

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ПРИЖИВАЕМОСТЬ ЖИРОВЫХ АУТОТРАНСПЛАНТАТОВ: АКТУАЛЬНОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ОНКОНАСТОРОЖЕННОСТЬ

STUDY OF FAT AUTOGRAFTS SURVIVAL AFFECTED BY MESENCHYMAL STEM CELLS: RELEVANCE, EFFICIENCY, ONCOLOGICAL ALERTNESS

G. Dashtoyan
O. Startseva

Summary. The article presents a literature review on experimental studies of the angiogenic properties of adipose tissue-derived stem cells and stromal vascular fraction. This study specifically addresses the issue of oncological alertness while using mesenchymal stem cells for the enrichment of adipose tissue. The authors of this study researched the survival rate of fat autografts in animals. The results of an experimental study are presented, according to which the enrichment of transplanted adipose tissue with mesenchymal stem cells improves the lipofilling procedure, stipulates the survival of fat grafts by means of increasing neovascularization as well as reduces the phenomena of fat grafts resorption and fibrosis.

Keywords: adipose tissue stem cells, cancer alertness, cellular stimulation, mesenchymal stem cells, fat grafts, lipofilling, plastic surgery.

Даштоян Георгий Эдуардович

Пластический хирург, клиника К+31 Петровские
ворота, г. Москва

George_dash@hotmail.com

Старцева Олеся Игоревна

Д.м.н., профессор, Первый Московский
государственный медицинский университет им.

И.М. Сеченова, г. Москва

ostarceva@mail.ru

Аннотация. В статье представлен обзор литературы, посвященной экспериментальным исследованиям изучения ангиогенных свойств стволовых клеток жировой ткани и стромально-васкулярной клеточной фракции. В центре исследования авторов вопрос об онкологической настороженности использования мезенхимальных стволовых клеток для обогащения жировой ткани. Авторами проведено исследование по приживаемости жировых аутографтов на животных. Представлены результаты экспериментального исследования, согласно которым обогащение пересаженной жировой ткани мезенхимальными стволовыми клетками позволяет улучшить процедуру липофилинга, обуславливает выживаемость жировых трансплантатов за счет усиления неоваскуляризации, снижения явлений резорбции и фиброза последних.

Ключевые слова: стволовые клетки жировой ткани, онконастороженность, клеточная стимуляция, мезенхимальные стволовые клетки, жировые трансплантаты, липофилинг, пластическая хирургия.

Введение

Пересадка собственной жировой ткани крайне популярное оперативное вмешательство в современной пластической хирургии, особенно в аспектах коррекции различных контурных деформаций мягких тканей [1, 2]. Однако широкое применение данной методики и её активное изучение до сих пор не решили её основную проблему — непредсказуемая резорбция аутографта, происходящая в результате клеточного апоптоза и некроза. Причины данного явления разнятся и встречаются на каждом отдельном этапе проведения операции, но основными из них считается механическое повреждение липоаспирата во время вакуумной аспирации, а также проблемы ишемии и реперфузии пересаженного материала [3, 4, 5].

Непредсказуемость получаемого результата и низкий процент выживаемости пересаженного аутографта приводит к необходимости более детального изучения механизмов приживаемости и процессов резорбции. Так, исследователи стремились улучшить получаемые результаты путем клеточной стимуляции факторами роста — эритропоэтином [6], инсулином [7], макрофагами [8]. Большое количество исследований показывают, что препараты аутоплазмы также в значительной степени положительно влияют на приживление жировых аутографтов [9, 14, 15].

Использование клеточной стимуляции, основанной на свойствах стволовых клеток нам, представляется наиболее актуальным и перспективным в разрезе современных возможностей. Мезенхимальные стволо-

вые клетки представляют с собой небольшую долю липоаспирата, которые входят в состав стромально-ва-скулярной клеточной фракции [16].

Их способность к пролиферации и дифференциации является причиной многих исследований как в пластической хирургии, так и смежных специальностях, цель которых — повлиять на потерю объема пересаженного аутотрансплантата [17].

Основные исследования в данной области нацелены на выделение стромально-ва-скулярной клеточной фракции (СВФ), включающей в себя эндотелиальные клетки, фибробласты, перициты, макрофаги и различные фенотипы мезенхимальных стволовых клеток [8]. И есть убедительные факты о положительном влиянии СВФ на приживаемость жировых аутотрансплантатов [10,18]. Вместе с тем стволовые клетки жировой ткани (СКЖТ), могут быть выделены из СВФ путем культивирования, так как в отличие от остальных являются адгезивными [11].

Однако, несмотря на большое количество публикаций о важнейших пролиферативных качествах стромально-ва-скулярной фракции и стволовых клеток, в частности, некоторые авторы отметили в своих исследованиях отсутствие какого-либо положительного эффекта клеточной стимуляции при пересадке собственного жира. Более того, в некоторых случаях использование чистой взвеси стволовых клеток негативно сказывалось на полученных результатах. Так, Хилка Х Пелтониemi с соавторами провели исследование, в котором 18 пациенток перенесли операции по увеличению груди при помощи аутологичной пересадки собственного жира, где использовался аппарат для водоструйной липосакции (WAL). У десяти из них, в процессе операции, пересаженные графты были смешаны со стволовыми клетками, полученными при помощи аппарата Celution (Cytori Therapeutics). Через 6 месяцев авторы оценивали результаты при помощи МРТ-исследования молочных желез и пришли к выводу, что использование клеточных технологий не даёт никаких преимуществ в процессе приживания и ва-скуляризации графтов, лишь удлинняя и усложняя сам процесс операции [12].

Ван Лю с соавторами также не отметили стимулирующих свойств клеточной стимуляции при пересадке жировой ткани. В своей работе они исследовали анатомические особенности области молочных желез при помощи МРТ-исследования — оценивали объем больших грудных мышц и самих молочных желез, и далее проводили аутотрансплантацию жировой ткани с целью увеличения объема мягких тканей. Во всех случаях хирурги во время операции выделяли стромально-ва-

скулярную клеточную фракцию с мезенхимальными стволовыми, которую в дальнейшем смешивали с пересаживаемыми жировыми графтами. Оценивая результаты спустя шесть месяцев, авторы пришли к выводу, что величина резорбции во всех случаях достигала 40–60% и не показала разительных отличий от рутинных методов пересадки жировой ткани, описанных в мировой литературе [13].

Тем не менее, исследования влияния стволовых клеток взрослого организма и факторов роста находятся еще на начальном этапе, поэтому должны быть проведены обширные доклинические и клинические исследования эффективности и безопасности данных методов в пластической хирургии и регенеративной медицине. Созданы и продолжают разрабатываться методы обогащения жировой ткани факторами роста, усиливающими неоваскуляризацию и выживаемость жировых трансплантатов.

Возможность культивирования чистой взвеси СКЖТ и отсутствие значительных данных об их влиянии на приживаемость жировых аутотрансплантатов явилось значительным основанием для проведения данной экспериментальной работы.

Методы и этапы исследования

Лабораторные животные представлены 30 кроликами породы «Шиншилла», в возрасте от 1 до 2 лет (в среднем 1,4 года), весом от 2 до 2,5 кг, без признаков известных инфекционных и вирусных заболеваний.

Исследование проводили в 3 этапа:

1-й этап:

- ◆ забор жировой ткани из донорской области (задняя поверхность шейного отдела — правая сторона R) для выделения СКЖТ;
- ◆ культивирование СКЖТ в течение 30 дней.

2-й этап:

- ◆ забор жировой ткани из контрлатеральной донорской области (задняя поверхность шейного отдела — левая сторона L) и обработка липоаспирата;
- ◆ пересадка обработанной жировой ткани БЕЗ СКЖТ в реципиентную область подкожно (ушная область — левая сторона L);
- ◆ пересадка обработанной жировой ткани + СКЖТ в реципиентную область подкожно (ушная область — правая сторона R).

3-й этап:

Таблица 1. Распределение лабораторных животных в эксперименте на группах:

Группа	I		II		III		ВСЕГО
	А	Б	А	Б	А	Б	
Состав трансплантата	СКЖТ	ЖТ	СКЖТ	ЖТ	СКЖТ	ЖТ	
Сроки наблюдения	1 мес	1 мес	3 мес	3 мес	6 мес	6 мес	
Количество наблюдений	5	5	5	5	5	5	30

- ◆ гистологическая и статистическая оценка ауто-трансплантата после операции в сроки: 1, 3, 6 месяцев.

Для сравнительной качественной оценки пересаженного материала было выделено три группы лабораторных животных:

- ◆ в 1 группу включены 10 кроликов со сроками наблюдения 1 месяц после операции: 5 кроликов, перенесших ауто-трансплантацию жировой ткани с СКЖТ и 5 кроликов, перенесших ауто-трансплантацию жировой ткани без добавления СКЖТ;
- ◆ во 2 группу включены 10 кроликов со сроками наблюдения 3 месяца после операции: 5 кроликов, перенесших ауто-трансплантацию жировой ткани с СКЖТ и 5 кроликов, перенесших ауто-трансплантацию жировой ткани без добавления СКЖТ;
- ◆ в 3 группу включены 10 кроликов со сроками наблюдения 6 месяцев после операции: 5 кроликов, перенесших ауто-трансплантацию жировой ткани с СКЖТ и 5 кроликов, перенесших ауто-трансплантацию жировой ткани без добавления СКЖТ (Таблица 1).

Результаты гистологического исследования жировых ауто-трансплантатов

В контрольной группе животных, где трансплантировалась суспензия ткани из холки кроликов без добавления МСК, к 1 месяцу после операции в тканях раковины обнаруживали жировую ткань без четких границ, без признаков тканевого отторжения и без некроза, что свидетельствовало о полном приживлении трансплантата. Однако уже на этот срок у 3х из 5-ти животных отмечались признаки разной степени резорбции жировой ткани макрофагами и гигантскими многоядерными клетками, а также прорастание трансплантата соединительной тканью (рис. 1). При фазово-контрастной микроскопии выявляются коллагеновые волокна растущей соединительной ткани и многочисленные крупные и мелкие жировые капли, оставшиеся после резорбции жировой ткани (рис. 2).

К 3-м месяцам после операции значительно усилилась как резорбция жира, так и замещение его фиброз-

ной соединительной тканью. Объем жировой ткани резко сокращался, а у части животных она практически полностью исчезла (рис. 3). Через 6 месяцев в 4-х из 5-ти случаев жир в ушной раковине уже не обнаруживался. В заместившей его фиброзной соединительной ткани выявлялись признаки обратного развития фиброза (инволюции), у части животных оставались олеогранулемы — гранулемы из фагоцитирующих жир клеток (рис. 4).

В опытной группе животных, в которой в жировой ткани ауто-трансплантата добавлялись МСК, уже к 1 месяцу только у двух из пяти животных отмечались незначительные признаки резорбции жира, прорастания соединительной ткани и уменьшение объема трансплантата (рис. 5). В 3 случаях объем жировой ткани почти не уменьшался, резорбция и прорастание соединительной ткани было минимальным. Отмечалась неоваскуляризация области трансплантата, что, возможно, связано с действием сосудистых факторов МСК. В частности, образование новых сосудов происходило в соединительно-тканых септ, разделяющих участки жировой ткани (рис. 6). Улучшенное кровоснабжение и питание жировой ткани, по-видимому, явилось причиной её замедленной инволюции.

Через 3 месяца продолжалась васкуляризация области трансплантации (рис. 7). Объем жировой ткани у 3-х из 5-ти животных почти не менялся, резорбция жира и замещение его соединительной тканью были слабо выражены (рис. 8). Только у 2-х кроликов отмечалось уменьшение объема, резорбция и фиброз жирового ауто-трансплантата.

Через 6 месяцев содержание жировой ткани в ушной раковине уменьшается, но остается значительно больший её объем, чем в контрольной группе на этот срок (рис. 9). Отмечается еще большее новообразование сосудов как в соединительно-тканых перегородках, так и в самой жировой ткани (рис. 10). Только у одного животного жировая ткань почти исчезает.

Прорастание жировой ткани имплантата соединительной тканью. В центре — многоядерная гигантская клетка, отмечается так же лимфо-макрофагальная ин-

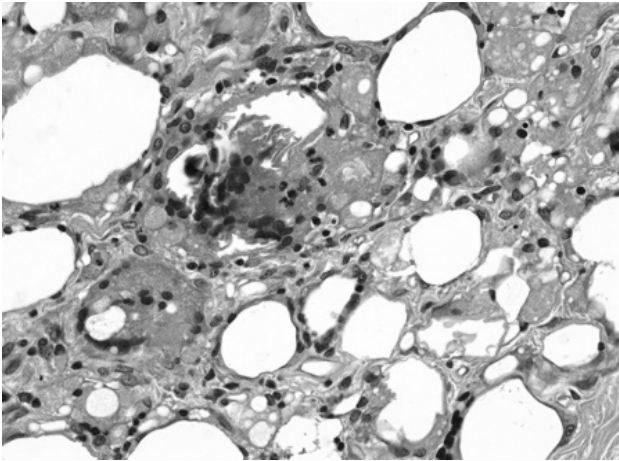


Рис. 1. Контрольная группа, 1 месяц.

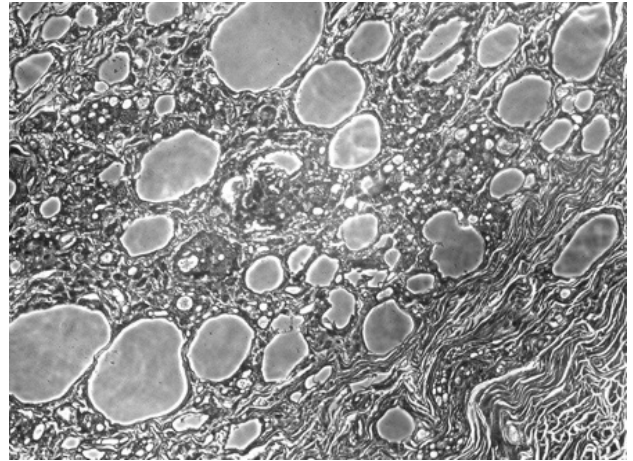


Рис. 2. Контрольная группа, 1 месяц.

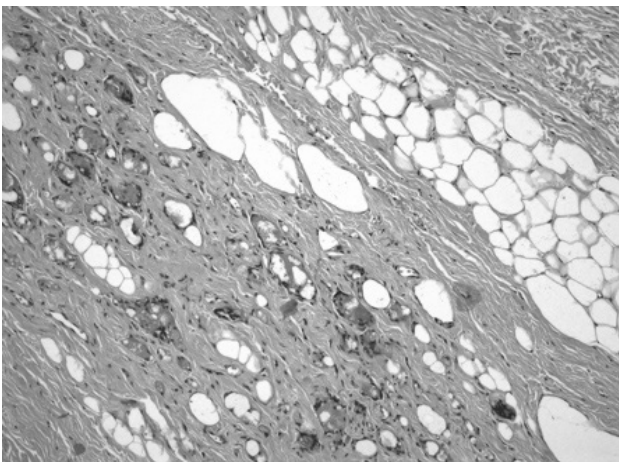


Рис. 3. Контрольная группа, 1 месяц.

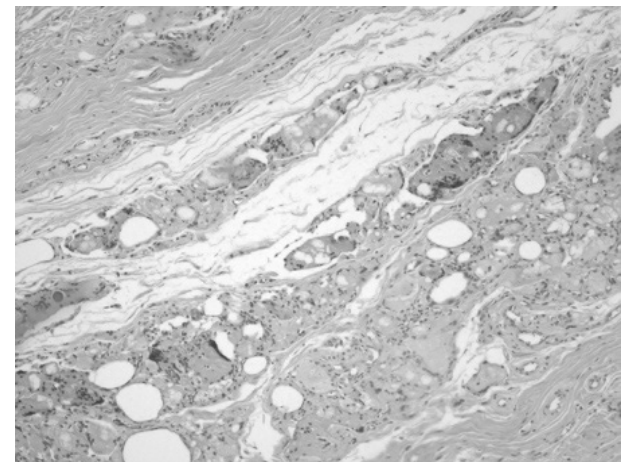


Рис. 4. Контрольная группа, 6 месяцев.

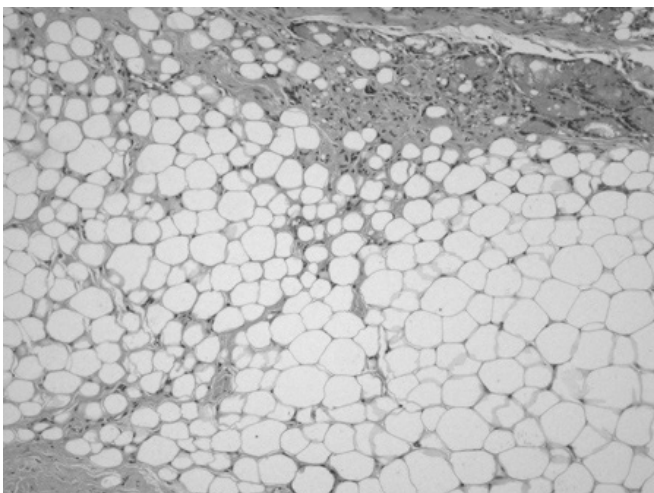


Рис. 5. Экспериментальная группа»,
1 месяц.

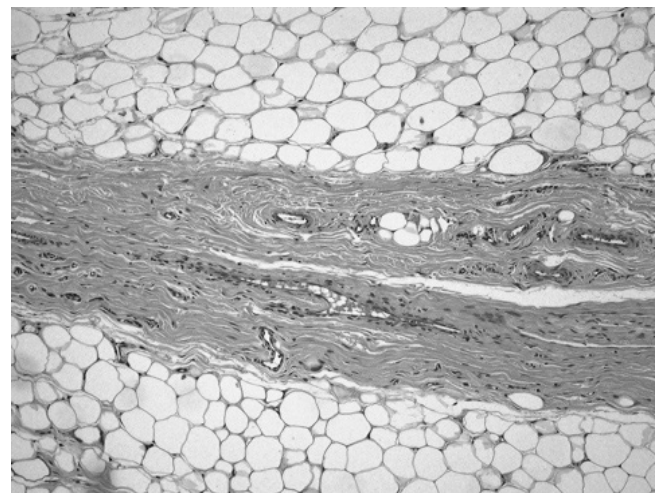


Рис. 6. Экспериментальная группа,
1 месяц.

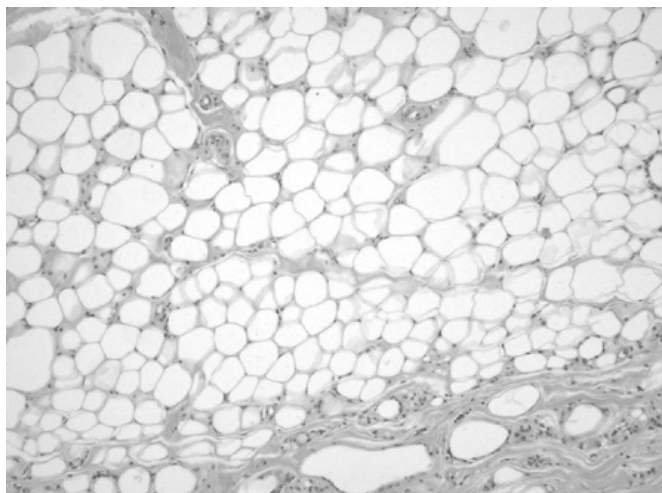


Рис. 7. Экспериментальная группа, 3 месяца.

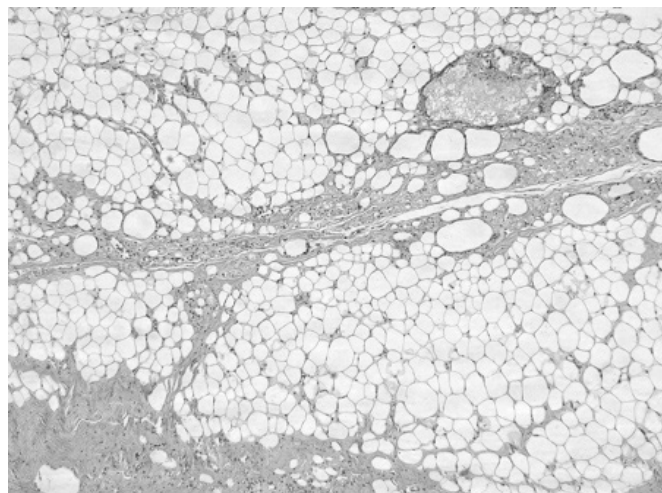


Рис. 8. Экспериментальная группа, 3 месяца.

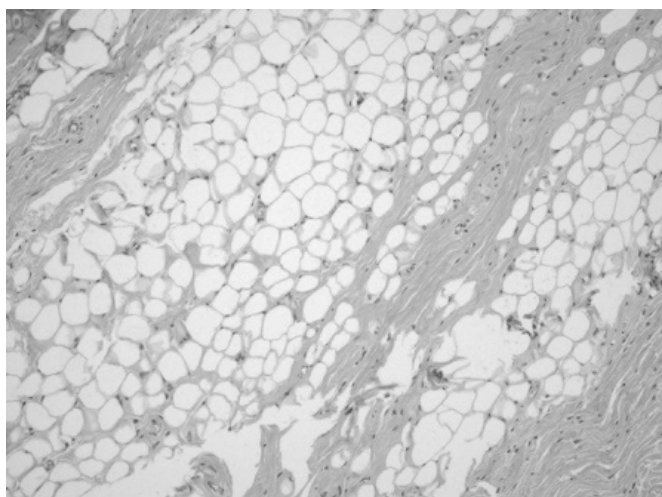


Рис. 9. Экспериментальная группа, 6 месяцев.

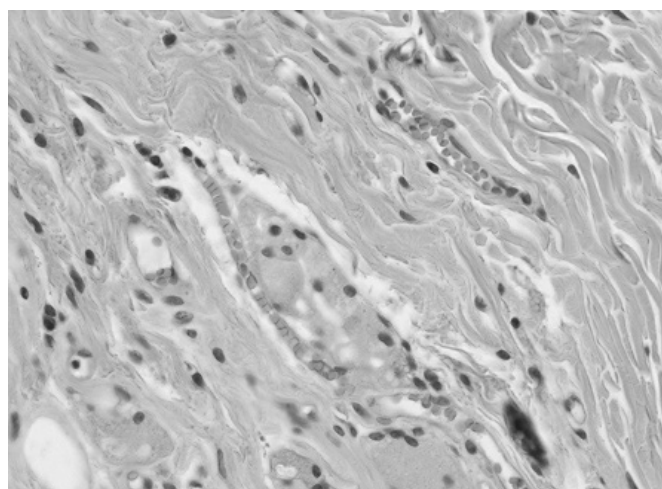


Рис. 10. Экспериментальная группа, 6 месяцев.

фильтрация и скопление бесструктурного жира. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 400.

Крупная олеогранулема в фиброзной ткани, замесившей жир. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 200.

При фазово-контрастной микроскопии отчетливо видны мелкие жировые капли в жировой ткани, пророщенной соединительной тканью. Увеличение x 200.

Большой участок жировой ткани, внизу — очаг резорбции жира. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 100.

Проращение тканей жирового имплантата фиброзной соединительной тканью с отдельными гигантскими клетками. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 100.

Неоваскуляризация в соединительнотканых тяжах. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 100.

Усиленная васкуляризация жировой ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 200.

Относительно крупные конгломераты жировой ткани. Гем. и эоз. Ув. x 100.

Таблица 2. Уменьшение объема жировых аутотрансплантатов

Срок после операции	Контроль		Опыт		Значимость различий
	n	Me (Q ₁ ; Q ₃)	n	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
1 месяц	5	2,0 (1,0; 2,25)	5	1,0 (1,0; 2,0)	$p_{ок} = 0,397$ $p_{к1-6} < 0,05$
3 месяца	5	4,0 (3,0; 4,0)	5	2,0 (1,0; 2,0)	$p_{ок} = 0,008$
6 месяцев	5	4,0 (3,75; 4,0)	5	2,0 (2,0; 2,25)	$p_{ок} < 0,001$

Примечание: $p_{ок}$ — достигнутая значимость различий между контрольной и опытной группой; $p_{к1-6}$ — достигнутая значимость различий между контрольными группами через 1 и 6 месяцев после операции.

Таблица 3. Балльная оценка резорбции жировых аутотрансплантатов

Срок после операции	Контроль		Опыт		Значимость различий
	n	Me (Q ₁ ; Q ₃)	n	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
1 месяц	5	2,0 (0,75; 2,25)	5	2,0 (1,0; 2,0)	$p_{ок} = 1,000$
3 месяца	5	2,0 (1,75; 2,25)	5	2,0 (2,0; 2,25)	$p_{ок} = 0,690$
6 месяцев	5	1,0 (1,0; 3,0)	5	2,0 (1,75; 2,25)	$p_{ок} = 0,690$

Примечание: $p_{ок}$ — достигнутая значимость различий между контрольной и опытной группой.

Таблица 4. Балльная оценка фиброзирования жировых аутотрансплантатов

Срок после операции	Контроль		Опыт		Значимость различий
	n	Me (Q ₁ ; Q ₃)	n	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
1 месяц	5	1,0 (1,0; 2,25)	5	1,0 (0,75; 2,0)	$p_{ок} = 0,486$ $p_{к1-3} < 0,05$ $p_{о1-6} < 0,05$
3 месяца	5	4,0 (3,0; 4,0)	5	2,0 (1,0; 2,0)	$p_{ок} = 0,008$
6 месяцев	5	1,0 (2,0; 3,25)	5	3,0 (2,0; 3,0)	$p_{ок} = 0,841$

Примечание: $p_{ок}$ — достигнутая значимость различий между контрольной и опытной группой; $p_{к1-3}$ — достигнутая значимость различий между контрольными группами через 1 и 3 месяца после операции; $p_{о1-6}$ — достигнутая значимость различий между опытными группами через 1 и 6 месяцев после операции.

Большое количество жировой ткани и очаг резорбции жира. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 50$.

Большое количество микрососудов с эритроцитами в просвете. Гем. и эоз. Увеличение $\times 400$.

Статистический анализ полученных результатов. Нормальность распределения значений параметров в исследуемых группах оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Так как распределение отличалось от нормального, данные представлены в виде медиан Me, верхних и нижних квартилей Q₁ и Q₂ вариационного ряда. Для выявления меж- и внутригрупповых различий использовали двусторонние непараметрические тесты: тест Манна-Уитни для сравнения двух

групп, ранговый дисперсионный анализ Краскала-Уоллеса и тест Тьюки для сравнения трех и более групп. Различия считали достоверными при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

В контрольных группах уменьшение объема через 6 месяцев после операции было статистически значимо по сравнению с 1 месяцем ($p < 0,05$). В опытных группах объем значимо не уменьшался ($p = 0,09$) и достоверно отличался от контрольных значений через 3 месяца ($p = 0,008$) и 6 месяцев после операции ($p < 0,001$) (Таблица 2).

Степень резорбции в опытных и контрольных группах статистически значимо не различалась на всех сроках исследования (Таблица 3).

Выраженность фиброза в контрольных группах через 3 месяца после операции была значимо больше, чем через 1 месяц ($p < 0,05$). В экспериментальной группе степень фиброза достоверно возростала только через 6 месяцев после операции ($p < 0,05$). Через 3 месяца после операции выраженность фиброза в опытной группе была значимо меньше, чем в контрольной ($p = 0,008$), через 6 месяцев различия в степени фиброзирования в опытной и контрольной группе были недостоверными ($p = 0,690$) (Таблица 4).

Таким образом, в результате проведенных исследований достоверно доказано положительное влияние стволовых клеток на приживление жировых аутоотрансплантатов.

Обсуждение

Проведенное нами исследование представляет широкую картину патоанатомических механизмов, происходящих на разных сроках — это позволяет сделать многочисленные выводы и предположения, подтвержденные которым мы нашли в различных современных международных исследованиях.

На сроках 30 дней после пересадки в обеих ушных раковинах сохранялось значительное количество пересаженного материала, однако уже имелись признаки механизмов резорбции — мы отмечали признаки инфильтрации области макрофагами и гигантскими клетками, а также прорастанием трансплантата соединительной тканью. Исходя из гистологической картины, можно сделать косвенные выводы о том, что основные механизмы ревазуляризации происходят раннее. Это подтверждается исследованием команды специалистов во главе с Таканори Нисимура [19].

В контрольной группе на сроках 30 дней отмечается значительное улучшение выживаемости графтов, а также снижением воспалительных и резорбционных механизмов. Снижение воспалительной реакции связано с паракринными свойствами МСК, которые синтезируют медиаторы, уменьшающие признаки воспаления. Что же касается снижения резорбции пересаженного материала, то здесь стоит отметить наличие двух основных теорий позитивного воздействия МСК. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что в условиях апоптоза и ишемии МСК делятся, мигрируют и дифференцируются в адипоциты и сосудистые клетки в качестве компенсации изменений, происходящих в процессе ремоделирования реципиентной области [20, 21, 22, 23, 24].

Однако, представление о том, что пересаженные стволовые клетки обладают способностью самостоятельно дифференцироваться для замены поврежден-

ных адипоцитов, эндотелиальных клеток и остеобластов постепенно оспаривается. Более поздние исследования утверждают, что для восстановления перфузии в ишемизированных тканях МСК высвобождают растворимые медиаторы паракринным способом [25, 26]. Хотя оба механизма подтверждены рядом исследований *in vitro* и в клинических исследованиях, наука все еще находится в стадии изучения и остается противоречивой, поскольку до сих пор неясно, является ли этот ангиогенетический эффект результатом собственной дифференцировки МСК или изменением микросреды тканей.

В контрольной группе на 3х месяцах после пересадки жировой ткани отмечалось резкое уменьшение объема пересаженного материала, а уже на 6 месяцах жировой ткани практически не определялось в 4х из 5ти случаев. Мы связываем это с продолжающимся апоптозом — запрограммированной гибелью клеток, вызванной генетически преобразованными сигналами. Хотя ранняя потеря объема может объясняться явлениями острого некроза, апоптоз должен быть причиной потери объема в более поздний период. Апоптотические клетки наблюдались с 30го дня, что может объяснить длительное снижение количества адипоцитов. Далее мертвые клетки и липидные капли были удалены макрофагами, что объясняет продолжающуюся потерю пересаженного материала. В условиях стабильной ишемии тканей апоптоз индуцируется цитокинами, инсулином, кортикостероидами и повышением температуры [27]. Клинические исследования потери веса среди онкологических больных на поздних стадиях показали, что оно вызвано фактором некроза опухоли- α , выделяемым опухолевыми клетками, которые запускают механизмы апоптоза адипоцитов [27].

На отдаленных сроках в контрольной группе остается более значимое количество пересаженных графтов с более выраженной капиллярной плотностью. Это подтверждает клиническую эффективность применения СКЖТ с целью позитивного влияния на механизмы ревазуляризации и снижения резорбции.

Онкологическая осторожность использования мезенхимальных стволовых клеток для обогащения жировой ткани.

Учитывая современные тенденции возросшего внимания исследователей к клеточному потенцированию, вероятно, количество подобных операций будет увеличиваться, а вместе с тем все более остро будет возникать вопрос онкологической безопасности. Основные исследования данного аспекта в мировой научной литературе связаны с реконструктивно-пластическими операциями среди пациенток, перенесших онкологию молочной железы.

Ранние серии исследований, в которых рассматривались и эстетические, и реконструктивные случаи пересадки жировой ткани показали, что заболеваемость раком груди не увеличилась [28]. Однако в них рассматривались различные подгруппы, включая пациентов с органосохраняющими операциями и повышенными рисками рецидивов, с недостаточным количеством онкологических данных, что затрудняет объективную оценку. Однако в более поздних исследованиях онкологическая безопасность траансплантации жировой ткани подтвердилась в сериях работ среди пациентов с перенесенным раком молочной железы и прошедших реконструкцию молочной железы. Кроновиц С. Дж. с соавторами сообщили о сравнительном исследовании большой группы пациентов — 719 наблюдений реконструкции с использованием пересадки жировой ткани и контрольной группы из 670 наблюдений без использования трансплантации жира. Авторы не обнаружили значительных различий в частоте локорегиональных рецидивов или системных заболеваний. В группе липотрансфера было проведено 305 профилактических мастэктомий, в том числе у пациентов с известными мутациями BRCA, и не было выявлено первичного рака груди после отсроченной трансплантации жира [29]. Ученые из Европейского института онкологии сообщили о полученных результатах трансплантации жира в область груди, где во всех исследованиях, за исключением одной работы, не выявлено связи между повышенными рисками рецидива или развитием метастатических процессов и ауто-трансплантацией жировой ткани [30, 31, 32]. В наиболее поздней публикации Пети Дж. Й. и другие исследовали 322 случая лечения интраэпителиальных неоплазий в течение 7 лет, и сообщили об отсутствии статических различий в локорегиональном рецидиве.

В отличие от случаев радикального иссечения, органосохраняющие операции подвержены повышенному риску рецидива под воздействием клеток-предшественников из жировой ткани или цитокинов в трансплантате обработанной ткани. Бренелли Ф. с коллегами представили результаты исследования 59 случаев среди пациентов, перенесших резекцию молочной железы с дальнейшим отсроченным липофиллингом с сроками наблюдения до шести месяцев, и пришли к заключению, что частота региональных рецидивов составила не более 4 процентов. При этом

стоит отметить, что резко возросла частота погрешностей при проведении контрольных инструментальных исследований. Юл А.А. с соавторами, напротив, сообщили о позитивных изменениях при оценке лабораторных изображений среди 42 пациентов, перенесших отсроченную трансплантацию аутологичного жира после органосохраняющих операций на молочной железе. Среди клинически важных наблюдений они отметили высокий уровень кист (85 процентов) и кальцификатов (21 процент) при последующих исследованиях [33].

Таким образом, несмотря на значительное количество публикаций, в настоящее время в научной литературе нет завершенных рандомизированных проспективных исследований, касающихся использования мезенхимальных стволовых клеток с целью обогащенной пересаживаемой жировой ткани, что оставляет вопрос открытым и крайне актуальным. Но уже сейчас можно сделать весомые выводы о безопасности и крайней необходимости ауто-трансплантации жировой ткани.

Заключение

Результаты проведенного экспериментального исследования показали, что обогащение пересаженной жировой ткани мезенхимальными стволовыми клетками позволяет не только усовершенствовать стандартную процедуру липофилинга, но и значительно повлиять на выживаемость жировых трансплантатов за счет усиления неоваскуляризации, снижения явлений резорбции и фиброза последних. Применение в пластической хирургии и регенеративной медицине инновационных клеточных технологий может позволить достичь стабильных результатов в коррекции дефектов мягких тканей лица и тела в результате однократного проведения пересадки жировой ткани.

Тем не менее, необходимо дальнейшее изучение и проведение обширных доклинических и клинических исследований с целью увеличения эффективности исследуемого метода и расширение знаний в технических аспектах, таких как симультанное использование различных стимулирующих факторов роста, исследование их оптимальных концентраций, а также более точное понимание реципиентной емкости и плотности пересаживаемого материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. ISAPS international survey on aesthetic/cosmetic procedures performed in 2020. URL: https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2022/01/ISAPS-Global-Survey_2020.pdf (дата обращения 22.07.2022).
2. Negenborn V.L., Groen J.W., Smit J.M., Niessen F.B., Mullender M.G. The use of autologous fat grafting for treatment of scar tissue and scar-related conditions: A systematic review. URL: https://www.researchgate.net/publication/288663630_The_Use_of_Autologous_Fat_Grafting_for_Treatment_of_Scar_Tissue_and_Scar-Related_Conditions_A_Systematic_Review (дата обращения 22.07.2022).

3. Chajchir A. Fat injection: Long-term follow-up. *Aesthetic Plast Surg.* 1996. 20. PP. 291–296.
4. Bucky L.P., Percec I. The science of autologous fat grafting: Views on current and future approaches to neoadipogenesis. *Aesthet Surg J.* 2008. 28. PP. 313–321.
5. Niechajev I, Sevcuk O. Long-term results of fat transplantation: Clinical and histologic studies. *Plast Reconstr Surg.* 1994. 94. PP. 496–506
6. Hamed S., Egozi D., Kruchevsky D., Teot L., Gilhar A., Ullmann Y. Erythropoietin improves the survival of fat tissue after its transplantation in nude mice. *PLoS One.* 2010. Nov 15. 5(11): e13986. doi: 10.1371/journal.pone.0013986. PMID: 21085572; PMCID: PMC2981551.
7. Yuksel E., Weinfeld A.B., Cleek R., Wamsley S., Jensen J., Boutros S., Waugh J.M., Shenaq S.M., Spira M. Increased free fat-graft survival with the long-term, local delivery of insulin, insulin-like growth factor-I, and basic fibroblast growth factor by PLGA/PEG microspheres. *Plast Reconstr Surg.* 2000. Apr. 105(5). PP. 1712–20. doi: 10.1097/00006534-200004050-00017. PMID: 10809102.
8. Phipps K.D., Gebremeskel S., Gillis J., Hong P., Johnston B., Bezuhly M. Alternatively activated M2 macrophages improve autologous Fat Graft survival in a mouse model through induction of angiogenesis. *Plast Reconstr Surg.* 2015. Jan. 135(1). PP. 140–149. doi: 10.1097/PRS.0000000000000793. PMID: 25539302.
9. Salgarello M., Visconti G., Rusconi A. Breast fat grafting with platelet-rich plasma: a comparative clinical study and current state of the art. *Plast Reconstr Surg.* 2011. Jun;127(6). PP. 2176–2185. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182139fe7. PMID: 21617451.
10. Miranville A., Heeschen C., Sengenès C., Curat C.A., Busse R., Bouloumié A. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation.* 2004 Jul 20. 110(3). PP. 349–55. doi: 10.1161/01.CIR.0000135466.16823.D0. Epub 2004 Jul 6. PMID: 15238461.
11. McIntosh K., Zvonic S., Garrett S., Mitchell J.B., Floyd Z.E., Hammill L., Kloster A., Di Halvorsen Y., Ting J.P., Storms R.W., Goh B., Kilroy G., Wu X., Gimble J.M. The immunogenicity of human adipose-derived cells: temporal changes in vitro. *Stem Cells.* 2006. May 24(5). PP. 1246–53. doi: 10.1634/stemcells.2005-0235. Epub 2006 Jan 12. PMID: 16410391.
12. Peltoniemi H.H., Salmi A., Miettinen S., Mannerström B., Saariemi K., Mikkonen R., Kuokkanen H., Herold C. Stem cell enrichment does not warrant a higher graft survival in lipofilling of the breast: a prospective comparative study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Nov. 66(11). PP. 1494–503. doi: 10.1016/j.bjps.2013.06.002. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23845909.
13. Wang L., Luo X., Lu Y., Fan Z.H., Hu X. Is the Resorption of Grafted Fat Reduced in Cell-Assisted Lipotransfer for Breast Augmentation? *Ann Plast Surg.* 2015 Aug;75(2). PP. 128–34. doi: 10.1097/SAP.0000000000000068. PMID: 24691331.
14. Gentile P., Di Pasquali C., Bocchini I. et al. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma. *Surg. Innov.* 2012. 20 (4). PP. 370–376.
15. Fiaschetti V, Pistolesi CA, Fornari M et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation after breast autologous fat grafting combined with platelet-rich plasma. *Plast Reconstr Surg* 2013. № 132. PP. 498–509.
16. Hamed S., Egozi D., Kruchevsky D., Teot L., Gilhar A., Ullmann Y. Erythropoietin improves the survival of fat tissue after its transplantation in nude mice. *PLoS One.* 2010 Nov 15. 5(11). e13986. doi: 10.1371/journal.pone.0013986. PMID: 21085572; PMCID: PMC2981551.
17. Yuksel E., Weinfeld A.B., Cleek R., Wamsley S., Jensen J., Boutros S., Waugh J.M., Shenaq S.M., Spira M. Increased free fat-graft survival with the long-term, local delivery of insulin, insulin-like growth factor-I, and basic fibroblast growth factor by PLGA/PEG microspheres. *Plast Reconstr Surg.* 2000 Apr. 105(5). PP. 1712–1720. doi: 10.1097/00006534-200004050-00017. PMID: 10809102.
18. Zuk P.A., Zhu M., Ashjian P. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. // *Molecular Biology of the Cell.* 2002. Vol. 13. P. 4279–4295.
19. Nishimura T., Hashimoto H., Nakanishi I., Furukawa M. Microvascular angiogenesis and apoptosis in the survival of free fat grafts. *Laryngoscope.* 2000 Aug;110(8). PP. 1333–1338. doi: 10.1097/00005537-200008000-00021. PMID: 10942136.
20. Brzoska M., Geiger H., Gauer S., Baer P. Epithelial differentiation of human adipose tissue-derived adult stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005. Apr 29;330(1). PP.142–150. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.02.141. PMID: 15781243.
21. Altman A.M., Yan Y., Matthias N., Bai X., Rios C., Mathur A.B., Song Y.H., Alt E.U. IFATS collection: Human adipose-derived stem cells seeded on a silk fibroin-chitosan scaffold enhance wound repair in a murine soft tissue injury model. *Stem Cells.* 2009. Jan. 27(1). PP. 250–258. doi: 10.1634/stemcells.2008-0178. PMID:
22. Sasaki M., Abe R., Fujita Y., Ando S., Inokuma D., Shimizu H. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol.* 2008 Feb 15. 180(4). PP. 2581–2587. doi: 10.4049/jimmunol.180.4.2581. PMID: 18250469.
23. Cao Y., Sun Z., Liao L., Meng Y., Han Q., Zhao R.C. Human adipose tissue-derived stem cells differentiate into endothelial cells in vitro and improve postnatal neovascularization in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Jul 1. 332(2). PP. 370–379. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.04.135. PMID: 15896706.
24. Uysal A.C., Mizuno H., Tobita M., Ogawa R., Hyakusoku H. The effect of adipose-derived stem cells on ischemia-reperfusion injury: immunohistochemical and ultrastructural evaluation. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Sep. 124(3). PP. 804–815. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b17bb4. PMID: 19730299.
25. Prockop D.J., Kota D.J., Bazhanov N., Reger R.L. Evolving paradigms for repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs). *J Cell Mol Med.* 2010. Sep. 14(9). PP. 2190–9. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01151.x. PMID: 20716123; PMCID: PMC3489272.
26. Rubina K., Kalinina N., Efimenko A., Lopatina T., Melikhova V., Sysoeva V., Tkachuk V., Parfyonova Y. Adipose stromal cells stimulate angiogenesis via promoting progenitor cell differentiation, secretion of angiogenic factors, and enhancing vessel maturation. *Tissue Eng Part A.* 2009 Aug. 15(8). PP. 2039–2050. doi: 10.1089/ten.tea.2008.0359. PMID: 19368510.
27. Prins J.B., Walker N.I., Winterford C.M., Cameron D.P. Human adipocyte apoptosis occurs in malignancy. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994. Nov 30. 205(1). PP. 625–30. doi: 10.1006/bbrc.1994.2711. PMID: 7999091.
28. Delay E., Garson S., Tousson G., Sinna R. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J.* 2009. Sep-Oct. 29(5). PP. 360–76. doi: 10.1016/j.asj.2009.08.010. PMID: 19825464.

29. Kronowitz S.J., Mandujano C.C., Liu J., Kuerer H.M., Smith B., Garvey P., Jaggi R., Hsu L., Hanson S., Valero V. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Feb. 137(2). PP. 385–393. doi: 10.1097/01.prs.0000475741.32563.50. PMID: 26818270.
30. Petit J.Y., Botteri E., Lohsiriwat V., Rietjens M., De Lorenzi F., Garusi C., Rossetto F., Martella S., Manconi A., Bertolini F., Curigliano G., Veronesi P., Santillo B., Rotmensz N. Locoregional recurrence risk after lipofilling in breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2012 Mar. 23(3). PP. 582–588. doi: 10.1093/annonc/mdr158. Epub 2011 May 24. PMID: 21610155.
31. Petit J.Y., Maisonneuve P., Rotmensz N., Bertolini F., Rietjens M. Fat Grafting after Invasive Breast Cancer: A Matched Case-Control Study. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Jun. 139(6). PP. 1292–1296. doi: 10.1097/PRS.0000000000003339. PMID: 28538546.
32. Petit J.Y., Rietjens M., Botteri E., Rotmensz N., Bertolini F., Curigliano G., Rey P., Garusi C., De Lorenzi F., Martella S., Manconi A., Barbieri B., Veronesi P., Intra M., Brambullo T., Gottardi A., Sommario M., Lomeo G., Iera M., Giovinazzo V., Lohsiriwat V. Evaluation of fat grafting safety in patients with intraepithelial neoplasia: a matched-cohort study. *Ann Oncol*. 2013. Jun. 24(6). PP.1479–1484. doi: 10.1093/annonc/mds660. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23393126.
33. Juhl A.A., Redsted S., Engberg Damsgaard T. Autologous fat grafting after breast conserving surgery: Breast imaging changes and patient-reported outcome. *J. Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018. Nov. 71(11). PP. 1570–1576. doi: 10.1016/j.bjps.2018.08.012. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30236874.

© Даштоян Георгий Эдуардович (George_dash@hotmail.com), Старцева Олеся Игоревна (ostarceva@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова