



# Содержание

Предисловие научного редактора к изданию на русском языке.....	7
Предисловие к изданию на английском языке.....	8
Участники издания .....	10
Список сокращений и условных обозначений.....	13
<b>Часть I. Подходы: введение.....</b>	<b>15</b>
Методики регенеративной медицины: клиническое применение в эстетической медицине. <i>Эрнан Пинто</i> .....	17
Эстетическая медицина: тенденции, потребности пациентов. <i>Палома Техеро</i> .....	25
Молекулярная физиология старения: новые мишени регенеративной медицины. <i>Сальвадор Масин, Мохаммад Альтубити</i> .....	35
<b>Часть II. Подходы: процесс старения.....</b>	<b>61</b>
Красота и старение. <i>Эва Гисантес</i> .....	63
Уменьшая повреждение: метаболические аспекты эстетической медицины. <i>Хесус А. Ф. Тресгеррес</i> .....	78
Получение жировой ткани: последние данные о жизнеспособности клеток. <i>Хесус Бенито-Руис</i> .....	108
<b>Часть III. Подходы: стратегии снижения клинического значения возрастных изменений.....</b>	<b>117</b>
Стратегии обработки и обогащения трансплантатов. <i>Хорди Дескаррега, Хуан Крус</i> .....	119
Варианты применения жировой ткани: от структурной трансплантации до микрофэтграфтинга, остроигольных внутрикожных жировых инъекций, нанофэтграфтинга, введения эмульсий, SNIE, FAMI, SEFFI. <i>Хосе М. Серра-Местре, Хосе М. Серра-Реном</i> .....	134
Применение фэтграфтинга (липофилинга). <i>Маурицио Райгоса, Ён Тайсик</i> .....	142
<b>Часть IV. Регенеративные процедуры для врачей эстетической медицины: последние достижения. Аутотрансплантация жировой ткани, липофилинг .....</b>	<b>153</b>
Липофилинг в реконструктивной хирургии: показания, результаты, осложнения. <i>Жоан Фонтдевила</i> .....	155
Липофилинг в эстетической хирургии: показания, результаты, осложнения. <i>Жоан Фонтдевила, Ариэль Маршалл</i> .....	173

Обогащенная плазма: основные понятия, показания к применению. <i>Палома Техеро, Лусия Яньес, Виктория Сункель</i> .....	198
Все ли золото, что блестит? Применение обогащенной тромбоцитами плазмы, исходы, соображения безопасности. <i>Лусия Яньес, Палома Техеро, Марина Баттистелла</i> .....	219
Кондиционированная аутологичная сыворотка как антивозрастное средство. <i>Эрнан Пинто</i> .....	251
<b>Часть V. Регенеративные процедуры в практике врача эстетической медицины: трансплантация кожи</b> .....	265
Культивирование клеток кожи и тканевая инженерия. <i>Лусия Яньес</i> .....	267
Техники и обработка. <i>Летиция Тровато, Риккардо Д'Аквино, Антонио Грациано</i> .....	321
Применение микротрансплантатов. <i>Летиция Тровато, Антонио Грациано, Риккардо Д'Аквино</i> .....	340
Техники и методики обработки для выделения стволовых клеток и клеток стромальной сосудистой фракции. <i>Северьяно Дос-Анхос, Хосе Мигель Каталан</i> .....	353
<b>Часть VI. Регенеративные процедуры для врачей эстетической медицины: стволовые клетки</b> .....	373
Регенеративные процедуры для врачей эстетической медицины. <i>Диана Мартинес-Редондо, Ичасо Гардзиа, Бегонья Кастро</i> .....	375
Исследования стволовых клеток в эстетической медицине. <i>Пабло Сутельман</i> .....	386
<b>Часть VII. Регуляторные вопросы и заключение</b> .....	409
Регуляторные вопросы. <i>Хоне Эрреро, Бегонья Кастро</i> .....	411
Общие выводы: актуальный статус регенеративных технологий в эстетической медицине. <i>Жоан Фонтдевила, Эрнан Пинто</i> .....	417
Предметный указатель.....	421

# Стратегии обработки и обогащения трансплантатов

Хорди Дескаррега, Хуан Крус

Аутологичная жировая ткань считается идеальным филлером в силу дешевизны, легкости получения и биосовместимости без риска аллергической реакции или отторжения. В последние десятилетия трансплантация жировой ткани вызывает значительный интерес как в косметологии, так и при наличии медицинских показаний (реконструкция молочной железы, патологические рубцы, патологии голосовых связок, липоатрофия в области лица и др.) [1].

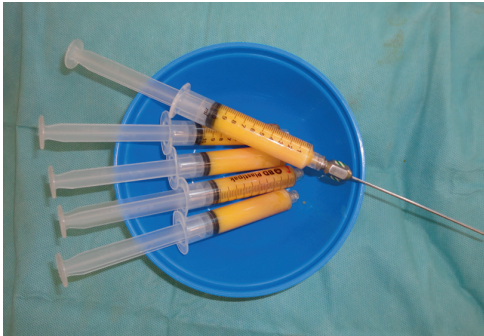
Пересадка аутологичной жировой ткани была впервые описана более столетия назад. Но интерес к трансплантации аутологичной жировой ткани существенно возрос с распространением липосакции. В 1980–1990 гг. полное отсутствие консенсуса в сфере методик трансплантации жировой ткани привело к большому многообразию результатов по долгосрочной жизнеспособности трансплантатов. Деятельность доктора Коулмана (Coleman) способствовала внедрению специфической надежной методики получения жировой ткани. Но его главным вкладом считается не методика как таковая, а акцент на значении подробного планирования и выбора инструментов для гарантированного получения конкретных результатов. Строгость методики обеспечивает воспроизводимость техники, надежность результатов и сопоставимый характер исследований [2, 3].

Считается, что разнообразие методик обработки имеет важное значение с точки зрения единообразия результата (выживаемость трансплантата варьируется от 40 до 80%). За последние десятилетия проведено множество исследований, посвященных этой проблеме. Несмотря на основательное изучение вопроса, окончательный консенсус относительно «золотого стандарта» обработки трансплантируемой жировой ткани все еще не достигнут. Когда речь заходит о сопоставлении различных стратегий обработки и обогащения, данных с большой доказательной силой, основанных на результатах клинических исследований, оказывается недостаточно. Отсутствие консенсуса и доказательных данных

особенно характерно для стратегий обогащения трансплантатов. При анализе библиографии важно обращать внимание на различие между биологическими или гистологическими характеристиками трансплантата и соответствующими клиническими результатами *in vivo* [4].

## Обработка трансплантируемой жировой ткани

К обработке относятся все техники и процедуры, выполняемые с трансплантируемой жировой тканью с момента получения до момента введения. Все действия в фазе переработки направлены на оптимизацию состояния жировой ткани для каждой рецепторной зоны и обеспечивают максимальную выживаемость трансплантата. Для достижения этой большой цели необходимо удалить из полученной жировой тка-



**Рис. 11.** Жировая ткань, готовая к трансплантации после обработки по Coleman

ни примеси (остатки разрушенных клеток, инфильтрующий тумесцентный раствор, свободный жир, клетки крови и другие нежизнеспособные компоненты). Удаление примесей уменьшает ложный объем трансплантата и снижает выраженность вызываемой воспалительной реакции (рис. 11).

Методики обработки сравнивались в многочисленных исследованиях, но в некоторых исследованиях, чрезмерно сосредоточенных на жизнеспособности клеток при использовании какой-либо техники, не уделялось достаточного внимания удалению примесей и влиянию на объем. Идеальной считается техника, обеспечивающая максимальную жизнеспособность адипоцитов при минимальном содержании примесей и объеме трансплантата, то есть максимальную приживляемость трансплантата (клиническая выживаемость трансплантата *in vivo*) [5].

## Техники обработки трансплантируемой жировой ткани

В литературе упоминаются многочисленные техники обработки и некоторые модификации ранее описанных техник. Некоторые техники допускают значительную изменчивость методики, что может отри-

цательно влиять на воспроизводимость при стандартном применении. Кроме того, некоторые авторы предлагают мультимодальные методики, комбинирующие различные техники. Таким образом, окончательный консенсус труднодостижим.

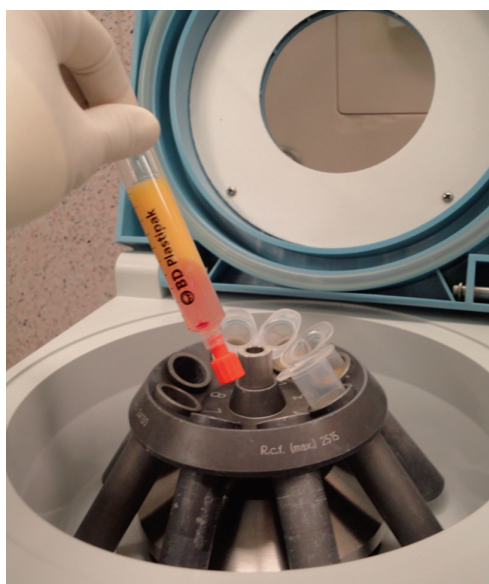
Различные методики можно сгруппировать в рамках пяти категорий. Проанализируем доказательную базу каждой из техник, ее достоинства, и недостатки.

### *Центрифугирование*

Центрифугирование — вероятно, наиболее широко используемая техника обработки трансплантируемой жировой ткани — считалось «золотым стандартом». Популярность центрифугирования изначально связана с тем фактом, что эту методику предлагал Coleman и ее надежность клинически доказана. Кроме того, для центрифугирования характерны точность и пониженная межиндивидуальная вариабельность, то есть более высокая воспроизводимость, чем для других классических техник.

В соответствии с оригинальной техникой Coleman, ткань аспирируют в шприцы типа Луер объемом 10 мл, затем центрифугируют при 1200 g ( $\approx 3000$  об./мин, ротор 12 см) в течение 3 мин. Получают 3 слоя: водянистый нижний слой, средний слой жировой ткани, тонкий верхний слой жира из поврежденных адипоцитов. Сохраняют только средний слой, используя его для инъекций подходящими шприцами в каждую рецепторную зону. Два другие слоя утилизируют [6] (рис. 12).

Проведенные исследования доказывают связь между силой центрифугирования и повреждением клеток. Но масштабных исследований, связанных с идеальной силой и временем центрифугирования, не проводилось. В общем не рекомендуется сила выше 1200 g. Некоторые исследователи выступают за мягкое центрифугирование и сокращают время центрифугирования до 1–2 мин, так как



**Рис. 12.** После центрифугирования получают 3 слоя: водянистый нижний слой, средний слой жировой ткани, тонкий верхний слой жира из поврежденных адипоцитов

это позволяет сохранить дополнительные мезенхимальные СКЖТ и приводит к меньшему повреждению адипоцитов [7]. Предположительно другие техники, в частности промывание или фильтрация, могут превосходить стандартное центрифугирование. Следовательно, в дальнейшем может стать популярным менее продолжительное стандартное центрифугирование по Коулману (Coleman) с меньшей силой. Если центрифугирование выполняется при 1200 g в течение 3 мин, необходимо учитывать бóльшую гиперкоррекцию при получении жировой ткани с помощью более мягкого центрифугирования, так как полученный жировой трансплантат содержит большой ложный объем [8].

### Декантация

Декантация состоит в простом разделении полученной жировой ткани за счет разницы плотности на два слоя: водянистый нижний слой и верхний слой сохраняемой и трансплантируемой жировой ткани. При



этом отсутствует консенсус относительно времени, необходимого для разделения, и декантация продолжается до видимого разделения слоев. Поэтому методика считается неточной (рис. 13).

**Рис. 13.** Два слоя, получаемые методом декантации (слева). Верхний слой жировой ткани часто центрифугируют по мультимодальной методике

Декантацию не следует рассматривать как монометодику обработки трансплантируемой жировой ткани. Ее применение приемлемо на начальном этапе мультимодальной обработки, но, по имеющимся данным, как монометодика декантация

уступает такому комплексному подходу. При простой декантации допускается высокое содержание примесей, повреждающих жировую ткань трансплантата вследствие провоспалительной реакции. Доказано, что при простой декантации, применяемой изолированно, снижается выживаемость трансплантата и наблюдаются выраженные кистозные изменения по сравнению с другими методиками [9].

В качестве первого этапа мультимодальной методики декантацию можно считать методикой базовой сепарации водянистого компонента от липоаспирата. Таким образом, декантацию следует рассматривать только как методику начальной обработки, эффективно уменьшающую количество обрабатываемой ткани [7].

## Фильтрация

Фильтрация состоит в выделении жировой ткани из аспирата путем механической сепарации. Для этого требуется сито или фильтр, пропускающие примеси, но удерживающие жировую ткань. Описаны разнообразные методики фильтрации: простая фильтрация через марлю, скатывание в марлю, концентрация в металлическом сите, промывание через марлю или металлическое сито. Кроме того, отсутствует консенсус относительно количества обрабатываемой ткани в зависимости от типа фильтра или времени, когда в нем находится ткань. Таким образом, фильтрация представляет собой трудоемкий процесс, серьезно влияющий на манипуляции с тканью в конкретном случае и привносящий индивидуальный элемент в ее обработку. Фильтрация неприменима, если требуется большое количество ткани. Методика не валидирована, и возможно, что отходы из фильтра (марли) загрязняют полученный трансплантат.

Данных для сравнения долговременной выживаемости жирового имплантата, полученного методом фильтрации и другими методами, недостаточно. Но, по опубликованным данным, специфическая методика фильтрации (скатывание в особую марлю) позволяет получить эквивалентное или большее количество жизнеспособных клеток и большее количество выделенных мезенхимальных СКЖТ по сравнению со стандартным центрифугированием [10–12].

Методика фильтрации лежит в основе новых коммерчески доступных технологий, например, Puregraft. Находя все более широкое применение, фильтрация позволяет получить большее количество ткани для обработки.

## Промывание

Промывание состоит в очищении аспирата с помощью физиологического раствора. Единой точки зрения относительно оптимального состава и длительности промывания не существует. Как раствор для промывания раствор лактата Рингера теоретически позволяет создать менее агрессивную кислую среду для жирового трансплантата по сравнению с обычным раствором NaCl. Но данных о превосходстве раствора лактата Рингера над раствором NaCl 0,9% в качестве идеального раствора для промывания недостаточно. Важно, что промывание может служить предварительным этапом перед применением других методик, например центрифугирования, в рамках этапной методики обработки.

Доказано, что промывание позволяет достичь базовой сепарации примесей с сохранением жизнеспособности адипоцитов аспирата [10, 13, 14]. Фактически о превосходстве выживаемости ткани и при-



живляемости трансплантата у подопытных животных при применении одноэтапной методики промывания по сравнению с методикой центрифугирования свидетельствует одно исследование [9]. Промывание определенно рекомендуется в качестве первого этапа этапной методики, особенно при высоком содержании крови в липоаспирате.

### *Новые коммерческие системы*

В последние годы было разработано несколько коммерчески доступных технологий обработки трансплантируемой жировой ткани. Это полуавтоматические, точные, воспроизводимые методики, позволяющие обрабатывать большее количество ткани [15, 16]. Но по экономическим соображениям их не рекомендуют в случае, если необходимо небольшое количество жира. Новые методики обычно сочетают в себе известные, классические техники. Закрытый характер систем означает меньшую вероятность внешнего заражения. Тем не менее эта положительная черта не является их доказанным преимуществом, и при работе в условиях стерильности можно спокойно использовать стандартные «открытые» системы.

Новые методики, стабильно обеспечивающие тщательность обработки, — прекрасный выбор для хирурга с небольшим опытом трансплантации жировой ткани, так как снижает значение соответствующего опыта.

К числу наиболее известных систем относятся *Puregraft* (Cytocri Therapeutics, Inc., Бриджуотер, шт. Нью-Джерси, США), *Revolve* (LifeCell Corp., Бриджуотер, шт. Нью-Джерси, США), *Tissu-Trans Filtron* (Shippert Medical Technologies, Inc., Сентениал, шт. Колорадо, США), *Lipivage* (Genesis Biosystems, Inc., Лагуна-Хилс, шт. Калифорния, США).

Система *Puregraft*<sup>®</sup>, вероятно, наиболее популярная среди новых систем, представленных в продаже. Это полуавтономная система фильтрации с закрытой мембраной, сочетающая промывание и диализацию при помощи запатентованной технологии. Прецизионная методика обеспечивает предсказуемость результатов, снижая риски, связанные с человеческим фактором. Мембрана с тремя различными доступами поставляется в пакете. Первый доступ предназначен для введения аспирата и получения фильтрованной жировой ткани, второй — для добавления промывочного раствора, третий — для отделения примесей и части ложного объема. Согласно сложившемуся консенсусу, по выживаемости получаемых жировых трансплантатов технология *Puregraft*<sup>®</sup> сопоставима со стандартной методикой центрифугирования. Некоторые исследования свидетельствуют и о более высокой приживляемости трансплантата при применении новой методики по сравнению с классическими (рис. 14).

В других системах, например Tissu-Trans Filtron<sup>®</sup>, Revolve<sup>®</sup>, Lipivage<sup>®</sup>, Aquavage (MD Resources, Ливермор, шт. Калифорния, США) и Lipo Collector 3 (Human Med AG, Шверин, Мекленбург — Передняя Померания, Германия), методика обработки связана с системой аспирации в рамках единого процесса, что приводит к его автоматизации и уменьшает необходимость манипуляций жировой тканью. Как и Puregraft<sup>®</sup>, Tissu-Trans Filtron<sup>®</sup>, Revolve<sup>®</sup> и Lipivage<sup>®</sup> основаны на принципе фильтрации через мембрану. Система Puregraft<sup>®</sup> представляет собой мембрану в стерильной корзине в 5 вариантах объема



**Рис. 14.** Puregraft<sup>®</sup> основана на замкнутой технологии, объединяющей промывание и фильтрацию жировой ткани

от 140 см<sup>3</sup> до 2000 см<sup>3</sup> (что позволяет обрабатывать различные объемы жировой ткани), соединенной с системой аспирации. Система Revolve<sup>®</sup> состоит из сетчатого фильтра 200 мк, соединенного с рабочим колесом, для активного промывания и фильтрации в стерильной канистре, что позволяет обрабатывать большой объем жировой ткани быстрее, чем другие конвенциональные методики. Система фильтрации Lipivage<sup>®</sup> заключена в стерильный ручной шприц, чем объясняется ее предпочтительное использование в тех случаях, когда нужен небольшой объем жировой ткани. Несмотря на то что поршень во время аспирации должен быть полностью втянут, уровень вакуума внутри шприца Lipivage<sup>®</sup> остается низким, минимизируя травматизацию жировой ткани. Требуется дополнительные исследования, но пока Tissu-Trans Filtron<sup>®</sup>, Revolve<sup>®</sup> и Lipivage<sup>®</sup> демонстрируют уровень выживаемости жировых трансплантатов, эквивалентный эталонным методикам. В основе Aquavage<sup>®</sup> и Lipo Collector 3<sup>®</sup> лежит принцип декантации, что позволяет легко производить базовую сепарацию жидкости и жировой ткани у реципиента, который одновременно является донором аспирата. В Lipo Collector 3<sup>®</sup> автоматически начинается сепарация отбрасываемой жидкости при достижении аспиратом определенного уровня в приемнике. Как и вышеописанные устройства, эти системы могут быть укомплектованы контейнерами различного объема. Ограничения

декантации следует учитывать и в отношении этих новых систем, основанных на принципе простой сепарации по плотности.

Но главное, на что необходимо обратить внимание, — знакомство хирурга с методикой. Новые коммерческие системы подтверждают, что не существует единственной надежной методики обработки трансплантируемой жировой ткани и что фильтрация через высокотехнологичные мембраны или сетчатые фильтры позволяет получить эквивалентные и даже лучшие результаты, чем стандартное центрифугирование. Возможно, в дальнейшем появятся новые технологии, прошедшие тщательную экспертизу. Таким образом, желательно, чтобы специалист придерживался одной методики достаточно долго для квалифицированной самостоятельной оценки результатов. Постоянная смена методик, напротив, может приводить к непредсказуемым результатам у одного специалиста (табл. 1).

## **Обогащение трансплантируемой жировой ткани**

Понятие обогащения включает в себя любые стратегии, отличные от обычных методик обработки и реализуемые с целью повысить выживаемость жирового трансплантата.

Описаны различные стратегии, в частности обогащение стволовыми клетками, обогащение PRP, системы внешнего расширения ткани в рецепторных зонах, экспериментальное обогащение другими веществами с проангиогенными, антиапоптотическими, антиоксидантными свойствами. Однако консенсус в отношении систематического применения какой-либо из этих стратегий для повышения выживаемости трансплантата не был достигнут.

## **Техники обогащения трансплантируемой жировой ткани**

В последние годы некоторые исследователи сосредоточились на увеличении количества мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (СКЖТ) в трансплантируемой ткани. Этот подход основан на демонстрации того, что СКЖТ обладают высокой способностью к пролиферации, могут способствовать ангиогенезу и демонстрируют антиапоптотические и антиоксидантные свойства, которые могут повышать выживаемость жирового трансплантата [17]. СКЖТ содержатся в стромальной сосудистой фракции (ССФ). Таким образом, первый этап обогащения стволовыми клетками — выделение ССФ аспирированной жировой

Таблица 1. Сравнительная характеристика различных методик обработки

Техника	Описание	Преимущества	Недостатки	Доказательная информация
<b>Центрифугирование</b>	– По Coleman: 1200 g 3 мин. Считалось «золотым стандартом»	Точность	Различие рекомендуемых параметров	Повреждение клеток при сильном центрифугировании (более 1200 g)
<b>Декантация</b>	Простая сепарация по плотности	– Простота. – Начальный этап других методик	Неточность	– Как монометодика не рекомендуется. – Относительно низкая выживаемость
<b>Фильтрация</b>	– Механическая сепарация просеиванием. – Часто комбинируют с промыванием	Дешевизна	– Неточность. – Трудоемкость. – Возможные потери. – Не подходит для большого количества ткани	– Эквивалент центрифугирования (по данным анализа результатов). – Недостаточно сравнительных данных по выживаемости <i>in vivo</i>
<b>Промывание</b>	– Очистка с помощью физиологического раствора. – Часто комбинируют с фильтрацией	– Простота и дешевизна. – Начальный этап других методик	Неточность	Недостаточно сравнительных данных по выживаемости <i>in vivo</i>
<b>Новые технологии</b>	– Puregraft®: Промывание + фильтрация. – Revolve®: Промывание + встряхивание. – Tissue-Trans Filttron®: фильтрация Inline. – Livrage®: фильтрация Inline	– Открытые системы. – Полуавтоматические, точные системы. – Идеально для большого количества ткани	– Стоимость. – Не подходят для малого количества	– Биологически и гистологически перспективные результаты. – Недостаточно данных <i>in vivo</i>

ткани. ССФ содержит не только мезенхимальные клетки-предшественники, но и другие популяции клеток (преадипоциты, эндотелиальные клетки, перициты, Т-лимфоциты, макрофаги).

Описаны различные коммерческие методики выделения ССФ из липоаспирата. Но исследователи пока не согласовали стандартный протокол или методику. В литературе сравниваются системы ручной обработки (*MultiStation*, PNC International, Gyeonggi-do, Республика Корея), полуавтоматизированные системы (*Cha-Station*, США Biotech, Kang-namgu, Republic of Korea), замкнутые системы ручной обработки (*Lipokit + MaxStem*, Medi-Khan, Вест-Голливуд, шт. Калифорния, США) и замкнутые системы полностью автоматизированной обработки (*Celution 800/CRS*, Cytori).

Судя по результатам биологического исследования, система *Celution®* позволяет получить максимальное количество СКЖТ-предшественников по сравнению с другими методиками [18]. Но исследования, сравнивающие приживляемость жирового трансплантата *in vivo*, при различных методиках выделения ССФ отсутствуют.

*Celution®* — надежная воспроизводимая методика выделения СКЖТ из липоаспирата. Она позволяет достичь выделения и концентрации СКЖТ путем протеолитического расщепления с помощью зарегистрированного фермента, опти-



Рис. 15. Система *Celution® 800/CRS*

мизированного специально для сепарации клеток от аспирированной жировой ткани. Весь процесс от введения липоаспирата до выделения СКЖТ продолжается приблизительно 1,5 ч (рис. 15).

К настоящему моменту о побочных эффектах обогащения жировых трансплантатов СКЖТ с целью приживляемости трансплантата не сообщалось. При сравнении жировых трансплантатов, обогащенных СКЖТ, с жировой тканью, прошедшей обычную обработку, некоторые исследования демонстрируют более высокую приживляемость трансплантата при обогащении. Более того, сообщается о превосходстве качества обогащенных жировых трансплантатов. Установлено, что плотность капилляров выше в обогащенных трансплантатах, что связывают со способ-

ностью СКЖТ стимулировать ангиогенез. Но относительная приживляемость жировых трансплантатов, обогащенных СКЖТ, по сравнению с трансплантатами, прошедшими обычную обработку, остается неустановленной и варьируется в зависимости от исследования [19–22]. Более того, другие исследования не показывают статистических различий при сравнении выживаемости трансплантатов жировой ткани, обогащенной СКЖТ и прошедшей обычную обработку [23]. Важнейшей проблемой при анализе недостатков этой методики обогащения остается стоимость методик выделения ССФ.

В заключение следует сказать, что к настоящему моменту у нас недостаточно данных для достижения консенсуса по вопросу о значении обогащения СКЖТ трансплантируемой жировой ткани. Но оптимистические результаты исследований показывают, что в будущем эта стратегия может стать великолепным клиническим инструментом.

Другая исследуемая стратегия обогащения жировой ткани — добавление к подготовленной жировой ткани обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP), или обогащенной факторами роста плазмы (PRGF). PRP — резервуар факторов роста, стимулирующих регенерацию и репарацию клеток. В связи с этим считалось, что PRP способствует выживаемости жировых трансплантатов.

Концентрация аутологичных тромбоцитов человека в PRP в 3–5 раз превышает уровень тромбоцитов в плазме крови. Клетки этого типа включают в себя гранулы, содержащие 9 основных факторов роста, активно вырабатываемых при заживлении ран. PRP также содержит другие важные вещества, играющие роль каркаса для клеточных процессов или необходимые для адгезии клеток (табл. 2).

**Таблица 2.** Девять факторов роста и других белков, содержащихся в PRP

<b>Факторы роста</b>	Трансформирующий фактор	TGF-β1
		TGF-β2
	Тромбоцитарный фактор роста	PDGF-AA
		PDGF-AB
		PDGF-BB
	Фактор роста сосудистого эндотелия	VEGF A
		VEGF C
Инсулиноподобный фактор роста	IGF-1	
Эпидермальный фактор роста	EGF	
<b>Другие белки</b>	Фибронектин	
	Витронектин	
	Фибриноген	
	Остеокальцин	
	Остеокальцин	

Для получения PRP, добавляемой к жировому трансплантату, требуется небольшой объем периферической крови. PRP составляет приблизительно 10% объема полученной крови. Кровь берут в пробирку с цитратом натрия, обладающим антикоагулянтными свойствами. После центрифугирования 90% тромбоцитов оказываются в верхнем слое. Наибольшее количество тромбоцитов содержится в нижней части верхнего слоя (PRP, или PRGF).

*In vitro* и в экспериментах на животных PRP стимулирует ангиогенез и пролиферацию СКЖТ [24]. Но клинико-лабораторные исследования не позволяют прийти к окончательным выводам. О побочных эффектах к настоящему моменту не сообщается. Таким образом, обогащение жировой ткани PRP считается безопасной процедурой. В отношении выживаемости жирового трансплантата некоторые исследования показывают лучшую приживляемость при обогащении PRP [25–27], но другие не обнаруживают статистических различий с обычной обработкой трансплантата [28, 29]. Следовательно, рано утверждать, что обогащение жировой ткани PRP в чем-либо превосходит конвенциональные методики. Значение обогащения жировых трансплантатов PRP требует дополнительного изучения.

Методикой обогащения также можно считать периоперационное применение систем внешнего расширения ткани (BRAVA), применяемых, впрочем, не к жировым трансплантатам, а к рецепторным зонам. Эта методика позволяет увеличить объем трансплантируемой жировой ткани во время хирургической процедуры, расширяя каркас, вмещающий жировую ткань [30]. Но влияние методики на выживаемость трансплантата не установлена. Отрицательное давление может стимулировать васкуляризацию рецепторной зоны и способствовать формированию лучшего основания для жировой ткани, но о более выраженной приживляемости трансплантата не сообщается. Необходимо учитывать и другие недостатки: неудобство для пациента, стоимость системы, возможная травматизация кожи под действием отрицательного давления при некорректном применении системы.

Другие стратегии обогащения описаны и испытаны *in vitro* или на животных. Большинство из них представляет экспериментальное добавление каких-либо веществ к жировому трансплантату. Среди этих веществ инсулин, бета-блокаторы, питательные среды, N-ацетилцистеин. Кроме того, в экспериментах оценивали влияние гипербарической оксигенации. Эти стратегии теоретически основаны на стимуляции проангиогенных, адипогенных, антиапоптотических или антиоксидантных свойств, гипотетически усиливающей выживаемость трансплантата.

Инсулин *in vitro* способствует пролиферации преадипоцитов и их дифференцировке в зрелые адипоциты. В жировой ткани, обогащенной

инсулином, жировая ткань демонстрирует некоторую гипертрофию, которую можно связать с индукцией ацетил-СоА-карбоксилазы инсулином. Дополнительно к адипогенной активности инсулин может способствовать пролиферации клеток сосудистого эндотелия и активизировать образование микрососудов, усиливая реваскуляризацию трансплантированной жировой ткани. Но долговременное влияние обогащения инсулином на выживаемость жирового трансплантата в клинических условиях остается неоднозначным.

Селективные бета-1-адреноблокаторы могут подавлять аденилатциклазу в мембранах адипоцитов, препятствуя липолизу, и блокировать циклический аденозинмонофосфат, усиливая адипогенную активность. В экспериментах на крысах получены многообещающие результаты по выживаемости жировых трансплантатов. Но, как и в случае обогащения инсулином, к настоящему моменту отсутствуют доказательства в части значимых клинических исходов, подтверждающие преимущество соответствующей методики.

N-ацетилцистеин — безвредный доступный антиоксидант. Не так давно его испытывали на крысах как добавку к тумесцентному раствору с усилением пролиферации СКЖТ и улучшением приживляемости трансплантата через 3 мес. Результаты обеспечивают подтверждение принципа добавки этого вещества к тумесцентному раствору. Однако необходимы исследования в условиях клиники.

Наконец, ни один из названных методов обогащения не получил широкой клинической валидации. Таким образом, стратегии не могут применяться в обычной практике, за исключением клинических испытаний по валидированному протоколу. Получение достаточной доказательной базы для любой из этих перспективных стратегий требует дополнительных клиничко-лабораторных исследований.

## Литература

1. Gutowski K.A. Current applications and safety of autologous fat grafts: a report of the ASPS fat graft task force // *Plast. Reconstr. Surg.* 2009. N. 124. P. 272–280.
2. Pu L.L., Coleman S.R., Cui X. et al. Autologous fat grafts harvested and refined by the Coleman technique: a comparative study // *Plast. Reconstr. Surg.* 2008. N. 122. P. 932–937.
3. Coleman S.R. Structural fat grafts: the ideal filler? // *Clin. Plast. Surg.* 2001. N. 28. P. 111–119.
4. Gir P., Brown S.A., Oni G. et al. Fat grafting: evidence-based review on autologous fat harvesting, processing, reinjection, and storage // *Plast. Reconstr. Surg.* 2012. N. 130. P. 249–258.
5. Cleveland E.C., Albano N.J., Hazen A. Roll, spin, wash, or filter? Processing of lipoaspirate for autologous fat grafting: an updated, evidence-based review of the literature // *Plast. Reconstr. Surg.* 2015. N. 136. P. 706–713.



6. Coleman S.R. Structural fat grafting: more than a permanent filler // *Plast. Reconstr. Surg.* 2006. N. 118. P. 108–120.
7. Hoareau L., Bencharif K., Girard A.C. et al. Effect of centrifugation and washing on adipose graft viability: a new method to improve graft efficiency // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2013. N. 66. P. 712–719.
8. Allen R.J., Canizares O., Scharf C. et al. Grading lipoaspirate: is there an optimal density for fat grafting? *Plast. Reconstr. Surg.* 2013. N. 131. P. 38–45.
9. Condé-Green A., Wu I., Graham I. et al. Comparison of 3 techniques of fat grafting and cell-supplemented lipotransfer in athymic rats: a pilot study // *Aesthet. Surg. J.* 2013. N. 33. P. 713–721.
10. Salinas H.M., Broelsch G.F., Fernandes J.R. et al. Comparative analysis of processing methods in fat grafting // *Plast. Reconstr. Surg.* 2014. N. 134. P. 675–683.
11. Fisher C., Grahovac T.L., Schafer M.E. et al. Comparison of harvest and processing techniques for fat grafting and adipose stem cell isolation // *Plast. Reconstr. Surg.* 2013. N. 132. P. 351–361.
12. Pfaff M., Wu W., Zellner E., Steinbacher D.M. Processing technique for lipofilling influences adipose-derived stem cell concentration and cell viability in lipoaspirate // *Aesthet. Plast. Surg.* 2014. N. 38. P. 224–229.
13. Condé-Green A., de Amorim N.F., Pitanguy I. Influence of decantation, washing and centrifugation on adipocyte and mesenchymal stem cell content of aspirated adipose tissue: a comparative study // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010. N. 63. P. 1375–1381.
14. Smith P., Adams W.P., Lipschitz A.H. et al. Autologous human fat grafting: effect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival // *Plast. Reconstr. Surg.* 2006. N. 117. P. 1836–1844.
15. Ansoerge H, Garza J.R., McCormack M.C. et al. Autologous fat processing via the Revolve system: quality and quantity of fat retention evaluated in an animal model // *Aesthet. Surg. J.* 2014. N. 34. P. 438–447.
16. Zhu M., Cohen S.R., Hicok K.C. Comparison of three different fat graft preparation methods: gravity separation, centrifugation, and simultaneous washing with filtration in a closed system // *Plast. Reconstr. Surg.* 2013. N. 131. P. 873–880.
17. Suga H., Eto H., Aoi N., Kato H. et al. Adipose tissue remodeling under ischemia: death of adipocytes and activation of stem/progenitor cells // *Plast. Reconstr. Surg.* 2010. N. 126. P. 1911–1923.
18. Aronowitz J.A., Ellenhorn J.D. Adipose stromal vascular fraction isolation: a head-to-head comparison of four commercial cell separation systems // *Plast. Reconstr. Surg.* 2013. N. 132. P. 932–939.
19. Kølle S.F., Fischer-Nielsen A., Mathiasen A.B. et al. Enrichment of autologous fat grafts with ex vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* 2013. N. 382. P. 1113–1120.
20. Zhu M., Zhou Z., Chen Y. et al. Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells improves long-term graft retention // *Ann. Plast. Surg.* 2010. N. 64. P. 222–228.
21. Mizuno H., Hyakusoku H. Fat grafting to the breast and adipose-derived stem cells: recent scientific consensus and controversy // *Aesthet. Surg. J.* 2010. N. 30. P. 381–387.

22. Piccinno M.S., Veronesi E., Loschi P. et al. Adipose stromal / stem cells assist fat transplantation reducing necrosis and increasing graft performance // *Apoptosis*. 2013. N. 18. P. 1274–1289.
23. Peltoniemi H.H., Salmi A., Miettinen S. et al. Stem cell enrichment does not warrant a higher graft survival in lipofilling of the breast: a prospective comparative study // *J. Plast. Reconstr. Aesthetic. Surg.* 2013. N. 66. P. 1494–1503.
24. Liao H.T., Marra K.G., Rubin J.P. Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review // *Tissue Eng. Part B Rev.* 2014. N. 20. P. 267–276.
25. Gentile P., di Pasquali C., Bocchini I. et al. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma // *Surg. Innov.* 2013. N. 20. P. 370–376.
26. Salgarello M., Visconti G., Rusciani A. Breast fat grafting with platelet-rich plasma: a comparative clinical study and current state of the art // *Plast. Reconstr. Surg.* 2011. N. 127. P. 2176–2185.
27. Modarressi A. Platelet rich plasma (PRP) improves fat grafting outcomes // *World J. Plast. Surg.* 2013. N. 2. P. 6–13.
28. Fontdevila J., Guisantes E., Martínez E. et al. Double-blind clinical trial to compare autologous fat grafts versus autologous fat grafts with PDGF: no effect of PDGF // *Plast. Reconstr. Surg.* 2014. N. 134. P. 219–230.
29. Jin R., Zhang L., Zhang Y.G. Does platelet-rich plasma enhance the survival of grafted fat? An update review // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2013. N. 6. P. 252–258.
30. Khouri R.K., Eisenmann-Klein M., Cardoso E. et al. Brava and autologous fat transfer is a safe and effective breast augmentation alternative: results of a 6-years 81 patients prospective multicenter study // *Plast. Reconstr. Surg.* 2012. N. 129. P. 1173–1187.