

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA GHÉP TẾ BÀO GỐC TỪ MÔ MỠ TỰ THÂN LÊN BIẾN ĐỔI VI KHUẨN BỀ MẶT VÀ TẾ BÀO VIÊM TẠI CHỖ VẾT THƯƠNG MẠN TÍNH

Nguyễn Tiến Dũng¹; Đinh Văn Hân¹; Nguyễn Thành Chung²

TÓM TẮT

Mục tiêu: nghiên cứu vai trò của ghép tế bào gốc từ mô mỡ tự thân lên biến đổi vi khuẩn và tế bào viêm tại chỗ vết thương mạn tính. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu 30 bệnh nhân có vết thương mạn tính điều trị nội trú tại Trung tâm Liền vết thương, Bệnh viện Bỏng Quốc gia từ tháng 10 - 2016 đến 6 - 2017. Tuổi trung bình $53,53 \pm 18,1$; tỷ lệ nam/nữ là 2/3. Tất cả bệnh nhân được ghép tế bào gốc từ mô mỡ tự thân lên bề mặt vết thương mỗi 3 - 5 ngày. Trước ghép, sau ghép tế bào gốc từ mô mỡ tự thân 7 ngày, 15 ngày và 20 ngày, tiến hành cấy khuẩn bề mặt vết thương, đếm số lượng vi khuẩn trên 1 cm^2 bề mặt vết thương. Sinh thiết mô tại chỗ vết thương, xác định số lượng tế bào viêm trên một vi trường trên tiêu bản nhuộm H.E. **Kết quả:** tỷ lệ vết thương cấy khuẩn dương tính với vi khuẩn giảm dần sau ghép tế bào gốc mô mỡ (từ 70% giảm xuống 30% sau ghép 15 ngày và 28% sau ghép 20 ngày). Số lượng các vi khuẩn *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Ac. baumannii*, *K. pneumoniae* trên 1 cm^2 diện tích bề mặt vết thương giảm rõ rệt sau ghép tế bào gốc từ mô mỡ tự thân. Số lượng tế bào viêm giảm dần có ý nghĩa thống kê sau ghép tế bào gốc từ mô mỡ tự thân. **Kết luận:** tế bào gốc từ mô mỡ tự thân hỗ trợ làm giảm nhiễm khuẩn và tình trạng viêm tại chỗ vết thương mạn tính.

* Từ khoá: Vết thương mạn tính; Tế bào gốc từ mô mỡ; Vi khuẩn; Tế bào viêm.

Studying the Effectiveness of Autologous Transplantation of Adipose-Derived Stem Cells on Bacterial and Inflammatory Cellular Changes of Chronic Wound

Summary

Objectives: Evaluating the effectiveness of autologous transplantation of adipose-derived stem cells on bacterial and inflammatory cellular changes of chronic wound. **Subjects and methods:** We studied 30 patients with chronic wound, who hospitalized at Wound Healing Center, National Institute of Burns from October, 2016 to June, 2017. The mean age was 53.53 ± 18.1 , male/female ratio was 2/3. All patients were grafted the autologous adipose-derived stem cells once every 3 - 5 days. The bacterial culture and wound biopsy was done before and after the autologous transplantation of adipose-derived stem cells, 7 days, 15 days and 20 days for counting bacterial number per 1 cm^2 of wound surface and inflammatory cellular number on H.E stain.

1. Bệnh viện Bỏng Quốc gia

2. Học viện Quân y

Người phản hồi (Corresponding): Nguyễn Tiến Dũng (ntzung_0350@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 26/02/2019; Ngày phản biện đánh giá bài báo: 26/03/2019

Ngày bài báo được đăng: 10/04/2019

*Results: The ratio of positive wound culture decreased gradually (70% at pre-grafting reduced to 30% at the 15th day and 28% at the 20th day post-grafting). Compared to status before adipose-derived stem cells grafting, bacterial number per 1 cm² of *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Ac. baumannii*, *K. pneumoniae* and inflammatory cellular number after adipose-derived stem cells grafting decreased significantly. Conclusion: Autologous adipose-derived stem cells support to reduce bacterial contamination and inflammatory status of chronic wound.*

* *Keywords: Chronic wound; Adipose-derived stem cells; Bacteria; Inflammatory cell.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong xã hội hiện đại, tỷ lệ bệnh nhân (BN) có vết thương mạn tính (VTMT) ngày càng gia tăng cùng với xuất hiện bệnh mạn tính như tim mạch, đái tháo đường, đột quỵ não... Đối với VTMT, tại chỗ vết thương tiết quá nhiều cytokine tiền viêm và các enzym phân huỷ protein, kèm theo tình trạng nhiễm trùng dai dẳng [1]. Tế bào gốc phân lập được từ mô mỡ là tế bào gốc trung mô có hình dáng nguyên bào sợi, có khả năng tạo colony và biệt hoá thành nhiều loại mô khác nhau hiện được sử dụng nhiều trong y học tái tạo, trong đó có điều trị VTMT. Trên thực nghiệm nhiều tác giả cho rằng tế bào gốc mỡ (TBGM) có tác dụng kháng khuẩn nhờ tiết ra peptid LL-37 có tác dụng ức chế phát triển vi khuẩn Gram âm (*E. coli*, *P. aeruginosa*) và vi khuẩn Gram dương như *S. aureus*, cũng như tiết ra các cytokine tiền viêm và cytokine kháng viêm làm giảm tình trạng nhiễm khuẩn và viêm tại chỗ vết thương [2; 3]. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm làm sáng tỏ vai trò của ghép tế bào gốc từ mô mỡ tự thân lên biến đổi vi khuẩn bề mặt và tế bào viêm tại chỗ VTMT.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

30 BN với 38 VTMT, tuổi trung bình 53,53 ± 18,1; tỷ lệ nam/nữ 2/3; BN điều trị

nội trú tại Trung tâm Liên vết thương, Bệnh viện Bông Quốc gia từ tháng 10 - 2016 đến 6 - 2017.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN có vết thương do xạ trị hoặc do ung thư. BN mắc các bệnh truyền nhiễm: HIV, viêm gan B, viêm gan C.

2. Trang thiết bị, vật tư nghiên cứu.

Tám TBGM tự thân do Khoa Labo, Bệnh viện Bông Quốc gia cung cấp (tám TBGM đạt tiêu chuẩn cơ sở: thể hệ tế bào từ P3-5, tế bào còn khả năng phân chia, hình dạng tế bào bình thường, giá đỡ là màng polycarbonat có kích thước lỗ 3 µm, độ che phủ của tế bào trên giá đỡ 5 x 10⁴ tế bào/cm², độ che phủ đạt 90%, tám tế bào vô khuẩn, vô nấm). Kim sinh thiết (biopsy puch) đường kính 7 mm do Italia sản xuất.

3. Phương pháp nghiên cứu.

Tất cả BN vào viện đều được xác định các chỉ tiêu: tuổi, giới tính, tiền sử bệnh, nguyên nhân gây VTMT, độ sâu và kích thước VTMT.

* *Ghép tám tế bào gốc từ mô mỡ tự thân:*

- Chuẩn bị nền vết thương phục vụ ghép TBGM: thay băng, lấy bỏ tổ chức hoại tử, giả mạc, đắp thuốc kháng khuẩn tại chỗ (mỡ betadine, silvirin 1%, askina Ag) hoặc phẫu thuật cắt ổ loét.

* *Chỉ định ghép*: VTMT thỏa mãn các điều kiện sau:

- Vết thương sạch hoại tử, không lộ xương, gân.

- Vết thương không có dấu hiệu nhiễm khuẩn trên lâm sàng.

- Vết thương không có đường hầm, hầm ếch thông với các khoang.

Ghép tấm TBGM tự thân: ghép sao cho tấm tế bào gốc phủ kín toàn bộ bề mặt vết thương, sau đó đắp gạc nhàu vaselin lên trên tấm tế bào gốc, đặt gạc vô khuẩn 6 lớp lên trên lớp gạc vaselin, băng ép vết thương. Thay tấm TBGM sau mỗi 3 - 5 ngày cho tới khi vết thương khỏi hoặc có chỉ định can thiệp bằng phẫu thuật. Sau ghép, tránh để BN tỳ đè lên trên bề mặt vết thương, luôn giữ cho vết thương khô, thay lớp gạc bên ngoài nếu vết thương tiết dịch nhiều mà chưa đến thời hạn ghép tấm tế bào.

* *Nghiên cứu biến đổi vi khuẩn bề mặt và tế bào viêm tại chỗ VTMT*:

Tại thời điểm nghiên cứu T1: trước khi ghép TBGM; T2: sau ghép TBGM 7 ngày; T3: sau ghép TBGM 15 ngày; T4: sau ghép TBGM 20 ngày tiến hành.

* *Cấy khuẩn để định danh và định lượng vi khuẩn trên 1 cm² bề mặt VTMT*: các kỹ thuật định danh và xác định số lượng vi khuẩn thực hiện tại Khoa Cận lâm sàng, Bệnh viện Bông Quốc gia.

* *Xác định biến đổi số lượng tế bào viêm trên tiêu bản nhuộm H.E tại các thời điểm nghiên cứu*: tiến hành sinh thiết mô tại 3 vị trí vùng mép VTMT sao cho mẫu bệnh phẩm sinh thiết có 50% da lành và

50% mô vết thương, bằng kim sinh thiết (biopsy punch) do Italia sản xuất. Cố định bệnh phẩm vào dung dịch formol 10% và làm tiêu bản nhuộm H.E. Khi soi tiêu bản nhuộm, tiến hành đếm toàn bộ số lượng tế bào viêm trên một vi trường ở vật kính x400 lần. Mỗi chỉ số nghiên cứu đếm trên 6 vi trường ở 6 vị trí khác nhau. Tiến hành cộng số lượng tế bào viêm của cả 6 vi trường, chia tổng số thu được cho 6, thu được số lượng tế bào viêm trung bình trên một vi trường. Thực hiện tại Bộ môn - Khoa Giải phẫu bệnh, Pháp y, Bệnh viện Quân y 103.

* *Đạo đức trong nghiên cứu*: phương pháp điều trị ghép tấm TBGM tự thân được Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Bông Quốc gia cho phép thực hiện trên người bệnh. Tất cả BN khi tham gia nghiên cứu đều được giải thích rõ thủ thuật, những ưu điểm và biến chứng có thể xảy ra khi thực hiện. Nếu BN tình nguyện viết đơn tham gia nghiên cứu mới thực hiện ghép tấm tế bào gốc điều trị vết thương.

* *Xử lý số liệu*:

So sánh kết quả nghiên cứu thu được trước và sau điều trị để xác định hiệu quả của biện pháp điều trị. Xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 12.0, giá trị $p \leq 0,05$ được coi có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

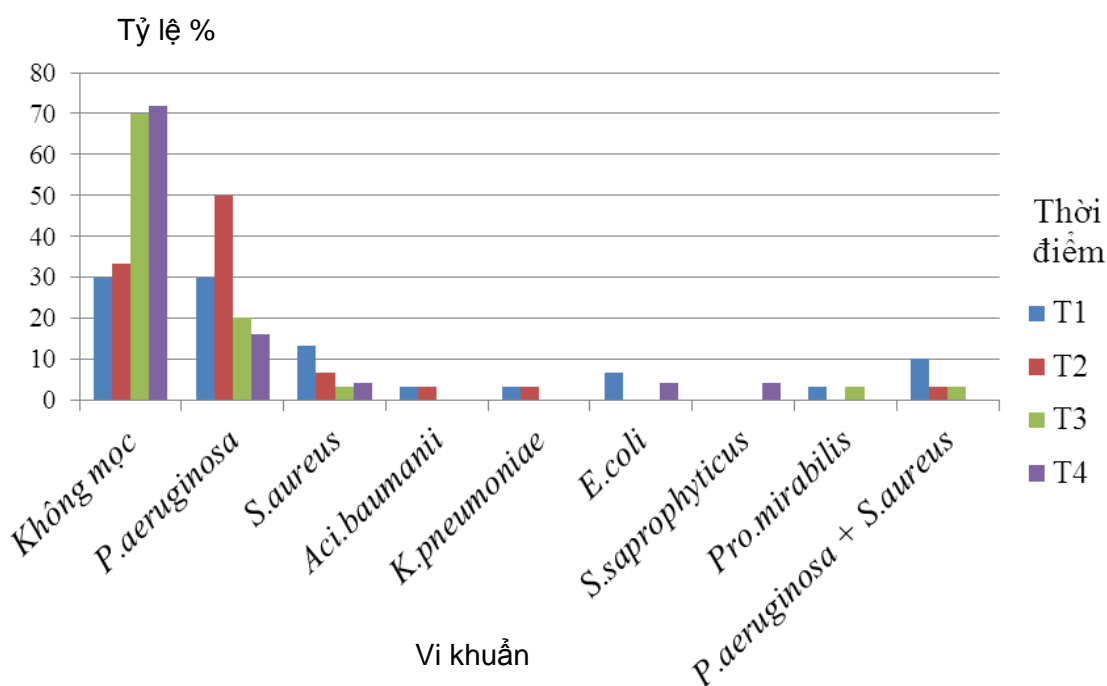
1. Một số đặc điểm của BN nghiên cứu.

30 BN nghiên cứu có tuổi trung bình $53,53 \pm 18,1$, tỷ lệ nam/nữ 2/3. 29/30 BN (96,67%) có bệnh lý kết hợp. Nguyên

nhân gây VTMT gặp nhiều nhất là do nhiễm khuẩn (39,47%), tiếp theo là tỳ đờ (31,58%), đái tháo đường (10,53%). Diện tích vết thương được ghép TBGM $23,73 \pm 19,85 \text{ cm}^2$. 100% VTMT có tổn thương toàn bộ lớp da. VTMT gặp nhiều nhất ở vùng chi dưới (60,53%), tiếp theo là vùng cẳng cụt (31,58%), vùng đầu mặt cổ (5,26%) và vùng thân sau (2,63%).

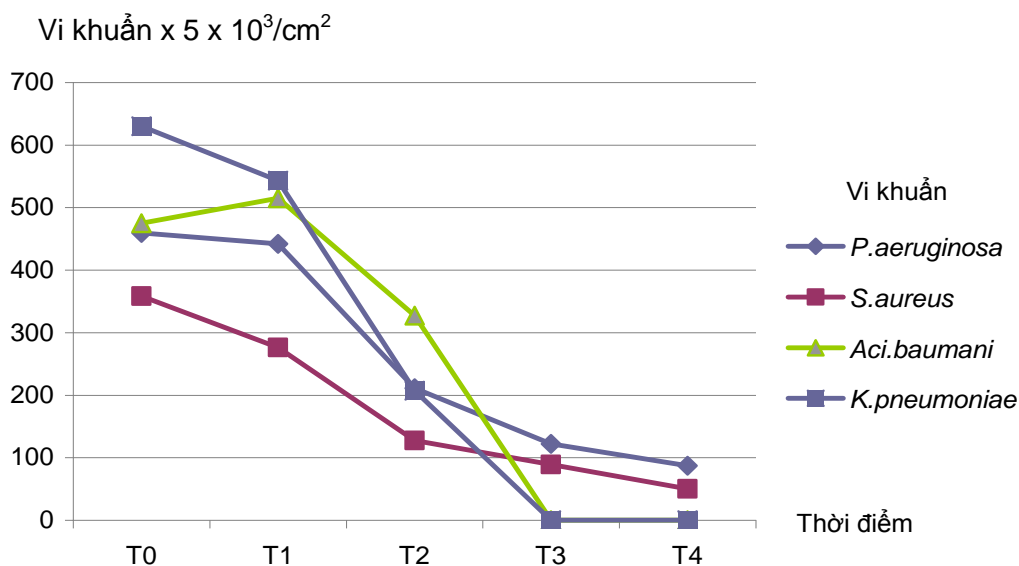
2. Biến đổi vi khuẩn bề mặt vết thương trước và sau ghép TBGM.

Chúng tôi tiến hành cấy khuẩn 38 VTMT tại các thời điểm T1 và T2, 35 vết thương ở thời điểm T3 và 28 vết thương ở thời điểm T4 nhận thấy: tỷ lệ vết thương không mọc vi khuẩn tăng cao theo thời gian, nếu ở thời điểm T1, tỷ lệ này là 30%, ở thời điểm T2 là 33,33%, T3 là 70% và T4 là 72%



Biểu đồ 1: Biến đổi chủng vi khuẩn bề mặt VTMT trước và sau ghép TBGM.

Tỷ lệ vết thương mọc *P. aeruginosa* mặc dù tăng cao nhất ở thời điểm T2 (50%), nhưng sau đó giảm dần ở các thời điểm T3 (20%) và T4 (16%), tỷ lệ này thấp hơn so với thời điểm T1 (30%). Tỷ lệ vết thương dương tính với *S. aureus* cũng giảm dần theo thời gian sau ghép (từ 13,33% ở thời điểm T1 giảm xuống 6,67% ở thời điểm T2 và 4% ở thời điểm T4). Đối với vi khuẩn *Aci. baumannii* và *K. pneumoniae* chỉ xuất hiện với tỷ lệ thấp tại thời điểm T1 và T2, không mọc tại thời điểm T3 và T4. Xuất hiện rải rác các vi khuẩn cơ hội ở thời điểm nghiên cứu với tỷ lệ thấp như *S. saprophyticus*, *Pro. mirabilis*.



Biểu đồ 2: Biến đổi số lượng vi khuẩn/cm² bề mặt vết thương trước và sau ghép TBGM.

Số lượng vi khuẩn trên 1 cm² diện tích bề mặt vết thương sau ghép TBGM giảm theo thời gian. Tại thời điểm T1, số lượng vi khuẩn $442 \times 5 \times 10^3$ vi khuẩn/cm², đến thời điểm T2 giảm xuống còn $211 \times 5 \times 10^3$ vi khuẩn/cm², thời điểm T3 là $122 \times 5 \times 10^3$ vi khuẩn/cm² và thời điểm T4 chỉ còn $87 \times 5 \times 10^3$ vi khuẩn/cm². *S. aureus* tại thời điểm T0 là $358 \times 5 \times 10^3$ vi khuẩn/cm², T1 là $278 \times 5 \times 10^3$ vi khuẩn/cm², thời điểm T2 giảm xuống còn $138 \times 5 \times 10^3$ vi khuẩn/cm², thời điểm T3 là $84,5 \times 5 \times 10^3$ vi khuẩn/cm² và thời điểm T4 chỉ còn $50 \times 5 \times 10^3$ vi khuẩn/cm². Số lượng vi khuẩn khác như *Aci. baumannii* và *K. pneumoniae* đều giảm dần theo thời gian sau ghép TBGM.

3. Số lượng tế bào viêm trước và sau ghép TBGM.

Thời điểm	T1 (1) (n = 38)	T2 (2) (n = 38)	T3 (3) (n = 35)	T4 (4) (n = 28)
Số lượng tế bào viêm (tế bào/vi trường)	69,07 ± 15,18	62,87 ± 12,58	56,53 ± 11,62	52,36 ± 13,07
p	p ₁₋₂ < 0,05; p ₂₋₃ < 0,05; p ₃₋₄ < 0,05; p ₁₋₃ < 0,001; p ₁₋₄ < 0,001			

Sau ghép TBGM, số lượng tế bào viêm giảm dần. Ở thời điểm T1 là 69,07 tế bào/vi trường. Ở các thời điểm T2, T3 và T4 lần lượt là 62,87 tế bào/vi trường; 56,53 tế bào/vi trường và 52,36 tế bào/vi trường (sự khác biệt giữa các thời điểm sau ghép có ý nghĩa thống kê với p < 0,05 và 0,001).

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm nhiễm khuẩn tại chỗ VTMT sau ghép TBGM.

Các vết thương da là nơi cư trú lý tưởng đối với vi khuẩn ái khí hoặc kỵ khí. Vai trò của vi khuẩn lên quá trình liền vết thương đã được bàn luận trong nhiều năm qua. Một vài ý kiến cho rằng mật độ vi khuẩn là yếu tố giúp tiên lượng quá trình liền vết thương của một vết thương và tình trạng nhiễm khuẩn, một số ý kiến khác lại cho rằng chủng vi khuẩn quan trọng hơn. Các yếu tố như hoạt lực của vi khuẩn, khả năng đề kháng của vật chủ và chất lượng mô tại chỗ vết thương cũng cần được xem xét một cách tổng thể trong đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn. Do các VTMT đều được chăm sóc để đạt tiêu chuẩn ghép TBGM, đó là không có triệu chứng nhiễm khuẩn trên lâm sàng. Tuy nhiên, ở thời điểm T1 chúng tôi vẫn nhận thấy có đến 70% số mẫu dương tính với vi khuẩn. Mặc dù số lượng vi khuẩn/cm² của một số chủng vi khuẩn như *P. aeruginosa*, *S. aureus* và *K. pneumoniae* giảm hơn so với khi mới vào viện, nhưng các chủng vi khuẩn có mặt trên bề mặt VTMT vẫn rất phong phú với hầu hết các chủng vi khuẩn xuất hiện ở thời điểm T1 như *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Ac. baumannii*, *E. coli*. Sau ghép TBGM, hầu hết số lượng vi khuẩn/cm² cũng như tỷ lệ xuất hiện các chủng vi khuẩn đều giảm dần theo thời gian. Đến thời điểm T3 và T4, một số chủng vi khuẩn không xuất hiện như *Ac. baumannii*, *K. pneumoniae*. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nhận định của Anna Krasnodembskaya và CS (2010) cho rằng

tế bào gốc trung mô của người có tác dụng kháng khuẩn nhờ tiết ra peptid LL-37 có tác dụng ức chế phát triển vi khuẩn Gram âm (*E. coli*, *P. aeruginosa*) và vi khuẩn Gram dương như *S. aureus* [3]. Theo Amy L. Strong và CS (2015), TBGM trong quá trình biệt hóa còn tiết ra cytokine tiền viêm và cytokine kháng viêm như IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-35, TNF, cyclooxygenase 2 (COX2), stanniocalcin 1 (STC-1) tham gia thúc đẩy khả năng thực bào và giết vi khuẩn [2]. Tuy nhiên, ngoài các yếu tố trên về mặt lâm sàng chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nhiễm khuẩn kèm theo số lượng vi khuẩn/cm² giảm sau ghép TBGM còn chịu tác động của nhiều yếu tố. Như tình trạng toàn thân của BN khi các bệnh kết hợp diễn biến ổn định, BN ổn định sẽ tác động đến khả năng đề kháng của cơ thể với vi khuẩn tại chỗ VTMT. Hay việc duy trì tắm TBGM liên tục trên bề mặt VTMT có tác dụng làm giảm ô nhiễm từ môi trường, từ băng gạc lên VTMT.

2. Số lượng tế bào viêm sau ghép TBGM.

Xác định số lượng tế bào viêm trên một vi trường ở độ phóng đại 400 lần. Trên tiêu bản vi thể VTMT, tại thời điểm T1, dày đặc tế bào viêm. Tế bào viêm xuất hiện tại chỗ VTMT chủ yếu là tế bào lympho, ngoài ra còn có bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào. Vai trò của bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào trong quá trình liền vết thương được cho có sự tham gia của thực bào vi khuẩn, dị vật, mô hoại tử, cũng như tiết ra yếu tố tăng trưởng. Tuy nhiên, khi bạch cầu đa nhân trung tính hiện diện tại chỗ vết thương trong một thời gian dài, số

lượng lớn, nó lại tiết ra các enzym phân hủy protein, làm tổn thương chất nền ngoại bào [4]. Vai trò của tế bào lympho đối với quá trình liền vết thương, chủ yếu đề cập đến vai trò của tế bào lympho T. Ở chuột, tế bào lympho T có mặt ở lớp biểu bì da dưới kiểu hình $\gamma\delta^+$ và được cho có vai trò ổn định nội mô cũng như tham gia tái tạo da nhờ tiết ra các yếu tố tăng trưởng. Ở lớp biểu bì của người chứa cả 2 dạng của tế bào lympho T đó là lympho T $\alpha\beta^+$ và $\gamma\delta^+$. Các tế bào này tiết yếu tố tăng trưởng giống insulin-1 (IGF-1) tham gia vào thúc đẩy quá trình liền vết thương. Đối với vết thương cấp tính, các tế bào lympho T sẽ tiết ra IGF-1, được kích hoạt ngay khi da bị tổn thương và tham gia sửa chữa mô. Trái lại ở VTMT, lympho T không tiết IGF-1, tế bào lympho T tại chỗ VTMT thường trơ, không đáp ứng với kích thích [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau ghép TBGM số lượng tế bào viêm giảm rõ rệt theo thời gian, từ 69,07 tế bào ở thời điểm T1 xuống 62,87 tế bào ở thời điểm T2. Ở thời điểm T3 và T4 còn 56,53 tế bào và 52,36 tế bào/vi trường. Thông thường, các tế bào viêm giảm xuống là do tình trạng nhiễm khuẩn tại chỗ vết thương được cải thiện, tình trạng tuần hoàn và mô tại chỗ vết thương tốt lên. Về khía cạnh ảnh hưởng của TBGM lên chức năng tế bào viêm, theo Cionne N Manning và CS (2015), TBGM có tác dụng làm đại thực bào chuyển từ kiểu hình M1 (kiểu hình tham gia kích thích phản ứng viêm) sang kiểu hình M2 (tham gia kháng viêm) [6]. Hay trong nghiên cứu của Gonzalez R.E về vai trò của TBGM

lên đáp ứng viêm và vai trò của tế bào lympho T trên thực nghiệm. Nhóm tác giả nhận thấy TBGM ức chế phản ứng kháng nguyên đặc hiệu của tế bào lympho T. Ngoài ra, TBGM còn có tác dụng tăng sản xuất IL-10, vai trò huy động bạch cầu đơn nhân tham gia vào phản ứng chống viêm của tế bào lympho T [7]. Tuy nhiên, việc xác định số lượng tế bào viêm trên một vi trường tuy đơn giản, dễ thực hiện nhưng còn có những sai số nhất định.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu biến đổi vi khuẩn bề mặt và tế bào viêm tại chỗ 38 VTMT trước và sau ghép TBGM tự thân của 30 BN vào điều trị nội trú tại Trung tâm Liền vết thương, Bệnh viện Bông Quốc gia từ tháng 10 - 2016 đến 6 - 2017, chúng tôi rút ra một số kết luận:

- Tỷ lệ vết thương cấy khuẩn dương tính với vi khuẩn giảm dần sau ghép TBGM (từ 70% giảm xuống 30% sau ghép 15 ngày và 28% sau ghép 20 ngày). Số lượng các vi khuẩn *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Ac. baumannii*, *K. pneumoniae* trên 1 cm² diện tích bề mặt vết thương giảm rõ rệt sau ghép TBGM tự thân.

- Số lượng tế bào viêm giảm dần có ý nghĩa thống kê sau ghép TBGM tự thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Robert G. Frykberg, Jaminelli Banks. Challenges in the treatment of chronic wounds. *Advances in Wound Care*. 2015, 4 (9), pp.560-582.
2. Strong A.L, Gimble J.M, Bunnell B.A. Analysis of the pro-and anti-Inflammatory cytokines secreted by adult stem cells during differentiation. *Stem Cells International*. Article ID 412467. 2015, p.12.

3. *Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X et al.* Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells*. 2010, 28 (12), pp.2229-2238.

4. *Grice E.A, Segre J.A.* Interaction of microbiome and the innate immune response in chronic wounds. *Adv Exp Med Biol*. 2012, 946, pp.55-68.

5. *Havran W.L, Jameson J.M.* Epidermal T cells and wound healing. *J Immunol*. 2010, 184 (10), pp.5423-5428.

6. *Cionne N Manning, Catherine M, Shelly E S-E et al.* Adipose-derived mesenchymal stromal cells modulate tendon fibroblast responses to macrophage-induced inflammation in vitro. *Stem Cell Research and Therapy*. 2015, 6 (1), pp.74-88.

7. *Gonzalez R.E, Gonzalez MA, Varala N et al.* Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010, 69 (1), pp.241-248.