

**Ars et Scientia, Humanitas et Virtus!**

*ISSN 2708-6615 (print)*

*ISSN 2708-6623 (online)*

**УКРАЇНСЬКИЙ  
ЖУРНАЛ  
ВІЙСЬКОВОЇ МЕДИЦИНИ**

ЩОКВАРТАЛЬНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ  
УКРАЇНСЬКОЇ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОЇ АКАДЕМІЇ

---

---

**ТОМ 4  
3.2023**

---

---

**UKRAINIAN  
JOURNAL OF  
MILITARY  
MEDICINE**

QUARTERLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF  
UKRAINIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

EDITORIAL BOARD

Головний редактор

ШВЕЦЬ А.В., д.мед.н, проф., УВМА

Заступник головного редактора

ЛУРІН І.А., д.мед.н, проф., академік НАМН України, Віце-президент НАМН України

Члени редакційної колегії

ГЕЛЕРАК Гжегож д.мед.н, проф., ВМІ – Національний науково-дослідний інститут Польщі  
ГАЛУШКА А.М., д.мед.н, проф., Білоцерківський військовий госпіталь  
ІВАНЬКО О.М., д.мед.н, доц., УВМА  
КАЛЬНИШ В.В., д.б.н., проф., УВМА  
КОРОЛЬ С.О., д.мед.н, проф., УВМА  
ЛУГОВА Г.В., к.мед.н., доц., Національний університет оборони Малазії: Куала Лумпур  
МОРОЗ Г.З., д.мед.н, проф., УВМА  
МУТАФЧИЙСКИ В.М., д.мед.н, проф., Військово-медична академія Болгарії, Софія  
САВИЦЬКИЙ В.Л., д.мед.н, проф., УВМА  
ФЕДОРІЧ П.В., д.мед.н, доц., УВМА  
ХОМЕНКО І.П., д.мед.н, проф., член-кор. НАМН України, Київська міська клінічна лікарня №8  
БІЛОУС М.В., д.фарм.н., доц., УВМА  
ДРОЗДОВА А.О., д.фарм.н., проф., НУОЗУ ім. П.Л. Шупика  
СОЛОМЕННИЙ А.М., к.фарм.н, доц., УВМА  
ТАРАСЕНКО В.О., д.фарм.н., доц., УВМА  
ТРОХИМЧУК В.В., д.фарм.н., проф., НУОЗУ ім. П.Л. Шупика  
ШМАТЕНКО О.П., д.фарм.н., проф., УВМА

Editor in Chief

SHVETS A.V., MD DSc, Prof., UMMA

Deputy editor-in-chief

LURIN I.A., MD DSc, academician of NAMS of Ukraine, The Vice President of NAMS of Ukraine

Members of the Editorial Board

GIELERAK Grzegorz MD DSc, Prof., Military Institute of Medicine – National Research Institute of Poland  
HALUSHKA A.M., MD DSc, Prof., Bila Tserkva Military Hospital  
IVANKO O.M., MD DSc, Ass. Prof., UMMA  
KALNYSH V.V., D. Sc. Biol., Prof., UMMA  
KHOMENKO I.P., MD DSc, Prof., Corresp. member of NAMS of Ukraine, Kyiv City Clinical Hospital №8  
KOROL S.O., MD DSc, Prof., UMMA  
LUGOVA G.V., MD PhD, Ass. Prof., National Defense University of Malaysia: Kuala Lumpur, MY  
MOROZ G.Z., MD DSc, Prof., UMMA  
MUTAFCHYYSKI V.M., MD DSc, Prof., Military Medical Academy, Sofia, Bulgaria  
SAVYTSKYI V.L., MD DSc, Prof., UMMA  
FEDORYCH P.V., MD DSc, Associate Professor, UMMA  
BILOUS M.V., D. Sc. Pharm., Ass. Prof., UMMA  
DROZDOVA A.O., D. Sc. Pharm., Prof., Shupyk NHUU  
SOLOMENNYI A.M., PhD Pharm, Ass. Prof., UMMA  
TARASENKO V.O., D. Sc. Pharm., Ass. Prof., UMMA  
TROKHYMCHUK V.V., D. Sc. Pharm., Prof., Shupyk NHUU  
SHMATENKO O.P., D. Sc. Pharm., Prof., UMMA

РЕДАКЦІЙНА РАДА

БАДЮК М.І., д.мед.н, проф., УВМА  
БІЛИЙ В.Я., д.мед.н, проф., УВМА  
БІБІК Т.А., д.мед.н, проф., УВМА  
БОЙЧАК М.П., д.мед.н, проф., УВМА  
ВЛАСЕНКО О.М., д.мед.н, проф., НМУ імені О.О. Богомольця  
ГОЛИК Л.А., д.мед.н, проф., НВМКЦ «ГВКГ»  
ЗАРУЦЬКИЙ Я.Л., д.мед.н, проф., УВМА  
КАЗМІРЧУК А.П., д.мед.н, проф., НВМКЦ «ГВКГ»  
КОЖОКАРУ А.А., д.мед.н, проф., УВМА  
КОТУЗА А.С., д.мед.н, проф., КЛ «Феофанія» ДУС України  
ЛИХОТА А.М., д.мед.н, проф., УВМА  
ОГОРОДНІЙЧУК І.В., д.мед.н, доц., УВМА  
ОСЬОДЛО Г.В., д.мед.н, проф., УВМА  
РУМ'ЯНЦЕВ Ю.В., д.мед.н, проф., УВМА  
СЕРЕДА І.К., к.мед.н., доцент, УВМА  
СИДОРОВА Н.М., д.мед.н, доцент, УВМА  
СИРОТА П.С., к.фарм.н, проф., УВМА  
СТЕБЛЮК В.В., д.мед.н, проф., УВМА  
ТРИХЛІБ В.І., д.мед.н, проф., УВМА  
ТРІНЬКА І.С., к.мед.н., доцент, УВМА  
УСТИНОВА Л.А., д.мед.н, проф., УВМА  
ХИЖНЯК М.І., д.мед.н, проф., УВМА  
ХИТРИЙ Г.П., д.мед.н, проф., УВМА  
ЯРОШ О.О., д.мед.н, проф., УВМА

Секретар відповідальний

РУЩАК Л.В., к.б.н., доц., УВМА

*Розглянуто та схвалено Вченою радою Української військово-медичної академії (протокол від 12.03.2020 року №2 в редакції від 04.12.2020 року №11, від 09.02.2022 року №1, від 12.10.2023 року №5)*

EDITORIAL COUNCIL

BADIUK M.I., MD DSc, Prof., UMMA  
BELIY V.Ya., MD DSc, Prof., UMMA  
BIBIK T.A., MD DSc, Prof., UMMA  
BOYCHAK M.P., MD DSc, Prof., UMMA  
GOLIK L.A., MD DSc, Prof., NMMCC «GVKG»  
KAZMIRCHUK A.P., MD DSc, Prof., NMMCC «GVKG»  
KHYTRYIY G.P., MD DSc, Prof., UMMA  
KHYZHNYAK M.I., MD DSc, Prof., UMMA  
KOTUZA A.S., MD DSc, Prof., CH «Feofania» SDA of Ukraine  
KOZHOKARU A.A., MD DSc, Prof., UMMA  
LIKHOTA A.M., MD DSc, Prof., UMMA  
OGORODNIICHUK I.V., MD DSc, Ass. Prof., UMMA  
OSYODLO G.V., MD DSc, Prof., UMMA  
RUMYANTSEV Y.V., MD DSc, Prof., UMMA  
SEREDA I.K., MD PhD, Ass. Prof., UMMA  
SIDOROVA N.M., MD DSc, Ass. Prof., UMMA  
STEBLYUK V.V., MD DSc, Prof., UMMA  
SYROTA P.S., PhD Pharm, Prof., UMMA  
TRIKHLIB V.I., MD DSc, Prof., UMMA  
TRINKA I.S., MD PhD, Ass. Prof., UMMA  
USTINOVA L.A., MD DSc, Prof., UMMA  
VLASENKO O.M., MD DSc, Prof., Bogomolets national university  
YAROSH O.O., MD DSc, Prof., UMMA  
ZARUTSKY Y.L., MD DSc, Prof., UMMA

Executive Secretary

RUSHCHAK L.V. PhD Biol., Ass. Prof. UMMA

*Considered and approved by the Academic Council of the Ukrainian Military Medical Academy (protocol #2, March 12, 2020, revised # 11, December 4, 2020, #1, February 9, 2022, #5, October 12, 2023)*

ВИДАВЕЦЬ

Українська військово-медична академія  
Свідоцтво про державну реєстрацію:  
КВ № 24365-14205P від 24.02.2020 р.

Адреса редакції:

вул. Князів Острозьких 45/1, корп. 33, 01015  
Телефон/факс 044-280-00-34  
Email: ujmm@ua.fm

PUBLISHER

Ukrainian Military Medical Academy  
Certificate of state registration of printed mass media:  
КВ № 24365-14205P 24/02/2020

Mailing Address:

Kyiv, KnyazivOstrozkykh Str. 45/1, bldg. 33, 01015.  
Tel/Fax: 044-280-00-34  
Email: ujmm@ua.fm

Індексация журналу:



Підписано до друку 30.09.2023 р.  
Тираж 50 прим, замовлення №16  
Віддруковано в типографії  
СПД «Чалчинська Н.В.»  
01015, Kyiv, Tel/Fax: 044-407-61-97  
**Фахове наукове видання УВМА за спеціальностями 222 Медицина, 226 Фармація, промислова фармація (наказ Міністерства освіти і науки України від 19 квітня 2021 року №420)**

*Усі права застережені. Переклад та передрук тільки за згодою авторів і редакції. Листи, рукописи, фотографії та малюнки не повертаються. Відповідальність за вірність даних, цитат, формул, доз препаратів тощо несуть автори статей. Редакція залишає за собою право редагувати матеріали. Публікація матеріалів у цьому журналі не означає, що редакція безумовно поділяє думки та погляди авторів статей.*  
<https://ujmm.org.ua/index.php/journal>

Видається змішаними мовами

© Ukrainian Military Medical Academy

## З М І С Т

## C O N T E N T S

## ПРОБЛЕМНА СТАТТЯ

## PROBLEM ARTICLE

КЛАСИФІКАЦІЯ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ КИШЕЧНИКА У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ В УМОВАХ БОЙОВИХ ДІЙ ЯК ТАРГЕТ-ВКАЗІВНИК НАПРЯМКІВ РОБОТИ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ <i>Н. М. Сидорова, В. М. Царалунга</i>	<5>	CLASSIFICATION OF BOWEL FUNCTION DISORDERS AMONG MILITARY PERSONNEL UNDER COMBAT CONDITIONS AS A TARGET-POINTER OF THE FAMILY DOCTOR'S WORK DIRECTIONS <i>N. M. Sydorova, V. M. Tsaralunha</i>
<b>ОРГАНІЗАЦІЯ ВІЙСЬКОВОЇ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я</b>		<b>ORGANIZATION OF MILITARY HEALTH CARE</b>
ВТОРИННА ПРОФІЛАКТИКА ЗАХВОРЮВАНOSTІ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ: ОБГРУНТУВАННЯ, ОРГАНІЗАЦІЙНІ ПІДХОДИ ТА ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ <i>Г.І. Тітов, Я.М. Біло, В.О. Волошин, С.В. Абрамов, Н.В. Томах</i>	<14>	SECONDARY DISEASE PREVENTION OF MILITARY PERSONNEL: SUBSTANTIATION, ORGANIZATIONAL APPROACHES AND WAYS OF IMPROVEMENT <i>G.I. Titov, Ya.M. Bylo, V.O. Voloshin, S.V. Abramov, N.V. Tomakh</i>
ОБГРУНТУВАННЯ СИСТЕМИ СТАНДАРТИЗАЦІЇ МЕДИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У ЗБРОЙНИХ СИЛАХ УКРАЇНИ <i>В.Г. Лівінський, В.О. Жаховський, А.В. Швець, О.М. Іванько</i>	<21>	FRAMEWORK OF THE SYSTEM OF MEDICAL SUPPORT STANDARDIZATION IN THE ARMED FORCES OF UKRAINE <i>V.G. Livinskiy, V.O. Zhahovskiy, A.V. Shvets, O.M. Ivanko</i>
<b>ВІЙСЬКОВО-ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА</b>		<b>MILITARY PREVENTIVE MEDICINE</b>
ОСОБЛИВОСТІ ХАРАКТЕРИСТИК ДИЗАДАПТАЦІЇ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ПІСЛЯ ПЕРЕБУВАННЯ В ЗОНІ ЗБРОЙНОГО КОНФЛІКТУ РІЗНОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ <i>А.В. Швець, В.В. Кальниш, К.Ю. Марущенко</i>	<38>	PECULIARITIES OF DISADAPTATION CHARACTERISTICS IN SERVICEMEN AFTER BEING IN ARMED CONFLICT ZONE OF DIFFERENT INTENSITY <i>A.V. Shvets, V.V. Kalnysh, K.Yu. Marushchenko</i>
АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ ТА МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ЕФЕКТІВ ІНЕРТНИХ ГАЗІВ <i>І.С. Трінька, Є. В. Моїсеєнко</i>	<49>	ACTUAL ASPECTS OF HYPERBARIC PHYSIOLOGY AND MEDICO-BIOLOGICAL EFFECTS OF INERT GASES <i>I.S. Trinka, Ye. V. Moiseyenko</i>
<b>АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ</b>		<b>CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT</b>
ПОШИРЕНІСТЬ КОМОРБІДНИХ ТРИВОЖНИХ ТА ДЕПРЕСИВНИХ СИНДРОМІВ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ТРАВМ І ПОРАНЕНЬ <i>О.М. Ткаленко, Г.З. Мороз, О-Н.Й. Заремба, І.О. Сорока</i>	<63>	PREVALENCE OF COMORBID ANXIETY AND DEPRESSIVE SYNDROMES AMONG WOUNDED MILITARY PERSONNEL <i>O.M. Tkalenko, G.Z. Moroz, O-N.Y. Zarembo, I.O. Soroka</i>
ТЯЖКІСТЬ УШКОДЖЕНЬ ПРИ МІННО-ВИБУХОВОЇ ТРАВМІ ЗАЛЕЖНО ВІД МІСЦЯЗНАХОДЖЕННЯ ОСОБИ НА МОМЕНТ ВИБУХУ <i>В.В. Чорна, А.Ю. Заводяк, М.В. Матвійчук, Є.М. Івашкевич, В.М. Сивак, В.В. Слободян, О.Д. Лунько</i>	<70>	SEVERITY OF INJURIES IN CASE OF MINE-BLAST TRAUMA DEPENDING ON THE PERSON LOCATION AT THE TIME OF EXPLOSION <i>V.V. Chorna, A.Y. Zavodiak, M. V. Matviichuk, Ye.M. Ivashkevych, V. M. Syvak, V.V. Slobodian, O.D. Lun'ko</i>
ВПЛИВ ФАКТОРІВ РОСТУ НА МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТРОМАЛЬНІ КЛІТИНИ ВИДІЛЕННІ У СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНІЙ ФРАКЦІЇ: МЕТААНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРИ <i>С.О. Масленніков, М.Л. Головаха</i>	<78>	GROWTH FACTORS INFLUENCE ON MESENCHYMAL STROMAL CELLS DERIVED FROM THE STORMAL-VASCULAR FRACTION: A META-ANALYSIS OF THE LITERATURE <i>S.O. Maslennikov, M.L. Golovakha</i>
<b>ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>		<b>ORIGINAL RESEARCH</b>
ОСОБЛИВОСТІ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ ПОСТРАЖДАЛИХ ІЗ ПРОНИКАЮЧИМИ ПОРАНЕННЯМИ ГОЛОВИ НА ЕТАПІ НАДАННЯ КВАЛІФІКОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ (ROLE 2) <i>Г.П. Хитрий, Ю.Д. Ухач</i>	<88>	PECULIARITIES OF ANESTHESIOLOGICAL ASSESSMENT OF THE VICTIMS WITH PENETRATING HEAD INJURIES AT THE STAGE OF PROVIDING QUALIFIED MEDICAL CARE (ROLE 2) <i>G.P. Khytryi, Yu.D. Ukhach</i>

**ВПЛИВ ФАКТОРІВ РОСТУ НА МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТРОМАЛЬНІ КЛІТИНИ ВИДІЛЕНІ У СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНІЙ ФРАКЦІЇ: МЕТААНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРИ****С.О. Масленніков, М.Л. Головаха***Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна*

**Вступ.** У сучасних наукових дослідженнях відзначається обмежена кількість досліджень *in vitro*, присвячених впливу факторів росту, які виділяються з багатократною тромбоцитарною плазмою (PRP), на функцію стовбурових клітин та їхню співпрацю у відновленні тканин. Вже існують певні результати, що свідчать про потенційну користь PRP у сприянні проліферації та диференціації стовбурових клітин жирового походження, а також можливість впливу на диференціацію хондрогенних клітин. Однак, питання щодо точних молекулярних механізмів взаємодії між генетичними молекулами, виділеними з PRP, та їхнім впливом на модифікацію, міграцію та диференціацію стовбурових клітин залишаються недостатньо вивченими. Дослідження спрямовані на розкриття цих молекулярних шляхів та механізмів, а також на пошук способів продовження дії факторів росту, виділених з PRP, для покращення їхнього впливу на регенерацію тканин. Дане дослідження актуальне і важливе, оскільки стовбурові клітини стають ключовими гравцями в регенеративній медицині і можуть мати велике значення для поліпшення процесу відновлення тканин у людей.

**Мета** дослідження полягає в дослідженні впливу факторів росту на клітинну регенерацію, зокрема мезенхімальних стромальних клітин, що виділені у стромально-васкулярній фракції.

**Матеріали та методи.** Методи та матеріали даного дослідження охоплюють збір і аналіз літературних даних з використання стовбурових клітин жирового походження (ADSCs) у стромальній васкулярній фракції (СВФ) в клітинній терапії. Основні етапи дослідження включали в себе: збір літературних даних, відбір критеріїв включення, аналіз даних, висновки та обговорення імплікації для майбутнього використання ADSCs у клітинній терапії. Методи даного дослідження базувалися на аналізі наукової літератури та бібліометричних даних, щоб дійти до висновків стосовно використання ADSCs у СВФ у клітинній терапії в сучасній медицині.

**Результати.** Використання регенеративних технологій широко поширене в сучасній медицині. Стовбурові клітини жирового походження (ADSCs) у стромальній васкулярній фракції (СВФ) здаються найбільш привабливими для використання в клітинній терапії. Мета цього огляду полягала в тому, щоб проаналізувати та узагальнити доступну літературу, яка стосується факторів росту, що плавають на мезенхімальній стромальній клітині (МСК) виділенні з СВФ. Результати показали, що всі фактори росту, які можна виділити у плазмі крові чи міжклітинній речовині впливають на МСК, найбільший ефект впливу мають як наступні родини факторів так й їх окремі представники: BMP-7, BMP-2, TGF- $\beta$ 1, bFGF, IGF, VEGF, PDGF.

**Висновки.** За результатами було зроблено висновок, що різні фактори росту мають різну інтенсивність та якість впливу. Так було відмічено, що BMP-7, BMP-2 мають більшу тропність до кісткової тканини, а тому індукують диференціацію МСК у остеогенний диферон, поряд із синтезом необхідних для кісткової тканини речовин міжклітинного матриксу. Подібна закономірність була помічена й у TGF- $\beta$ 1, лише з відмінністю, що дія спрямована у бік хрящового диферону. Саме ця особливість факторів росту може бути взята на озброєння для подальших наукових досліджень.

**Ключові слова:** СВФ, МСК, фактор росту, остеогенез, хондрогенез.

**Вступ.** Використання регенеративних технологій набуває широкого поширення в сучасній медицині. Ортопедія та травматологія значно розвинулись в останні десятиліття з появою нових регенеративних технологій і оперативних технік. Особливу увагу привертають дослідження використання стовбурових клітин, матеріалів, які виступають «матрицею» для них та факторів росту. Мультипотентні клітини мають великий потенціал з точки зору клітинної терапії.

Терапія стовбуровими клітинами сприяє

проліферативній стійкості, багатонаправленій диференціації та стійкості до аноксії. Дослідження *in vivo* показали, що мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) можуть самовідновлюватися або диференціюватися в кілька ліній і регенерувати кісткову, хрящову, м'язову, кров'яну та серцеву тканини [33]. Вони виявили, що трансплантовані клітини покращують функцію пошкоджених органів, залучаючи репараційні клітини хазяїна до пошкодженого місця шляхом вивільнення певних факторів (наприклад, VEGF), які

опосередковано допомагають у процесі відновлення.

Існує чотири основних джерела стовбурових клітин, включаючи ембріональні тканини, тканини плоду, тканини дорослої людини та диференційовані соматичні клітини після генетичного перепрограмування, або індукованими плюрипотентними стовбуровими клітинами. У дорослому організмі поняття плюрипотентні клітини не доречно використовувати через відсутність ембріональних ростків, проте наступна ланка низькодиференційованих клітин – мультипотентних стовбурових клітин, представлена практично у всіх органах і тканинах, таких як шкіра, мозок, серце, кровоносні судини, скелетні м'язи, кишківник, печінка, нирки, репродуктивні органи, жирова тканина та кістковий мозок. Серед джерел стовбурових клітин дорослої людини клітини отримані з жирової тканини (adipose derived stromal cells – ADSCs) є найбільш вигідними для використання в регенеративній терапії та тканинній інженерії. Доведено, що з жирової тканини можна отримати в 500 разів більше стовбурових клітин, ніж з подібної кількості кісткового мозку [1]. У порівнянні з мезенхімальними стовбуровими клітинами кісткового мозку (BMMSC), отриманими з аутологічного концентрату кісткового мозку (BMAC) [27, 50], ADSCs можна відносно легко зібрати у більшій кількості з меншим дискомфортом і меншим пошкодженням донорської ділянки.

Стромально-судинна фракція (СВФ), щойно виділена з жирової тканини богата на кількість ADSCs. МСК здатні взаємодіяти з сусіднім мікрооточенням, що призводить до генерації нових клітин. Так само вони виділяють екзосоми, що містять фактори росту, цитокіни, хемокіни та мікро-РНК, які беруть участь у відновленні дефектів тканин і біологічних функціях. Деякі літературні джерела повідомляють, що відносна кількість стовбурових клітин і клітин-попередників у некультивованих СВФ становить до 3% від загальної кількості клітин. Крім того, жирова тканина містить більше стовбурових клітин, ніж аспірат кісткового мозку [13]. Для порівняння, кількість клітин СВФ, які можна виділити з аспіратів підшкірної ліпосакції, становить приблизно  $0,5-2,0 \times 10^6$  клітин на грам жирової тканини [12, 43], при цьому відсоток стовбурових клітин коливається від 1 до 10%, швидше за все, велика розбіжність залежить від донора та місця забору тканин. Їх використання в терапевтичних протоколах зумовлене високою чисельністю клітин,

низьким пасажем культивування та зменшенням часу затримки перед обробкою [31]. Треба зауважити, що ізольовані стромальні клітини перед введенням мають бути ресуспензовані у розчині з метою їх рівномірного розподілення та залучення максимальної кількості матеріалу. Найбільшого розповсюдження в клінічній практиці отримала аутологічно концентрована плазма (АСР), або плазма збагачена тромбоцитами (PRP). PRP – це аутологічний концентрат тромбоцитів, отриманий зі свіжої цільної крові шляхом центрифугування. Для досягнення максимальної ефективності PRP необхідно активувати, щоб викликати дегрануляцію тромбоцитів і полімеризацію фібрину. Належне приготування PRP стимулює секрецію багатьох факторів росту (ФР) у високих концентраціях, включаючи трансформуючий фактор росту- $\beta$ , тромбоцитарний фактор росту, інсуліноподібний фактор росту, фактор росту ендотелію судин та епідермальний фактор росту, тощо. Таким чином виникає ситуація, при якій фактори росту, що містяться в PRP, впливають на клітини СВФ, стимулюючи їх проліферацію, а в певних умовах й диференціацію у необхідному векторі [15].

**Мета** цього оглядового дослідження полягала в тому, щоб проаналізувати та узагальнити доступну літературу, яка стосувалася характеристик факторів росту, які впливають на ADSCs, а також ідентифікації загальних механізмів впливу ФР на стовбурові клітини. Визначення ФР, що мають високо специфічний вплив на функцію стовбурових клітин як *in vitro*, так і *in vivo*, що дозволить моделювати та прогнозувати кінцевий ефект від їх взаємодії. Успішна стратегія біологічного посилення відновлення тканин вимагають відповідної комбінації ФР, клітин-імплантів та оптимального методу їх доставки.

**Матеріали та методи дослідження.** Методи та матеріали даного дослідження охоплюють збір і аналіз літературних даних з використання стовбурових клітин жирового походження (ADSCs) у стромальній васкулярній фракції (СВФ) в клітинній терапії. Основні етапи дослідження включали в себе: збір літературних даних, відбір критеріїв включення, аналіз даних, висновки та обговорення імплікації для майбутнього використання ADSCs у клітинній терапії. Методи даного дослідження базувалися на аналізі наукової літератури та бібліометричних даних, щоб дійти до висновків стосовно використання ADSCs у СВФ у клітинній терапії в сучасній медицині. У

цьому дослідженні наголошено на пошуку літературних джерел за період останніх років. Ключові слова пошуку були встановлені як мезенхімальні стовбурові клітини, стовбурові клітини жирового походження, фактори росту, аутологічно концентрована плазма та мезенхімальні стромальні клітини. Пошук літератури проводився в таких онлайн-базах даних, як PubMed® (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Medline ([https://www.nlm.nih.gov/medline/medline\\_ove\\_rview.html](https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_ove_rview.html)), електронний зміст Zetoc з Британської бібліотеки (сервіс Zetoc Британської бібліотеки припинив роботу), Web of Knowledge (<https://www.webofscience.com>), EMBASE (<https://www.embase.com>), Ovid® (<https://ovidsp.ovid.com>) та інші неіндексовані посилання, такі як Research Gate (<https://www.researchgate.net>).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Фактори росту, отримані з PRP або ті, що синтезують стромальні клітини, можуть сприяти регенерації тканин, сприяючи міграції клітин, проліферації, диференціації та синтезу позаклітинного матриксу [28]. Треба зазначити, що різні концентрації ФР можуть мати різні біологічні ефекти. Підвищення концентрації таких ФР, як основний фактор росту фібробластів (bFGF), тромбоцитарний фактор росту (PDGF) і трансформуючий фактор росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), можна виявити на ранній фазі репаративного процесу. Багато з цих ФР мають унікальний тимчасовий профіль експресії, що треба враховувати під час втручання у регенераторні процеси опорно-рухового апарату.

**Гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор (GM-CSF).** GM-CSF – це фактор, який виявлено в ділянці ушкодження одразу після гострої травми [19, 20]. Було показано, що GM-CSF має важливий біологічний вплив *in vivo*, включаючи: сприяння диференціації міофібробластів [39]; моделювання локального залучення запальних клітин [42, 49]. Крім того, GM-CSF також має здатність стимулювати проліферацію та диференціацію гемопоетичних клітин-попередників, що робить його ефективним імуностимулятором [16, 35, 40], тобто спрямовую диференціацію стовбурових клітин у нейтрофільно гранулоцитарний та моноцитний-макрофагальний ряд.

**Тромбоцитарний фактор росту (PDGF)** відіграє певну роль на кожному етапі процесу регенерації. PDGF вивільняється з дегранулюючих тромбоцитів після травми та присутній у рідині зони ушкодження [44].

PDGF стимулює мітогенність і хемотаксис нейтрофілів, макрофагів, фібробластів і гладком'язових клітин до місця ушкодження, ініціюючи запальну відповідь [26]. Дослідження *in vivo* демонструють, що PDGF важливий для рекрутування перицитів і гладком'язових клітин до капілярів, таким чином збільшуючи структурну цілісність цих судин [32]. Під час фази епітелізації загоєння ран PDGF посилює вироблення інсулінового фактора росту 1 (IGF-1). PDGF є потужним мітогеном для МСК [29], тому стромальні клітини експресують усі форми фактора росту: PDGF-A і PDGF-C на вищих рівнях і PDGF-B і PDGF-D на нижчих рівнях. Виявлено, що PDGF-BB індукує як проліферацію, так і міграцію в МСК [18]. У той час як PDGFR $\beta$  пригнічує остеогенез, однак спостерігалось, що PDGFR $\alpha$  індукує остеогенез [29].

**Інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1)** здатний стимулювати проліферацію та міграцію фібробластів та інших локальних клітин, а також служить перехресним зв'язком між м'язами та кістками за певними фізичними та біохімічними сигналами [5]. Існує ізоформа IGF-1, що широко представлена в PRP – фактор механічного росту (MGF), що стимулює проліферацію міобластів і може мати потенційну роль у покращенні відновлення опорно-рухового апарату. Однак короткий період напіввиведення обмежує його системне застосування. Таким чином, MGF є ефективним лише для місцевого використання. Крім того, концентрація ізоформ IGF-1 у PRP не може забезпечити достатній стимулюючий ефект у відновленні росту м'язів, що вимагає значного кількісного виділення вихідного матеріалу для відновлення кісток і м'язів [11], тому не спостерігається значний вплив на стовбурові клітини.

**Фактор росту фібробластів (FGF)** виробляється кератиноцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами, гладком'язовими клітинами, хондроцитами та тучними клітинами [3]. Основний фактор росту фібробластів (bFGF), отриманий з PRP, бере активну участь в остеогенезі та ангиогенезі. Рекомбінантний bFGF здатний індукувати активне відкладення кальцію [9]. Доклінічні дослідження показують, що bFGF є корисним для сприяння зростанню кісток [24], також було продемонстровано, що циркулюючий рівень bFGF може бути діагностичним фактором важкого ураження кісткової тканини [10]. bFGF не тільки підтримує потенціал проліферації МСК, він також зберігає потенціали остеогенної, адипогенної та хондрогенної диференціації

через ранні мітогенні цикли; однак зрештою всі МСК диференціюються в хондрогенну лінію. FGF-4, інший член цього сімейства факторів росту, також збільшує проліферацію МСК при низькій щільності. На додаток до збільшення проліферації МСК у п'ять разів, кількість колонієутворюючих одиниць – показників популяції клітин-попередників – збільшується наполовину [4]. Це спостереження свідчить не тільки про те, що фактори росту можуть стимулювати проліферацію, а й можуть сприяти розширенню кількості стовбурових клітин, які піддаються диференціації.

**Фактор росту судинного ендотелію (VEGF)** подібно до FGF складається з кількох членів (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E) [3]. Введення мезенхімальних стовбурових клітин на основі PRP продемонструвало, що секреція VEGF з PRP сприяє міграції ендотеліальних клітин, що призводить до ангиогенезу та остеогенезу [14]. Досліджуючи способи кращої васкуляризації місця трансплантації МСК, було зазначено, що VEGF сам по собі збільшує проліферацію МСК. Деякі дослідження припускають, що МСК не експресують рецептор VEGF. Це може означати, що VEGF стимулює проліферацію МСК шляхом активації та передачі сигналів рецепторів тромбоцитарного фактора росту (PDGF) [2].

**Трансформуючий фактор росту бета (TGFβ)** впливає на клітини хондрогенної лінії *in vivo*, сприяючи початковим стадіям мезенхімальної конденсації, проліферації прехондроцитів, виробленню позаклітинного

матриксу та відкладенню специфічних для хряща молекул, пригнічуючи кінцеву диференціацію [6, 8, 45]. TGFβ існує у вигляді трьох ізоформ: TGFβ1, TGFβ2 і TGFβ3. Хоча всі три ізоформи індують проліферацію МСК і утворення хондроцитів, було виявлено, що TGFβ3 має найбільш виражений вплив на хондрогенез [37, 47], що робить його головним фактором для індукції хондрогенезу з імплантованих МСК. Подібним чином відомо, що кістковий морфогенетичний білок (BMP-2, BMP-7) – фактор, що належать до суперсімейства TGFβ – впливає на формування кісткової тканини. У той час як BMP-4, BMP-6 і BMP-7 індують МСК утворювати остеобласти, BMP-2 має найбільший вплив на їх диференціювання [34]. Вплив BMP-2 на МСК подібний до ефекту TGF-β1, а саме збільшенням продукції екстрацелюлярного матриксу та зниженням експресії колагену типу 1. МСК, які експресують BMP-2, збільшують диференціювання МСК у кістку. Як і інші анаболічні фактори росту, BMP-7 стимулює синтез хрящової матриці та знижує катаболічну активність багатьох катаболічних цитокінів, включаючи IL-1, IL-6, IL-8, MMP-1 і MMP-13 [16]. Оскільки всі ці фактори впливають на формування кісткової тканини з різною швидкістю, а деякі мають сильніший вплив на проліферацію, синергетичні пари цих факторів росту можна використовувати в оптимальних дозах і в певних точках під час процесу регенерації кісткової тканини. Один із таких пошуків синергічних пар призвів до комбінованого лікування TGFβ3 з BMP-2 на МСК (Табл.1).

Таблиця 1

**Ефекти від впливу факторів росту на мезенхімальні клітини, що виділяються з СВФ**

Фактор росту	Вплив на ADSCs у складі СВФ	Джерело
BMP-7	Стимулює синтез хрящової матриці, знижує активність катаболічних цитокінів	[20]
BMP-2	Стимулює синтез міжклітинного матриксу, збільшує синтез колагену типу ІВ, сприяє диференційовці хондроцитів, знижує експресію колагену І типу	[17, 23]
TGF-β1	Знижує експресію колагену І типу, стимулює синтетичну активність хондроцитів і знижує катаболічну активність інтерлейкіну (IL)-1 і фактора некрозу пухлин (TNF)-α, стимулює проліферацію кісткової тканини при переломах; впливає на остеогенну диференціацію, стимулює утворення нової кістки та ангиогенез.	[7, 15, 17, 34]
bFGF	Індукує відкладення кальцію, вказує на ураження кісток, стимулює диференціацію у кісткову тканину, стимулює хондрогенну диференціацію	[22]
IGF	Стимулює регенерацію скелетних м'язів, стимулює проліферацію та остеогенну диференціацію	[33]
VEGF	Стимулює як ангиогенез, васкулогенез, так і регенерацію кісток, збільшує кровоток	[5, 14]
PDGF	Сприяє загоєнню кровоносних судин і кісток, стимулює утворення нової кістки та ангиогенез, стимулює проліферацію та остеогенну диференціацію, посилює проліферацію теноцитів і сприяє синтезу міжклітинного матриксу	[33]

**Фактор росту гепатоцитів (HGF).**

Екзогенне додавання HGF до МСК викликає активацію рецептора, впливаючи на проліферацію, міграцію та диференціацію. Цікаво, що короточасний вплив HGF на МСК активує Ras-ERK і PI3K-Akt; це основні шляхи, активовані HGF в інших типах клітин [42]. Незважаючи на активацію цих шляхів, тривалий вплив фактора росту пригнічує мітогенез. Крім того, вплив призводить до перебудови цитоскелета, міграції клітин і експресії серцевих маркерів. Тому HGF не здається ідеальним фактором для використання з МСК. Існує невелика кількість досліджень *in vitro* про потенційний вплив ФР, що вивільняються PRP, на стовбурові клітини та їхню співпрацю у відновленні тканин. Виявлено, що PRP може ефективно покращувати проліферацію та диференціацію стовбурових клітин жирового походження з секрецією TGF-1 і PDGF-AB [22]. Крім того, ADSCs можуть також сильно індукувати хондрогенну диференціацію за допомогою додавання 20% PRP-факторів росту в мікрооточення, схожому на хрящ [46, 47]. Ряд авторів доповідають, що активація ФР PRP може суттєво сприяти певній диференціації ADSCs і покращити регенерацію суглобового хряща *in vivo* [7, 41]. Стовбурові клітини стають все більш важливими в регенеративній медицині, їх достатньо легко виділити з людських тканин, вони мають багато переваг: багатолінійний потенціал і толерантність до гіпоксичного середовища.

Подальші дослідження будуть зосереджені в основному на точних сигнальних шляхах у взаємодії між генетичними молекулами, опосередкованими або вивільненими з ФР, отриманих з PRP, і їх вплив на модифікацію, міграцію та диференціацію стовбурових клітин. Ми знаємо, що отримані з PRP фактори росту

можуть індукувати диференціацію, проліферацію та адгезію стовбурових клітин, однак, на одну функцію можуть впливати кілька ФР одночасно, тому важко виділити певний фактор росту, який впливає на певний процес. Зазвичай ФР активні за певних умов протягом короткого періоду часу, тому важливо знайти шляхи продовження їх дії, одним із можливих варіантів вирішення цього є використання матриць (каркасів) для зосередження як клітин так й ФР.

**Висновки.** Продемонстровано, що питання впливу факторів росту на клітинну регенерацію залишається актуальним та набирає зацікавленості через збільшення результатів досліджень. Фактори росту з різною інтенсивністю впливають на мезенхімальні стромальні клітини, їх дія проявляється здебільшого за рахунок підвищення трофіки, стимуляції синтезу міжклітинного матриксу та ангиогенезу, проте відмічається й високоспецифічний вплив у вигляді індукції процесів диференційовки клітин у певний диферон, наприклад, BMP-2 активно приймає участь у остедиференціації, в той час як TGF-β1 – у хондрогену, тощо. Саме ця особливість факторів росту може бути взята на озброєння для подальших наукових досліджень.

**Перспективи подальших досліджень.** Однією з головних областей для подальших досліджень є розкриття точних сигнальних шляхів, які відповідають за взаємодію генетичних молекул, опосередкованих або вивільнених з факторів росту, отриманих з PRP, і їх вплив на модифікацію, міграцію та диференціацію стовбурових клітин. Дослідження цих молекулярних механізмів дозволить краще зрозуміти, як PRP може бути оптимізовано для покращення регенерації тканин у медицині.

**Література**

1. Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, Musilkova J, Pajorova J, Slepicka P, et al. 2018. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells – a review. *Biotechnology Advances*. 36(4):1111–1126.
2. Ball SG, Shuttleworth CA, Kielty CM. 2007. Mesenchymal stem cells and neovascularization: role of platelet-derived growth factor receptors. *J Cell Mol Med*, 11:1012-1030.
3. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko M, Brem H, Tomic-Canic M. 2008. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*. 16:585–601.
4. Battula VL, Bareiss PM, Treml S, Conrad S, Albert I, Hojak S, Abele H, Schewe B, Just L, Skutella T, Buhning HJ. 2007. Human placenta and bone marrow derived MSC cultured in serum-free, b-FGF-containing medium express cell surface frizzled-9 and SSEA-4 and give rise to multilineage differentiation. *Differentiation*, 75:279-291.
5. Bikle, D. D., Tahimic, C., Chang, W., Wang, Y., Philippou, A., and Barton, E. R. 2015. Role of IGF-I signaling in muscle bone interactions. *Bone* 80, 79–88.
6. Bonewald LF, Dallas SL. 1994. Role of active and latent transforming growth factor beta in bone formation. *J Cell Biochem* 1994, 55:350-357.



7. Busilacchi, A., Gigante, A., Mattioli-Belmonte, M., Manzotti, S., and Muzzarelli, R. A. 2013. Chitosan stabilizes platelet growth factors and modulates stem cell differentiation toward tissue regeneration. *Carbohydr. Polym.* 98, 665–676.
8. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. 1989. Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro. *J Cell Physiol*, 140:530-537.
9. Cheng, M. T., Liu, C. L., Chen, T. H., and Lee, O. K. 2014. Optimization of culture conditions for stem cells derived from human anterior cruciate ligament and bone marrow. *Cell Transplant.* 23, 791–803.
10. Clendenen, T. V., Arslan, A. A., Lokshin, A. E., Idahl, A., Hallmans, G., Koenig, K. L., et al. 2010. Temporal reliability of cytokines and growth factors in EDTA plasma. *BMC Res. Notes* 3, 1–9.
11. Creaney, L., and Hamilton, B. 2008. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: state of play. *Br. J. Sports Med.* 42, 314–320.
12. Cutrona G, Tasso P, Dono M, Roncella S, Ulivi M, Carpaneto EM, et al. 2002. CD10 is a marker for cycling cells with propensity to apoptosis in childhood ALL. *Br J Cancer.* 86(11):1776-1785.
13. De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, Alfonso Z, Zuk PA, Zhu M, et al. 2003. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs.* 174(3):101–109.
14. El Backly, R. M., Zaky, S. H., Muraglia, A., Tonachini, L., Brun, F., Canciani, B., et al. 2013. A platelet-rich plasma-based membrane as a periosteal substitute with enhanced osteogenic and angiogenic properties: a new concept for bone repair. *Tissue Eng. A* 19, 152–165.
15. Elder, S., and Thomason, J. 2014. Effect of platelet-rich plasma on chondrogenic differentiation in three-dimensional culture. *Open Orthop. J.* 8, 78–84.
16. Elshaier AM, Hakimiyan AA, Rappoport L, Rueger DC, Chubinskaya S. 2009. Effect of interleukin-1beta on osteogenic protein 1-induced signaling in adult human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum;* 60:143–154.
17. Fan J, Gong Y, Ren L, Varshney RR, Cai D, Wang DA. 2010. In vitro engineered cartilage using synovium-derived mesenchymal stem cells with injectable gellan hydrogels. *Acta Biomater;* 6:1178–1185.
18. Fierro F, Illmer T, Jing D, Schleyer E, Ehninger G, Boxberger S, Bornhauser M. 2007. Inhibition of platelet-derived growth factor receptor beta by imatinib mesylate suppresses proliferation and alters differentiation of human mesenchymal stem cells in vitro. *Cell Prolif.* 40:355-366.
19. Finnerty C, Jeschke M, Herndon D, Gamelli R, Gibran N, Klein M. 2008. Temporal cytokine profiles in severely burned patients: a comparison of adults and children. *Mol Med;* 14:553–60.
20. Finnerty C, Przkora R, Herndon D, Jeschke M. 2009. Cytokine expression profile over time in burned mice. *Cytokine;* 45:20–25.
21. Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ. 2011. The role of growth factors in cartilage repair. *Clin Orthop Relat Res.* Oct;469(10):2706-15.
22. Furge KA, Zhang YW, Vande Woude GF. 2000. Met receptor tyrosine kinase: enhanced signaling through adapter proteins. *Oncogene*, 19:5582-5589.
23. Gouttenoire J, Valcourt U, Ronziere MC, Aubert-Foucher E, Mallein-Gerin F, Herbage D. 2004. Modulation of collagen synthesis in normal and osteoarthritic cartilage. *Biorheology;* 41:535–542.
24. Hata, Y., Ishikawa, H., Ueki, T., Kajii, T. S., Tamaoki, S., Tsuruga, E., et al. 2013. Quantitative evaluation of myofibroblast apoptosis during wound healing in rat palate after post-operative administration of basic fibroblast growth factor (bFGF). *Acta Odontol. Scand.* 71, 1501–1507.
25. Hata et al., 2013. The Chondrogenic Stimulating Effect of Fibroblast Growth Factor-2 on Adipose-Derived Stem Cells Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Vol. 7, No. 1, pp 93-100
26. Heldin C, Westmark B. 1999. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev.* 79:1283–1316.
27. Huang SJ, Fu RH, Shyu WC, Liu SP, Jong GP, Chiu YW, et al. 2013. Adipose-derived stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential cell transplantation. *Cell Transplant.* 22(4):701-709.
28. Isaac, C., Gharaibeh, B., Witt, M., Wright, V. J., and Huard, J. 2012. Biologic approaches to enhance rotator cuff healing after injury. *J. Shoulder Elbow Surg.* 21, 181–190.
29. Kang YJ, Jeon ES, Song HY, Woo JS, Jung JS, Kim YK, Kim JH. 2005. Role of c-Jun N-terminal kinase in the PDGF-induced proliferation and migration of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem,* 95:1135-1145.
30. Kaplan G, Walsh G, Guido L, Meyn R, Abalos R. 1992. Novel responses of human skin to intradermal recombinant granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor: Langerhans cell recruitment, keratinocyte growth, and enhanced wound healing. *J Exp Med.* 175:1717–28.
31. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. 2006. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells.* 24:1294-301.
32. Lindahl P, Johansson B, Leveen P, Betsholtz C. 1997. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science.* 277:242–245.
33. Longo, U. G., Rizzello, G., Berton, A., Maltese, L., Fumo, C., Khan, W. S., et al. 2013. Biological strategies to enhance rotator cuff healing. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 8, 464–470.
34. Luu HH, Song WX, Luo X, Manning D, Luo J, Deng ZL, Sharff KA, Montag AG, Haydon RC, He TC. 2007. Distinct roles of bone morphogenetic proteins in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Orthop Res,* 25:665-677.
35. Mann A, Breuhahan K, Schirmacher P, Blessing M. 2001. Keratinocyte-derived granulocyte-macrophage colony stimulating factor accelerates wound healing: stimulation of keratinocyte proliferation, granulation tissue formation and

vascularization. *J Invest Dermatol.* 117:1382–90.

36. Martínez, C. E., González, S. A., Palma, V., and Smith, P. C. 2016. Platelet-poor and platelet-rich plasma stimulate bone lineage differentiation in periodontal ligament stem cells. *J. Periodontol.* 87, e18–e26.

37. Meyer, M.A., Urita, A., Cole, B.J., Chubinskaya, S. 2017. Growth Factors in Cartilage Repair. In: Grässel, S., Aszódi, A. (eds) *Cartilage*. Springer, Cham.

38. Ogawa T, Akazawa T, Tabata Y. 2010. In vitro proliferation and chondrogenic differentiation of rat bone marrow stem cells cultured with gelatin hydrogel microspheres for TGF- $\beta$ 1 release. *J Biomater Sci Polym Ed*, 21:609-621.

39. Rubbia-Brandt L, Sappino A, Gabbiani G. 1991. Locally applied GM-CSF induces the accumulation of alpha-smooth muscle actin containing myofibroblasts. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 60:73–82.

40. Schriber J, Negrin R, Chao N, Long G, Horning S, Blume K. 1993. The efficacy of granulocyte colony-stimulating factor following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma with monoclonal antibody purged bone marrow. *Leukemia.* 7:1491–95.

41. Shen, J., Gao, Q., Zhang, Y., and He, Y. 2015. Autologous platelet-rich plasma promotes proliferation and chondrogenic differentiation of adipose-derived stem cells. *Mol. Med. Rep.* 11:1298.

42. Smith C, Allen M, Groves R, Barker J. 1998. Effect of granulocyte macrophage-colony stimulating factor on Langerhans cells in normal and healthy atopic subjects. *Br J Dermatol.* 139:239–46.

43. Tapp H, Hanley Jr EN, Patt JC, Gruber HE. 2009. Adipose-derived stem cells: Characterization and current application in orthopaedic tissue repair. *Exp*

#### References

1. Bacakova, L., Zarubova, J., Travnickova, M., Musilkova, J., Pajorova, J., Slepicka, P., ... & Kolarova, K. (2018). Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells – a review. *Biotechnology Advances*, 36(4), 1111-1126 [in English].

2. Ball, S. G., Shuttleworth, C. A., & Kielty, C. M. (2007). Mesenchymal stem cells and neovascularization: role of platelet-derived growth factor receptors. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 11, 1012-1030 [in English].

3. Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16, 585-601 [in English].

4. Battula, V. L., Bareiss, P. M., Trembl, S., Conrad, S., Albert, I., Hojak, S., ... & Buhring, H. J. (2007). Human placenta and bone marrow-derived MSC cultured in serum-free, b-FGF-containing medium express cell surface frizzled-9 and SSEA-4 and give rise to multilineage differentiation. *Differentiation*, 75, 279-291 [in English].

5. Bikle, D. D., Tahimic, C., Chang, W., Wang, Y., Philippou, A., & Barton, E. R. (2015). Role of IGF-I

*Biol Med.* 234(1):1–9.

44. Trengrove N, Bielefeldt-Ohmann H, Stacey M. 2000. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair Regen.* 8:13–25.

45. Van der Kraan PM, Blaney Davidson EN, Blom A, van den Berg WB. 2009. TGF- $\beta$  signaling in chondrocyte terminal differentiation and osteoarthritis: modulation and integration of signaling pathways through receptor-Smads. *Osteoarthritis Cartilage*, 17:1539-1545.

46. Van Pham, P., Bui, K. H., Ngo, D. Q., Vu, N. B., Truong, N. H., Phan, N. L., et al. 2013. Activated platelet-rich plasma improves adipose-derived stem cell transplantation efficiency in injured articular cartilage. *Stem cell Res. Ther.* 4:91.

47. Wang, M., Li, J., Liu, J., Lin, X., and Xu, W. 2012. The comparison of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in releasing of growth factors and their effects on the proliferation and differentiation of adipose tissue-derived stem cells in vitro. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 30:641.

48. Weiss S, Hennig T, Bock R, Steck E, Richter W. 2010. Impact of growth factors and PTHrP on early and late chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol*, 223:84-93.

49. Yomen A, Cakir B, Culer S, Azal O, Corakci A. 1996. Effects of granulocyte colony stimulating factor in the treatment of diabetic foot infection. *J Invest Dermatol.* 107:404–11.

50. Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, Sato T, Takaki Y, Aiba-Kojima E, et al. 2006. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J Cell Physiol.* 208:64–76.

signaling in muscle-bone interactions. *Bone*, 80, 79-88 [in English].

6. Bonewald, L. F., & Dallas, S. L. (1994). Role of active and latent transforming growth factor beta in bone formation. *Journal of Cellular Biochemistry*, 55, 350-357 [in English].

7. Busilacchi, A., Gigante, A., Mattioli-Belmonte, M., Manzotti, S., & Muzzarelli, R. A. (2013). Chitosan stabilizes platelet growth factors and modulates stem cell differentiation toward tissue regeneration. *Carbohydrate Polymers*, 98, 665-676 [in English].

8. Canalis, E., McCarthy, T. L., & Centrella, M. (1989). Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro. *Journal of Cellular Physiology*, 140, 530-537 [in English].

9. Cheng, M. T., Liu, C. L., Chen, T. H., & Lee, O. K. (2014). Optimization of culture conditions for stem cells derived from human anterior cruciate ligament and bone marrow. *Cell Transplantation*, 23, 791-803 [in English].

10. Clendenen, T. V., Arslan, A. A., Lokshin, A. E., Idahl, A., Hallmans, G., Koenig, K. L., et al. (2010). Temporal reliability of cytokines and growth factors in EDTA plasma. *BMC Research Notes*, 3, 1-9 [in English].

11. Creaney, L., & Hamilton, B. (2008). Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: state of play. *British Journal of Sports Medicine*, 42, 314–320 [in English].
12. Cutrona, G., Tasso, P., Dono, M., Roncella, S., Ulivi, M., Carpaneto, E. M., et al. (2002). CD10 is a marker for cycling cells with propensity to apoptosis in childhood ALL. *British Journal of Cancer*, 86(11), 1776-1785 [in English].
13. De Ugarte, D. A., Morizono, K., Elbarbary, A., Alfonso, Z., Zuk, P. A., Zhu, M., et al. (2003). Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells, Tissues, Organs*, 174(3), 101–109 [in English].
14. El Backly, R. M., Zaky, S. H., Muraglia, A., Tonachini, L., Brun, F., Canciani, B., et al. (2013). A platelet-rich plasma-based membrane as a periosteal substitute with enhanced osteogenic and angiogenic properties: a new concept for bone repair. *Tissue Engineering Part A*, 19, 152–165 [in English].
15. Elder, S., & Thomason, J. (2014). Effect of platelet-rich plasma on chondrogenic differentiation in three-dimensional culture. *Open Orthopaedics Journal*, 8, 78–84 [in English].
16. Elshaiher, A. M., Hakimiyan, A. A., Rappoport, L., Rueger, D. C., & Chubinskaya, S. (2009). Effect of interleukin-1beta on osteogenic protein 1-induced signaling in adult human articular chondrocytes. *Arthritis & Rheumatism*, 60, 143-154 [in English].
17. Fan, J., Gong, Y., Ren, L., Varshney, R. R., Cai, D., & Wang, D. A. (2010). In vitro engineered cartilage using synovium-derived mesenchymal stem cells with injectable gellan hydrogels. *Acta Biomaterialia*, 6, 1178-1185 [in English].
18. Fierro, F., Illmer, T., Jing, D., Schleyer, E., Ehninger, G., Boxberger, S., & Bornhauser, M. (2007). Inhibition of platelet-derived growth factor receptor beta by imatinib mesylate suppresses proliferation and alters differentiation of human mesenchymal stem cells in vitro. *Cell Proliferation*, 40, 355-366 [in English].
19. Finnerty, C., Jeschke, M., Herndon, D., Gamelli, R., Gibran, N., & Klein, M. (2008). Temporal cytokine profiles in severely burned patients: a comparison of adults and children. *Molecular Medicine*, 14, 553-560 [in English].
20. Finnerty, C., Przkora, R., Herndon, D., & Jeschke, M. (2009). Cytokine expression profile over time in burned mice. *Cytokine*, 45, 20-25 [in English].
21. Fortier, L. A., Barker, J. U., Strauss, E. J., McCarrel, T. M., & Cole, B. J. (2011). The role of growth factors in cartilage repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(10), 2706-2715 [in English].
22. Furge, K. A., Zhang, Y. W., & Vande Woude, G. F. (2000). Met receptor tyrosine kinase: enhanced signaling through adapter proteins. *Oncogene*, 19, 5582-5589 [in English].
23. Gouttenoire, J., Valcourt, U., Ronziere, M. C., Aubert-Foucher, E., Mallein-Gerin, F., & Herbage, D. (2004). Modulation of collagen synthesis in normal and osteoarthritic cartilage. *Biorheology*, 41, 535-542 [in English].
24. Hata, Y., Ishikawa, H., Ueki, T., Kajii, T. S., Tamaoki, S., Tsuruga, E., et al. (2013). Quantitative evaluation of myofibroblast apoptosis during wound healing in rat palate after post-operative administration of basic fibroblast growth factor (bFGF). *Acta Odontologica Scandinavica*, 71, 1501-1507 [in English].
25. Hata et al. (2013). The Chondrogenic Stimulating Effect of Fibroblast Growth Factor-2 on Adipose-Derived Stem Cells. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 7(1), 93-100 [in English].
26. Heldin, C., & Westmark, B. (1999). Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiological Reviews*, 79, 1283-1316 [in English].
27. Huang, S. J., Fu, R. H., Shyu, W. C., Liu, S. P., Jong, G. P., Chiu, Y. W., et al. (2013). Adipose-derived stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cell Transplantation*, 22(4), 701-709 [in English].
28. Isaac, C., Gharaibeh, B., Witt, M., Wright, V. J., & Huard, J. (2012). Biologic approaches to enhance rotator cuff healing after injury. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 21, 181-190 [in English].
29. Kang, Y. J., Jeon, E. S., Song, H. Y., Woo, J. S., Jung, J. S., Kim, Y. K., & Kim, J. H. (2005). Role of c-Jun N-terminal kinase in the PDGF-induced proliferation and migration of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 95, 1135-1145 [in English].
30. Kaplan, G., Walsh, G., Guido, L., Meyn, R., & Abalos, R. (1992). Novel responses of human skin to intradermal recombinant granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor: Langerhans cell recruitment, keratinocyte growth, and enhanced wound healing. *The Journal of Experimental Medicine*, 175, 1717-1728 [in English].
31. Kern, S., Eichler, H., Stoeve, J., Klüter, H., & Bieback, K. (2006). Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells*, 24, 1294-1301 [in English].
32. Lindahl, P., Johansson, B., Leveen, P., & Betsholtz, C. (1997). Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science*, 277, 242-245 [in English].
33. Longo, U. G., Rizzello, G., Berton, A., Maltese, L., Fumo, C., Khan, W. S., et al. (2013). Biological strategies to enhance rotator cuff healing. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 8, 464-470 [in English].
34. Luu, H. H., Song, W. X., Luo, X., Manning, D., Luo, J., Deng, Z. L., Sharff, K. A., Montag, A. G., Haydon, R. C., & He, T. C. (2007). Distinct roles of bone morphogenetic proteins in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Journal of Orthopaedic Research*, 25, 665-677 [in English].
35. Mann, A., Breuhahan, K., Schirmacher, P., & Blessing, M. (2001). Keratinocyte-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor accelerates wound healing: stimulation of keratinocyte proliferation, granulation tissue formation, and vascularization. *Journal of Investigative Dermatology*, 117, 1382-1390 [in English].

36. Martínez, C. E., González, S. A., Palma, V., & Smith, P. C. (2016). Platelet-poor and platelet-rich plasma stimulate bone lineage differentiation in periodontal ligament stem cells. *Journal of Periodontology*, 87, e18-e26 [in English].
37. Meyer, M. A., Urita, A., Cole, B. J., & Chubinskaya, S. (2017). Growth Factors in Cartilage Repair. In: Grässel, S., Aszódi, A. (eds) *Cartilage*. Springer, Cham [in English].
38. Ogawa, T., Akazawa, T., & Tabata, Y. (2010). In vitro proliferation and chondrogenic differentiation of rat bone marrow stem cells cultured with gelatin hydrogel microspheres for TGF- $\beta$ 1 release. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 21, 609-621 [in English].
39. Rubbia-Brandt, L., Sappino, A., & Gabbiani, G. (1991). Locally applied GM-CSF induces the accumulation of alpha-smooth muscle actin-containing myofibroblasts. *Virchows Archiv B Cell Pathology Including Molecular Pathology*, 60, 73-82 [in English].
40. Schriber, J., Negrin, R., Chao, N., Long, G., Horning, S., & Blume, K. (1993). The efficacy of granulocyte colony-stimulating factor following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma with monoclonal antibody purged bone marrow. *Leukemia*, 7, 1491-1495 [in English].
41. Shen, J., Gao, Q., Zhang, Y., and He, Y. (2015). Autologous platelet-rich plasma promotes proliferation and chondrogenic differentiation of adipose-derived stem cells. *Molecular Medicine Reports*, 11, 1298 [in English].
42. Smith, C., Allen, M., Groves, R., & Barker, J. (1998). Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on Langerhans cells in normal and healthy atopic subjects. *British Journal of Dermatology*, 139, 239-246 [in English].
43. Tapp, H., Hanley Jr, E. N., Patt, J. C., & Gruber, H. E. (2009). Adipose-derived stem cells: Characterization and current application in orthopaedic tissue repair. *Experimental Biology and Medicine*, 234(1), 1-9 [in English].
44. Trengrove, N., Bielefeldt-Ohmann, H., & Stacey, M. (2000). Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers. *Wound Repair and Regeneration*, 8, 13-25 [in English].
45. Van der Kraan, P. M., Blaney Davidson, E. N., Blom, A., & van den Berg, W. B. (2009). TGF- $\beta$  signaling in chondrocyte terminal differentiation and osteoarthritis: modulation and integration of signaling pathways through receptor-Smads. *Osteoarthritis and Cartilage*, 17, 1539-1545 [in English].
46. Van Pham, P., Bui, K. H., Ngo, D. Q., Vu, N. B., Truong, N. H., Phan, N. L., et al. (2013). Activated platelet-rich plasma improves adipose-derived stem cell transplantation efficiency in injured articular cartilage. *Stem Cell Research & Therapy*, 4, 91 [in English].
47. Wang, M., Li, J., Liu, J., Lin, X., & Xu, W. (2012). The comparison of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in releasing of growth factors and their effects on the proliferation and differentiation of adipose tissue-derived stem cells in vitro. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 30, 641 [in English].
48. Weiss, S., Hennig, T., Bock, R., Steck, E., & Richter, W. (2010). Impact of growth factors and PTHrP on early and late chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Journal of Cellular Physiology*, 223, 84-93 [in English].
49. Yomen, A., Cakir, B., Culer, S., Azal, O., & Corakci, A. (1996). Effects of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of diabetic foot infection. *Journal of Investigative Dermatology*, 107, 404-411 [in English].
50. Yoshimura, K., Shigeura, T., Matsumoto, D., Sato, T., Takaki, Y., Aiba-Kojima, E., et al. (2006). Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *Journal of Cellular Physiology*, 208, 64-76 [in English].

## GROWTH FACTORS INFLUENCE ON MESENCHYMAL STROMAL CELLS DERIVED FROM THE STROMAL-VASCULAR FRACTION: A META-ANALYSIS OF THE LITERATURE

S.O. Maslennikov, M.L. Golovakha

Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhya, Ukraine

**Introduction.** In modern scientific research, there is a limited number of in vitro studies on the effect of growth factors released from multipurpose platelet-rich plasma (PRP) on stem cell function and their cooperation in tissue repair. There are already some results indicating the potential benefits of PRP in promoting the proliferation and differentiation of adipose-derived stem cells, as well as the possibility of influencing the differentiation of chondrogenic cells. However, the precise molecular mechanisms of interaction between genetic molecules isolated from PRP and their effect on stem cell modification, migration and differentiation remain poorly understood. The research is aimed at uncovering these molecular pathways and mechanisms, as well as finding ways to prolong the action of growth factors isolated from PRP to improve their effect on tissue regeneration. This research is relevant and important because stem cells are becoming key players in regenerative medicine and may be of great importance for improving the process of tissue repair in humans.

**The aim** of the study is to investigate the effect of growth factors on cellular regeneration, in particular, mesenchymal stromal cells isolated in the stromal-vascular fraction.

**Materials and methods.** *The methods and materials of this study include the collection and analysis of literature data on the use of adipose-derived stem cells (ADSCs) in the stromal vascular fraction (SVF) in cell therapy. The main stages of the study included: collection of literature data, selection of inclusion criteria, data analysis, conclusions and discussion of implications for the future use of ADSCs in cell therapy. The methods of this study were based on the analysis of scientific literature and bibliometric data to draw conclusions about the use of ADSCs in SVF in cell therapy in modern medicine.*

**Results.** *The use of regenerative technologies is widespread in modern medicine. Adipose-derived stem cells (ADSCs) in the stromal vascular fraction (SVF) seem to be the most attractive for use in cell therapy. The aim of this review was to analyse and summarise the available literature concerning growth factors acting on mesenchymal stromal cells (MSCs) isolated from SVF. The results showed that all growth factors that can be isolated in blood plasma or intercellular fluid affect MSCs, with the greatest effect being produced by the following families of factors and their individual representatives: BMP-7, BMP-2, TGF- $\beta$ 1, bFGF, IGF, VEGF, PDGF.*

**Conclusions.** *Based on the results, it was concluded that different growth factors have different intensity and quality of effect. Thus, it was noted that BMP-7 and BMP-2 have a greater tropism for bone tissue, and therefore induce the differentiation of MSCs into osteogenic dipherons, along with the synthesis of intercellular matrix substances necessary for bone tissue. A similar pattern was observed in TGF- $\beta$ 1, with the difference that the effect is directed towards cartilage dipheron. This feature of growth factors can be used for further scientific research.*

**Key words:** *SVF, MSC, growth factor, osteogenesis, chondrogenesis.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.*

**Відомості про авторів:**

**Масленніков С.О.** *A, B, C, D, E* – доктор філософії, асистент кафедри травматології та ортопедії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. ORCID ID: 0000-0002-7505-8587.

**Головаха М.Л.** *A, C, D, E, F* – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, Україна. ORCID ID: 0000-0003-2835-9333.

*A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті.*

**Information about authors:**

**Maslennikov S.O.** *A, B, C, D, E* – PhD, Assistant of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhya, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-7505-8587.

**Golovakha M.L.** *A, C, D, E, F* – Dsc Medicine, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhya, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-2835-9333.

*A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article.*

*Адреса для листування: проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035.*

