. Cell. Res. Ther.* 2021;16(4):481–492. doi: 10.2174/1574888X16666201201104927

14. Bai Y., Yin G., Huang Z., Liao X., Chen X., Yao Y., Pu X. Localized delivery of growth factors for angiogenesis and bone formation in tissue engineering. *Int. Immunopharmacol.* 2013;16(2):214–223. doi: 10.1016/j.intimp.2013.04.001

15. Ho-Shui-Ling A., Bolander J., Rustom L.E., Johnson A.W., Luyten F.P., Picart C. Bone regeneration strategies: Engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives. *Biomaterials*. 2018;180:143–162. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.07.017

16. Hu K., Olsen B.R. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. *J. Clin. Invest.* 2016;126(2):509–526. doi: 10.1172/JCI82585

17. Street J., Bao M., de Guzman L., Bunting S., Peale F.V. Jr., Ferrara N., Steinmetz H., Hoeffel J., Cleland J.L., Daugherty A., ... Filvaroff E.H. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002;99(15):9656–9661. doi: 10.1073/pnas.152324099

18. Li G., Li Z., Li L., Liu S., Wu P., Zhou M., Li C., Li X., Luo G., Zhang J. Stem cell-niche engineering via multifunctional hydrogel potentiates stem cell therapies for inflammatory bone loss. *Advanced Functional Materials*. 2023;33(2):2209466.

19. Boretti G., Giordano E., Ionita M., Vlasceanu G.M., Sigurjónsson Ó.E., Gargiulo P., Lovecchio J.

Human bone-marrow-derived stem-cell-seeded 3d chitosan-gelatin-genipin scaffolds show enhanced extracellular matrix mineralization when cultured under a perfusion flow in osteogenic medium. *Materials (Basel)*. 2023;16(17):5898. doi: 10.3390/ma16175898

20. Mc Ilvaine R. Mesenchymal stem cell time to confluence on 3d printed, porous, poly (propylene fumarate) scaffolds for bone tissue engineering: abstract of thesis ... doct. med. sciences. Ohio, 2022.

21. Quek J., Vizetto-Duarte C., Teoh S.H., Choo Y. Towards stem cell therapy for critical-sized segmental bone defects: current trends and challenges on the path to clinical translation. *J. Funct. Biomater.* 2024;15(6):145. doi: 10.3390/jfb15060145

22. Zhang S., Lu C., Zheng S., Hong G.. Hydrogel loaded with bone marrow stromal cell-derived exosomes promotes bone regeneration by inhibiting inflammatory responses and angiogenesis. *World J. Stem Cells*. 2024;16(5):499–511. doi: 10.4252/wjsc.v16.i5.499

23. Banimohamad-Shotorbani B., Karkan S.F., Rahbarghazi R., Mehdipour A., Jarolmasjed S., Saghati S., Shafaei H. Application of mesenchymal stem cell sheet for regeneration of craniomaxillofacial bone defects. *Stem Cell Res. Ther.* 2023;14(1):68. doi: 10.1186/s13287-023-03309-4

24. Alemdar C. Mesenchymal stem cell therapy from bone marrow and associated orthobiologic treatments: stem cell therapy and orthopaedic. *Ulus Medical Journal*. 2023;1(3):66–73. doi: 10.5281/zenodo.10553463

25. Berveglieri L., Vannini F., Ramponi L., Boffa A., Cavallo C., Cenacchi A., Filardo G., Buda R., Faldini C. The influence of cell and platelet number on clinical outcomes provided by a one-step scaffold transplantation with bone marrow concentrate for the treatment of osteochondral lesions of the talus. *Foot Ankle Surg.* 2025;31(6):486–491. doi: 10.1016/j.fas.2025.01.014

26. Chow S.K., Gao Q., Pius A., Morita M., Ergul Y., Murayama M., Shinohara I., Cekuc M.S., Ma C., Susuki Y., Goodman S.B. The advantages and shortcomings of stem cell therapy for enhanced bone healing. *Tissue Eng. Part C. Methods*. 2024;30(10):415–430. doi: 10.1089/ten.TEC.2024.0252 27.

27. Chen Y., Li Y., Lu F., Dong Z. Endogenous bone marrow-derived stem cell mobilization and homing for in situ tissue regeneration. *Stem Cells*. 2023;41(6):541–551. doi: 10.1093/stmcls/sxad026

28. El-Hashash A. Stem cell innovation in bone and joint health and diseases: general conclusions, challenges and prospectives. In: Joint and Bone. Texas: Academic Press, 2023. 205–211.

29. Wang L., Luo D., Wu J., Xie K., Guo Y., Gan Y., Wu W., Hao Y. A clinical study on bone defect reconstruction and functional recovery in benign bone tumors of the lower extremity, treated by bone marrow mesenchymal stem cell rapid screening-enrichment-composite system. *World J. Surg. Oncol.* 2021;19(1):98. doi: 10.1186/s12957-021-02198-2
30. Hernigou P., Homma Y., Hernigou J., Flouzat Lachaniette C.H., Rouard H., Verrier S. Mesenchymal stem cell therapy for bone repair of human hip osteonecrosis with bilateral match-control evaluation: impact of tissue source, cell count, disease stage, and volume size on 908 hips. *Cells.* 2024;13(9):776. doi: 10.3390/cells13090776
31. Velkovski V., Shabani I., Kamnar V., Gavrilovski A., Todorova T., Doksevska-Bogojevska M., Popovska D., Samardziski M., Nikolikj-Dimitrova E. Analysis of results after surgical application of bone marrow aspirate stem cell concentrate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head. *Pril. (Makedon Akad. Nauk. Umet. Odd. Med. Nauki).* 2023;44(1):79–87. doi: 10.2478/prilozi-2023-0009
32. Toosi S., Naderi-Meshkin H., Moradi A., Daliri M., Moghimi V., Majd H.M., Sahebkar A.H., Heirani-Tabasi A., Behravan J. Scaphoid bone nonunions: clinical and functional outcomes of collagen/pga scaffolds and cell-based therapy. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2023;9(4):1928–1939. doi: 10.1021/acsbomaterials.2c00677
33. Zhang H., Xia D., Wu J., Hao Z., Wang P., Xu S., Zhang Y. Analysis of curative effect of percutaneous autologous bone marrow cell transplantation for treating nonunion under laser positioning and navigation guidance *Materials Express.* 2021;11(1):133–141. doi: 10.1166/mex.2021.1873
34. Kizu Y., Ishii R., Matsumoto N., Saito I. Retrospective study on the effect of adipose stem cell transplantation on jaw bone regeneration. *Int. J. Implant Dent.* 2024;10(1):3. doi: 10.1186/s40729-024-00523-4
35. Gómez-Barrena E., Padilla-Eguiluz N.G., Rosset P., Hernigou P., Baldini N., Ciapetti G., Gonzalo-Daganzo R.M., Avendaño-Solá C., Rouard H., Giordano R., ... On Behalf Of The Reborne Consortium. On behalf of the reborne consortium. Osteonecrosis of the femoral head safely healed with autologous, expanded, bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in a multicentric trial with minimum 5 years follow-up. *J. Clin. Med.* 2021;10(3):508. doi: 10.3390/jcm10030508
36. Veronesi E., Murgia A., Caselli A., Grisendi G., Piccinno M.S., Rasini V., Giordano R., Montemurro T., Bourin P., Sensebé L., ... Dominici M. Transportation conditions for prompt use of ex vivo expanded and freshly harvested clinical-grade bone marrow mesenchymal stromal/stem cells for bone regeneration. *Tissue Eng. Part C. Methods.* 2014;20(3):239–251. doi: 10.1089/ten.TEC.2013.0250
37. Homma Y., Kaneko K., Hernigou P. Supercharging allografts with mesenchymal stem cells in the operating room during hip revision. *Int. Orthop.* 2014;38(10):2033–2044. doi: 10.1007/s00264-013-2221-x 38.
38. Gangji V., de Maertelaer V., Hauzeur J.P. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: Five year follow-up of a prospective controlled study. *Bone.* 2011;49(5):1005–1009. doi: 10.1016/j.bone.2011.07.032
39. Horenberg A.L., Rindone A.N., Grayson W.L. Engineering bone from fat: A review of the in vivo mechanisms of adipose derived stem cell-mediated bone regeneration. *Progress in Biomedical Engineering.* 2021;3(4):042002. doi: 10.1088/2516-1091/ac1522
40. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(3):282–301. doi: 10.14341/omet12748
- Romantsova T.I. Adipose tissue: colors, depot and functions. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and metabolism.* 2021;18(3):282–301. [In Russian]. doi: 10.14341/omet12748
41. Labusca L. Adipose tissue in bone regeneration - stem cell source and beyond. *World J. Stem. Cells.* 2022;14(6):372–392. doi: 10.4252/wjsc.v14.i6.372
42. Yuan D., El-Hashash A. Cutting edge research on stem cell applications in joint, cartilage, and bone repair and regeneration. In: *Joint and Bone.* Texas: Academic Press, 2023. P. 1–21.
43. Mc Cance, Kathryn L., Sue E. Huether. Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. Utah: Mosby Elsevier, 2010. P. 4493–4497.
44. Li C., Mills Z., Zheng Z. Novel cell sources for bone regeneration. *Med. Comm.* 2021;2(2):145–174. doi: 10.1002/mco2.51
45. Issabekova A., Kudaibergen G., Sekenova A., Dairov A., Sarsenova M., Mukhlis S., Temirzhan A., Baidarbekov M., Eskendirova S., Ogay V. The therapeutic potential of pericytes in bone tissue regeneration. *Biomedicines.* 2023;12(1):21. doi: 10.3390/biomedicines12010021
46. Ganguly P., El-Jawhari J.J., Vun J., Giannoudis P.V., Jones E.A. Evaluation of human bone marrow mesenchymal stromal cell (MSC) functions on a biomorphic rattan-wood-derived scaffold: a comparison between cultured and uncultured MSCs. *Bioengineering (Basel).* 2021;9(1):1. doi: 10.3390/bioengineering901000147.

47. Che X., Kim H.J., Jin X., Kim J.W., Park K.H., Lim J.O., Kyung H.S., Oh C.W., Choi J.Y. Bone marrow stem cell population in single- and multiple-level aspiration. *Biomedicines*. 2024;12(12):2731. doi: 10.3390/biomedicines12122731
48. Mantripragada V.P., Boehm C., Bova W., Briskin I., Piuze N.S., Muschler G.F. Patient age and cell concentration influence prevalence and concentration of progenitors in bone marrow aspirates: an analysis of 436 patients. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2021;103(17):1628–1636. doi: 10.2106/JBJS.20.02055
49. Yang Z.H., Zhang T.Y., Chen F.Z., Xie Y., Tan P.C., Li Q.F., Zhou S.B. Effect of age, harvest site and body mass index on the cell composition of the stromal vascular fraction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2025;156(2):253–262. doi: 10.1097/PRS.00000000000011970
50. Karadağ Sarı E.Ç., Ovalı E. Factors affecting the population of mesenchymal stem cells in adipose-derived stromal vascular fraction. *Balkan Med. J.* 2022;39(6):386–392. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2022-5-50

Сведения об авторах:

Анастасиева Евгения Андреевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9329-8373,
e-mail: evgeniya.anastasieva@gmail.com

Черданцева Лилия Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4729-3694, e-mail: cherdanceff@yandex.ru

Прокопович Тимофей Евгеньевич, ORCID: 0009-0003-8687-0866, e-mail: timp2354@gmail.com

Медведчиков Артём Евгеньевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1271-9026, e-mail: medikea@mail.ru

Кирилова Ирина Анатольевна, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1911-9741, e-mail: irinakirilova71@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniya A. Anastasieva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9329-8373,
e-mail: evgeniya.anastasieva@gmail.com

Liliya A. Cherdantseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4729-3694,
e-mail: cherdanceff@yandex.ru

Timofey E. Prokopovich, ORCID: 0009-0003-8687-0866, e-mail: timp2354@gmail.com

Artem E. Medvedchikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1271-9026, e-mail: medikea@mail.ru

Irina A. Kyrilova, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1911-9741, e-mail: irinakirilova71@mail.ru

Поступила в редакцию 29.07.2025

После доработки 16.09.2025

Принята к публикации 11.11.2025

Received 29.07.2025

Revision received 16.09.2025

Accepted 11.11.2025