



Галицкая Ю.И.¹✉, Дундаров З.А.², Евсеенко Д.А.², Адамович Д.М.²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Анализ возможностей и перспектив метода липофилинга у пациентов с атрофическими рубцовыми изменениями кожи: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Дундаров З.А., Галицкая Ю.И., Евсеенко Д.А.; сбор материала, редактирование и обсуждение данных – Галицкая Ю.И., Дундаров З.А., Евсеенко Д.А., Адамович Д.М.; проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации – Дундаров З.А., Евсеенко Д.А., Галицкая Ю.И.

Подана: 11.04.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: yuliyagalitskaya@mail.ru

Резюме

В статье освещены современные научные данные, посвященные анализу методики трансплантации аутологичной жировой ткани. Освещена морфологическая и биохимическая характеристика патологически измененной ткани до выполнения оперативного вмешательства с целью контурной коррекции рубцовой деформации. Собраны современные научные классификации рубцовых изменений кожных покровов. Проведен анализ показаний к применению метода липофилинга. Указаны перспективы использования комбинации лекарственных средств, характеризующихся антиоксидантной активностью. Обозначена возможность биохимической и морфологической оценки локального состояния антиоксидантного статуса реципиентной зоны после классической контурной коррекции в комбинации с использованием антиоксидантов с целью улучшения результатов реабилитации пациентов с рубцовыми деформациями атрофического характера различной этиологии.

Ключевые слова: атрофические рубцовые изменения кожи, липофилинг, лабораторная и морфологическая диагностика, антиоксидантный статус



Yuliya I. Galitskaya¹✉, Zalimkhan A. Dundarov², Dmitry A. Evseenko²,
Dmitry M. Adamovich²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology,
Gomel, Belarus

² Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Analysis of Opportunities and Prospects of Lipofilling Method in Patients with Atrophic Skin Scarring: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Zalimkhan A. Dundarov, Yuliya I. Galitskaya, Dmitry A. Evseenko; material collection, editing and data discussion – Yuliya I. Galitskaya, Zalimkhan A. Dundarov, Dmitry A. Evseenko, Dmitry M. Adamovich; critical content review, manuscript approval for publication – Zalimkhan A. Dundarov, Dmitry A. Evseenko, Yuliya I. Galitskaya.

Submitted: 11.04.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: yuliyagalitskaya@mail.ru

Abstract

The article covers modern scientific data devoted to the analysis of the technique of autologous adipose tissue transplantation. Morphological and biochemical characteristics of the pathologically changed tissue before surgical intervention for scar deformity contouring are highlighted. Modern scientific classifications of cutaneous scar changes have been collected. The analysis of indications for lipofilling method application was carried out. Prospects of using combinations of drugs characterized by antioxidant activity are indicated. The possibility of biochemical and morphological evaluation of local state of antioxidant status of the recipient area after classical contour correction in combination with antioxidants to improve rehabilitation results of patients with atrophic scar deformities of various etiologies is outlined.

Keywords: atrophic skin scarring, lipofilling, laboratory and morphological diagnosis, antioxidant status

■ ВВЕДЕНИЕ

Современные литературные источники свидетельствуют о неуклонном формировании рубцовых изменений кожи различной этиологии более чем у 100 млн пациентов ежегодно [1]. Известно, что около 4,6–16,0% повреждений кожи заживают с формированием патологических рубцов [2].

Эстетика внешнего вида участка тела с рубцовой деформацией оказывает существенное влияние на социально-медицинскую адаптацию в обществе и качество жизни пациента [3]. Рубцовые изменения оказывают огромное физиологическое, психологическое, социальное воздействие на пациентов, их окружение. Возникновение рубцовых изменений в большинстве случаев влечет за собой развитие нервно-психических расстройств, вплоть до случаев тяжелой депрессии, временной

и стойкой нетрудоспособности, иных негативных факторов, сказывающихся на благополучии пациентов [4]. Исходя из этого, профилактические мероприятия, направленные на предупреждение развития патологических рубцов кожи, представляют собой важную медико-социальную проблему [5].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести анализ возможностей и перспектив метода липофилинга у пациентов с атрофическими рубцовыми изменениями кожи по имеющимся литературным данным.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время единой классификации, включающей в себя многофакторность рубцовых изменений, нет. Известно более 15 вариантов классификаций. Ряд различных авторов в той или иной степени придерживаются субъективных клинических критериев оценки [6].

Предложено несколько классификаций рубцовых изменений, которые подробно описывают Н.Е. Мантурова и соавторы [7].

По срокам существования (Павлов М.Н., 1970 г.):

- молодые;
- старые.

По признакам формирования ткани (Schutz L., 1984 г.):

- нормотрофический;
- гипертрофический, или келоидный.

По структуре (Куприн П.Е., 1998 г.):

- атрофический;
- нормотрофический;
- гипертрофический;
- келоидный.

По клиническим характеристикам (Белоусов А.Е., 2005 г.):

- форма;
- морфология;
- локализация.

Выделяют 4 стадии созревания рубцовой ткани, определяющие прочность и внешние характеристики рубца [8]:

1. Послеоперационное воспаление (1–10-е сутки).
2. Активный фибринолиз и образование непрочного рубца (10–30-е сутки).
3. Образование прочного рубца (30–90-е сутки).
4. Окончательное моделирование (4–12 месяцев), которое может завершиться образованием атрофического, гипертрофического либо келоидного рубцов.

Достоверно известно, что на этапах пролиферации при заживлении ран отмечается рост соединительной, эндотелиальной и эпителиальной ткани, при этом макрофагальная система, являясь источником цитокинов, оказывает стимулирующее действие на фибробласты, кератиноциты и эндотелиальные клетки. Таким образом, интенсивность воспаления в раневом дефекте, его длительность определяют физические характеристики рубцовой ткани: ее структуру, плотность, болезненность, размеры и т. д. [9, 10].



В фазу пролиферации отмечается неоангиогенез, а количество коллагена пропорционально связано с прочностью рубцовых изменений [11]. При снижении активности данных процессов происходит нарушение миграции фибробластов и, как следствие, отсутствие заживления раны [12].

Формирование рубцовой ткани представляет собой физиологический ответ на повреждение кожных покровов и слизистых оболочек. Дисбаланс между разрушением и синтезом внеклеточного матрикса может привести к чрезмерному рубцеванию и образованию как келоидных, так и гипертрофических рубцов [13, 14]. В фазу реорганизации и эпителизации наблюдается равновесие между процессами разрушения временного матрикса и синтеза коллагена. Гистологически зрелая рубцовая ткань представлена плотными пучками коллагена, которая содержит небольшое количество кровеносных сосудов и клеток в сравнении с интактными тканями [15, 16].

Исходом раневого процесса является формирование рубцовой ткани с минимальными проявлениями фиброза, появлением нормотрофического рубца [17, 18]. Считается, что патологический рубец является фибропролиферативным состоянием кожи и возникает при длительном воспалительном процессе на любом из этапов заживления раневых дефектов, что в свою очередь приводит к увеличению количества фибробластов, накоплению экстрацеллюлярного матрикса [19].

Формирование атрофических изменений кожи сопровождается локальным лизисом белковых компонентов соединительной ткани с истончением эпидермально-дермальных и гиподермальных слоев, уменьшением васкуляризации тканей [20, 21]. Вместе с тем некоторые современные научные исследования позволяют оценить состояние эпителиально-мезенхимального перехода в рубцовых изменениях, что в дальнейшем может послужить оценкой результатов выполнения липофилинга в комбинации с лекарственными средствами, характеризующимися антиоксидантной активностью [22, 23].

В настоящее время все чаще возникает вопрос о медицинской реабилитации пациентов с различными рубцовыми деформациями кожных покровов с целью повышения качества хирургической реабилитации и улучшения социально-медицинской адаптации [24].

Интерес к коррекции рубцовых изменений увеличивается ввиду роста различных патологических состояний: хронических воспалительных изменений кожи и подкожно-жировой клетчатки; гормонального дисбаланса (патология надпочечников, гипофиза), способствующего развитию атрофии; реконструктивных хирургических вмешательств по поводу посттравматических изменений; опухолевых образований; радиоиндуцированных состояний кожи, сопровождающихся атрофическими процессами [25, 26].

Одним из популярных и востребованных как в эстетической, так и в реконструктивной хирургии методов коррекции рубцов является липофилинг [27]. Метод липофилинга впервые применен в 1889 г. Van der Meulen, который описал аутоотрансплантацию жира. Методика включала в себя свободную аутоотрансплантацию жира и сальника между печенью и диафрагмой с целью оперативного лечения грыжевого отверстия диафрагмы [28–30].

С этого момента и по настоящее время аутоотрансплантация жировой ткани стала широко использоваться, а показания к липофилингу расширились, подразделяясь на эстетические и функциональные. В настоящее время методика применима

не только в пластической и реконструктивной хирургии, а также как продукт для тканевой инженерии [31]. Методика липофилинга не требует больших экономических затрат, а отсутствие иммунологических реакций позволяет расширять показания к ее применению. Известно, что аутологичный жировой материал обладает биосовместимостью и является источником плюрипотентных клеток [32, 33].

Полученный биологический материал при липоаспирации состоит из зрелых адипоцитов, которые пространственно организованы в виде долек соединительной ткани (стромы), в которой проходят сосуды и нервы. Зрелые адипоциты составляют половину всей клеточной популяции жировой ткани, занимая при этом до 90,0% ее объема [9, 34]. В стромальный компонент жировой ткани входят фибробласты, мультипотентные мезенхималые стромальные клетки, клетки эндотелия, гладкомышечные клетки, тканевые макрофаги, циркулирующие клетки-предшественницы и клетки крови [9, 33, 35]. Известно, что значение стромальных клеток заключается в выработке биологически активных соединений: цитокинов, факторов роста и трофических медиаторов с целью регенерации ткани [36]. Суммарная биологическая активность указанных компонентов обладает иммуномодулирующим, антиапоптотическим, противовоспалительным действием, стимулирует рост и дифференцировку клеток, а также неоангиогенез в месте повреждения и зависит от пола, возраста, генетической предрасположенности, перенесенных заболеваний, режима питания [37, 38].

Метод липофилинга подразумевает получение, обработку жировой ткани и введение с целью коррекции контурных деформаций тела и возрастных изменений с целью стимуляции регенеративных процессов, а также при приобретенных повреждениях и заболеваниях. Для решения задач в зависимости от клинической ситуации применяют различные по размеру графты, таким образом, выделяют:

- жировой миллитрансплантат – размер большей части фрагментов трансплантата более 1,0 мм;
- жировой микротрансплантат – размер большей части фрагментов трансплантата меньше 1,0 мм;
- эмульсифицированный жировой трансплантат – размер большей части фрагментов трансплантата меньше 600 мкм;
- стромально-вазкулярная фракция жировой ткани – материал не содержит фрагментов ткани, представляет собой чистую клеточную суспензию.

Соответственно, в зависимости от перемещаемого объема и размера липографта выделяют методы: миллилипофилинг, микролипофилинг, нанолипофилинг и ауто-трансплантация стромально-вазкулярной фракции [39, 40]. Выбор вводимого объема и различного по размеру аутологичного жира зависит от поставленных задач и области коррекции. Полученный липоаспират с сохраненными адипоцитами используют для контурной коррекции. Содержание стромы позволяет достичь регенераторного эффекта. Для решения задач в области регенерации и заживления возможно использование биологического материала с разрушенными адипоцитами либо чистой клеточной взвеси и внеклеточного матрикса [41, 42].

Модифицирование метода липофилинга для лечения рубцов может способствовать восстановлению структуры дермы и подкожной жировой клетчатки в зоне их локализации, за счет чего достигается улучшение свойств рубцовой ткани, уменьшение частоты повторных коррекций. По данным ряда авторов, ключевая роль



в позитивном влиянии липофилинга на ремоделирование рубцовой ткани принадлежит мезенхимальным стволовым клеткам (МСК) и продуцируемым ими биологически активными веществами – HGF, PGE2, IL-10 [43]. Применение МСК в экспериментах как *in vitro*, *ex vivo*, так и *in vivo* способствует снижению отложения депозитов коллагена и подавляет формирование рубцовой ткани за счет ингибирования активности p38/MAPK сигнального пути. Известно, что МСК угнетают продукцию цитокинов: TGF-1 β и IL-13, а также пролиферацию фибробластов с последующей гиперпродукцией матрикса соединительной ткани на фоне повышения экспрессии матриксных металлопротеиназ [44].

В настоящее время определены основные факторы, влияющие на свойства аутологичного жира [37]:

1. Техника липоаспирации, липофилинга.
2. Донорская область.
3. Методика забора материала.
4. Применение лекарственных средств.
5. Инструментарий и оборудование.
6. Наличие хронической сопутствующей патологии (дисметаболические расстройства, инфекции, аутоиммунные заболевания и др.).

Перечисленные факторы в той или иной степени оказывают влияние на жизнеспособность материала, а также на его приживление. Вместе с тем значимость и роль этих факторов определены субъективными данными и не имеют достаточно обоснованных критериев.

К наиболее часто используемым методам подготовки жировой ткани к трансплантации можно отнести седиментацию, фильтрацию, промывание, возможное последующее центрифугирование, обогащение. В 1987 г. S.R. Coleman предложил общие критерии проведения липофилинга [45]. Сюда относились: использование тупоконечных канюль с отверстием Luer-Lok, диаметр которых должен быть не более 17 мм; забор жировой ткани должен осуществляться шприцем 10 мл; подготовка полученного липоасpirата (ЛА) к очистке; проведение центрифугирования с целью разделения полученного ЛА на фракции. Суть методики заключается в помещении шприцев с ЛА в центрифугу. Выставляются параметры: 3000 об/мин, 3 мин. [46]. Позднее S.R. Coleman впервые стал использовать многоуровневое перекрестное введение аутологичного жира (структурный липофилинг) с целью увеличения площади контакта трансплантата с окружающими тканями [47]. Данная методика активно используется и в настоящее время. D. Klein (1985) с соавторами описали метод, заключающийся во введении в донорский участок жировой ткани раствора, содержащего 0,9% NaCl, эпинефрин и анестетик. Получение жировой ткани может осуществляться различными методами: вакуумной или шприцевой аспирацией либо хирургическим иссечением. Также получение жирового трансплантата может осуществляться «сухим» и «влажным» методами. При этом отдают предпочтение влажной технике, ввиду минимизации таких осложнений, как кровотечения, гематомы. По литературным данным, использование местных анестетиков и сосудосуживающих препаратов не оказывает влияние на выживаемость трансплантированного жира [48, 49].

Широко признанным является то, что менее травматичные методики забора с применением канюль различного диаметра (4 мм, 3 мм, 2 мм) и количества отверстий при ЛА являются более предпочтительными по причине сохранения высоких

концентраций жизнеспособных клеток, что в свою очередь способствует благоприятному приживлению трансплантата. Получение ЛА может осуществляться механическим методом: промыванием и/или фильтрацией, который может выполняться одновременно либо последовательно. Аспирация может производиться с помощью шприца или вакуумного аппарата. При заборе жировой ткани не следует превышать максимального значения градуировки шприца объемом более 5 мл, а при использовании вакуумного аппарата – 0,6 атмосфер [50–52].

Промывание осуществляется многократно растворами 0,9% NaCl либо Рингера, Рингера-Локка с целью удаления из полученного материала эритроцитов и тканевого детрита. В свою очередь фильтрация осуществляется через сетчатую мембрану наподобие сита с различными по диаметру отверстиями для очищения трансплантата от триглицеридов и инфильтрационной жидкости. Конечной целью разделения ЛА является удаление попутных компонентов: нежизнеспособных, соединительнотканых клеток и т. д., одновременно сохраняя полученную высокую концентрацию жизнеспособных стромальных жировых клеток (ASC), адипоцитов. Некоторые авторы отдают предпочтение фильтрации, указывая, что она менее травматична в сравнении с центрифугированием и более качественно удаляет ненужные примеси. В свою очередь, Condé-Green с соавторами (2010 г.) указывают на то, что промывание сохраняет большую концентрацию ASC в сравнении с декантацией и центрифугированием. Однако многие авторы схожи во мнении, что центрифугирование ЛА нецелесообразно. Необходимо использовать как промывание, так и фильтрацию [53].

Также фильтрация ЛА может осуществляться через хлопчатобумажную марлю. Альтернативным вариантом хлопчатобумажной ткани можно считать марлевые салфетки, сложенные в несколько слоев размерами 4x4 см для осаждения на них ненужных в дальнейшем использовании примесей из ЛА. Методика заключается в следующем: собранный ЛА помещают на марлю, которую фиксируют между двумя шприцами. Далее, оттягивая поршень, создается мягкое отрицательное давление, тем самым осуществляется фильтрация через марлю. Указывается, что данная методика занимает от 2 до 4 мин., что сопоставимо по времени с центрифугированием. Преимуществом фильтрации через хлопчатобумажную ткань считается низкая стоимость и малая травматизация адипоцитов [46]. В сравнении с вышеописанными методами, реже встречается использование стерильного металлического сита. Данная методика проста и заключается в помещении ЛА на несколько минут на сито с последующим осторожным его встряхиванием. Недостатками являются воспаление места трансплантации в раннем послеоперационном периоде, вероятно, за счет снижения жизнеспособности ЛА [53].

Отстаивание (седиментация) осуществляется непосредственно в шприцах либо в стерильном липоколлекторе в течение 15–20 мин. с последующим проведением липофилинга [50].

Для повышения эффективности липофилинга рядом авторов предлагается обогащение полученного жирового трансплантата; производится с помощью плазмы, богатой тромбоцитами или стромально-васкулярной фракцией, различными медикаментами с целью повышения жизнеспособности [47].

В настоящее время проводятся исследования в отношении васкуляризации реципиентной области и влияние на метаболизм жирового трансплантата, также не до конца разрешенными остаются способы забора, обработки и методы введения



жировой ткани, что оказывает влияние на сроки реабилитации, результативность и кратность процедур у пациентов с рубцовыми деформациями [54]. Кроме этого, необходимо учитывать ряд факторов, непосредственно влияющих на приживление трансплантата, к которым относят микроциркуляцию в реципиентной области, индукцию прогениторных клеток, являющихся основными для стимуляции ангиогенеза и адипогенеза [40]. Описаны исследования по применению различных протекторов, оказывающих влияние на жизнеспособность жирового трансплантата, уменьшение его резорбции и, как следствие, на рубцовые изменения. К ним относят: глюкозу, протеины, гормоны, витамины и др. [55, 56].

Ряд исследователей дополняют методику классического липофилинга различными лекарственными средствами, которые оказывают локальное непосредственное влияние на реципиентную область. Описаны методики введения различных препаратов, представителями которых являлись: D-аспарагин, 5-фторурацил, митомицин С, блеомицин, метотрексат и прочие, с целью локального воздействия на область коррекции [56]. Вместе с тем практически отсутствует информация об использовании лекарственных средств, характеризующихся антиоксидантной активностью. Известно, что антиоксидантная система в пределах кожи изменяется в зависимости от ее строения, в частности, отмечено повышение активности естественной антиоксидантной системы (ЕАОС) от поверхностных слоев к глубоким. По данным исследований состояния ЕАОС рубцовых изменений отмечено преобладание прооксидантных изменений над антиоксидантными, что вызывает цитотоксичность, апоптоз и, как следствие, приводит к различным изменениям со стороны рубцового процесса [57].

В настоящее время в научной литературе имеются скудные данные о критериях оценки локального состояния антиоксидантного статуса кожи, рубцовых изменений и возможности коррекции антиоксидантными препаратами в сочетании с проведением липофилинга, что может повлиять на повышение приживления жировых ауто-трансплантатов, а также улучшить процесс ремоделирования рубцовой ткани.

■ ВЫВОДЫ

1. Методика липофилинга для коррекции рубцовых изменений кожи является результативной, малотравматичной, позволяет добиться стойких результатов с коротким реабилитационным периодом в сравнении с травматичными реконструктивными хирургическими вмешательствами.
2. Несмотря на огромное количество научных исследований, посвященных проблеме липофилинга, на сегодняшний день нет четких критериев оценки применения ауто-трансплантации жировой ткани и методики ее обработки при коррекции рубцовых изменений мягких тканей.
3. Учитывая субъективные критерии оценки методики липофилинга, остается не до конца изученной жизнеспособность жировых трансплантатов и их влияние на рубцовую ткань, отсутствуют морфологические критерии рубцовых изменений при проведении липофилинга, биохимические данные о состоянии антиоксидантного статуса и его влиянии на приживление аутологичной жировой ткани в динамике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kovalyova L.M. Present-day varied approach to comprehensive treatment and prevention of skin scars of different etiology. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya*. 2016;1-4:188–198. (in Russian)
2. Philandrianos C., Kerfant N., Jaloux C.Jr. et al. Keloid scars (part I): Clinical presentation, epidemiology, histology and pathogenesis. *Ann Chir Plast Esthet*. 2016;61(2):128–135. doi: 10.1016/j.anplas.2015.09.005
3. Vasilyev V.S., Korchazhkina N.B., Mikhailova A.A. et al. Modern technologies of regenerative rehabilitation in the treatment of patients with abnormal scars. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021;6(2):7–14. doi: 10.17116/hirurgia20210627. (in Russian)
4. Kulbiy D.S., Ponich E.S., Kruglova L.S. Systemic therapy and phototherapy of psoriasis – the potential risks of cancer. *Fizioterapiya, Balneologiya i Reabilitatsiya=Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation*. 2017;16 (5):254–256. doi: http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-5-254-256 (in Russian.)
5. Vertieva E.Yu., Olisova O.Yu., Kochergin N.G., Pinson I.Ya. Review of pathogenetic mechanisms and methods of scar correction *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*. 2015;18 (1):51–57. (in Russian)
6. Shcherbeneva A.A., Prokhorov D.V., Ngema M.V., et al. Rate and Rhythm Control Treatment Strategies of Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *Crimean Journal of Internal Diseases*, 2021;(2):18–24. (in Russian)
7. Manturova N.E., Kruglova L.S., Stenko A.G. *Skin scars. Clinical manifestations, diagnosis and treatment*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 208 p.
8. Abaev Yu.K. Biology of acute and chronic wound healing. *Medical news*. 2003;6. (in Russian)
9. Gatiatulina E.R., Manturova N.E., Dimov G.P. et al. Adipose-derived stromal vascular fraction: mechanism of action, prospects and risks of local application. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2019;(2):43–48. doi:10.17116/plast.hirurgia201902143 (in Russian)
10. Chursina Yu.V. *Postoperative skin scars: the role of markers of inflammation and hypoxia (clinical and experimental study): abstract of the thesis*. Moscow 2020. (in Russian)
11. Kruglova L.S., Tchieva S.G., Sten'ko A.G., Shmatova A.A. Modern view on the innovative therapies of pathological cicatricial deformities. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2014;12(5):105–116. (in Russian)
12. Wynn T.A., Vanella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*. 2016;44(1):450–462.
13. Baitinger V.F., Paityan K.G. Morphologic and functional characteristics of pathologic skin scars: state of the art. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2013;44(1):28–34. (in Russian)
14. Ogawa R., Akaishi S. Endothelial dysfunction may play a key role in keloid and hypertrophic scar pathogenesis – Keloids and hypertrophic scars may be vascular disorders. *Med Hypotheses*. 2016;96:51–60. doi: 10.1016/j.mehy.2016.09.024
15. Alexeeva N.T., Nikityuk D.B., Klochkova S.V. Analytical Morphology of Reparative Regeneration in the Skin by Various Regional Factors. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2015;(1):26–37. (in Russian)
16. Afanasiev Yu.I., Yurina N.I. (ed.) *Histology, embryology, cytology*. Moscow: GEOTAR Media; 2016. (in Russian)
17. Snarskaya E.S., Korneva L.V., Kryazheva S.S. Combined therapy of cicatricial changes in the skin using enzymatic drugs. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*. 2012;(2):28–32. (in Russian)
18. Bordakov V.N. *Wound. Wound process. Principles of wound treatment: textbook. method. allowance*. Minsk: BSMU, 2014. 31 p. (in Russian)
19. Vertieva E.Yu., Olisova O.Yu., Kochergin N.G., Pinson I.Ya. Review of pathogenetic mechanisms and methods of scar. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*. 2015;18(1):51–57. (in Russian)
20. Glazunova A., Ivanyuk O. A modern view on the pathogenesis and treatment of cicatricial skin deformities: trends, prospects, personal experience. *Current Problems of Laser Medicine. Collection of scientific papers*. Saint Petersburg, 2022, pp. 44–73. (in Russian)
21. Bogomolova E.B., Martusevich A.K., Klemenova I.A. et al. Application of modern methods of visualization in study and prognosing of pathological scars. *Meditina*. 2017;5(3):58–75. (in Russian)
22. Thiery J.P., Sleeman J.P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2006;7(2):131–142.
23. Kalluri R., Robert A.W. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J. Clin. Invest*. 2009;119(6):1420–1428.
24. Zikiryakhodzhaev A.D., Ermoshchenkova M.V., Sergeeva N.S. et al. Lipofilling: Historical aspects and prospects for development. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4(4):75–79. doi: 10.17116/onkolog20154475-79. (in Russian)
25. Chkadia T.Z., Visaitova Z.U., Strukova O.O. et al. The treatment of patients with hemiatrophy of the facial soft tissues due to scleroderma and patients with hemiatrophy after reconstructive operations using combined lipofilling methods. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2019;1 (89):66–70. doi: 10.37988/1811-153X_2019_1_66. (in Russian)
26. Ivanov V.G., Volokh S.A., Fedosov S.I., Ermilova E.V. Lipofilling or lipografting or fat tissue transplantation in the breast reconstruction. *Oncology Bulletin of The Volga Region*. 2015;(3):4–8. (in Russian)
27. Coleman S.R. Facial augmentation with structural fat grafting. *Clin Plast Surg*. 2006 Oct;33(4):567–77. doi: 10.1016/j.cps.2006.09.002
28. Neuber G.A. Fetttransplantation. Bericht über die Verhandlungen der XXII, Kongress, abgehalten vom 12–15 April 1893. In: Beilage Zum Centralblatt Für Chirurgie. 1893;30:16.
29. Prantl L., Eigenberger A., Reinhard R. et al. Cell-Enriched Lipotransfer (CELT) Improves Tissue Regeneration and Rejuvenation without Substantial Manipulation of the Adipose Tissue Graft. *Cells*. 2022;11(19):3159. doi: 10.3390/cells11193159
30. Simonacci F., et al. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Annals of Medicine and Surgery*. 2017;20:49–60. doi:10.1016/j.amsu.2017.06.059
31. Milanov N.O., Startseva O.I., Istranov A.L. et al. Prospects of clinical application of stem cells of adipose tissue in plastic surgery and regenerative medicine. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2014;(4):70–76. (in Russian)
32. Startseva O.I., Melnikov D.V., Zakharenko A.S. et al. Mesenchymal stem cells of adipose tissue: a modern view, the relevance and prospects of application in plastic surgery. *Research and Practical Medicine Journal*. 2016;3(3):68–75. doi: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-7. (in Russian)
33. Petrenko O.Yu., Ivanov E.M., Petrenko Yu.O. Stem Cells of Adipose Tissue. *Biotechnology*. 2008;1(4):39–48. doi: 10.17116/plast.hirurgia202102173
34. Khouri R.K. Jr., Khouri R.K. Current Clinical Applications of Fat Grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Sep;140(3):466e–486e. doi: 10.1097/PRS.00000000000003648
35. Vasilev V.S., Vasilev S.A., Karpov I.A. et al. The possibilities for the application of the stromal-vascular fraction of the adipose tissue in plastic surgery. *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2017;(2):82–92. (in Russian)
36. Romanenkov N.S., Movchan K.N. Adipose derived stem cells applications in plastic and reconstructive surgery (review). *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;8(2):125–138. (in Russian)
37. Koen I.A., Ustyugov A.Yu., Manturova N.E. Factors affecting the biological properties of lipoaspirate for subsequent lipofilling. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine*. 2022;(2):73–80. doi:10.17116/plast.hirurgia202102173. (in Russian)



38. Jurgens W.J., Oedayrajsingh-Varma M.J., Helder M.N. et al. Effect of tissue-harvesting site on yield of stem cells derived from adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Cell Tissue Res.* 2008 Jun;332(3):415–26. doi: 10.1007/s00441-007-0555-7
39. Tonnard P., Verpaele A., Peeters G. et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Oct;132(4):1017–1026. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829fe1b0
40. Sergeeva Yu.A., Kade A.K., Bogdanov S.B., Trofimenko A.I. Lipofilling. The review of the technique. Modern opportunities and prospects for dermal scar correction. *Innovative Medicine of Kuban.* 2019;3:62–67. doi: 10.35401/2500-0268-2019-15-3-62-67. (in Russian)
41. Del Vecchio DA. Grading lipoaspirate: is there an optimal density for fat grafting? *Plast Reconstr Surg.* 2013 Apr;131(4):637e–639e. doi: 10.1097/PRS.0b013e31828d7b0e
42. Lee M.J., Kim J., Kim M.Y. et al. Proteomic analysis of tumor necrosis factor- α -induced secretome of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *J Proteome Res.* 2010;9(4):1754–1762. doi: 10.1021/pr900898n
43. Seo B.F., Jung S.N. The Immunomodulatory Effects of Mesenchymal Stem Cells in Prevention or Treatment of Excessive Scars. *Stem Cells Int.* 2016;6937976. doi: 10.1155/2016/6937976
44. Wang X.Q., Liu Y.K., Wang Z.Y. et al. Antimitotic drug injections and radiotherapy: a review of the effectiveness of treatment for hypertrophic scars and keloids. *Int J Low Extrem Wounds.* 2008 Sep;7(3):151–9. doi: 10.1177/1534734608322099
45. Coleman S.R. Structural fat grafting. *Aesthet Surg J.* 1998 Sep-Oct;18(5):386, 388. doi: 10.1016/S1090-820X(98)70098-6
46. Simonacci F., Bertozzi N., Grieco M.P. et al. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Ann Med Surg (Lond).* 2017 Jun 27;20:49–60. doi: 10.1016/j.amsu.2017.06.059
47. Smith P., Adams WP Jr., Lipschitz A.H. et al. Autologous human fat grafting: effect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival. *Plast Reconstr Surg.* 2006 May;117(6):1836–44. doi: 10.1097/01.prs.0000218825.77014.78
48. Kakagia D., Pallua N. Autologous fat grafting: in search of the optimal technique. *Surg Innov.* 2014 Jun;21(3):327–336. doi: 10.1177/1553350613518846
49. Mazzola R.F. Quality Medical Publishing; St. Louis, MO: 2009;373–422.
50. Tonnard P., Verpaele A., Peeters G. et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Oct;132(4):1017–1026. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829fe1b0
51. Gause T.M., Kling R.E., Sivak W.N. et al. Particle size in fat graft retention: A review on the impact of harvesting technique in lipofilling surgical outcomes. *Adipocyte.* 2014 Dec 10;3(4):273–9. doi: 10.4161/21623945.2014.957987
52. Ferraro G.A., De Francesco F., Tirino V. et al. Effects of a new centrifugation method on adipose cell viability for autologous fat grafting. *Aesthetic Plast Surg.* 2011 Jun;35(3):341–348. doi: 10.1007/s00266-010-9613-8
53. Asilian A., Siadat A.H., Iraj R. Comparison of fat maintenance in the face with centrifuge versus filtered and washed fat. *J Res Med Sci.* 2014 Jun;19(6):556–61.
54. Vasilev V.S., Vasilev Y.S., Vasilev S.A., et al. The possibility to use injection autotransplantation of adipose tissue for the contour plastic correction of post-traumatic and postoperative defects in the face. *Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery.* 2014;4:42–50.
55. Medina M.A., Nguyen J.T., Kirkham J.C. et al. Polymer therapy: a novel treatment to improve fat graft viability. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jun;127(6):2270–2282. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182139fc1
56. Sergeeva Yu.A., Kade A.Kh., Gaivoronskaya T.V. Improvement of lipofilling efficacy in treatment of experimental dermal scars by using d-asparagine. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2019;9(3):41–47. (in Russian)
57. Weber S. Vitamin C, uric acid, and glutathione gradients in murine stratum corneum and their susceptibility to ozone exposure. *Journal of Investigative Dermatology.* 1999;113(6):1128–32. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00789.x