

УДК 617-089.844

**В.Б. Карпюк<sup>1\*</sup>, В.А. Порханов<sup>1,2</sup>, М.Д. Перова<sup>2</sup>, И.В. Гилевич<sup>1</sup>**

## СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ХИРУРГИИ

<sup>1</sup> ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

✉ \*В.Б. Карпюк, ГБУЗ НИИ – ККБ №1, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, e-mail: vkarpyuk@mail.ru

**Цель** Обобщить современные данные о текущих возможностях и перспективных направлениях применения стволовых/стромальных клеток жировой ткани в регенеративной хирургии.

**Результаты** Представлены доклинические и клинические разработки методов клеточной трансплантологии и тканевой инженерии с использованием культивированных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани и свежeweделенной стромально-васкулярной фракции жировой ткани в пластической хирургии, челюстно-лицевой хирургии, ортопедии, нейрохирургии, колопроктологии, урологии, торакальной хирургии, кардиохирургии.

**Заключение** Трансплантация стромально-васкулярной фракции жировой ткани, для получения которой не проводится культивирование клеток вне организма человека, является безопасной и эффективной регенеративной технологией с потенциалом применения в широком диапазоне хирургических специальностей.

**Ключевые слова:** регенеративная хирургия, жировая ткань, мезенхимальные стромальные клетки, стромально-васкулярная фракция.

**V.B. Karpyuk<sup>1\*</sup>, V.A. Porhanov<sup>1,2</sup>, M.D. Perova<sup>2</sup>, I.V. Gilevich<sup>1</sup>**

## STROMAL CELLS OF FAT TISSUE FOR REGENERATIVE SURGERY

<sup>1</sup> Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉ \*V.B. Karpyuk, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, 350086, Krasnodar, 1<sup>st</sup> May street, 167, e-mail: vkarpyuk@mail.ru

**Background** Generalize modern data on the current opportunities and the perspective application directions of stem / stromal cells of fat tissue in regenerative surgery.

**Results** Preclinical and clinical developments of cellular transplantology techniques and tissue engineering with use of the cultivated multipotent mesenchymal stromal cells of fat tissue and freshly isolated stromal vascular fraction of fat tissue in plastic surgery, maxillofacial surgery, orthopedics, neurosurgery, coloproctology, urology, thoracic surgery, cardiac surgery are presented.

**Conclusion** Transplantation of stromal vascular fraction of fat tissue for which releasing we do not perform cultivation of cells out of a human body is a safe and effective regenerative technology with an application potential in the wide range of surgical areas.

**Key words:** regenerative surgery, fat tissue, mesenchymal stromal cells, stromal vascular fraction.

### Введение

В настоящее время трансплантация обладающих высоким регенераторным потенциалом стволовых/стромальных клеток и созданных с помощью тканевой инженерии функционально полноценных эквивалентов тканей составляет основу нового междисциплинарного направления – регенеративной хирургии. Источником стволовых клеток для реализации таких технологий в хирургии служат собственные ткани взрослого человека, основными из которых являются костный мозг и жировая ткань.

Показано, что мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки жировой ткани (ММСК ЖТ) обладают значительной пластичностью и способны дифференцироваться *in vitro* в различные типы клеточных линий: адипогенную, хондрогенную, остеогенную, миогенную, в направлении панкреатических клеток, гепатоцитов и нейрогенных клеток. Многие факторы роста и цитокины активно секретируются ММСК ЖТ и через паракринные механизмы участвуют в процесс регенерации резидентные клетки тканей и органов [1, 2, 3]. Между тем имеется ряд объ-

активных причин, затрудняющих широкое внедрение технологий с применением полученных вне организма человека клеточных линий, включая вопросы биобезопасности.

Значительный интерес у клиницистов вызывает возможность использования свежевыделенных стромальных клеток жировой ткани или так называемой стромально-вазкулярной фракции (СВФ). Процесс получения СВФ несложен, включает ферментативную или механическую диссоциацию жировой ткани до состояния клеточной суспензии с последующим удалением адипоцитов на центрифуге. Процесс может быть осуществлен вручную или с использованием автоматизированных закрытых систем [4]. В состав СВФ входят: ММСК ЖТ (от 1,5 до 25% от общего числа ядросодержащих клеток), гладкомышечные и эндотелиальные клетки микрососудов, макрофаги, лимфоциты, возможно присутствие волокнистых элементов стромы. В материале, полученном из одного грамма жировой ткани, в среднем содержится от 500 тыс. до 2 млн ядросодержащих клеток. При ауто-трансплантации гетерогенный клеточно-тканевый состав СВФ, дополнительно к способности ММСК ЖТ дифференцироваться и замещать утраченные клетки, обеспечивает ряд терапевтических эффектов, включая проангиогенный эффект эндотелиальных клеток, иммуномодулирующий эффект клеток лимфомакрофагального ряда, стабилизирующий и способствующий клеточным взаимодействиям матриксный эффект аутоколлагена [6, 7].

В настоящем обзоре представлены сведения из литературных источников, включая авторские публикации, по применению ММСК и СВФ жировой ткани в разных областях хирургии.

**Пластическая хирургия.** Пластическая хирургия занимает уникальную позицию среди всех хирургических специальностей с точки зрения возможностей использования подкожной жировой ткани в регенеративных целях. Данный биоматериал получают в большом количестве под местной анестезией с минимальным дискомфортом для пациента в ходе рутинной процедуры липосакции. Способность ММСК ЖТ к дифференцировке в клетки всех видов соединительной ткани как нельзя лучше отвечает задачам пластической хирургии по «устранению анатомических и (или) функциональных дефектов покровных и подлежащих тканей любой локализации» [8]. «Золотым» стандартом контурной пластики мягких тканей считается свободная микроауто-трансплантация жировой ткани. Однако имеется проблема стабильности результатов данной операции из-за низкой приживаемости и последующей резорбции трансплантата. Установлено, что обогащение жировой ткани стромальными клетками повышает ее приживаемость [9]. В настоящее время концепция клеточно-потенцированной

контурной пластики, которая включает трансплантацию аутологичного жира, обогащенного СВФ, используется в эстетической и реконструктивной хирургии лица [10, 11]. Проведена сравнительная оценка исходов контурной пластики в двух репрезентативных группах пациентов с локальным дефицитом мягких тканей лица разной этиологии и получены результаты, доказывающие превосходящую эффективность клеточно-потенцированной технологии по сравнению с традиционным липофилингом [12]. К. Yoshimura и соавт. (2008) использовали клеточно-потенцированный липофилинг для увеличения груди по эстетическим показаниям 40 пациенткам и получили хорошие результаты без каких-либо значительных осложнений [13]. Обсуждается вопрос о безопасности трансплантации обогащенного СВФ жира при реконструкции груди после лечения рака. В ряде работ показано, что ММСК способствуют метастазированию раковых клеток [14, 15]. Американским обществом пластических хирургов признается безопасным стандартный липофилинг груди после мастэктомии, но трансплантацию жира, обогащенного стромальными/стволовыми клетками, рекомендуется проводить не ранее чем через 7 лет отсутствия активности заболевания [16]. Получены результаты, свидетельствующие о безопасности и высокой эффективности применения тканеинженерной конструкции из неорганического костного матрикса в виде гранул или трехмерных матриксов с адсорбированной СВФ при аугментационной ринопластике [17]. Локальные инъекции ММСК ЖТ улучшают качество рубцов и их применение в хирургии будущего рассматривается как обязательная опция для ведения послеоперационных ран, способствующая оптимальному заживлению без следов вмешательства [17].

**Челюстно-лицевая хирургия.** В челюстно-лицевой хирургии активно изучаются возможности использования клеточных технологий. Точками приложения являются задачи по оптимизации регенерации костной ткани в области дефектов, созданию функционально полноценных эквивалентов костно-хрящевых структур, стимулированию консолидации при больших костных пластиках и реконструкциях. Показано, что СВФ в изолированном виде, а также в комбинации с аутологичной костной крошкой или с пористым биорезорбируемым остеозамещающим материалом способна формировать костную ткань в дефектах при одонтогенных остеодеструктивных процессах [18]. В работе Mesimäki с соавт. (2009) представлен первый случай использования эктопически сформированного васкуляризованного костного лоскута на основе ММСК ЖТ для восстановления верхней челюсти 65-летнему пациенту после гемимаксилэктомии. Клетки были выделены из липоаспирата и культивированы на матриксе из бета-

трикальцийфосфата в присутствии ростовых факторов. Затем материал загружен в форму из титановой сетки и помещен в прямую мышцу живота. Через 8 месяцев новообразованная кость на прямой мышце живота трансплантирована в пострезекционный дефект. Через 12 месяцев в восстановленную челюсть выполнена денальная имплантация [19]. Также описан клинический случай одноэтапной реконструкции нижней челюсти с помощью тканеинженерной конструкции на основе ММСК ЖТ. Пациенту с рецидивирующей амелобластомой нижней челюсти одномоментно была выполнена резекция 10 см фрагмента и была восстановлена челюстная дуга подготовленным трансплантатом из ММСК ЖТ и остеозамещающего материала. Трансплантат поддерживался конструкцией из титановой сетки. Через 10 месяцев сформировалась кость, приемлемая для денальной имплантации. Через 3 года признаков резорбции кости не отмечено. Данная технология названа «формирование кости *in situ*» [20]. Возможно, в будущем она будет широко применяться, но пока, из-за высокой стоимости и необходимости этапа работ в лаборатории стандарта GMP (good manufacturing practice), представлены лишь единичные случаи. Более доступны к реализации восстановительно-реконструктивные операции, включающие имплантацию биодеградируемых пористых костнопластических материалов с адсорбированной СВФ. Наш опыт работы свидетельствует о безопасности и высокой эффективности данной технологии при коррекции врожденной расщелины верхней челюсти, посттравматических деформациях лицевого скелета, сочетанной зубочелюстно-лицевой аномалии [12].

**Травматология и ортопедия.** Предварительные результаты клинических исследований свидетельствуют о безопасности и эффективности внутрисуставного введения СВФ для лечения остеоартроза коленного сустава. В работе И. А. Смышляева с соавт. (2017) представлены результаты лечения 28 пациентов, которым в условиях дневного стационара проводили липоаспирацию, в течение 1,5 ч выделяли СВФ и вводили в полость сустава. Эффективность оценивали при помощи инструментальных методов обследования, а также опросников. Ни у одного больного не было выявлено нежелательных явлений или реакций. Через неделю после операции отмечалось снижение болевого синдрома, которое сохранялось на протяжении всего полугодового периода наблюдения. Оценка по шкале KOOS выявила улучшение качества жизни [21]. В статье Р.Ф. Масгутова с соавт. (2014) представлен клинический случай успешного лечения 50-летней больной гонартрозом с помощью артроскопической трансплантации в полнослойный дефект хряща медиального мыщелка бедренной кости СВФ с фиксацией фибриновым клеем [22].

**Лечение трофических язв и длительно незаживающих ран.** Лечение трофических язв и длительно незаживающих ран является серьезной медицинской проблемой. Данная патология обычно развивается в пожилом возрасте, при диабете, хронических заболеваниях периферических сосудов. Патологической основой является нарушение процессов неоваскуляризации с блокированием нормальной регенерации тканей. Результаты доклинических исследований показывают, что ММСК ЖТ имеют огромный потенциал в восстановлении механизмов ангиогенеза в длительно незаживающих ранах [23, 24]. Локальное введение культивированных *in vitro* аутологичных ММСК ЖТ выполнено 15 пациентам в возрасте от 27 до 75 лет с трофическими язвами нижних конечностей разной этиологии, с продолжительностью безуспешного периода лечения от 2 месяцев до 5 лет. Клеточную суспензию (от 1 до 10 млн клеток) наносили на поверхность раны и вводили интрадермально по периферии. Каждому пациенту проводилось от 1 до 3 процедур, в зависимости от размера раневого дефекта и динамики эпителизации. В результате лечения полное устранение язвенного дефекта произошло у 9 пациентов, значительное уменьшение площади раны отмечено у 3 пациентов, незначительное улучшение констатировано также у 3 пациентов [25]. Регенераторный потенциал ММСК ЖТ также проявляется при лечении лучевых повреждений. Пациентам с побочными эффектами лучевой терапии в виде выраженных местных симптомов или необратимых повреждений с функциональными нарушениями выполнены повторные локальные инъекции аутологичных ММСК ЖТ. Клиническим результатом стало прогрессивное улучшение или ремиссия симптомов у всех пациентов [26].

**Колопроктология.** В колопроктологии на экспериментальной модели недостаточности терминального сфинктера желудочно-кишечного тракта оценивали регенеративный потенциал: 1) культур гладкомышечных клеток, выделенных из аорты, 2) СВФ жировой ткани, 3) культивированных и преддифференцированных в миогенном направлении ММСК ЖТ. Клетки вводили в зону повреждения сфинктера прямой кишки лабораторных крыс. Установлено, что введение клеток в зону повреждения сфинктера прямой кишки приводит к увеличению мышечного слоя стенки кишки за счет пролиферации. При этом максимальная гиперплазия гладкомышечного слоя наблюдалась при введении СВФ по сравнению с гладкомышечными и дифференцированными в миогенном направлении клетками [27]. Лечение больных с постлучевыми ректовагинальными свищами проводили с помощью микроинъекций аутологичной жировой ткани (в глубокие слои ректовагинальной перегородки) и СВФ (в слизистый и подслизистый слои). Клиническая кар-

тина в динамике характеризовалась утолщением ректовагинальной перегородки и постепенным уменьшением диаметра ректовагинального свища. Через 3–5 месяцев было отмечено полное закрытие дефекта ректовагинальной перегородки и его эпителизация. Побочных эффектов в период наблюдения отмечено не было [28]. Свищи у пациентов, страдающих болезнью Крона и другой этиологии, были полностью излечены с помощью прямых инъекций ММСК и СВФ в стенку кишки с изоляцией фибриновым клеем [29].

**Нейрохирургия.** Известно, что при определенной индукции ММСК ЖТ могут дифференцироваться в нейроны и нейрональные клетки-предшественники, что подтверждается морфологической картиной и функциональной активностью клеток [30]. Выполнен ряд доклинических исследований по возможному применению ММСК ЖТ в неврологии и нейрохирургии. Внутривенное введение клеток в моделях ишемического и геморрагического инсульта приводит к положительным функциональным и гистологическим результатам: уменьшению отека и атрофии мозга, снижению пролиферации глии [31, 32]. На модели травмы спинного мозга показано, что при системном введении в организм ММСК ЖТ мигрируют в область поврежденного участка, частично дифференцируются в нейроны и олигодендроциты, что приводит к восстановлению локомоторных функций [33]. Установлено, что ММСК ЖТ способны дифференцироваться в клетки с фенотипом шванновских клеток, которые можно было бы применять в лечении травматических повреждений [34]. Этому уже есть клиническое подтверждение. У пациентов в ходе аутоневральной пластики трансплантировали СВФ в периферический и центральный отрезки поврежденного нерва, а также в саму вставку (длина вставки варьировала от 4 до 10 см). Спустя 14–28 суток после операции было констатировано появление болевой и тактильной чувствительности. Первые признаки восстановления двигательной функции наблюдали на 41-е сутки после реконструкции периферического нерва. У всех пациентов восстановилась чувствительность вне зависимости от длины вставки. Авторы сделали вывод, что метод трансплантации СВФ в сочетании с хирургическими методами лечения в значительной степени повышает приживаемость аутоневрального трансплантата, стимулирует его реваскуляризацию, восстановление чувствительной и двигательной активности, и тем самым может значительно повысить эффективность операций при реконструкции периферических нервов [35]. В нейрохирургии остеогенный потенциал ММСК ЖТ показан при краниопластике. В 2004 году S. Lendeckel с соавторами описали первый такой случай. У 7-летней девочки с обширным посттравматическим дефектом свода черепа выполнена успешная пластика дефекта конструкцией, состоящей из биоде-

градируемых пластин, повторяющих рельеф свода черепа, костной крошки, аутологичного фибринового клея и аутологичных ММСК ЖТ, приготовленных *ex tempore* [36]. Финские нейрохирурги выполнили краниопластику 4 пациентам с дефектами свода черепа больших размеров разной этиологии, используя конструкцию из ММСК ЖТ, засеянных на гранулы бета-трикальцийфосфата. У двух пациентов дополнительно использовали биорезорбируемые барьерные пластины. Осложнений не было. На контрольных КТ подтверждена оссификация дефекта [37].

**Урология.** Проведены экспериментальные исследования и получены обнадеживающие результаты лечения стрессового недержания мочи с помощью паруретральной трансплантации тканеинженерной конструкции из синтетических биорезорбируемых полимерных носителей и ММСК [38]. Внутрикаверзные инъекции СВФ или ММСК ЖТ одинаково эффективны при восстановлении эректильной функции в модели на крысах [39]. Приводятся сведения об успешном применении ММСК ЖТ при лечении болезни Пейрони [40]. Предложен и апробирован на 10 пациентах способ малоинвазивного лечения стриктур уретры путем бужирования с одномоментным локальным введением в пораженный участок СВФ. Все пациенты выписаны на 2-е сутки без осложнений. При наблюдении за пациентами в течение 12 месяцев на основании клинического и инструментального обследования данных о рецидиве стриктуры уретры не выявлено [41].

**Ларингология и торакальная хирургия.** Рубцовые поражения голосовых складок являются самой частой причиной стойкого расстройства дыхательной и голосовой функций. Эффективность существующих методов лечения крайне низкая. Впервые об инъекционной ларингопластике с помощью введения в голосовые связки аутожира было доложено в 1991 году. Авторы отметили хороший, но не стабильный клинический результат из-за непредсказуемой степени резорбции жира [42]. Позже представлены данные о важной роли ММСК ЖТ в получении стойкого результата инъекционной ларингопластики [43]. Трахеомедиастенальные фистулы представляют значительную проблему в торакальной хирургии. Описан случай пациента с трахеомедиастенальной фистулой после лазерной абляции рака трахеи. Проведено лечение с помощью бронхоскопических инъекций ММСК ЖТ в фибриновом клее. Осложнений не было, патологические симптомы регрессировали. Послеоперационная бронхоскопия показала закрытие фистулы с реэпителизацией и неоваскуляризацией трахеи [44].

**Кардиохирургия.** В настоящее время возможности клеточной кардиомиопластики интенсивно обсуждаются. Все больше появляется данных о том, что

инъекционное введение ММСК ЖТ улучшает функцию сердца посредством дифференцировки в кардиомиоциты и эндотелиальные клетки. Паракринные факторы, секретируемые ММСК ЖТ, стимулируют ангиогенез, уменьшают клеточный апоптоз и способствуют проращению нейронов в поврежденный миокард [45, 46]. Danoviz и соавт. (2010) оценили результаты интрамиокардиального введения суспензии ММСК ЖТ вместе с растворами фибрина и тромбина на модели лабораторных животных с моделированным инфарктом миокарда. При изучении свойств кардиомиоцитов, морфометрических и функциональных параметров желудочков, было показано, что ММСК ЖТ снижает ремоделирование миокарда и способствует сохранению желудочковой функции [47]. Эти данные подтверждают возможности использования жировой ткани в качестве источника клеток для разработки методов хирургического восстановления миокарда с помощью клеточных технологий.

#### Заключение

Таким образом, разработка и внедрение методов клеточной трансплантологии и тканевой инженерии является перспективным направлением развития современной хирургии. Заслуживают внимания исследования жировой ткани в качестве доступного аутологичного ресурса стволовых/стромальных клеток. Тем не менее, несмотря на достижения регенеративной медицины с использованием ММСК ЖТ, необходимо помнить о потенциальных рисках. При локальном применении стволовые клетки могут спонтанно дифференцироваться в нежелательные типы клеток, при системном введении могут мигрировать мимо мишеней и давать очаги эктопии тканей, могут вовлекаться в процесс ангиогенеза и прогрессирования опухолей [48, 49]. В отличие от стволовых клеток жировой ткани, трансплантация СВФ, для получения которой не проводится культивирование клеток вне организма человека, зарекомендовала себя как безопасная регенеративная технология, применяемая самостоятельно или потенцирующая эффективность основного способа хирургического лечения.

#### Литература/References

1. Шарифуллина С.З. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки жировой ткани и использование их в создании трехмерных трансплантатов хрящевой ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. 174 с. [Sharifullina S.Z. Mul'tipotentnye mezenhimal'nye stromal'nye kletki zhirovoj tkani i ispol'zovanie ih v sozdanii trekhmernih transplantatov hryashchevoj tkani. Cand. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2007. 174 p. (In Russ.)].
2. Minter D.M., Marra K.G., Rubin J.P. Adipose stem cells: biology, safety, regulation, and regenerative potential. *Clin Plast Surg*, 2015;42(2):169-179.

3. Simonacci F., Bertozzi N., Rapisio E. Off-label use of adipose-derived stem cells. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;24:44-51.

4. Hirose Y., Funahashi Y., Matsukawa Y., Majima T., Yamaguchi M., Kawabata S., Gotoh M., Yamamoto T. Comparison of trophic factors secreted from human adipose-derived stromal vascular fraction with those from adipose-derived stromal/stem cells in the same individuals. *Cytotherapy*. 2018;20:589-591.

5. Aronowitz J.A., Ellenhorn J.A. Adipose stromal vascular fraction isolation: a head-to-head comparison of four commercial cell separation systems. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(6):932e-939e.

6. Карпюк В.Б., Перова М.Д., Шубич М.Г. К изучению свежeweделенных аутологичных стромальных клеток подкожной жировой клетчатки для регенерации биологических тканей. *Институт стоматологии*. 2009;44(3):74-76. [Karpiuk V.B., Perova M.D., Shubich M.G. To studying of raw autologous hypodermic adipose-derived stromal cells for the biological tissues regeneration. *Institut stomatologii* [The Dental Institute]. 2009;3:74-76. (in Russ.)].

7. Веремеев А.В., Болгарин Р.Н., Петкова М.А. и др. Стромально-васкулярная фракция жировой ткани как альтернативный источник клеточного материала для регенеративной медицины. *Гены & клетки*. 2016; 11(1):1-8 [Veremeev A.V., Bolgarin R.N., Petkova M.A., Katz N., Nesterenko V.G. Adipose-derived stromal vascular fraction as an alternative source of cells for the regenerative medicine. *Geny i kletki* [Genes & Cells]. 2016;11(1):1-8. (in Russ.)].

8. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «пластическая хирургия»: приказ МЗ РФ от 30 октября 2012 г. №555н. *Российская газета*. 2013; Специальный выпуск №6066: 25 апр. [About approving of the procedure for the medical care providing on a «plastic surgery» profil: order of the MPH of the RF of 30th October 2012 No. 555n. *Rossijskaja gazeta* [Russian Newspaper], 2013, special issue, no. 6066, 25 April. (in Russ.)].

9. Карпюк В.Б., Лаврешин П.М., Шубич М.Г. и др. Изучение эффективности применения васкулярно-стромальноклеточной фракции при контурной пластике мягких тканей лица (по данным МРТ на примере липофилинга губ). *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2014;3:57-63. [Karpiuk V.B., Lavreshin P.M., Shubich M.G., Ponkina O.N., Pavlyuk K.S., Berezhnoj D.V. Evaluation of the effectiveness of the application of the stromal vascular fraction cells in contour plastic surgery of the facial soft tissues (exemplified by an MRI study of lip augmentation by lipofilling). *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i jesteticheskoy hirurgii* [Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery]. 2014;3:57-63. (in Russ.)].

10. Малаховская В.И. Опыт аутотрансплантации жировой ткани, обогащенной стромально-васкулярной клеточной фракцией, для коррекции дефектов челюстно-лицевой области. *Вестник эстетической медицины*. 2013;12(1):15-19. [Malakhovskaya V.I. Adipose tissue, enriched with stromal-vascular cellular fraction, autotransplantation experience considering for dentofacial zone defects correction. *Vestnik Jesteticheskoy Mediciny*. 2013;12(1):15-19. (in Russ.)].
11. Yoshimura K., Sato K., Aoi N., Kurita M., Inoue K., Suga H., Eto H., Kato H., Hirohi T., Harii K. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol Surg*. 2008;34(9):1178-1185.
12. Карпюк В.Б., Лаврешин П.М., Гайворонская Т.В. Клеточно-потенцированные технологии с применением стромально-васкулярной фракции в пластической хирургии лица. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики, серия «Естественные и технические науки»*. 2017;6:94-98. [Karpiuk V.B., Lavreschin P.M., Gayvoronskaya T.V. Cell-potentiated technologies with stromal vascular fraction application in plastic surgery of the face. *Sovremennaja nauka: aktual'nye problem teorii i praktiki, serija «Estestvennyye i tehnicheckie nauki»* [Modern Science: actual problems of theory and practice, a series Natural and Technical Sciences]. 2017;6:94-98. (in Russ.)].
13. 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. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32(1) 48-55.
14. Eterno V., Zambelli A., Pavesi L., Villani L., Zanini V., Petrolo G., Manera S., Tuscano A., Amato A. Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells (ASCs) may favour breast cancer recurrence via HGF/c-Met signaling. *Oncotarget*. 2014;5(3):613-633.
15. Karnoub A.E., Dash A.B., Vo A.P., Sullivan A., Brooks M.W., Bell G.W., Richardson A.L., Polyak K., Tubo R., Weinberg R.A. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007;449(7162):557-563.
16. Zimmerlin L., Donnenberg A.D., Rubin J.P., Basse P., Landreneau R.J., Donnenberg V.S. Regenerative therapy and cancer: in vitro and in vivo studies of the interaction between adipose-derived stem cells and breast cancer cells from clinical isolates. *Tissue Eng Part A*. 2011;17(1-2):93-106.
17. Yun I.S., Jeon Y.R., Lee W.J., Lee J.W., Rah D.K., Tark K.C., Lew D.H. Effect of human adipose derived stem cells on scar formation and remodeling in a pig model: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2012;38(10): 1678-1688.
18. Перова М.Д., Козлов В.А., Мельник Е.А. и др. Новые возможности замещения больших дефектов челюстей при лечении одонтогенных кист с помощью васкулярно-стромальноклеточной фракции. Институт стоматологии. 2011;1:107-109. [Perova M.D., Kozlov V.A., Melnick E.A., Karpjuk V.B., Sarkisov A.Ja. New scopes of the osseous defects replacement following processed lipoaspirate cells autografting in the cure the great odontogenic cysts. *Institut stomatologii* [The Dental Institute]. 2011;1:107-109. (in Russ.)].
19. Mesimäki K., Lindroos B., Törnwall J., Mauno J., Lindqvist C., Kontio R., Miettinen S., Suuronen R. Novel maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(3): 201-209.
20. Sándor G.K., Tuovinen V.J., Wolff J., Patrikoski M., Jokinen J., Nieminen E., Mannerström B., Lappalainen O.P., Seppänen R., Miettinen S. Adipose stem cell tissue-engineered construct used to treat large anterior mandibular defect: a case report and review of the clinical application of good manufacturing practice-level adipose stem cells for bone regeneration. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71(5): 938-950.
21. Смышляев И.А., Гильфанов С.И., Копылов В.А. и др. Оценка безопасности и эффективности внутрисуставного введения стромально-васкулярной фракции жировой ткани для лечения го-нартроза: промежуточные результаты клинического исследования. Травматология и ортопедия России. 2017;23(3):17-31. [Smyshlyaev I.A., Gilfanov S.I., Kopylov V.A., Gilmutdinov R.G., Pulin A.A., Korsakov I.N., Gilmutdinova I.R., Petrikina A.P., Eremin P.S., Kruchkova O.V., Abeltsev V.P., Zagorodny N.V., Zorin V.L., Vasilyev V.S., Pupylin D.Yu., Eremin I.I. Safety and Effectiveness of Intraarticular Administration of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction for Treatment of Knee Articular Cartilage Degenerative Damage: Preliminary Results of a Clinical Trial. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and orthopedics of Russia]. 2017; 23(3):17-31. (in Russ.)].
22. Масгутов Р.Ф., Салихов Р.З., Ризванов А.А. Применение клеток стромальной васкулярной фракции жировой ткани при лечении полнослойного дефекта гиалинового хряща медиального мыщелка бедренной кости коленного сустава: клинический случай. Гены&клетки. 2014;9(3):303-306. [Masgutov R.F., Salihov R.Z., Rizvanov A.A., Salafutdinov I.I., Bogov A.A., Plaseichuk Yu.A. Application of stromal vascular fraction cells of adipose tissue for treatment of hyaline cartilage defect of the medial femoral knee condyle: case report. *Geny i kletki* [Genes&Cells]. 2014;9(3):303-306. (in Russ.)].
23. Kuo Y.R., Wang C.T., Cheng J.T., Kao G.S., Chiang Y.C., Wang C.J. Adipose-derived stem cells accelerate diabetic wound healing through the induction of autocrine and paracrine effects. *Cell Transplant*. 2016; 25(1):71-81.

24. Garg R.K., Rennert R.C., Duscher D., Sorkin M., Kosaraju R., Auerbach L.J., Lennon J., Chung M.T., Paik K., Nimpf J., Rajadas J., Longaker M.T., Gurtner G.C. Capillary force seeding of hydrogels for adipose-derived stem cell delivery in wounds. *Stem Cells Transl Med.* 2014;3(9):1079-1089.
25. Василевич И.Б., Баранов Е.В., Пинчук С.В. и др. О клеточных технологиях лечения трофических язв с использованием мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани. Материалы 2-го Национального Конгресса по регенеративной медицине. М.; 2015; С. 34. [Vasilevich I.B., Baranov E.V., Pinchuk S.V., Tret'jak S.I., Volotovskij I.D. About cell technologies of the trophic ulcers treatment with use of mesenchymal stem cells. *Materialy 2 nacional'nogo kongressa po regenerativnoj medicine* [Proc. 2th National Congress on Regenerative Medicine]. М.; 2015:34. (in Russ.)].
26. Rigotti G., Marchi A., Galiè 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;119(5):1409-1422.
27. Кулинич С.С., Зафранская М.М., Шахрай С.В. и др. Возможности клеточных технологий в восстановлении целостности мышечной ткани сфинктерного аппарата прямой кишки в эксперименте. Материалы 2-го Национального Конгресса по регенеративной медицине. М.; 2015:85-86. [Kulinich S.S., Zafranskaja M.M., Shahraj S.V., Gain M.Ju., Rudenkova T.V., Rjabceva S.N., Gain Ju.M. Opportunities of the cell technologies in restoration of the rectal sphincter muscle integrity in experiment. *Materialy 2 nacional'nogo kongressa po regenerativnoj medicine* [Proc. 2th National Congress on Regenerative Medicine]. М.; 2015:85-86. (in Russ.)].
28. Терюшкова Ж. И., Васильев В.С., Казачков Е.Л. и др. Клиническое наблюдение полного закрытия постлучевого ректовагинального свища методом микроинъекционной аутотрансплантации жировой ткани. Колопроктология. 2016;3:70-76. [Teryushkova Z.I., Vasilyev V.S., Kazachkov E.L., Vasilyev S.A., Karpov I.A., Shishmentsev N.B., Vasilyev Y.S., Vasilyev I.S., Dimov G.P., Markina T.N. Complete healing of postirradiation rectovaginal fistula with autologous fat grafting (case report). *Koloproktologija* [Coloproctology]. 2016;3:70-76. (in Russ.)].
29. Garcia-Olmo D., Herreros D., Pascual M., Pascual I., De-La-Quintana P., Trebol J., Garcia-Arranz M. Treatment of enterocutaneous fistula in Crohn's disease with adipose-derived stem cells: A comparison of protocols with and without cell expansion. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(1):27-30.
30. Jang S., Cho H.H., Cho Y.B., Park J.S., Jeong H.S. Functional neural differentiation of human adipose tissue-derived stem cells using bFGF and forskolin. *BMC Cell Biology.* 2010;11:25. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2121/11/25>. (Accessed 16 April 2010).
31. Ikegame Y., Yamashita K., Hayashi S., Mizuno H., Tawada M., You F., Yamada K., Tanaka Y., Egashira Y., Nakashima S., Yoshimura S., Iwama T. Comparison of mesenchymal stem cells from adipose tissue and bone marrow for ischemic stroke therapy. *Cytotherapy.* 2011; 13(6):675-685.
32. Kim J.M., Lee S.T., Chu K., Jung K.H., Song E.C., Kim S.J., Sinn D.I., Kim J.H., Park D.K., Kang K.M., Hyung Hong N., Park H.K., Won C.H., Kim K.H., Kim M., Kun Lee S., Roh J.K. Systemic transplantation of human adipose stem cells attenuated cerebral inflammation and degeneration in a hemorrhagic stroke model. *Brain Res.* 2007;1183:43-50.
33. Kang S.K., Shin M.J., Jung J.S., Kim Y.G., Kim C.H. Autologous adipose tissue-derived stromal cells for treatment of spinal cord injury. *Stem Cells Dev.* 2006; 15(4):583-594.
34. Kingham P.J., Kalbermatten D.F., Mahay D., Armstrong S.J., Wiberg M., Terenghi G. Adipose-derived stem cells differentiate into a Schwann cell phenotype and promote neurite outgrowth in vitro. *Exp Neurol.* 2007;207(2):267-274.
35. Салафутдинов И.И., Масгутов Р.Ф., Богов А.А. и др. Терапевтический потенциал клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при регенерации дефектов периферических нервов. Матер. IV Всерос. науч. конф. «Стволовые клетки и регенеративная медицина». М.; 2011; С. 70-71. [Salafutdinov I.I., Masgutov R.F., Bogov A.A., Rizvanov A.A., Hannanova I.G., Mullin R.I., Bogov A.A. Therapeutic potential of the adipose tissue stromal vascular fraction cells in regeneration of the peripheral nerve defects. *Materialy IV Vserossijskoj nauchnoj konferencii «Stvolovye kletki i regenerativnaja medicina»* [Proc. 4th All-russian scientific conference «Stem cells in regenerative medicine»]. М.; 2011; 70-71. (in Russ.)].
36. Lendeckel S., Jödicke A., Christophis P., Heidinger K., Wolff J., Fraser J.K., Hedrick M.H., Berthold L., Howaldt H.P. Autologous stem cells (adipose) and fibrin glue used to treat widespread traumatic calvarial defects: case report. *J Craniomaxillofac Surg.* 2004;32(6):370-373.
37. Thesleff T., Lehtimäki K., Niskakangas T., Mannerström B., Miettinen S., Suuronen R., Öhman J. Cranioplasty with adipose-derived stem cells and biomaterial: a novel method for cranial reconstruction. *Neurosurgery.* 2011;68(6):1535-1540.
38. Макаров А.В., Арутюнян И.В., Аполихина И.А. и др. Тканеинженерные конструкции для лечения стрессового недержания мочи. Материалы 2-го

Национального Конгресса по регенеративной медицине. М., 2015; 109-110. [Makarov A.V., Arutjunjan I.V., Apolihina I.A., Teterina T.A., Saidova A.S., Adamjan L.V. Tissue engineered constructs for treatment of the stress urinary incontinence. *Materialy 2 nacional'nogo kongressa po regenerativnoj medicine* [Proc. 2th National Congress on Regenerative Medicine]. М., 2015. p. 109-110. (in Russ.)].

39. You D., Jang M.J., Kim B.H., Song G., Lee C., Suh N., Jeong I.G., Ahn T.Y., Kim C. Comparative study of autologous stromal vascular fraction and adipose-derived stem cells for erectile function recovery in a rat model of cavernous nerve injury. *Stem Cells Transl Med.* 2015;4(4):351-358.

40. Dellis A., Papatsoris A. Stem cell therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Expert Opin Bio l Ther.* 2017;17(4):407-413.

41. Котенко К.В., Еремин И.И., Кызласов П.С. Способ малоинвазивного лечения стриктуры уретры. Патент РФ № 2539012, 2015. [Kotenko K.V., Eremin I.I., Kyzlasov P.S. Sposob maloinvazivnogo lechenija striktury uretry [Method for minimally invasive treatment of urethral stricture]. Patent RF, no. 2539012, 2015].

42. Mikaelian D.O., Lowry L.D., Sataloff R.T. Lipoinjection for unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope.* 1991;101(5):465-468.

43. Lo Cicero V., Montelatici E., Cantarella G., Mazzola R., Sambataro G., Rebulli P., Lazzari L. Do mesenchymal stem cells play a role in vocal fold fat graft survival? *Cell Prolif.* 2008;41(3):460-473.

44. Alvarez P.D., García-Arranz M., Georgiev-Hristov T., García-Olmo D. A new bronchoscopic treatment of tracheomediastinal fistula using autologous adipose-derived stem cells. *Thorax.* 2008;63(4):374-376.

45. Badimon L., Oñate B., Vilahur G. Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells and Their Reparative Potential in Ischemic Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(7):599-611.

46. Bai X., Alt E. Myocardial regeneration potential of adipose tissue-derived stem cells. *BiochemBiophys Res Commun.* 2010;401(3):321-326.

47. Danoviz M.E., Nakamuta J.S., Marques F.L., dos Santos L., Alvarenga E.C., dos Santos A.A., Antonio E.L., Schettert I.T., Tucci P.J., Krieger J.E. Rat adipose tissue-derived stem cells transplantation attenuates cardiac dysfunction post infarction and biopolymers enhance cell retention. *PLoS One.* 2010;5(8):e12077.

48. Gao J., Dennis J.E., Muzic R.F., Lundberg M., Caplan A.I. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. *Cells Tissues Organs.* 2001;169(1):12-20.

49. Zhang Y., Daquinag A., Traktuev D.O., Amaya-Manzanares F., Simmons P.J., March K.L., Pasqualini R., Arap W., Kolonin M.G. White adipose tissue cells are

recruited by experimental tumors and promote cancer progression in mouse models. *Cancer Research.* 2009; 69(12):5259-5266.

#### Сведения об авторах

**Карпюк В.Б.**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: vkarpyuk@mail.ru.

**Порханов В.А.**, д.м.н., профессор, академик РАН, главный врач НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: vladimirporhanov@mail.ru.

**Перова М.Д.**, д.м.н., профессор, главный врач Стоматологической поликлиники, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). E-mail: mperova2013@yandex.ru.

**Гилевич И.В.**, к.м.н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). E-mail: giliv@list.ru.

**Конфликт интересов отсутствует.**

*Статья поступила 15.08.2018 г.*

#### Author Credentials

**Karpiuk V.B.**, CMS, scientific worker of the laboratory for development and study of new treatment technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: vkarpyuk@mail.ru.

**Porhanov V.A.**, PhD, professor, academician of the RAS, head doctor of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1, head of oncology department with thoracic surgery course ATF, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: vladimirporhanov@mail.ru.

**Perova M.D.**, PhD, professor, head doctor of dental clinic of KSMU, professor of department of surgical dentistry and maxillofacial surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). E-mail: mperova2013@yandex.ru.

**Gilevich I.V.**, CMS, head of the laboratory for development and study of new treatment technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinic Hospital #1 (Krasnodar, Russia). E-mail: giliv@list.ru.

**Conflict of interest: none declared.**

*Accepted 15.08.2018*