

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД, АКТУАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

О.И.Старцева, Д.В.Мельников, А.С.Захаренко, К.А.Кириллова, С.И.Иванов, Е.Д.Пищикова, Г.Э.Даштоян

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»; 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 6



РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день аутотрансплантация жировой ткани является самой популярной тематикой для научных исследований в области пластической хирургии и регенеративной медицины. Трансплантация жировой ткани получила широкое признание как общепринятая техника для увеличения объема мягких тканей или для заполнения дефектов мягких тканей, обусловленных травмой или процессами старения. Инъекции аутологичного жира широко применяются в пластической хирургии и регенеративной медицине, так как иногда выполняемые пересадки дают непредсказуемый и слишком кратковременный результат из-за частичного некроза или прогрессивной резорбции жировой ткани (от 20 до 60%, по данным различных авторов). Многие ученые, занимающиеся пластической хирургией по всему миру (США, Европа, Китай, Япония), пересмотрели свои взгляды на проблему пересадки собственной жировой ткани в связи с достижениями в области клеточных технологий. В настоящее время основным объектом изучения в данной области являются факторы роста, которые могут повлиять на степень приживаемости жировой ткани и сделать ее более предсказуемой. В данном обзоре литературы обсуждаются экспериментальные исследования, сосредоточенные на изучении ангиогенных свойств СКЖТ (стволовые клетки жировой ткани) и СВКФ (стромально-вазкулярная клеточная фракция), а также возможности их использования для стимуляции неоваскуляризации и улучшения выживаемости жировых трансплантатов в пластической хирургии и регенеративной медицине. Приведены результаты исследований по приживаемости жировых аутотрансплантатов на животных и результаты клинических исследований при сочетании различных методов, улучшающих васкуляризацию жировой ткани

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

стволовые клетки жировой ткани, мезенхимальные стволовые клетки, жировые трансплантаты, преадипоциты, липофилинг, липоаспират, васкуляризация, сосудисто-стромальная фракция (ССФ), фибробласты

Оформление ссылки для цитирования статьи: Старцева О.И., Мельников Д.В., Захаренко А.С., Кириллова К.А., Иванов С.И., Пищикова Е.Д., Даштоян Г.Э. Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани: современный взгляд, актуальность и перспективы применения в пластической хирургии. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 68-75. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-7

Для корреспонденции

Даштоян Георгий Эдуардович – соискатель степени кандидата медицинских наук кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»
Адрес: 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 6; E-mail: George_dash@hotmail.com

Информация о финансировании

Не сообщалось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

MESENCHYMAL STEM CELLS OF ADIPOSE TISSUE: A MODERN VIEW, THE RELEVANCE AND PROSPECTS OF APPLICATION IN PLASTIC SURGERY

O.I.Startseva, D.V.Melnikov, A.S.Zakharenko, K.A.Kirillova, S.I.Ivanov, E.D.Pischikova, G.E.Dashtoyan

The First Sechenov Moscow State Medical University; 6, ul. Bol'shaya Pirogovskaya, Moscow, 119991, Russia

ABSTRACT

Nowadays autotransplantation of adipose tissue is the most popular subject for research in the field of plastic surgery and regenerative medicine. Transplantation of adipose tissue is widely recognized as a common technique to increase the volume of soft tissues or for filling of soft tissue defects caused by trauma or the aging process. Injections of autologous fat are widely used in plastic surgery and regenerative medicine, as performed transplant sometimes gives unpredictable and too short due to partial necrosis or progressive resorption of fat (from 20 to 60% according to various authors). Many scientists who involved in plastic surgery around the world (USA, Europe, China, Japan) has revised its Outlook on the problem of transplantation of own fat tissue in connection with the advances in cellular technologies. Currently, the main object of study in this area are growth factors, which can affect the degree of engraftment of the adipose tissue and make it more predictable. This literature review describes the experimental studies focused on the study of the angiogenic properties of SCAT (stem cells of adipose tissue) and SVCF (stromal-vascular cell fraction) and their use for the stimulation of neovascularization and improving the survival of fat grafts in plastic surgery and regenerative medicine. The results of studies on the survival of fat autografts in animal and clinical studies with the combination of different methods that improve the vascularization of adipose tissue.

KEYWORDS:

adipose stem cells, mesenchymal stem cells, fat grafts, preadipocytes, lipofilling, lipoaspirate, vascularization, stromal vascular fraction (SVF), fibroblasts

For citation: Startseva O.I., Melnikov D.V., Zakharenko A.S., Kirillova K.A., Ivanov S.I., Pischikova E.D., Dashtoyan G.E. Mesenchymal stem cells of adipose tissue: a modern view, the relevance and prospects of application in plastic surgery. *Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal)*. 2016; 3(3): 68-75. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-7

For correspondence:

Georgiy E. Dashtoyan – Competitor for PhD, Department of Plastic Surgery of FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University
Address: 6, ul. Bol'shaya Pirogovskaya, Moscow, 119991, Russia; E-mail: George_dash@hotmail.com

Information about funding

Not reported.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

The article was received 08.04.2016, accepted for publication 15.08.2016

Последнее столетие для пластической хирургии и регенеративной медицины ознаменовалось расцветом и все большим возрастанием научного интереса к аутотрансплантации жировой ткани. Поиск компромиссов между снижением травматизации используемых хирургических методов и достижением максимального терапевтического эффекта при закрытии различных дефектов врожденного и приобретенного характера, контурных деформаций и дефицита мягких тканей побудил пластических хирургов к более детальному изучению данного подхода. Безопасная, малоинвазивная методика на протяжении всей долгой истории попыток ее применения проигрывала более сложным методам (пересадка лоскутов, использование имплантов), имея главный существенный недостаток – непрогнозируемое и неэффективное приживление пересаженного жира [1]. Снижение резорбции пересаженной жировой ткани и поиск возможностей повлиять на данный механизм является краеугольным камнем и целью возросшего количества публикаций на эту тему в профессиональной научной литературе.

Первое упоминание пересадки собственной жировой ткани отмечается в конце XIX в., а именно в 1893 г. немецким хирургом Gustav Neuber (1850–1932), использовавшим жировую аутотрансплантат с руки для коррекции рубцового вдавления нижнего края орбиты после остеомиелита [2]. Несколько позже Victor Czerny (1842–1916) пересадил блок жировой ткани в молочную железу для восстановления симметрии после односторонней мастэктомии по поводу фиброкистозного мастита [3]. В 1919 г. челюстно-лицевой и пластический хирург, Erich Lexer (1867–1937) опубликовал работу, посвященную клиническому применению пересадки жировой ткани для коррекции посттравматических деформаций лица, гемифасциальной микросомии, асимметрии молочных желез и контрактуры Дюпюитрена. В своих наблюдениях он обратил внимание на необходимость снижения повреждения жировой ткани во время забора и имплантации для успешного ее приживления [4].

В 50-х гг. прошлого века Lyndon Peer (1898–1977) исследовал структуру аутогенной жировой ткани, пересаженной год назад, и сообщил, что 50% адипоцитов разрушаются и погибают после пересадки. Гибель адипоцитов сопровождалась замещением их фиброзной тканью, часто с образованием кист. Причину гибели жировых трансплантатов он связывал с их недостаточным кровоснабжением. Прежде всего, это затрагивало клетки, расположенные в центре жирового трансплантата. Несмотря на значительные потери жировой ткани, частично она сохранялась. Предположительно, сохранялись те участки, которые соседствовали с кровеносными сосудами и получали питание от них. Новое кровообращение в свободном аутогенном жировом трансплантате появляется через 4 дня посредством образования сосудистых анастомозов между реципиентной областью и жировым трансплантатом. Если этого не происходит, периферийные участки, питаемые сосудами окружающих трансплантат тканей, сохраняются, а центральные, внутренние зоны – погибают, образуя масляные кисты и некрозы [5]. Таким образом, недостаточная реваскуляризация снижает доставку кислорода и питательных веществ к трансплантату, приводя к ишемии, что, в свою очередь,

приводит к непредсказуемому и кратковременному результату пересадки из-за частичного некроза и прогрессивной резорбции жировой ткани [6–9].

Многочисленные исследования в смежных специальностях выявили высокую эффективность применения стволовых клеток жировой ткани (СКЖТ) в лечении сахарного диабета, цирроза печени, сердечно-сосудистых заболеваний и ишемий нижних конечностей. Также СКЖТ успешно использовались при лечении аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит) [10, 11], рассеянного склероза [12] и восстановлении костных тканей [13]. Относительная доступность получения СКЖТ и перспективы прикладного применения клеточных технологий в вопросах реконструкции и восполнения дефектов мягких тканей побудили пластических хирургов к изучению влияния СКЖТ на приживление жировых аутотрансплантатов.

Определение понятия мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани

На сегодняшний день функции жировой ткани человеческого организма широко изучены. Жировая ткань представляет собой не только метаболический резервуар для хранения и образования высокоэнергетических субстратов, но и участвует в процессах метаболизма гормонов [14]. Более детально изучить строение жировой ткани удалось M. Rodbell, который, используя методы механического измельчения, протеолитического расщепления и дифференциального центрифугирования, выделил две фракции жировой ткани: собственно зрелые адипоциты и более плотную клеточную массу, которой впоследствии дал термин стромально-сосудистой фракции (ССФ). ССФ гетерогенна и представлена клетками крови, фибробластами, перicyтами, эндотелиальными клетками и преадипоцитами [15]. Дальнейшие исследования показали, что именно стромально-сосудистая фракция является огромным резервуаром мезенхимальных стволовых клеток, способных к дифференциации в разных направлениях, в зависимости



Рис. 1. Классификация стволовых клеток.

Fig. 1. Classification of stem cells.

от окружающих условий. В 2001 г. P.A. Zuk с соавт. отметили, что свойства так называемых Adipose Derived Stem Cells (ADSCs) имеют большое сходство с мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга [16, 17].

Стволовые клетки являются ранними типами клеток в последовательной цепи строго упорядоченных процессов, таких как пролиферация клеток, их миграция, дифференцировка, созревание и апоптоз. Данные процессы обеспечивают образование и поддержание клеточных линий тканей взрослого человека. Для описания свойств стволовых клеток используется понятие «потентности», ограничивающее возможные варианты дифференцировки данного типа клеток (рис. 1). Поли-, мульти- (рис. 2) и олигопотентные СК обладают более ограниченной способностью к дифференцировке, чем тотипотентные [18]. Хотя эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) обладают почти неограниченными возможностями дифференцироваться в лабораторных и естественных условиях, их применение ограничено этическими, правовыми и политическими соображениями, а также научными и клиническими вопросами безопасности и эффективности.

Тотипотентные клетки способны формировать все эмбриональные и экстраэмбриональные типы клеток, к ним относятся только оплодотворенный ооцит и бластомеры 2–8 стадии. Плюрипотентные клетки способны формировать все типы клеток эмбриона – эмбриональные стволовые клетки, первичные половые клетки и клетки эмбриональных карцином.

Таким образом, использование тканеспецифических стволовых клеток взрослого организма, а именно мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани, позволяет решить многие из проблем, сопряженных с пересадкой жировой ткани. В свете данных факторов комитетом Международного общества клеточной терапии установлено, что термин «мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки» (ММСК) должен быть зарезервирован только за клетками, проявляющими активность стволовых клеток по четко установленным критериям [19]:



Рис. 2. Классификация мультипотентных стволовых клеток.

Fig. 2. Classification of multipotent stem cells.

1) адгезивность к пластику при культивировании в стандартных условиях;

2) экспрессия специфических поверхностных антигенов;

3) способность дифференцироваться *in vitro* в остеобласты, хондробласты, миоциты и адипоциты.

Сравнительный анализ показал, что МСК из костного мозга и СКЖТ не отличаются по морфологии, иммунному фенотипу и способности к дифференциации. В то же время СКЖТ более доступны для выделения и использования в клинике. В то время как в костном мозге взрослого человека на 50 000–1 000 000 клеток приходится всего 1 мезенхимальная стволовая клетка (СК), в жировой ткани содержание СК составляет 1 на 30–1000 клеток [20]. Жировую ткань, таким образом, можно считать привлекательным альтернативным источником СК, так как она может быть собрана в больших количествах как из фрагментов жировой ткани, так и методом липосакции.

Выделение и применение СК жировой ткани в пластической хирургии

В клинической практике вопрос выбора лучшего метода для забора липоасpirата остается нерешенным [21]. После иссечения жировой ткани цельными кусками необходимо проводить измельчение забранного материала вручную, удаление фрагментов соединительной ткани, являющихся возможным источником эндотелиальных клеток и фибробластов, а также ферментативное расщепление. Данные манипуляции приводят к увеличению времени оперативно-го подхода и не всегда представляются возможными.

При использовании вакуумной аспирации техника получения клеток упрощается, так как создаются более однородные фрагменты тонко измельченной ткани, что предпочтительнее для более эффективного ферментативного расщепления. И, как следствие, измельченная жировая ткань после липоасpirации содержит сосуды и соединительную ткань [22]. Аспират, полученный при липосакции жировой ткани, представляет собой тонко измельченную жировую ткань, состоящую, в основном, из жизнеспособных клеток. В аспирате могут обнаруживаться В- и Т-лимфоциты, тучные клетки, NK-клетки, макрофаги, моноциты, стволовые кроветворные клетки и предшественники эндотелиальных клеток.

D. Matsumoto и соавт. показали, что в аспирированном жире содержание СКЖТ уже вдвое меньше, чем в интактной жировой ткани. Это объясняется тем, что СКЖТ локализуются преимущественно вокруг кровеносных сосудов, расположенных в соединительной ткани, которая в липоаспирате (вследствие техники липосакции) практически отсутствует [23].

СК жировой ткани выделяют вручную, путем отмывания в физиологическом растворе на фосфатном буфере для удаления клеток крови, обработки коллагеназой (что облегчает последующее выделение разных типов клеток) и центрифугированием для получения осадка, состоящего из сосудистой стромы и СК. Этот осадок ресуспендируют в культуральной среде и оставляют на ночь в пластиковом флаконе для отделения прилипающих клеток. Пластик

служит подложкой для прикрепления и выращивания этих клеток. Для лучшего прикрепления клеток поверхность пластика покрывают коллагеном или другими белками межклеточного матрикса. В условиях *in vitro* время удвоения популяции СКЖТ составляет 48–96 ч, в зависимости от состава среды культивирования и номера пассажа. Кинетика роста СКЖТ и возможности дифференцировки клеток при долговременном культивировании значительно не изменяются [24].

В настоящее время разработано оборудование, позволяющее автоматизировать процедуру выделения стромально-васкулярной клеточной фракции (СВКФ) (Tissue Genesis, Inc., Honolulu, Hawaii; Genesis Biosystems, Lewisville, Texas; Cytori Therapeutics, Inc., San Diego, Calif.). В 2008 г. компания Cytori (США) зарегистрировала в Европейском Союзе устройство для липоаспирации, запатентовала методики по выделению из части жира СВКФ, обогащению этими клетками оставшегося жира и дальнейшего введения его пациентам. СВКФ представляет собой не единую клеточную фракцию, а смесь из различных клеток, содержащих в себе мезенхимальные стволовые клетки.

Состав СКВФ:

- преадипоциты <10% (дифференцирование адипоцитов);
- эндотелиальные клетки <10% (ангиогенез);
- жировые стволовые клетки <10% (дифференцирование в разные виды клеток);
- фибробласты <5% (формирование экстрацеллюлярного матрикса);
- перициты <5% (стабилизация кровеносных сосудов);
- моноциты, макрофаги <40%;
- другие клетки – 20%.

Использование предложенной компанией технологии позволяет в течение часа выделить стволовые клетки из аспирата жировой ткани пациента. Затем клеточная суспензия, без этапа культивирования, вновь смешивается с жировым аспиратом и вводится пациенту. При этом, в то время как большинство основанных на стволовых

клетках методов коррекции занимают по времени несколько дней или недель, при использовании данной технологии достаточное количество клеток может быть получено из жировой ткани в течение одной хирургической процедуры, без необходимости каких-либо дальнейших манипуляций с этими клетками. Этот факт позволяет проводить оперативное вмешательство достаточно быстро, в условиях клиники, при этом пациент получает свои собственные (выделенные и обработанные) клетки, не покидая не только клинику, но даже и операционную [25, 26].

Американские ученые, совместно с испанскими коллегами, зарегистрировали аналогичный аппарат для выделения СВКФ GID SVF-1, который позволяет непосредственно в операционной, сразу после липосакции, через 60 минут получить концентрированную клеточную фракцию в закрытой стандартизированной системе.

Matsumoto с соавт. выдвинули предположение, что СК должны повышать выживаемость трансплантатов жировой ткани и снижать риск фиброза, обызвествления и образования ложных кист. Авторы сравнили жировую ткань человека, полученную путем аспирации и иссечения, по числу выделенных из нее прилипающих клеток и гистологическим характеристикам. Кроме того, они оценили эффективность трансплантации мышам и крысам жировой ткани человека, не обогащенной и обогащенной СК, и проследили судьбу СК из обогащенного трансплантата.

Первая часть исследования была проведена на материале, полученном от троих пациентов во время липосакции и абдоминальной пластики живота. У каждого пациента жировую ткань брали из одного и того же участка липосакцией и иссечением. Обе фракции полученного при липосакции аспирата были подвергнуты гистологическому исследованию. Для выделения сосудистой стромы, содержащей СК из аспирата и иссеченных фрагментов жировой ткани, использовали модификацию метода, описанного в 2002 г. Zuk с соавт. [18]. Сосудистую строму выделяли из одинаковых по массе образцов жировой ткани, получен-

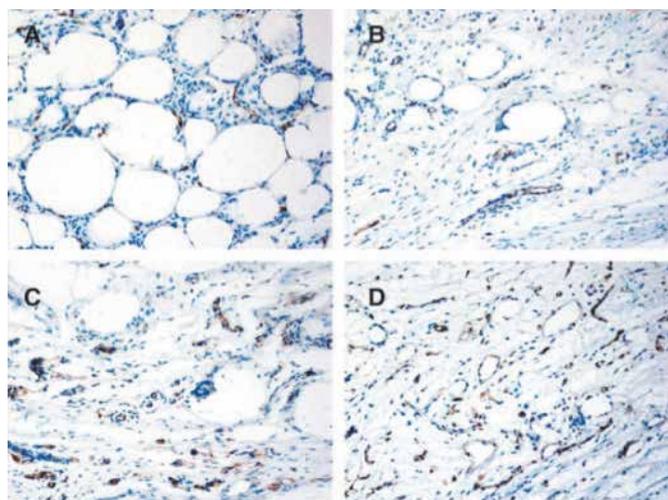


Рис. 3. Результаты экспериментальных исследований использования СВКФ и плазмы, обогащенной факторами роста, для приживления жировой ткани: 1) гистологическая картина; 2) визуальная оценка на кроликах [28].

Fig. 3. The results of experimental studies of the use SVCF and plasma enriched with growth factors for the engraftment of adipose tissue 1) histology, 2) a visual assessment in rabbits [28].

ной путем липосакции и иссечения. Во второй части исследования аспират жировой ткани человека под местной анестезией вводили под кожу спины мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом. Для инъекций использовали аспират жировой ткани с добавлением сосудистой стромы, содержащей СК и выделенной из того же аспирата. Через 4 недели трансплантированную жировую ткань выделяли и готовили из нее гистологические препараты для окрашивания гематоксилином и эозином. Трансплантаты жировой ткани, обогащенной СК, по сравнению с необогащенной, имели больший вес и более крупные размеры, были лишены центральной зоны некроза и лучше васкуляризованы. Эти данные свидетельствуют о более высокой выживаемости трансплантатов жировой ткани, обогащенной СК, по сравнению с необогащенной. Третья часть исследования была посвящена наблюдению за СК после их трансплантации. Мышам с тяжелым комбинированным иммунодефицитом вводили СК свежесодержанной сосудистой стромы жировой ткани человека, а крысам – измельченную жировую ткань крыс. Наблюдение показало, что клетки сосудистой стромы дифференцируются в клетки эндотелия сосудов и обеспечивают неоваскуляризацию трансплантатов. Таким образом, обогащение жировой ткани СК может приводить к уменьшению некроза в центре трансплантата и способствовать разрастанию сосудов по периферии трансплантата. Кроме того, авторы высказали предположение, что значительная часть СК, лежащих вблизи крупных кровеносных сосудов, при липосакции не захватывается. По-видимому, из-за низкого содержания СК в необогащенном аспириате приготовленные из него трансплантаты имеют более низкую выживаемость и после операции подвергаются частичной атрофии [23].

В 2009 г. М. Zhu и соавт. [27] в доклинических исследованиях на мышках выявили, что обогащенный СВКФ липографт сохранялся в объеме, больше чем в 2 раза превышавшем объем жирового трансплантата, введенного по стандартной технологии.

Список литературы

1. Carpaneda C.A., Ribeiro M.T. Percentage of graft viability versus injected volume in adipose autotransplants. *Aesthetic Plast Surg.* 1994;18:17–9.
2. Neuber G. Über die Wiedereinheilung vollständig vom Körper getrennter, die ganze Fettschicht enthaltender Hautstücke. *Zbl f Chir.* 1893;30:16.
3. Czerny V. Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein Lipom. *Arch f klin Chir.* 1895;50:544.
4. Lexer E. Die freien Transplantationen. Stuttgart, Enke, 1919.
5. Peer L.A. *Transplantation of Tissues.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1955.
6. Yoshimura K., Sato K., Aoi N., Kurita M. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg.* 2008;32:48–57. DOI: 10.1007/s00266–007–9019–4
7. Boschert M.T., Beckert B.W., Puckett C.L., Concannon M.J. Analysis of lipocyte viability after liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 2002;109:761–7.
8. Nguyen A., Pasyk K.A., Bouvier N., Hassett C.A., Argenta L.C. Comparative study of survival of autologous adipose tissue taken and transplanted by different techniques. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85:378–89.
9. Ramon Y., Shoshani O., Peled I.J., Gilhar A., Carmi N., Fodor L., et al. Enhancing the take of injected adipose tissue by a simple method for concentrating fat cells. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115 (1):197–203. DOI: 10.1097/01.PRS.0000145713.49152.77
10. Gonzalez-Rey E., Gonzalez M.A., Varela N., O'Valle F., Hernandez-Cortes P., Rico L., et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2010;69 (1):241–8. DOI: 10.1136/ard.2008.101881.
11. Garcia-Olmo D., Garcia-Arraz M., Herreros D. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohn's disease. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2008;8:1417–23. DOI: 10.1517/14712598.8.9.1417
12. Riordan N.H., Ichim T.E., Min W.P., Wang H., Solano F., Lara F., et al. Nonexpanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. *J Transl Med.* 2009;7:29. DOI: 10.1186/1479–5876–7–29.
13. Mesimäki K., Lindroos B., Törnwall J., Mauno J., Lindqvist C., Kontio R., et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stemcells. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Mar;38 (3):201–9. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.01.001.
14. Lindros B., Suuronen R., Miettinen S. The potential of adipose stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Rev.* 2011 Jun;7 (2):269–91. DOI: 10.1007/s12015–010–9193–7
15. Терских ВВ., Киселева Е.В. Биологические особенности и терапевтический потенциал стромальных клеток жировой ткани. *Обзор. Пластическая хирургия и косметология.* 2010;4:613–21.
16. Oedayrajsingh-Varma M.J., van Ham S.M., Knippenberg M., Helder MN,

Гистологическое исследование срезов обогащенной СВКФ жировой ткани показало значительное увеличение в ней количества кровеносных сосудов, что привело к увеличению приживаемости жирового аутоотрансплантата и сохранению его объема.

Многообещающие результаты получены в доклинических исследованиях В. Liu и соавт. (2013), выполненных на новозеландских кроликах. Животным (n = 30) подкожно в ушную раковину вводили 1 из 4 вариантов аутологичного трансплантата (рис. 3):

- A. ЖТ (жировая ткань) +0,9% NaCl;
- B. ЖТ + PRP (Platelet-rich plasma);
- C. ЖТ + СВКФ;
- D. ЖТ + СВКФ + PRP.

Максимальное сохранение липографта наблюдается при введении комбинации ЖТ + СВКФ + PRP. В этом случае обновление клеток ЖТ происходит через 4 нед после трансплантации, а через 24 нед регистрируется самая высокая плотность кровеносных сосудов [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования стволовых клеток при аутоотрансплантации жировой ткани представляют перспективное и популярное направление. Жировая ткань является основным источником СК взрослого организма, которые могут быть использованы для восстановления объема мягких тканей, утраченных в результате заболеваний, травм, или старения. Созданы и продолжают разрабатываться методы выделения СК, которые позволят получать их в большом количестве с возможностью сохранения и применения для поэтапного оперативного лечения. Обширные доклинические и клинические исследования безопасности и эффективности использования СК открывают все большие горизонты в сфере применения данных методов в пластической хирургии и смежных специальностях.

Klein-Nulend J, Schouten TE., et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue-harvesting procedure. *Cytotherapy*. 2006;8 (2):166–77.

17. Poznanski W.J., Waheed I., Van R. Human fat cell precursors: Morphologic and metabolic differentiation in culture. *Lab Invest*. 1973; 29:570–6.

18. Zuk P.A., Zhu M., Ashjian P. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular Biology of the Cell*. 2002;13 (12):4279–95. DOI: 10.1091/mbc.E02-02-0105.

19. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8 (4):315–7. DOI: 10.1080/14653240600855905.

20. Brown S.A., Levi B., Lequex C., Wong V.W., Mojallal A., Longaker M.T. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126 (6):1409–22. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181f44790.

21. Gimble J., Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy*. 2003;5:362–9. DOI: 10.1080/14653240310003026.

22. Wosnitza M., Hemmrich K., Groger A., Pallua N. Plasticity of human adipose stem

cells to perform adipogenic and endothelial differentiation. *Differentiation*. 2007;75 (1):12–23. DOI: 10.1111/j.1432-0436.2006.00110.x.

23. Matsumoto D., Sato K., Gonda K. Cell-assisted lipotransfer: supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Engineering*. 2006;12:3325–82. DOI: 10.1089/ten.2006.12.3375.

24. Киселева Е.В., Васильев А.В. Мультипотентные клетки стромы жировой ткани. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Под ред. М.А. Пальцева. Том 2. М.: Издательство «Медицина», Издательство «Шико», 2009. С. 124–63.

25. Артемьев А.А. Липофилинг с обогащением жира стволовыми клетками. Обзор. *Пластическая хирургия и косметология*. 2010;2:205–7.

26. Кең Б.И., Сейдик Н.С. Коррекция контуров тела. М.: Рид Элсивер, 2011. С. 36–51.

27. Zhu M., Zhou Z., Chen Y., Schreiber R., Ransom J.T., Fraser J.K., et al. Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells (ADRCs) improves long-term graft retention. *Ann Plast Surg*. 2010 Feb;64 (2):222–8. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31819ae05c.

28. Liu B., Tan X.Y., Liu Y.P., Xu X.F., Li L., Xu H.Y., An R., Chen F.M. The adjuvant use of stromal vascular fraction and platelet-rich fibrin for autologous adipose tissue transplantation. *Tissue Eng Part C Methods*. 2013 Jan;19 (1):1–14. DOI: 10.1089/ten.

References

1. Carpaneda C.A., Ribeiro M.T. Percentage of graft viability versus injected volume in adipose autotransplants. *Aesthetic Plast Surg*. 1994;18:17–9.
2. Neuber G. Über die Wiederaanheilung vollständig vom Körper getrennter, die ganze Fettschicht enthaltender Hautstücke. *Zbl f Chir*. 1893;30:16.
3. Czerny V. Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein Lipom. *Arch f klin Chir*. 1895;50:544.
4. Lexer E. Die freien Transplantationen. Stuttgart, Enke, 1919.
5. Peer L.A. Transplantation of Tissues. Baltimore: Williams & Wilkins, 1955.
6. Yoshimura K., Sato K., Aoi N., Kurita M. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32:48–57. DOI: 10.1007/s00266-007-9019-4.
7. Boschert M.T., Beckert B.W., Puckett C.L., Concannon M.J. Analysis of lipocyte viability after liposuction. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109:761–7.
8. Nguyen A., Pasyk K.A., Bouvier N., Hassett C.A., Argenta L.C. Comparative study of survival of autologous adipose tissue taken and transplanted by different techniques. *Plast Reconstr Surg*. 1990;85:378–89.
9. Ramon Y., Shoshani O., Peled I.J., Gilhar A., Carmi N., Fodor L., et al. Enhancing the take of injected adipose tissue by a simple method for concentrating fat cells. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115 (1):197–203. DOI: 10.1097/01.PRS.0000145713.49152.77.
10. Gonzalez-Rey E., Gonzalez M.A., Varela N., O'Valle F., Hernandez-Cortes P., Rico L., et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69 (1):241–8. DOI: 10.1136/ard.2008.101881.
11. Garcia-Olmo D., Garcia-Arroz M., Herreros D. Expanded adipose-derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohn's disease. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2008;8:1417–23. DOI: 10.1517/14712598.8.9.1417.
12. Riordan N.H., Ichim T.E., Min W.P., Wang H., Solano F., Lara F., et al. Nonexpanded adipose stromal vascular fraction cell therapy for multiple sclerosis. *J Transl Med*. 2009;7:29. DOI: 10.1186/1479-5876-7-29.
13. Mesimäki K., Lindroos B., Törnwall J., Mauno J., Lindqvist C., Kontio R., et al. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Mar;38 (3):201–9. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.01.001.
14. Lindros B., Suuronen R., Miettinen S. The potential of adipose stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Rev*. 2011 Jun;7 (2):269–91. DOI: 10.1007/s12015-010-9193-7.
15. Tersikh V.V., Kiseleva E.V. Biological peculiarities and therapeutic potential of stromal cells of adipose tissue. Review. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2010;4:613–21. (In Russian).
16. Oedayrajsingh-Varma M.J., van Ham S.M., Knippenberg M., Helder M.N., Klein-Nulend J., Schouten T.E., et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue-harvesting procedure. *Cytotherapy*. 2006;8 (2):166–77.
17. Poznanski W.J., Waheed I., Van R. Human fat cell precursors: Morphologic and metabolic differentiation in culture. *Lab Invest*. 1973; 29:570–6.
18. Zuk P.A., Zhu M., Ashjian P. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Molecular Biology of the Cell*. 2002;13 (12):4279–95. DOI: 10.1091/mbc.E02-02-0105.
19. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8 (4):315–7. DOI: 10.1080/14653240600855905.
20. Brown S.A., Levi B., Lequex C., Wong V.W., Mojallal A., Longaker M.T. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126 (6):1409–22. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181f44790.
21. Gimble J., Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy*. 2003;5:362–9. DOI: 10.1080/14653240310003026.
22. Wosnitza M., Hemmrich K., Groger A., Pallua N., Plasticity of human adipose stem cells to perform adipogenic and endothelial differentiation. *Differentiation*. 2007;75 (1):12–23. DOI: 10.1111/j.1432-0436.2006.00110.x.
23. Matsumoto D., Sato K., Gonda K. Cell-assisted lipotransfer: supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Engineering*. 2006;12:3325–82. DOI: 10.1089/ten.2006.12.3375.
24. Киселева Е.В., Васильев А.В. Мультипотентные клетки стромы жировой ткани. Биология стволовых клеток и клеточные технологии [Multipotent stromal cells of adipose tissue. Stem cell biology and cellular technologies]. Ed by M.A. Pal'tsev. Vol. 2. Moscow: «Meditsina» Publ., «Shiko» Publ., 2009, pp. 124–63. (In Russian).
25. Artemiev A.A. Lipofilling using fat enriched with stem cells. Review. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*. 2010;2:205–7. (In Russian).

26. Brus I., Ketz, Nil S., Seydik. Korrektsiya konturov tela [Body Contouring]. Moscow: "Rid Elsilver" Publ., 2011, pp. 36–51. (In Russian).
27. Zhu M., Zhou Z., Chen Y., Schreiber R., Ransom J. T., Fraser J. K., et al. Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells (ADRCs) improves long-term graft retention. *Ann Plast Surg.* 2010 Feb;64 (2):222–8. doi: 10.1097/SAP.0b013e31819ae05c.
28. Liu B., Tan X. Y., Liu Y. P., Xu X. F., Li L., Xu H. Y., An R., Chen F. M. The adjuvant use of stromal vascular fraction and platelet-rich fibrin for autologous adipose tissue transplantation. *Tissue Eng Part C Methods.* 2013 Jan;19 (1):1–14. doi: 10.1089/ten.

Информация об авторах:

Старцева Олеся Игоревна – д. м. н., профессор кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Мельников Дмитрий Владимирович – к. м. н., ассистент кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Захаренко Анна Сергеевна – младший научный сотрудник кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Кириллова Кира Анатольевна – соискатель степени кандидата медицинских наук кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Иванов Семен Ильич – аспирант кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Пищикова Евгения Дмитриевна – аспирант кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Даштоян Георгий Эдуардович – соискатель степени кандидата медицинских наук кафедры пластической хирургии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Information about authors:

Olesya I. Startseva – MD, professor of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

Dmitriy V. Melnikov – PhD, assistant of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

Anna S. Zakharenko – junior researcher of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

Kira A. Kirillova – Competitor for PhD of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

Semen I. Ivanov – postgraduate of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

Eugenia D. Pischikova – postgraduate of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University

Georgiy E. Dashtoyan – Competitor for PhD of department of plastic surgery FPPED, The First Sechenov Moscow State Medical University