

## Глава 3.

# **Инъекционная аутотрансплантация продуктов на основе жировой ткани в лечении пациентов с поздними лучевыми повреждениями тканей и органов**

### **Список сокращений**

ЛТ – лучевая терапия

ПЛП – поздние лучевые повреждения

ЗНО – злокачественное новообразование

ИАЖТ – инъекционная аутотрансплантация жировой ткани

СВФ – стромально-васкулярная фракция

ММСК – мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки

МРТ – магнитно-резонансная томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

### **Термины и определения**

Ионизирующее излучение (радиация) – потоки фотонов, элементарных частиц и атомных ядер, способные ионизировать вещество.

Лучевая терапия – направленное использование радиации для лечения злокачественных новообразований и ряда неопухолевых заболеваний.

Поздние лучевые повреждения – патологические изменения в тканях и органах, возникшие на сроке более 3 месяцев от момента облучения.

Жировой трансплантат в пластической хирургии – это полностью отделенный от донорского ложа и лишенный собственного кровоснабжения фрагмент жировой ткани, который перемещен в реципиентные ткани без формирования сосудистых анастомозов.

Инъекционная аутотрансплантация жировой ткани носит название липофилинг.

Синонимы липофилинга – липографтинг, липотрансфер, фэтграфтинг.

Английские термины – fat grafting, fat transfer, lipofilling, fat injection.

Липофилинг – это трансплантация аутологичной жировой ткани инъекционным способом.

В зависимости от размера пересаживаемых фрагментов материал для липофилинга молочных желез подразделяется на милли-, микро- и эмульгированный жировой трансплантат.

Миллитрансплантат содержит фрагменты жировой ткани преимущественно размерами более 1.0 мм.

Микротрансплантат содержит фрагменты жировой ткани преимущественно размерами 0.5-1.0 мм.

Эмульгированный трансплантат содержит фрагменты жировой ткани преимущественно размерами 0.25–0.5 мм.

Стромально-васкулярная фракция жировой ткани – это гетерогенная популяция стволовых и прогениторных клеток жировой ткани, получаемых путем ферментативной или механической обработки.

### **Краткая информация по заболеванию или состоянию**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

T98.3 Последствия осложнений хирургических и терапевтических вмешательств, не классифицированные в других рубриках

K52.0 Радиационный гастроэнтерит и колит

K62.7 Радиационный проктит

L58.1 Хронический радиационный дерматит

L58.9 Радиационный дерматит неуточненный

L59.9 Болезнь кожи и подкожной клетчатки, связанная с излучением, неуточненная

L98.4 Хроническая язва кожи, не классифицированная в других рубриках

N30.4 Лучевой цистит

K62.6 Язва заднего прохода и прямой кишки

K62.7 Радиационный проктит

T66 Неуточненные эффекты излучения

N82.3 Свищ влагалищно-толстокишечный. Ректо-вагинальный свищ

Z41.1 Другие виды восстановительного хирургического вмешательства с целью устранения недостатков внешности.

### **Поздние лучевые повреждения**

Поздние лучевые повреждения – патологические изменения в тканях и органах, возникшие на сроке более 3 месяцев от момента воздействия ионизирующего излучения. Патологический процесс носит необратимый характер и развивается постепенно (до развития первых клинических симптомов может пройти от нескольких месяцев до десятков лет). Клиническая картина выражается в постепенном нарастании лучевого фиброза и развитием в наиболее тяжелых случаях некротических изменений [8,68].

Патогенетические механизмы включают прямое повреждение или нарушение репликационного механизма стволовых и прогениторных клеток, а также фиброгенез, обусловленный активацией трансформирующего ростового фактора бета. Нарастающее снижение популяции клеток и структурные изменения со временем приводят к функциональным нарушениям поврежденной ткани с нарушением процессов физиологической и репаративной регенерации [8].

При инъекционном введении продуктов на основе липоаспирата в поврежденные в результате облучения ткани происходит их репопуляция здоровыми стволовыми и прогениторными клетками, обеспечивающими ряд регенераторных эффектов (в т. ч. противофибротический, проангиогенный, ранозаживляющий), что приводят к регенерации облученных тканей (частичное или полное восстановление структуры и функции) [28,32,33,41,47,58,59].

### **Биологическая характеристика жировой ткани**

Жировая ткань является биологической активной субстанцией [1,63]. Помимо функции депонирования энергетических запасов организма, получаемых с пищей, жировая ткань секретирует молекулы, напрямую взаимодействующие с головным мозгом, и является компонентом иммунной системы. Эта ткань участвует в формировании внешнего облика человеческого организма, определяя сексуальную привлекательность, тем самым выполняя еще и социальную функцию.

Выделяют две разновидности жировой ткани человека: коричневую (бурую) жировую ткань (brown adipose tissue) [35] и белую жировую ткань (white adipose tissue), которая и используется для инъекционного введения. Белая жировая ткань имеет несколько функций: обеспечение термосбережения; определяет имидж тела, что особенно важно для женщин в формировании сексуальной

привлекательности; сбережение энергии; является амортизатором при механических ударах; выполняет эндокринную функцию [26,44,67]; заполняет свободные пространства организма; облегчает скольжение мышц при их движении.

Каждая ткань содержит популяцию резидентных клеток, которые поддерживают ее гомеостаз. С гистологической точки зрения ткани состоят из двух основных компонентов: паренхимы и стромы [1]. Паренхима представлена специализированными группами клеток, которые выполняют специфические функции ткани (например, кардиомиоциты в сердце, гепатоциты в печени или адипоциты в жире), в то время как строма играет структурную роль каркаса, поддерживая паренхиму в физиологическом или патологическом состоянии [3]. Паренхима жировой ткани состоит преимущественно из зрелых адипоцитов, которые пространственно организованы в виде долек соединительной тканью (стромы), в которой проходят сосуды и нервы. Зрелые адипоциты составляют половину всей клеточной популяции жировой ткани, занимая при этом до 90% ее объема [40].

В стромальный компонент жировой ткани входят фибробласты, ММСК (мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки), эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, резидентные моноклеарные клетки, тканевые макрофаги, циркулирующие клетки-предшественницы и клетки крови [3,5,15]. Основная функция стромальных клеток заключается в выработке биологически активных соединений – трофических медиаторов, цитокинов и факторов роста для восстановления и регенерации тканей [50,52]. При повреждении ткани стромальные клетки инициируют сайт – специфический репаративный ответ, состоящий из [55] внеклеточного ремоделирования матрикса, активации ангиогенеза, [15] модуляции иммунного и воспалительного ответа и [57] стимуляции дифференцировки камбиальных клеток [27]. Эти репаративные свойства делают стромальные клетки самыми широко используемыми клетками в регенеративной медицине и клеточной терапии [5,7]. На сегодняшний день жировая ткань является одним из самых часто используемых источников для получения стромальных клеток за счет относительной простоты и малой инвазивности ее извлечения (липосакция), а также благодаря тому, что в ней содержится самое большое количество стромальных клеток на единицу объема (так, например, по сравнению с костным мозгом в жировой ткани содержится в 2500 раз больше клеток) [21,16,50].

Клетки жировой ткани состоят преимущественно из зрелых адипоцитов (паренхима), которые пространственно организованы в виде долек соединительной тканью (строма), в которой проходят сосуды и нервы. В стромальный компонент жировой ткани входят фибробласты, ММСК, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, резидентные мононуклеарные клетки, тканевые макрофаги, циркулирующие клетки-предшественницы и клетки крови [15, 39,57].

Существует два принципиально разных подхода к получению стромальных клеток из жировой ткани. Традиционно указанные клетки получают путем ферментативной диссоциации липоаспирата с последующим центрифугированием, что позволяет разрушить зрелые адипоциты, расщепить коллагеновый каркас и выделить стромальные клетки [16,72,75]. Полученные с помощью ферментативного расщепления стромальные клетки являются компонентом гетерогенной клеточной популяции, которая называется стромально-васкулярной фракцией (СВФ). Соотношение клеточных субпопуляций, входящих в состав СВФ, индивидуально для каждого конкретного человека, зависит от его пола, возраста, генетических особенностей, перенесенных заболеваний, режима питания и прочих факторов. Разброс значений, определяющих соотношение различных клеточных популяций в составе СВФ составляет:

ММСК – 18–30%

Эндотелиальные клетки – 10–5%

Гладкомышечные клетки – 7–10%

Лейкоциты – 15–20%

Тканевые макрофаги – 15–25%

За счет присутствия в составе СВФ клеток, экспрессирующих на своей поверхности молекулы комплекса гистосовместимости (лейкоциты, макрофаги), она является аутологичным клеточным продуктом. Терапевтический эффект СВФ непосредственно определяется биологическими свойствами клеток, входящими в ее состав:

- стимуляция ангиогенеза за счет секреции проангиогенных ростовых факторов ММСК и наличия в ее составе клеток-мишеней (эндотелиальные и гладкомышечные) [69];
- модуляция воспалительного и иммунного ответа за счет секреции соответствующих медиаторов ММСК и наличия

клеток-мишеней (лейкоциты, резидентные мононуклеары, макрофаги). Необходимо отметить, что в составе СВФ макрофаги представлены преимущественно противовоспалительным M2 фенотипом [17];

- стимуляция синтеза и реорганизации внеклеточного матрикса за счет секреции как специфических ростовых факторов ММСК, так и за счет непосредственной выработки под их воздействием матриксных белков различными клетками СВФ (ММСК, фибробласты, гладкомышечные клетки);
- различные регенеративные эффекты за счет секреции ММСК специфических медиаторов, например – стимуляция роста нервных окончаний и лимфатических сосудов, уменьшение повреждающего воздействия свободных радикалов кислорода и продуктов окислительных реакций, ингибирование апоптоза.

Терапевтический потенциал ММСК основан на их способности регулировать процессы регенерации в тканях паракринным способом за счет выработки широкого спектра цитокинов, факторов роста и других биологически активных молекул [21]. При этом реализуются механизмы неоангиогенеза, стимуляции роста нервных окончаний, модуляции воспаления, ингибирования апоптоза, привлечения в патологический очаг циркулирующих стволовых клеток, индукция дифференцировки тканевых клеток – предшественниц [20,46,53,56]. ММСК не несут на своей поверхности молекул комплекса гистосовместимости, что открывает возможность для их аллогенного использования.

В сравнении с ММСК СВФ является продуктом с большей потенциальной терапевтической эффективностью за счет того, что в ее составе присутствуют клетки-мишени – эндотелиальные, гладкомышечные, макрофаги. Клетки-мишени сразу содержатся в конечном продукте, что приводит к сокращению времени ответа – нет необходимости ждать, пока целевые клетки мигрируют в очаг патологического процесса. Так, например, СВФ индуцированный ангиогенез реализуется в течение 3–7 суток.

Жировая ткань является ключевым компонентом такого нового направления, как регенеративная медицина [8,37]. В настоящее время научные исследования о возможности использования жировой ткани в регенеративной медицине разрабатываются по несколькими биомедицинским и техническим направлениям: биология,

биоинженерия, технологии клеточного культивирования, пересадка тканей, клеточная дифференцировка, ангиогенез, математическое и компьютерное моделирование, полимерная химия. Доступность жировой ткани для забора из организма человека открывает широкие возможности ее применения в качестве субстрата для клеточной терапии по различным показаниям [65,76].

Особенности кодирования заболевания или состояния по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем и по номенклатуре медицинских услуг.

В соответствии с приказом Минздрава России от 13.10.2017 N 804н (ред. от 05.03.2020) «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (Зарегистрировано в Минюсте России 07.11.2017 N 48808) пластика подкожной жировой клетчатки методом перемещения микрочастиц собственного жира (липофилинг) соответствует коду A16.01.036.001.

Липофилинг может применяться при ряде нозологий, связанных с последствиями лучевого воздействия на ткани и органы. Таким образом, с учетом накопленных к настоящему моменту научных данных и практического опыта возникает потребность в коррекции существующих формулировок номенклатуры медицинских услуг, поскольку настоящая хирургическая технология применяется не только с целью «пластики подкожной жировой клетчатки», но и с целью стимуляции процессов регенерации тканей. При этом существенной особенностью технологии является то, что аутотрансплантация продуктов на основе жировой ткани осуществляется инъекционным путем методом перемещения микрочастиц собственного жира врожденными и приобретенными деформациями и патологическими состояниями области молочной железы.

### **Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний и состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

Диагностика группы заболеваний и состояний, при которых применяется инъекционная аутотрансплантация жировой ткани, имеет специфические особенности для каждой конкретной нозологии, перечисленной выше в соответствии с МКБ-10, и включает изучение жалоб, анамнеза, физикальное обследование, лабораторные диагностические исследования, инструментальные диагностические исследования.

**Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

Показания для применения инъекционной аутоотрансплантации продуктов на основе жировой ткани при поздних лучевых повреждениях тканей и органов:

- 1.1. Лечение поздних лучевых повреждений.
  - 1.1.1. Лечение лучевых фиброзов мягких тканей наружных и внутренних локализаций.
  - 1.1.2. Лечение некротических форм поздних лучевых повреждений (лучевая язва, эрозия, свищ и других дефектов) наружных и внутренних локализаций.
- 2.1. Устранение контурных деформаций, осложненных наличием поздних лучевых повреждений мягких тканей.
  - 2.1.1. Устранение контурных деформаций различных локализаций, осложненных наличием поздних лучевых повреждений мягких тканей, путем этапного липофилинга.
  - 2.1.2. Восстановление эластичности тканей методом липофилинга как этап подготовки к устранению контурных деформаций другими хирургическими методами (эндопротезирование, перемещение лоскута).

Противопоказания для применения инъекционной аутоотрансплантации продуктов на основе жировой ткани при поздних лучевых повреждениях тканей и органов:

- Тяжелые соматические заболевания, при которых противопоказано проведение любой плановой хирургической операции.
- Наличие противопоказания к выполнению местной и/или общей анестезии.
- Воспалительные процессы кожи и подкожной клетчатки в донорской и/или реципиентной зонах.
- Наличие локального злокачественного процесса в донорской и/или реципиентной зонах.

Предоперационное обследование пациента перед инъекционной аутоотрансплантацией продуктов на основе жировой ткани при поздних лучевых повреждениях тканей и органов:

- Стандартное общеклиническое и лабораторное обследование перед плановой хирургической операцией под местным или общим обезболиванием.



- Консультативный осмотр терапевта (по показаниям).
- Консультативное обследование профильных специалистов при наличии сопутствующей патологии (по показаниям).
- Ультразвуковое, рентгенологическое или магнитно-резонансное исследование зоны введения при наличии в ней ранее локального онкологического процесса сроком не менее четырех недель до операции.

При наличии в анамнезе злокачественного новообразования в зоне введения жирового трансплантата: необходимо иметь обследования, уточняющие распространенность онкологического процесса (УЗИ мягких тканей передней поверхности грудной клетки, УЗИ регионарных лимфатических узлов, УЗИ брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки). Дополнительно может быть необходима справка от онколога об отсутствии противопоказаний к проведению липофилинга.

#### ***Условия проведения инъекционной аутотрансплантации продуктов на основе жировой ткани.***

Липофилинг является хирургической операцией и поэтому должен производиться в условиях операционной в соответствии с утвержденными порядками оказания профильной медицинской помощи.

Выполнение данной процедуры возможно под местной и общей анестезией.

Обезболивание.

Местная анестезия или общее/комбинированное обезболивание.

Оборудование для проведения инъекционной аутотрансплантации продуктов на основе жировой ткани при поздних лучевых повреждениях тканей и органов.

Стандартное оборудование для проведения хирургических операций под местным и общим обезболиванием в соответствии с порядками оказания профильной медицинской помощи.

Оборудование для проведения аппаратного липофилинга (факультативно). Для липофилинга молочных желез рекомендуется использовать жировой трансплантат, полученный с применением аппаратной вибрационной и водоструйной липосакции.

Эндоскопическое оборудование для введения продуктов на основе жировой ткани.

Инструментарий для инъекционной аутотрансплантации продуктов на основе жировой ткани при поздних лучевых повреждениях тканей и органов.

А) для трансплантации малых объемов:

- Набор канюль для инфильтрации раствора и забора жировой ткани.
- Шприцы одноразовые с Luer Lock коннектором объемом 2, 5, 10, 20, 50 мл.
- Переходники для перемещения жировой ткани между шприцами.
- Набор канюль для инъекционного введения ауто трансплантата.

Б) Для трансплантации больших объемов:

- Набор канюль для инфильтрации раствора и забора жировой ткани.
- Вакуумный аспиратор электрический с регулятором отрицательного давления.
- Стерильная емкость для отстаивания липоасpirата со сливным отверстием.
- Стерильные шланги.

В) Трансплантация больших объемов с применением автоматизированных устройств могут применяться различные специальные аппараты.

Медикаментозное обеспечение для липофилинга:

- 0,9% раствор хлористого натрия.
- Раствор адреналина.
- Раствор лидокаина.
- Раствор соды – бикарбоната натрия.
- Другие медикаменты для проведения хирургической операции под местным общим/комбинированным обезболиванием, имеющие регистрационное удостоверение.

Реагенты для ферментативного выделения СВФ:

- Лактат Рингера/раствор Хартмана.

Технология инъекционной ауто трансплантации продуктов на основе жировой ткани при поздних лучевых повреждениях тканей и органов.

**Технология забора жировой ткани.**

Забор жировой ткани с целью её последующей трансплантации может осуществляться как в мануальном режиме, так и с помощью любой аппаратной системы для липосакции: вибрационной, водоструйной, ультразвуковой, лазерной. Для клинического применения объемообразующих продуктов (милли-, микротрансплантат) целесообразно использовать технологии,

обеспечивающие минимальную травматизацию адипоцитов (шприцевая, вибрационная, водоструйная).

Выбор места забора жировой ткани определяется исходя из доступности и с учетом предпочтений пациента с соблюдением принципов эстетической липосакции. Размер входных отверстий определяется диаметром липосакционной канюли и составляет 1–5 мм. Расположение входных отверстий может быть произвольным и зависит от донорской зоны, а также анатомических особенностей. По возможности проколы следует располагать в скрытых местах по ходу имеющихся рубцов или стрий, в кожных складках либо в области имеющегося волосяного покрова [1-3].

Инфильтрация области забора жира производится канюлей модифицированным раствором Кляйна. Тип и концентрация местного анестетика и адреналина могут различаться в зависимости от объема липосакции. Как правило, концентрация адреналина варьирует от 1:100000 до 1:400 000. При выполнении липосакции под наркозом местный анестетик может отсутствовать. Инфильтрация производится либо с помощью шприца 10–50 мл, специального инфильтрационного насоса, либо вибрационного аппарата. Слои инфильтрации: над и подповерхностной фасцией. В зависимости от индивидуальных особенностей пациента и объема липосакции может использоваться влажная, супервлажная или тумесцентная техника инфильтрации [1-3].

Аспирация может выполняться с использованием шприца или вакуумного аппарата. При заборе жировой ткани шприцом рекомендуется не превышать отрицательное давление, создаваемое оттягиванием поршня, больше 5 мл. Рекомендуемое отрицательное давление при заборе жира вакуумным аппаратом не более 0,6 атмосферы. После окончания забора жировой ткани небольшие разрезы в местах введения канюли зашиваются одиночными швами либо оставляются без наложения лигатур под стерильными наклейками/повязками. Выбор параметров (длина, диаметр, размеры и форма боковых отверстий) липосакционной канюли определяется объемом липосакции, спецификой реципиентной зоны, индивидуальных анатомических особенностей и типом жирового трансплантата, который необходимо получить [1-3].

#### ***Методы обработки жирового трансплантата.***

Липоаспират, полученный путем липосакции, содержит фрагменты жировой ткани, инфильтрационный раствор,

компоненты крови, свободные триглицериды. С целью получения трансплантата с определенными характеристиками липоаспират может быть подвергнут различным методам обработки: отстаивание, фильтрация, центрифугирование, промывание, обогащение [4]. Для формирования объема рекомендуется использовать трансплантат с сохраненной тканевой структурой (микро- и миллитрансплантат) [1-2]. Также возможно применение криоконсервированной жировой ткани при многоэтапных операциях [5].

Техника введения жировой ткани при инъекционной аутоотрансплантации продуктов на основе жировой ткани при поздних лучевых повреждениях тканей и органов.

Оптимальным для эффективного приживания считается размер липотрансплантата 2 мм в диаметре (не более 4 мм). Следует избегать его болюсного введения (инъекция большого объема при неподвижной канюле), а также попадание больших количеств жировой ткани в полости. Технический прием, позволяющий достичь реализации данных принципов, заключается во введении липотрансплантата при ретроградном движении канюли. За каждый проход равномерно вводится небольшое количество жирового трансплантата, соответствующего размерам создаваемого канюлей туннеля. В пределах реципиентной зоны трансплантат распределяется за счет множества туннелей (от нескольких десятков до нескольких сотен), сделанных из двух и более входных отверстий со взаимопересекающимися векторами введения [1-3]. Объем вводимого жирового трансплантата должен соответствовать ёмкости реципиентной зоны.

### **Ведение послеоперационного периода.**

В ранние сроки после проведения операции аутоотрансплантации продуктов на основе жировой ткани рекомендовано избегать охлаждения и давления на область введенного трансплантата. Давление рекомендуется избегать до 3–4 недель, активные физические нагрузки и перегрев тканей (баня, горячая ванна) до 3 месяцев и резких колебаний массы тела в течение 3 месяцев после операции.

### **Осложнения и неблагоприятные исходы**

Возможны нежелательные явления, связанные с проведением местной и/или общей анестезией.

Специфические осложнения липофилинга молочной железы можно подразделить по степени тяжести. К тяжелым осложнениям относятся тяжело протекающий инфекционный процесс и пневмоторакс. В научной литературе описаны единичные случаи сепсиса [6-8], тяжелой грибковой инфекции [8,9] и некротизирующего фасциита. Пневмоторакс, как правило, встречается при наличии на грудной стенке рубцовых и/или постлучевых изменений мягких тканей.

В отдельную группу осложнений можно выделить встречающиеся при липофилинге послеоперационные изменения: масляная киста, жировой некроз/липогранулема, кальцинат. По своей сути изменения после липофилинга представляют собой отграниченные, существенные по объему скопления свободных триглицеридов или жировой ткани, которые вызывают хронический воспалительный процесс, приводя к отграничению очага от здоровых тканей. В случае отграничения триглицеридов формируется масляная киста, в случае отграничения жирового трансплантата – липогранулема или кальцинат. Процесс формирования жирового некроза является стадийным. Как правило, формирование отграниченной липогранулемы наблюдается позднее 3–4 месяцев после проведения липофилинга. Дальнейшее прогрессирование воспаления по прошествии 12 месяцев приводит к формированию кальцинатов [14].

Наличие постлучевых изменений мягких тканей реципиентной области ухудшает процесс приживления трансплантата, повышая риск появления пальпируемых послеоперационных образований: 12–13% при отсутствии лучевых изменений, 37–38% при наличии лучевых изменений [11].

Сформированные новообразования после липофилинга (масляная киста, липогранулема, кальцинат) имеют характерное строение и могут быть успешно дифференцированы от других доброкачественных и злокачественных образований мягких тканей при ультразвуковом, рентгенологическом или магнитно-резонансном исследовании [15-17]. Кальциваты, представляющие наибольшие дифференциально-диагностические трудности, как правило, отличимы при маммографии и требуют биопсии лишь в небольшом проценте случаев – 3,2–3,7% [12,13]. При выявлении послеоперационных изменений после липофилинга рекомендовано проводить дообследование пациента по определенному клиническому алгоритму. Первым этапом

рекомендуется выполнение ультразвукового исследования. Выявление подозрительных на злокачественную опухоль новообразований требует дальнейшего дообследования у онколога. При выявлении кист возможна их аспирация путем пункции или динамическое наблюдение. При выявлении солидных новообразований, неподозрительных на злокачественную опухоль, возможно их открытое удаление или динамическое наблюдение [18]. Пункционный метод позволяет удалять 67% пальпируемых уплотнений после липофилинга [13].

При нарушении технологии липофилинга (болюсное введение жира в ткани, превышение ёмкости реципиентной зоны, введение жирового трансплантата в полости, экзо-эндогенное повреждение трансплантата) увеличивается степень резорбции пересаженной жировой ткани и повышается риск возникновения воспалительно-дегенеративных изменений в зоне липофилинга. Чаще всего это стойкие сливные или гранулематозные уплотнения, безболезненные или слегка болезненные при пальпации, которые по мере созревания могут уплотняться в виде петрификатов либо, наоборот, ликвидироваться. В тяжелых случаях может происходить абсцедирование с выходом содержимого через свищ, что может потребовать вскрытия гнойной полости.

Применение липофилинга у пациентов со злокачественными новообразованиями должно сопровождаться строгим соблюдением онкологических принципов, тщательного предоперационного обследования и согласования этапа реконструкции с врачом-онкологом.

### **Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

При проведении инъекционной аутоперсеплантации продуктов на основе жировой ткани по эстетическим показаниям необходимости в специальных реабилитационных мероприятиях, как правило, не возникает. Кровоподтеки и припухлость в зоне инфильтрации постепенно проходит через 3–4 недели.

При использовании липофилинга в качестве метода лечения патологических процессов медицинская реабилитация проводится в соответствии с утвержденными подходами к лечению каждой конкретной нозологии.

## Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

При использовании инъекционной аутотрансплантации продуктов на основе жировой ткани по медицинским показаниям профилактика и диспансерное наблюдение проводится в соответствии с утвержденными подходами к лечению каждой конкретной нозологии.

### Алгоритмы действий врача

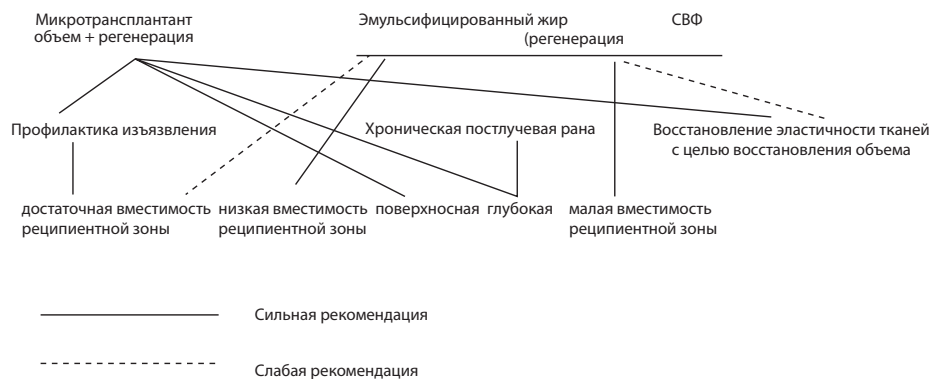


Рисунок 2. Выбор продукта на основе жировой ткани для инъекционной трансплантации с целью профилактики и лечения поздних лучевых повреждений мягких тканей

### Информация для пациента

Инъекционная аутотрансплантация продуктов на основе жировой ткани (липофилинг) – это хирургическая операция, которая заключается в перемещении фрагментов собственной жировой ткани из одного участка организма на другой его участок с помощью специальных канюль (крупных игл) через небольшие проколы или разрезы кожи. Различают три основных вида продуктов на основе жировой ткани, используемых для инъекционной трансплантации: мелкие частицы жировой ткани с сохраненной тканевой структурой (милли- микротрансплантаты), эмульсифицированный жир (нано- трансплантат) и стромально-васкулярную фракцию жировой ткани. Липофилинг проводится как по эстетическим, так и по медицинским показаниям. Как показали результаты научных исследований последних лет, жировая ткань представляет собой биологически

активную субстанцию и, помимо функции депонирования энергетических запасов организма, играет важную роль в ряде базовых процессов жизнедеятельности организма. Кроме того, эта ткань выполняет социальную функцию, участвуя в формировании внешнего облика человека. Коррекция внешнего облика лица тела является основной целью использования липофилинга для решения эстетических задач, которые осуществляются за счет контурной пластики и стимуляции регенеративного потенциала тканей, сниженного в результате возрастных изменений. Наличие в жировой ткани стволовых клеток и биологически активных молекул лежит в основе использования липофилинга по медицинским показаниям для лечения длительно незаживающих ран, последствий лучевых повреждений, а также возрастных дегенеративных изменений тканей.

Липофилинг включает несколько этапов: забор, обработку и введение жировой ткани. В зависимости от объема перемещаемой жировой ткани операцию выполняют под как местной анестезией, так и под наркозом. Перед операцией проводится лабораторное и общеклиническое обследование. Операция противопоказана при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, психических и других нарушений. Послеоперационный период сопровождается отеком и кровоизлияниями в местах забора и пересадки жировой ткани. Отек обычно существенно уменьшается в течение 10–14 дней. В случаях трансплантации больших объемов жировой ткани используется специальное белье для постоянной компрессии зон забора жировой ткани, которое необходимо носить в течение 2–3 недель. Рекомендуется ограничение физической нагрузки до 1–2 месяцев.

Несмотря на то, что инъекционная аутооттрансплантация продуктов на основе жировой ткани относится к малоинвазивным операциям, после ее проведения могут возникать осложнения и неблагоприятные исходы. В раннем послеоперационном периоде в местах забора и перемещения жира возможно формирование гематомы (скопления крови), ранние послеоперационные осложнения (гематома, нагноение раны). Гематома, как следствие кровотечения, может возникнуть в результате несоблюдения послеоперационного режима и (или) резкого повышения артериального давления. Наличие гематомы может потребовать ревизии раны, эвакуации сгустков крови и остановки кровотечения. Гематома успешно поддается лечению и в дальнейшем не влияет на



эстетический результат. Для профилактики тромбоэмболических осложнений во время операции и первые сутки после неё применяется компрессия нижних конечностей с помощью эластичных бинтов. После окончания операции на реципиентные области накладывают стерильную придавливающую повязку.

### Список литературы

1. Васильев В. С., Васильев С. А., Мантурова Н. Е., Терюшкова Ж. И. Биологическая характеристика жировой ткани. Пластическая хирургия и эстетическая медицина – 2019–№2 – С. 33-42.
2. Васильев В.С., Еремин И.И., Васильев С.А., Важенин А.В., Терюшкова Ж.И., Васильев Ю.С., Васильев И.С., Карпов И.А., Семенова А.Б., Димов Г.П., Димова Е.В., Батурина И.Л. Механизмы приживления жирового трансплантата и возможности липографтинга в реконструктивной хирургии различных анатомических зон. Гены и клетки. Материалы III национального конгресса по регенеративной медицине. Москва. 15–18 ноября, 2017. Том XII, №3. С-57-58.
3. Васильев В.С., Васильев Ю.С., Васильев С.А., Васильев И.С, Карпов И.А. Возможности использования инъекционной аутотрансплантации жировой ткани в контурной пластике посттравматических и послеоперационных дефектов лица. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2014; 4: 42–50.
4. Васильев В.С., Васильев С.А., Васильев Ю.С., Васильев И.С., Карпов И.А., Дубровская Н.С., Чернова О.А., Еремин И.И., Терюшкова Ж.И., Казанцев И.Б. Роль инъекционной трансплантации жировой ткани в реконструктивной хирургии молочной железы. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2018. 2. С. 37–53.
5. Васильев В.С., Васильев С.А., Карпов И.А., Димов Г.П., Терюшкова Ж.И., Громов И.А., Еремин И.И. Возможности клинического применения стромально-васкулярной фракции жировой ткани в пластической хирургии. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2017. 2. С. 82–92.
6. Васильев В.С., Васильев Ю.С., Васильев С.А., Васильев И.С, Карпов И.А. Возможности использования инъекционной аутотрансплантации жировой ткани в контурной пластике посттравматических и послеоперационных дефектов лица. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2014; 4: 42–50.
7. Гатиатулина Е.Р., Мантурова Н.Е., Димов Г.П., Васильев В.С., Терюшкова Ж.И. Стромально-васкулярная фракция жировой ткани:

- механизм действия, перспективы и риски местного применения. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019; 2: 43-48 <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201902143>
8. Еремин П. С., Пигалева Н. А., Мурзабеков М. Б., Лебедев В. Г., Лазарева Н. Л., Еремин И. И., Пулин А. А., Осипов А. Н., Бушманов А. Ю., Котенко К. В. Исследование эффективности применения аутологичных клеточных продуктов на основе жировой ткани для терапии тяжелых местных лучевых повреждений // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-effektivnosti-primeneniya-autologichnyh-kletochnyh-produktov-na-osnove-zhirovoy-tkani-dlya-terapii-tyazhelyh-mestnyh> (дата обращения: 10.09.2020).
  9. Орлова Ю.М., Устюгов А.Ю., Зорина А.И., Зорин В.Л., Поспелов А.Л., Мантурова Н.Е. Клеточные препараты из жировой ткани. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина*. 2019; 3: 62-69. <https://doi.org/10.17116/plast.hirurgia201903162>
  10. Старцева О.И., Мельников Д.И., Истранов А.Л., Люндуп А.В., Крашенинников М.Е., Шехтер А.Б., Даштоян Г.Э., Захаренко А.С., Кириллова К.А., Синельников М.Е. Сравнительное исследование влияния мезенхимальных стволовых клеток на приживаемость жировых аутотрансплантатов путем гистологической оценки в эксперименте на мелких лабораторных животных. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2018; 4: 12–17.
  11. Терюшкова Ж.И., Васильев В.С., Важенин А.В., Васильев С.А., Димов Г.П., Попков П.Н., Стасюк А.А. Исследование биоматериала из жировой ткани, используемого в лечении постлучевых повреждений прямой кишки. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018; 3(75): 36–42.
  12. Терюшкова Ж.И., Васильев В.С., Важенин А.В., Васильев С.А., Еремин И.И. Липографтинг и стромально-васкулярная фракция в лечении пациенток с постлучевыми ректовагинальными свищами. *Онкологическая колопроктология*. 2019;1: 34–41.
  13. Allen, R., Canizares, O., Scharf, C., Phuong, D., Thanik, V., Saadeh, P., Coleman, S., Hazen, A. (2013). Grading Lipoaspirate: Is There an Optimal Density for Fat Grafting? *Plastic and reconstructive surgery*. 131. 38-45. [10.1097/PRS.0b013e3182729cc6](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182729cc6)
  14. Bayoussef Z, Dixon JE, Stolnik S, Shakesheff KM. Aggregation promotes cell viability, proliferation, and differentiation in an in vitro model of injection cell therapy. *J Tissue Eng Regen Med*. 2012;6: e61–e73.
  15. Bluguermann C, Wu L, Petrigliano F, McAllister D, Miriuka S, Evseenko DA. Novel aspects of parenchymal-mesenchymal interactions: From cell types to molecules and beyond. *Cell Biochem Funct*. 2013; 31:271–280.

16. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: A joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy* 2013; 15:641–648.
17. Bowles AC, Wise RM, Gerstein BY, Thomas RC, Ogelman R, Febbo I, Bunnell BA. Immunomodulatory Effects of Adipose Stromal Vascular Fraction Cells Promote Alternative Activation Macrophages to Repair Tissue Damage. *Stem Cells*. 2017 Oct;35(10):2198-2207. doi: 10.1002/stem.2689. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28801931
18. Conde-Green A, de Amorim NF, 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; 63(8):1375–1381. doi: 10.1016/j.bjps.2009.07.018
19. Canizares O Jr, Thomson JE, Allen RJ Jr, Davidson EH, Tutela JP, Saadeh PB, Warren SM, Hazen A. The effect of processing technique on fat graft survival. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Nov;140(5):933-943. doi: 10.1097/PRS.0000000000003812. PMID: 29068928
20. Caplan A.I. Mesenchymal stem cells as trophic mediators / A.I. Caplan, J.E. Dennis // *J Cell Biochem*. – 2006. – Vol. 98, №5. – P. 1076-1084.
21. Casteilla L, Planat-Benard V, Laharrague P, Cousin B. Adipose-derived stromal cells: Their identity and uses in clinical trials, an update. *World J Stem Cells* 2011; 3:25–33.
22. Charles-de-Sá, L., Gontijo-de-Amorim, N. F., Maeda Takiya, C., Borojevic, R., Benati, D., Bernardi, P., Sbarbati, A., Rigotti, G. Antiaging Treatment of the Facial Skin by Fat Graft and Adipose-Derived Stem Cells. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015; 135(40) 999-1009. doi: 10.1097/PRS.0000000000001123
23. Cohen SR, Hewett S, Ross L, Delaunay F, Goodacre A, Ramos C, Leong T, Saad A. Regenerative Cells For Facial Surgery: Biofilling and Biocontouring. *Aesthet Surg J*. 2017 Jul 1;37(suppl\_3):S16-S32. doi: 10.1093/asj/sjx078.
24. PMID: 29025218 DOI:10.1093/asj/sjx078
25. Coleman SR, Mazzola RF, Editors. *Fat Injection: From Filling to Regeneration* St. Louis, MO: Quality Medical Publishing 2008 ISBN: 1576262847
26. Del Vecchio, D.A. M.D. Grading Lipoaspirate: Is There an Optimal Density for Fat Grafting? *Plastic and Reconstructive Surgery: April 2013 - Volume 131 - Issue 4 - p 637e-639e* doi: 10.1097/PRS.0b013e31828d7b0e

27. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima F.B. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(5 Suppl): S192–S203. doi: 10.2223/JPED.1709
28. Forcheron F, Agay D, Scherthan H, Riccobono D, Herodin F, et al. (2012) Autologous Adipocyte Derived Stem Cells Favour Healing in a Minipig Model of Cutaneous Radiation Syndrome. *PLOS ONE* 7(2): e31694. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031694>
29. François S, Mouiseddine M, Mathieu N, et al. Human mesenchymal stem cells favour healing of the cutaneous radiation syndrome in a xenogenic transplant model. *Ann Hematol*. 2007;86(1):1-8. doi:10.1007/s00277-006-0166-5
30. Fu Y, Karbaat L, Wu L, Leijten J, Both SK, Karperien M. Trophic effects of mesenchymal stem cells in tissue regeneration. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017; 23:515–528.
31. 2Gir P, Brown SA, Oni G, Kashefi N, Mojallal A, Rohrich RJ. Fat grafting: Evidence-based review on autologous fat harvesting, processing, reinjection, and storage. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(1):249–258. doi: 10.1097/PRS.0b013e318254b4d3
32. Goh SK, Olsen P, Banerjee I. Extracellular matrix aggregates from differentiating embryoid bodies as a scaffold to support ESC proliferation and differentiation. *PLoS One* 2013;8: e61856.
33. Garza RM, Paik KJ, Chung MT, et al. Studies in fat grafting: Part III. Fat grafting irradiated tissue--improved skin quality and decreased fat graft retention. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(2):249-257. doi:10.1097/PRS.0000000000000326
34. Huang SP, Huang CH, Shyu JF, et al. Promotion of wound healing using adipose-derived stem cells in radiation ulcer of a rat model. *J Biomed Sci*. 2013;20(1):51. Published 2013 Jul 22. doi:10.1186/1423-0127-20-51
35. Hardy S.A. Mesenchymal stem cells as mediators of neural differentiation / S.A. Hardy, D.J. Maltman, S.A. Przyborski // *Curr Stem Cell Res Ther.* – 2008. – Vol. 3, №1. – P. 43-52.
36. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 2013 Oct;19(10): 1252-63. doi: 10.1038/nm.3361. Epub 2013 Sep 29.
37. Heo SC, Jeon ES, Lee IH, Kim HS, Kim MB, Kim JH. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -activated human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells accelerate cutaneous wound healing through paracrine mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2011 Jul;131(7):1559-67. doi: 10.1038/jid.2011.64.

38. Illouz Y-G, Sterodimas A (Editors). Adipose stem cells and regenerative medicine. Springer eidelberg Dordrecht London New York Library of Congress Control Number: 2011929933© Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011:278. doi: 10.1007/978-3-642-20012-0.
39. Jiang D, Qi Y, Walker NG, Sindrilaru A, Hainzl A, Wlaschek M, MacNeil S, Scharffetter-Kochanek K. The effect of adipose tissue derived MSCs delivered by a chemically defined carrier on full-thickness cutaneous wound healing. *Biomaterials*. 34(10):2501-15
40. Kapur SK, Katz AJ. Review of the adipose derived stem cell secretome. *Biochimie* 2013; 95:2222–2228.
41. Khouri RK Jr, Khouri RK. Current Clinical Applications of Fat Grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Sep;140(3):466e-486e. doi: 10.1097/PRS.0000000000003648.
42. Komorowska-Timek E, Turfe Z, Davis AT. Outcomes of Prosthetic Reconstruction of Irradiated and Nonirradiated Breasts with Fat Grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(1):1e-9e. doi:10.1097/PRS.0000000000002916
43. Lee MJ, Kim J, Kim MY, Bae YS, Ryu SH, Lee TG, et al. Proteomic analysis of tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced secretome of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *JProteome Res*. 2010; 9 (4):1754–62. doi: 10.1021/pr900898n.
44. Lee JH., Kirkham, JC, McCormack MC, Nicholls AM, Randolph MA, Austen WG, Jr. The Effect of Pressure and Shear on Autologous Fat Grafting *Plastic and Reconstructive Surgery* Volume 131, Number 5, 2013; 1125-1136
45. Lee SH1, Jin SY, Song JS, Seo KK, Cho KH. Paracrine effects of adipose-derived stem cells on keratinocytes and dermal fibroblasts. *Ann Dermatol*. 2012 May;24(2):136-43. doi: 10.5021/ad.2012.24.2.136. Epub 2012 Apr 26.
46. Lei X, Deng Z, Duan E. Uniform embryoid body production and enhanced mesendoderm differentiation with murine embryonic stem cells in a rotary suspension bioreactor. *Methods Mol Biol*. 2016; 1502:63–75.
47. Lopatina T, Kalinina N, Karagyaur M, Stambolsky D, Rubina K, Revischin A, Pavlova G, Parfyonova Y, Tkachuk V. Correction: Adipose-Derived Stem Cells Stimulate Regeneration of Peripheral Nerves: BDNF Secreted by These Cells Promotes Nerve Healing and Axon Growth *De Novo*. *PLoS One*. 2019 Jul 12;14(7): e0219946. doi: 10.1371/journal.pone.0219946. eCollection 2019.
48. Lujan-Hernandez J, Chin MS, Perry DJ, et al. Increasing Fat Graft Retention in Irradiated Tissue after Preconditioning with External Volume Expansion. *Plast Reconstr Surg*. 2020;145(1):103-112. doi:10.1097/PRS.00000000000006372

49. Medina, M., Nguyen, J., McCormack, M., Randolph, M., & Austen, W. (2009). A high-throughput model for fat graft assessment. *Lasers in Surgery and Medicine*, 41(10), 738-744.
50. Medina, M.A. III, Nguyen, J.T., Kirkham, J.C., Lee, J.H., McCormack, M.C., Randolph, M.A., Austen, W. G. Jr. (2011). Polymer Therapy: A Novel Treatment to Improve Fat Graft Viability. *Plastic and reconstructive surgery*. 127. 2270-82. 10.1097/PRS.0b013e3182139fc1.
51. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016; 69:170–179.
52. Oranges CM, Striebel J, Tremp M, Madduri S, Kalbermatten DF, Harder Y, Schaefer DJ.
53. The preparation of the recipient site in fat grafting: A comprehensive review of the preclinical evidence. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(4):1099-1107. doi: 10.1097/PRS.0000000000005403
54. Pallua N, Pulsfort AK, Suschek C, Wolter TP. Content of the growth factors bFGF, IGF-1, VEGF, and PDGF-BB in freshly harvested lipoaspirate after centrifugation and incubation. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(3):826–33.
55. Prockop D.J. 48 Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation / D.J. Prockop, J.Y. Oh // *Mol Ther.* – 2012. – Vol. 20, №1 – P. 14-20.
56. Rodriguez-Menocal L, Shareef S, Salgado M, Shabbir A, Van Badiavas E Role of whole bone marrow, whole bone marrow cultured cells, and mesenchymal stem cells in chronic wound healing *Stem Cell Res Ther*. 2015; 6(1): 24. doi: 10.1186/s13287-015-0001-9
57. Rué P, Martinez Arias A. Cell dynamics and gene expression control in tissue homeostasis and development. *Mol Syst Biol*.2015; 11:792.
58. Rubina K. Adipose Stromal Cells Stimulate Angiogenesis via Promoting Progenitor Cell Differentiation, Secretion of Angiogenic Factors, and Enhancing Vessel Maturation / K. Rubina, N. Kalinina A. Efimenko, T. Lopatina, V. Melikhova, Z. Tsokolaeva, V. Sysoeva, V. Tkachuk, Y. Parfyonova // *Tissue engineering: Part A.* - 2009. – Vol. 15, №8. – P. 2039-2050.
59. Salgado AJ, Reis RL, Sousa NJ, Gimble JM. Adipose tissue derived stem cells secretome: Soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther*.2010;5:103–110
60. Saijo H, Suzuki K, Yoshimoto H, Imamura Y, Yamashita S, Tanaka K. Paracrine Effects of Adipose-Derived Stem Cells Promote Lymphangiogenesis in Irradiated Lymphatic Endothelial Cells. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(6):1189e-1200e. doi:10.1097/PRS.0000000000005669

61. Serra-Renom JM, Muñoz-Olmo JL, Serra-Mestre JM. Fat grafting in postmastectomy breast reconstruction with expanders and prostheses in patients who have received radiotherapy: formation of new subcutaneous tissue. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(1):12-18.
62. Streit L, Jaros J, Sedlakova V, Sedlackova M, Drazan L, Svoboda M, Pospisil J, Vyska T, Vesely J, Hampl A. A Comprehensive in vitro comparison of preparation techniques for fat grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Mar;139(3):670e-682e. doi: 10.1097/PRS.0000000000003124.
63. Strong AL, Cederna PS, Rubin JP, Coleman SR, Levi B. The current state of fat grafting: A review of harvesting, processing, and injection techniques. *Plast Reconstr Surg.* 2015; 136:897–912.
64. Sultan, Steven M. M.D.; Stern, Carrie S. M.D.; Allen, Robert J. Jr. M.D.; Thanik, Vishal D. M.D.; Chang, Christopher C. M.D.; Nguyen, Phuong D. M.D.; Canizares, Orlando M.D.; Szpalski, Caroline M.D.; Saadeh, Pierre B. M.D.; Warren, Stephen M. M.D.; Coleman, Sydney R. M.D.; Hazen, Alexes M.D. Human Fat Grafting Alleviates Radiation Skin Damage in a Murine Model, *Plastic and Reconstructive Surgery: August 2011 - Volume 128 - Issue 2 - p 363-372* doi: 10.1097/PRS.0b013e31821e6e90
65. Symonds ME (Editor). *Adipose tissue biology.* Springer; 2nd ed. 2017 edition (April 4, 2017); 2017: 460. doi: 10.1007/978-3-319-52031-5.
66. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, Hamdi M, Cornelissen M, Declercq H. Nanofat grafting: Basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 132:1017–1026.
67. Vallee M, Cote JF, Fradette J. Adipose-tissue engineering: taking advantage of the properties of human adipose-derived stem/stromal cells. *Pathol Biol (Paris).* 2009;57(4): 309–317. doi: 10.1016/j.patbio.2008.04.010
68. Vasilyev, V. Vasilyev S, Vazhenin A, Teryushkova Z, Vasilyev Y, Vasilyev I, Semyonova A, Dimov G, Lomakin E. An Algorithm for Treatment of Radiation-Induced Soft Tissue Damage with Products Based on Autologous Adipose Tissue. *PRS GO*; 2018: 6 (8S): 155-156. doi: 10.1097/01.GOX.0000547029.33601.d4
69. Wang P, Mariman E, Renes J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *J Cell Physiol.* 2008; 216:3–13. doi:10.1002/jcp.21386
70. Wu SH, Shirado T, Mashiko T, et al. Therapeutic Effects of Human Adipose-Derived Products on Impaired Wound Healing in Irradiated Tissue. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142(2):383-391. doi:10.1097/PRS.0000000000004609
71. Yan A, Avraham T, Zampell JC, Haviv YS, Weitman E, Mehrara BJ. Adipose-derived stem cells promote lymphangiogenesis in response to VEGF-C stimulation or TGF- $\beta$ 1 inhibition. *Future Oncol.* 2011 Dec;7(12):1457-73. doi: 10.2217/fon.11.121.

72. Yao Y, Dong Z, Liao Y, et al. Adipose extracellular matrix/stromal vascular fraction gel: A novel adipose tissue derived injectable for stem cell therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2017; 139:867–879.
73. Zanata F, Bowles A, Frazier T, Curley J, Bunnell B, Wu X, Wade J, Devireddy R, Gimble J, Ferreira L). Effect of Cryopreservation on Human Adipose Tissue and Isolated Stromal Vascular Fraction Cells: In Vitro and In Vivo Analyses. *Plast Reconstruct Surg.*; 2018: 141: 232e-243e. doi:10.1097/PRS.0000000000004030.
74. Zhang P, Feng J, Liao Y, et al. Ischemic flap survival improvement by composition-selective fat grafting with novel adipose tissue derived product: Stromal vascular fraction gel. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 495:2249–2256.
75. Zimmerlin L, Donnenberg VS, Pfeifer ME, et al. Stromal vascular progenitors in adult human adipose tissue. *Cytometry A* 2010; 77:22–30.
76. Zografou A, Tsigris C, Papadopoulos O, Kavantzas N, Patsouris E, Donta I, Perrea D. Improvement of skin-graft survival after autologous transplantation of adipose-derived stem cells in rats. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Dec;64(12):1647-56. doi: 10.1016/j.bjps.2011.07.009.
77. Zhu M, Zhou Z, Chen Y, Schreiber R, Ransom JT, Fraser JK, Hedrick MH, Pinkernell K, Kuo HC. Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells improves long-term graft retention. *Ann Plast Surg.* 2010 Feb;64(2):222-8. doi: 10.1097/SAP.0b013e31819ae05c.
78. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001; 7:211–228.