

Н. С. Романенков^{1,2}, К. Н. Мовчан^{1,2}

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ АУТОЛОГИЧНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ПЛАСТИЧЕСКОЙ И РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ Медицинский информационно-аналитический центр,

Российская Федерация, 198095, Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 30

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,

Российская Федерация, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Опыт клинического применения стволовых клеток, выделенных из аутологичной жировой ткани, для восполнения дефектов мягких тканей человека приводится в виде обзора публикаций специалистов в сфере пластической хирургии, исследователей, разрабатывающих данное направление научной деятельности в клеточной терапии, а также авторов, располагающих материалами фундаментальных изысканий в области регенеративной медицины. Целенаправленно изучены сведения специалистов о возможностях применения стволовых клеток из аутологичной жировой ткани как для устранения дефектов тканей, сформировавшихся после удаления злокачественного новообразования, так и в формате восстановления топографо-анатомических зон человеческого тела по косметическим критериям в плане их функциональной состоятельности в новых (послеоперационных) условиях. На основе результатов деятельности многих исследователей выявлены спорные вопросы и нерешенные задачи клинического применения стволовых клеток из аутологичной жировой ткани в пластической и реконструктивной хирургии. Определены возможные варианты их решения посредством проведения целенаправленных репрезентативных проспективных исследований. Библиогр. 45 назв.

Ключевые слова: регенеративная медицина, пластическая хирургия, мезенхимальные стволовые клетки, жировая ткань.

ADIPOSE DERIVED STEM CELLS APPLICATION RESULTS IN PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY (REVIEW)

N. S. Romanenkov^{1,2}, K. N. Movchan^{1,2}

¹ Medical Information and Analytical Center, 30, ul. Shkapina, St. Petersburg, 198095, Russian Federation

² Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov,

41, ul. Kirochnaya, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

Experience of adipose derived stem cells clinical application for soft tissue defects reconstruction is given in the form of a review. Research is focused on details of different research data of adipose derived stem cells application for tissue defects reconstruction, formed after the removal of a malignant tumor, and in the topographic anatomy recovery of human body parts for cosmetic purposes in terms of their functional viability under new (post-operative) conditions. Based on the results of many experts and discussed issues and unsolved problems of clinical application of adipose derived stem cells in plastic and reconstructive surgery, possible ways of addressing them through targeted representative prospective studies are considered. Refs 45.

Keywords: regenerative medicine, plastic surgery, mesenchymal stem cells, adipose tissue.

Введение

Изучение возможностей использования способностей мезенхимальных стволовых клеток (МСК) к регенерации и особенностей реализации в этом плане технологий клеточной терапии — динамично развивающаяся отрасль медицинской науки. Данные о результатах применения стволовых клеток в пластической и ре-

конструктивной хирургии в основном представлены в трудах иностранных авторов [1–5]. Стволовые клетки из аутологичной жировой ткани (ЖТ) по цитологическим свойствам схожи со стволовыми клетками, получаемыми из костного мозга, а возможности использования стволовых клеток из ЖТ на практике оказываются более доступными. Немаловажен факт относительной простоты выделения стволовых клеток из ЖТ. Данные обстоятельства оказываются побудительным мотивом для проведения целенаправленных научных изысканий по оценке опыта применения стволовых клеток из ЖТ в клинической практике [6], т. к. неоднозначность мнений авторов научных публикаций, посвященных результатам клинического применения стволовых клеток из ЖТ для восполнения дефектов мягких тканей различной анатомической локализации, очевидно отражает разные подходы исследователей технологий клеточной терапии при оценке их эффективности в медицинской практике. Именно поэтому изучение результатов применения стволовых клеток из ЖТ в пластической и реконструктивной хирургии представляет собой актуальную тему научных исследований.

Основные требования к методикам применения мезенхимальных стволовых клеток из аутологичной жировой ткани в пластической и реконструктивной хирургии

Технологии выполнения липотрансфера непрерывно совершенствуются, однако базисные условия осуществления этапов трансплантации аутологичной ЖТ были сформулированы еще в конце XIX — начале XX в. G. Neuber и E. Lexer [7, 8]. В настоящее время при трансплантации аутологичной ЖТ первоначально осуществляется ее аспирация из донорской зоны человеческого тела, как правило, путем вакуумной липосакции. После очистки полученного биологического материала адипотрансплантат имплантируется для восстановления объема мягких тканей в зоне их дефицита [9–11].

Одно из основных условий, ограничивающих объем трансплантируемой ЖТ, — необходимость поддержания адекватной васкуляризации аутоадипотрансплантата для предотвращения его парциальной некротизации, а также для снижения степени резорбции имплантируемой ЖТ и уменьшения вероятности формирования жировых кист [12]. Показатель уменьшения объема трансплантата ЖТ в отдаленные сроки после операции может достигать 70 % [12, 13]. Некоторые авторы считают, что обогащение аутоадипотрансплантата стволовыми клетками способствует процессам его надлежащей васкуляризации, тем самым снижая вероятность частичного некроза и резорбции аутологичной жировой ткани в зоне ее хирургического внедрения [14]. Последнее обстоятельство оказалось идеологическим обоснованием для разработки клеточно-связанного липотрансфера (КСЛ) — способа трансплантации ЖТ, сопровождающегося наиболее оптимальными результатами. Суть данной методики заключается в обогащении липоаспирата взвесью клеток стромальной сосудистой фракции (ССФ), содержащей в том числе и стволовые клетки [15]. При КСЛ аутологичная ЖТ, обогащенная стволовыми клетками, по показаниям имплантируется в определенную анатомическую зону организма пациентов [16]. Автоматизированные системы, используемые для ускорения процесса полу-

чения компонентов ССФ из липоасpirата, позволяют провести КСЛ посредством одноэтапно выполняемой операции [17, 18].

Результаты клинического применения стволовых клеток из жировой ткани

Сведения, касающиеся применения стволовых клеток из ЖТ, в источниках научной литературы представлены в немалом числе публикаций. Однако всего в нескольких десятках исследований данные о возможностях применения стволовых клеток из аутологичной ЖТ в клинической практике можно считать статистически достоверными [15, 16, 19–25]. Удельный вес совокупности таких публикаций составляет около 10–20 % от числа работ авторов, целенаправленно изучающих проблему применения МСК и представивших результаты своих исследований на суд научного сообщества [26].

Анализ результатов наиболее значимых с позиций доказательной медицины исследований по практическому использованию клеточных технологий в пластической и реконструктивной хирургии позволяет считать, что в настоящее время наиболее частыми поводами для применения КСЛ оказываются: необходимость коррекции формы и объема молочных желез [15, 20, 24]; потребность в пластике врожденных, посттравматических, ятрогенных деформаций и восстановлении мягких тканей при их дефектах, связанных с общесоматической патологией (атрофия тканей лица при синдроме Парри—Ромберга, системной красной волчанке; гемифациальная микросомия и др.) [25]; целесообразность устранения воронкообразной деформации грудной клетки, последствий дерматофиброза лица и радиационных повреждений мягких тканей [16]. Отдельными перспективными направлениями исследований, касающихся изучения возможностей применения в широкой клинической практике трансплантации аутологичной ЖТ, обогащенной стволовыми клетками, считаются: разработка технологий устранения дефектов мягких тканей, возникающих после операции или вследствие радиотерапии при лечении больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) [18, 21]; лечение ВИЧ-инфицированных пациентов в связи с фациальной атрофией, формирующейся на фоне специфической противовирусной терапии [26]; проведение операций эстетического плана (коррекция формы и объема молочных желез, голеней, ягодиц, устранение изменений мягких тканей лица и кистей, происходящих в процессе возрастной инволюции) [16].

S. Grabin с соавторами [26] приводит данные 13 клинических исследований, в процессе выполнения которых в общей сложности по разным показаниям осуществлено 286 процедур КСЛ. Y. Zhou с соавторами [27], изучив при метаанализе данные многих источников, констатирует, что в настоящее время компетентными исследователями опубликовано 17 статей, в которых сообщается о 387 случаях выполнения КСЛ преимущественно с целью коррекции формы и объема молочных желез, устранения деформаций мягких тканей лица.

Восполнение формы и объема молочных желез пациенткам, перенесшим хирургическое лечение по поводу ЗНО этих органов, — одна из актуальных проблем медицинской науки и практики в плане социальной реабилитации и повышения качества жизни женщин. В 2012 г. онкологами-маммологами предпринято про-

спективное мультицентровое исследование «Restore-2», в ходе которого проанализированы данные о результатах обследования и лечения 71 пациентки, перенесшей операции по поводу рака молочных желез, что обусловило формирование дефектов формы и объема молочных желез [18]. Основной целью авторов при выполнении работы являлась оценка реконструктивных и эстетических возможностей КСЛ в случаях коррекции послеоперационных деформаций молочных желез через 12 и более месяцев после первичной операции. В большинстве (63,4%) клинических наблюдений пациентки оказывались довольны результатами выполненного вмешательства и оценивали результаты проведенной им хирургической коррекции объема молочных желез (по 6-балльной шкале) с удовлетворенностью в интервале от 4 до 6 баллов.

Длительность наблюдения за женщинами, перенесшими операции по коррекции формы молочных желез с применением КСЛ, превышала 12 месяцев. При анализе данных исследования авторы пришли к выводу, что КСЛ можно считать эффективным и безопасным вариантом хирургического вмешательства при необходимости восполнения дефектов молочных желез, сформировавшихся после их резекции по поводу рака [27].

Другие авторы сообщают, что применение КСЛ в случаях реконструкции тканей молочных желез после хирургического лечения по поводу ЗНО позволяет повысить приживляемость адипотрансплантатов лишь на 9%, что не может считаться статистически значимым, а выполнение данной операции сопряжено с более высоким риском развития осложнений в послеоперационном периоде, чем при проведении других видов хирургических пособий [28].

Применение КСЛ для увеличения объема и коррекции формы молочных желез предлагается осуществлять сугубо по эстетическим показаниям [15, 20]. В частности, К. Yoshimura с соавторами [15] приводит данные, основанные на 40 наблюдениях за пациентками, о позитивном опыте применения КСЛ для увеличения объема молочных желез по эстетическим показаниям. Осложнений после операции авторы не отмечали. Только в одном наблюдении при проведении плановой магнитно-резонансной томографии (МРТ) после операции выявлено эктопическое (парастернальное) формирование фиброзной ткани. При оценке авторами отдаленных результатов операции через 24 месяца, по данным МРТ и маммографии, увеличение объема молочных желез верифицировано в диапазоне от 100 до 200 мл без каких-либо патологических изменений в зоне проведенного хирургического вмешательства [15].

Т. Kamakura и К. Ito [20] для увеличения объема молочных желез по эстетическим показаниям выполнили КСЛ 20 пациенткам, не страдающим соматической патологией. Компоненты ССФ выделяли из липоаспирата, полученного при ЛС, используя автоматизированный способ с применением аппарата Celution 800 System (США) [20]. Частота положительной оценки результатов операции пациентками, данные о которых включены в исследование, составила 69%. По сведениям, полученным во время выполнения МРТ, в послеоперационном периоде в 2 (10%) случаях выявлено формирование жировых микрокист с последующей их кальцификацией. О других негативных последствиях применения методики ничего не сообщалось [20].

При анализе данных проспективного исследования в ракурсе оценки эффективности КСЛ по сравнению с липофилингом в случаях увеличения объема мо-

лочных желез в связи с эстетическими показаниями к операции Н. Н. Peltoniemi с соавторами [29] пришел к выводу, что выполнение КСЛ не имеет преимуществ по сравнению с традиционным липофилингом при условии применения водоструйной липосакции для сбора ЖТ. Однако различия, выявленные авторами, не могут считаться статистически значимыми. В группе из 18 женщин, сведения о которых включены в исследование, в послеоперационном периоде степень резорбции аутоадипотрансплантата оценивалась авторами по данным МРТ. Она оказалась сравнимой в группах исследования и контроля. Авторы заключили, что использование трансплантации аутологичной ЖТ для увеличения объема молочных желез по эстетическим показаниям без обогащения аутоадипотрансплантата стволовыми клетками позволяет сократить продолжительность хирургического вмешательства и снизить риск микробной контаминации трансплантируемого биологического материала, а также уменьшить общую себестоимость операции при сравнимых результатах лечения [29].

Дальнейшее изучение возможностей применения клеточных технологий в клинической практике в содружестве со специалистами в области тканевой инженерии, вероятно, позволит пластическим хирургам будущего неограниченно получать аутологичный материал для восстановления дефектов мягких тканей лица [30]. В частности, так считает D. Y. Tanikawa с соавторами [31]. Они выполнили проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, направленное на изучение эффективности КСЛ по сравнению с традиционным липофилингом в случаях коррекции дефектов мягких тканей лица, возникающих вследствие заболевания гемифациальной микросомией. В исследование включены данные о 14 пациентах. Результаты проведенной хирургической коррекции мягких тканей головы оценены через 6 месяцев после операции с применением компьютерной томографии. Авторы установили, что выполнение КСЛ в случаях коррекции дефектов мягких тканей лица себя оправдывает, поскольку показатели резорбции аутоадипотрансплантата при применении данной методики уменьшаются в 2 раза по сравнению с таковыми при осуществлении липофилинга традиционным путем [31].

В работах ряда исследователей обосновывается возможность снижения уровня резорбции аутоадипотрансплантата (по сравнению с традиционным липофилингом) в случаях применения КСЛ для лечения людей с липоатрофией лица по причине системной красной волчанки и гемифациальной атрофии (синдром Парри—Ромберга). В частности, при этих показаниях к операции K. Yoshimura с соавторами [25] и Y. Castro-Govea с соавторами [32] приводят сведения о положительных клинических результатах выполняемого КСЛ.

D. I. Jo с соавторами [33] сообщает о первых положительных результатах (анализируются данные о 4 клинических наблюдениях) применения чистой культуры СК из аутологичной ЖТ с целью коррекции полнослойных дефектов кожи лица, констатируя хорошие отдаленные функциональные и косметические результаты лечения пациентов. Только в одном рандомизированном клиническом исследовании, проведенном с применением чистой культуры стволовых клеток из ЖТ, жировые аутоадипотрансплантаты (обогащенные и не обогащенные стволовыми клетками) помещались под кожу рук 13 здоровым людям с целью изучения влияния стволовых клеток на процесс приживления аутологичного жирового транспланта-

та. При оценке результатов выявлено статистически значимое повышение степени приживления трансплантированной жировой ткани при КСЛ по сравнению с традиционными методиками липофилинга [34].

Особое внимание при изучении научной литературы привлекают сообщения о перспективах применения стволовых клеток из ЖТ в случаях лечения пациентов с длительно незаживающими ранами [2, 35, 36]. Доказано, что стволовые клетки синтезируют многочисленные факторы роста и цитокины, способствуют увеличению количества макрофагов и стимуляции образования грануляционной ткани, а также улучшают локальную васкуляризацию тканей, формируя новые кровеносные сосуды в зоне повреждения [2, 35, 36]. При ультразвуковом мониторинге за состоянием зоны трансплантации аутологичной ЖТ в участках радиационных повреждений кожи больных, подвергшихся курсам лучевой терапии по поводу ЗНО, улучшаются анатомо-физиологические параметры подкожных тканей, повышается выраженность гидратации кожи в месте инъекции на фоне образования кровеносных сосудов [21].

Н. С. Lee с соавторами [37] выявлено, что систематические инъекции стволовых клеток из ЖТ в мышцы голени и стоп пациентам, страдающим облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей и сахарным диабетом, позволяют повысить эффективность заживления трофических язв, значимо снизить интенсивность болевого синдрома и существенно увеличить дистанцию безболевого ходьбы. Последнее авторы связывают с улучшением васкуляризации области повреждения мягких тканей конечностей на фоне более интенсивного формирования коллатеральных сосудов за счет эффекта применения СК.

Обсуждение результатов клинического применения стволовых клеток из жировой ткани

Анализ данных многих исследователей, целенаправленно занимающихся изучением возможностей клинического применения стволовых клеток из ЖТ, позволяет считать, что опыт использования технологий клеточной терапии в пластической и реконструктивной хирургии пока невелик, но количество исследований, проводимых в этом направлении, постоянно увеличивается [9, 38, 39].

Технологии клеточной терапии пока еще не вошли в широкую клиническую практику, однако очевидно, что для их реализации уже определены показания и противопоказания. Вероятно, КСЛ пока может считаться оптимальной методикой коррекции возрастных изменений и деформаций лица, поскольку в этих случаях приживление аутоадипотрансплантата повышается на 19% и на 13,6% снижается необходимость проведения повторных хирургических вмешательств. Эффективность клеточных технологий в плане реконструкции и увеличения объема молочных желез пока однозначно не доказана [28]. Данные о клинических возможностях применения аутоадипотрансплантата, обогащенного чистой культурой стволовых клеток из ЖТ для увеличения объема молочных желез, пока отсутствуют. Сведения авторов научных работ, обладающих опытом проведения КСЛ, сопряжены с изучением свойств адипотрансплантатов, обогащенных компонентами стромальной сосудистой фракции (ССФ) и вводимых в мягкие ткани при данной процедуре. Это, вероятно, связано с трудоемкостью и высокими затратами при выделении чистой культуры стволовых клеток из аутологичной ЖТ [40].

Одним из направлений исследований в сфере регенеративной медицины является оценка отдаленных функциональных и косметических результатов КСЛ. Опыт исследователей показывает, что после трансплантации ЖТ, обогащенной стволовыми клетками, большинство пациентов наблюдаются хирургами не менее 6–12 месяцев после операции. Результаты выполненных вмешательств пока оцениваются преимущественно субъективно (как правило, врачом либо пациентом) по объему корригируемой области, на основании отчетов клинических исследований, методами фотофиксации до и после хирургического вмешательства и др. Унифицированных критериев оценки результатов с учетом частных направлений использования стволовых клеток из ЖТ пока не предложено. В ряде исследований сообщается о применении объективных методов послеоперационной оценки объема аутоадипотрансплантата, внедренного в реконструируемую анатомическую область (маммография, компьютерная, магнитная резонансная томография) [26].

Данные, представленные D. Y. Tanikawa с соавторами [31], позволяют с определенной осторожностью полагать, что КСЛ способствует снижению степени резорбции аутоадипотрансплантата, однако в исследовании этих авторов не оцениваются отдаленные результаты выполнения данной операции. Степень приживления аутоадипотрансплантата при КСЛ оказывается значительно выше, чем в случаях осуществления традиционного липофилинга (соответственно 60 и 45 %) [28], тем не менее причины этого явления остаются поводом для научных дискуссий специалистов в области пластической хирургии и регенеративной медицины [41, 42].

С точки зрения ряда авторов, возраст пациента должен определяться как значимый фактор при прогнозировании результатов трансплантации стволовых клеток из ЖТ. Доказано, что эффективность трансплантации стволовых клеток может снижаться со старением человека, это обусловливается депрессией пролиферативной активности МСК в разных тканях организма [43]. Такая трансформация, вероятно, происходит по причине комплексного воздействия на организм стареющего человека клеточных и молекулярных механизмов онкологической защиты. Направление дифференциации стволовых клеток в определенной степени зависит от анатомической локализации адипотрансплантата, поэтому пока нельзя сделать однозначный вывод о том, что с точки зрения безопасности КСЛ может считаться эквивалентом традиционного липофилинга. Кроме того, не во всех публикациях авторы уделяют должное внимание аспектам онкологической безопасности применения стволовых клеток в клинической практике.

Возможности использования КСЛ пластическими хирургами сугубо по эстетическим показаниям привлекают особое внимание специалистов с позиций социальной ответственности при проведении подобных операций. Изучение и анализ структуры послеоперационных осложнений вмешательств, выполняемых по косметическим соображениям, является еще одним актуальным направлением научной деятельности ряда авторов [15, 20, 23]. Опыт специалистов по коррекции осложнений данной операции пока невелик. Вероятно, это происходит по причине небольшого числа осложнений, оказывающихся угрозой для жизни пациента. Тем не менее, по данным разных авторов, выполнение КСЛ в ряде случаев такими негативными последствиями сопровождается [26, 28, 44, 45]. Частота верификации осложнений в послеоперационном периоде оказывается сопоставимой в группах наблюдений КСЛ и традиционного липофилинга, не превышая 0,3 % [28]. К ком-

пликациям, наиболее распространенным при выполнении липофилинга, следует относить резорбцию и некроз аутоадипотрансплантатов, формирование жировых кист, микрокальцификацию, фиброз и уплотнение в тканях молочных желез [44, 45].

Современные исследователи ставят перед собой ряд задач, которые необходимо решать для внедрения КСЛ в широкую клиническую практику: 1) прежде всего авторы стремятся получить ответы на вопросы о том, каким образом можно эффективно регулировать процесс пролиферации и дифференцировки стволовых клеток *in vitro* и *in vivo* (какие экзогенные и эндогенные факторы воздействуют на процессы пролиферации и дифференцировки стволовых клеток); 2) как полагает ряд специалистов, важно также определить основные молекулярные механизмы реализации паракринных эффектов стволовых клеток; 3) многие исследователи полагают, что их устремления должны быть также сосредоточены на оценке безопасности трансплантации аутологичных стволовых клеток (прежде всего в плане онкологической настороженности).

Для проведения репрезентативных клинических исследований по оценке эффективности КСЛ необходимо создание системы единых критериев, обеспечивающей возможность наблюдения за пациентами в отдаленном периоде после выполнения хирургического вмешательства. Несмотря на отсутствие подобной системы оценки отдаленных результатов в мировой практике, определенная положительная тенденция в этом вопросе все же существует. В частности, К. Yoshimura с соавторами [15] сообщает о положительном клиническом эффекте и преимуществах применения технологии КСЛ в 40 случаях с целью увеличения объема молочных желез. Данные рассмотрены в сравнении с таковыми по традиционному липофилингу. При оценке результатов выполненных вмешательств в отдаленном послеоперационном периоде констатируется стабильная и эффективная коррекция объема молочных желез пациенток.

Несмотря на то что иницирующий этап оценки возможностей применения регенеративных свойств стволовых клеток в клинической практике пока находится на установочной стадии, данное направление исследований по-прежнему остается одним из инновационных и наиболее перспективных векторов дальнейшего движения медицинской науки и практики. Вероятно, на последующих этапах развития этого направления методикой выбора ученых должно стать проведение слепых рандомизированных контролируемых исследований, гарантирующих накопление статистически достоверных данных, необходимых для комплексного анализа эффективности выполнения КСЛ с позиций постулатов доказательной медицины. При этом для формирования репрезентативных групп при проведении исследований эффективности применения стволовых клеток из ЖТ с целью реконструкции дефектов мягких тканей тела человека оптимальным оказывается международное сотрудничество и координация деятельности специалистов в области регенеративной медицины и клеточной терапии. Вероятно, реализация подобного подхода к изучению возможностей клинического применения стволовых клеток позволит достоверно оценить перспективы их использования в случаях лечения пациентов по реконструктивным и эстетическим показаниям.

Заключение

Использование уникальных регенеративных свойств мезенхимальных стволовых клеток из аутологичной жировой ткани позволяет рассчитывать на улучшение клинических результатов пластического замещения дефектов тела человека различной природы и анатомической локализации. Изучение результатов многих исследований показывает, что применение стволовых клеток из аутологичной ЖТ — перспективное направление развития пластической и реконструктивной хирургии, а разработка новых технологий клеточной хирургии в настоящее время является динамически развивающейся отраслью медицинской науки. Несмотря на сообщения многих авторов о предпочтительности выполнения КСЛ перед традиционным липофилингом, статистически достоверных доказательств преимуществ применения КСЛ в случаях восполнения дефектов мягких тканей тела человека пока нет. Именно поэтому комплексная оценка перспектив клинического применения технологий регенеративной медицины должна осуществляться параллельно с фундаментальными исследованиями в этой области.

References

1. Brayfield C., Marra K., Rubin J. P. Adipose stem cells for soft tissue regeneration. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.*, 2010, no. 42, pp. 124–128.
2. Ebrahimian T. G., Pouzoulet F., Squiban C., Buard V., André M., Cousin B., Gourmelon P., Benderitter M., Casteilla L., Tamarat R. Cell therapy based on adipose tissue-derived stromal cells promotes physiological and pathological wound healing. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2009, no. 29, pp. 503–510.
3. Koh K. S., Oh T. S., Kim H., Chung I. W., Lee K. W., Lee H. B., Park E. J., Jung J. S., Shin I. S., Ra J. C., Choi J. W. Clinical application of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in progressive hemifacial atrophy (Parry-Romberg disease) with microfat grafting techniques using 3-dimensional computed tomography and 3-dimensional camera. *Ann. Plast. Surg.*, 2012, vol. 69, no. 3, pp. 331–337.
4. Rigotti G., Marchi A., Galie M., Baroni G., Benati D., Krampera M., Pasini A., Sbarbati A. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2007, vol. 119, no. 5, pp. 1409–1422.
5. Brown S. A., Levi B., Lequeux C., Wong V. W., Mojallal A., Longaker M. T. Basic science review on adipose tissue for clinicians. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2010, vol. 126, no. 6, pp. 1936–1946.
6. Zuk P. A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J. W., Katz A. J., Benhaim P., Lorenz H. P., Hedrick M. H. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.*, 2001, vol. 7, no. 2, pp. 211–226.
7. Neuber G. Fettransplantation. *Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Zentralbl. Chir.*, 1893, no. 22, pp. 66.
8. Lexer E. Freie Fetttransplantation. *Deutsch Med. Wochenschr.*, 1910, no. 36, p. 640.
9. Francis M. P., Sachs P. C., Elmore L. W., Holt S. E. Isolating adipose-derived mesenchymal stem cells from lipoaspirate, blood and saline fraction. *Organogenesis*, 2010, no. 6, pp. 11–14.
10. Torio-Padron N., Huotari A. M., Eisenhardt S. U., Borges J., Stark G. B. Comparison of Pre-Adipocyte Yield, Growth and Differentiation Characteristics from Excised versus Aspirated Adipose Tissue. *Cells Tissues Organs.*, 2010, vol. 191, no. 5, pp. 365–371.
11. Oedayrajsingh-Varma M. J., van Ham S. M., Knippenberg M., Helder M. N., Klein-Nulend J., Schouten T. E., Ritt M. J., van Milligen F. J. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue-harvesting procedure. *Cytotherapy*, 2006, vol. 8, no. 2, pp. 166–177.
12. Gutowski K. A. Asps Fat Graft Task Force: Current applications and safety of autologous fat grafts: A report of the ASPs Fat Graft Task Force. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2009, no. 124, pp. 272–280.
13. Tabit C. J., Slack G. C., Fan K., Wan D. C., Bradley J. P. Fat grafting versus adipose-derived stem cell therapy: Distinguishing indications, techniques, and outcomes. *Aesthet. Plast. Surg.*, 2011, no. 70, pp. 1–10.
14. Zhu M., Zhou Z., Chen Y., Schreiber R., Ransom J. T., Fraser J. K., Hedrick M. H., Pinkernell K., Kuo H. C. Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells improves long-term graft retention. *Annals of Plastic Surgery*, 2010, no. 64, pp. 222–228.

15. Yoshimura K., Sato K., Aoi N., Kurita M., Hirohi T., Harii K. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthet. Plast. Surg.*, 2008, vol. 32, no. 1, pp. 48–55.
16. Tiryaki T., Findikli N., Tiryaki D. Staged stem cell-enriched tissue (SET) injections for soft tissue augmentation in hostile recipient areas: A preliminary report. *Aesthet. Plast. Surg.*, 2011, no. 35, pp. 965–971.
17. Daniels E. Cytoregulatory T cells. *Regen. Med.*, 2007, no. 2, pp. 317–320.
18. Perez-Cano R., Vranckx J. J., Lasso J. M., Calabrese C., Merck B., Milstein A. M., Sassoon E., Delay E., Weiler-Mithoff E. M. Prospective trial of adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting for partial mastectomy defects: the RESTORE-2 trial. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2012, no. 38, pp. 382–389.
19. Perrot P., Rousseau J., Bouffaut A. L., Rédini F., Cassagnau E., Deschaseaux F., Heymann M. F., Heymann D., Duteille F., Trichet V., Gouin F. Safety concern between autologous fat graft, mesenchymal stem cell and osteosarcoma recurrence. *PLoS ONE*. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010999> (accessed 14.05.2016)
20. Kamakura T., Ito K. Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation // *Aesthet. Plast. Surg.*, 2011, no. 35, pp. 1022–1030.
21. Rigotti G., Marchi A., Galie M., Baroni G., Benati D., Krampera M., Pasini A., Sbarbati A. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2007, no. 119, pp. 1409–1422.
22. Sterodimas A., De Faria J., Nicaretta B., Boriani F. Autologous fat transplantation versus adipose-derived stem cell-enriched lipografts: a study. *Aesthet. Surgery J.*, 2011, no. 31, pp. 682–693.
23. Yoshimura K., Aoi N., Suga H., Inoue K., Eto H., Sato K., Kurita M., Harii K., Hirohi T. Ectopic fibrogenesis induced by transplantation of adipose-derived progenitor cell suspension immediately after lipoinjection. *Transplantation*, 2008, no. 85, pp. 1868–1869.
24. Yoshimura K., Asano Y., Aoi N., Kurita M., Oshima Y., Sato K., Inoue K., Suga H., Eto H., Kato H., Harii K. Progenitor-enriched adipose tissue transplantation as rescue for breast implant complications. *Breast J.*, 2010, no. 16, pp. 169–175.
25. Yoshimura K., Sato K., Aoi N., Kurita M., Hirohi T., Harii K. Cell-assisted lipotransfer for facial lipotrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol. Surg.*, 2008, no. 34, pp. 1178–1185.
26. Grabin S., Antes G., Stark G. B., Motschall E., Buroh S., Lampert F. M. Cell-assisted lipotransfer. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2015, vol. 112, no. 15, pp. 255–261.
27. Lampert F. M., Grabin S., Bjorn Stark G. The RESTORE-2 trial: proof of safety and efficacy of „regenerative-cell enriched“; fat-grafting? *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2012, no. 38, pp. 1231–1232.
28. Zhou Y., Wang J., Li H., Liang X., Bae J., Huang X., Li Q. Efficacy and Safety of Cell-Assisted Lipotransfer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2016, vol. 137, no. 1, pp. 44–57.
29. Peltoniemi H. H., Salmi A., Miettinen S., Mannerström B., Saariniemi 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, no. 66, pp. 1494–1503.
30. Behr B., Ko S. H., Wong V. W., Gurtner G. C., Longaker M. T. Stem cells. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2010, no. 126, pp. 1163–1171
31. Tanikawa D. Y., Agüena M., Bueno D. F., Passos-Bueno M. R., Alonso N. Fat grafts supplemented with adipose-derived stromal cells in the rehabilitation of patients with craniofacial microsomia. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2013, no. 132, pp. 141–152.
32. Castro-Govea Y., De La Garza-Pineda O., Lara-Arias J., Chacón-Martínez H., Mecott-Rivera G., Salazar-Lozano A., Valdes-Flores E. Cell-assisted lipotransfer for the treatment of Parry-Romberg syndrome. *Arch. Plast. Surg.*, 2012, vol. 39, no. 6, pp. 659–662.
33. Jo D. I., Yang H. J., Kim S. H., Kim Ch. K., Park H. J., Choi H. G., Shin D. H., Uhm K. I. Coverage of skin defects without skin grafts using adipose-derived stem cells. *Aesthet. Plast. Surg.*, 2013, vol. 37, no. 5, pp. 1041–1051.
34. Kolle S. F., Fischer-Nielsen A., Mathiasen A. B., Elberg J. J., Oliveri R. S., Glovinski P. V., Kastrup J., Kirchhoff M., Rasmussen B. S., Talman M. L., Thomsen C., Dickmeiss E., Drzewiecki K. T. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013, vol. 382, no. 9898, pp. 1113–1120.
35. Rehman J., Traktuev D., Li J., Merfeld-Clauss S., Temm-Grove C. J., Bovenkerk J. E., Pell C. L., Johnstone B. H., Consideine R. V., March K. L. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation*, 2004, vol. 109, no. 10, pp. 1292–1298.
36. Wang M., Crisostomo P. R., Herring C., Meldrum K. K., Meldrum D. R. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF, HGF and IGF-I in response to TNF by a p38 MAPK-dependent mechanism. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2006, vol. 291, no. 4, pp. 880–884.

37. Lee H. C., An S. G., Lee H. W., Park J. S., Cha K. S., Hong T. J., Park J. H., Lee S. Y., Kim S. P., Kim Y. D., Chung S. W., Bae Y. C., Shin Y. B., Kim J. I., Jung J. S. Safety and effect of adipose tissue-derived stem cell implantation in patients with critical limb ischemia: a pilot study. *Circ. J.*, 2012, no. 76, pp. 1750–1760.
38. Buschmann J., Gao S., Harter L., Hemmi S., Welti M., Werner C. M., Calcagni M., Cinelli P., Wanner G. A. Yield and proliferation rate of adipose-derived stromal cells as a function of age, body mass index and harvest site-increasing the yield by use of adherent and supernatant fractions? *Cytotherapy*, 2013, no. 15, pp. 1098–1105.
39. Gnanasegaran N., Govindasamy V., Musa S., Kasim N. H. Different isolation methods alter the gene expression profiling of adipose derived stem cells. *Int. J. Med. Sci.*, 2014, no. 11, pp. 391–403.
40. Philips B. J., Marra K. G., Rubin J. P. Healing of grafted adipose tissue: current clinical applications of adipose-derived stem cells for breast and face reconstruction. *Wound Repair Regen.*, 2014, no. 22 (Suppl. 1), pp. 11–13.
41. Jiang T., Xu T., Gu F., Chen A., Xiao Z., Zhang D. Osteogenic effect of low intensity pulsed ultrasound on rat adipose-derived stem cells in vitro. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.*, 2012, no. 32, pp. 75–81.
42. Noer A., Boquest A. C., Collas P. Dynamics of adipogenic promoter DNA methylation during clonal culture of human adipose stem cells to senescence. *BMC Cell. Biol.*, 2007. vol. 8, no. 18.
43. Sharpless N. E., De Pinho R. A. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2007, no. 8, pp. 703–713.
44. Condé-Green A., Wu I., Graham I., Chae J. J., Drachenberg C. B., Singh D. P., Holton L. 3rd, Slezak S., Elisseff J. Comparison of 3 techniques of fat grafting and cell-supplemented lipotransfer in athymic rats: A pilot study. *Aesthet. Surg. J.*, 2013, no. 33, pp. 713–721.
45. Neira R., Arroyave J., Ramirez H., Ortiz C. L., Solarte E., Sequeda F., Gutierrez M. I. Fat liquefaction: Effect of low-level laser energy on adipose tissue. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2002, no. 110, pp. 912–922.

Для цитирования: Романенков Н. С., Мовчан К. Н. Результаты применения мезенхимальных стволовых клеток из аутологичной жировой ткани в пластической и реконструктивной хирургии (обзор литературы) // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2016. Вып. 4. С. 85–95. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.408

For citation: Romanenkov N. S., Movchan K. N. Adipose derived stem cells application results in plastic and reconstructive surgery (review). *Vestnik SPbSU. Series 11. Medicine*, 2016, issue 4, pp. 85–95. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.408

Статья поступила в редакцию 1 июня 2016 г.

Контактная информация:

Романенков Николай Сергеевич — кандидат медицинских наук; nickrom@inbox.ru
Мовчан Константин Николаевич — доктор медицинских наук, профессор;
MovchanK@miac.zdrav.spb.ru

Romanenkov Nikolay S. — PhD; nickrom@inbox.ru
Movchan Konstantin N. — MD, Professor; MovchanK@miac.zdrav.spb.ru