

Функциональные свойства и клинические аспекты применения стволовых клеток жировой ткани в эстетической медицине и дерматологии: краткий обзор



Иванищев В. Н.

ГУ «Институт геронтологии им Д. Ф. Чеботарева Национальной академии медицинских наук Украины»,
Киев, Украина

e-mail: meddoc@i.ua

РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы клинические и экспериментальные данные применения стволовых клеток жировой ткани в эстетической медицине и дерматологии. Жировая ткань служит источником безопасного и легкодоступного клеточного материала – аутологичных стволовых клеток, обладающих высоким регенеративным потенциалом. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований доказывают перспективность применения стволовых клеток жировой ткани для лечения различных заболеваний кожи, а также в комплексной терапии хроно- и фотостарения кожи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стволовые клетки жировой ткани; заболевания кожи; старение кожи; эстетическая медицина

Последние десятилетия демонстрируют рост научного и практического интереса к жировой ткани как наиболее привлекательного источника стволовых клеток для применения в качестве самостоятельного метода, а также в составе комплексной терапии различных патологических состояний у пациентов [5].

Стволовые клетки жировой ткани (adipose-derived stem cells – ADSCs) в нужном количестве для медико-эстетических процедур легко получить методом липоаспирации или иссечения, что является неоспоримым преимуществом перед другими источниками стволовых клеток [11, 38, 53]. Кроме того, учитывая, что в жировой ткани встречается 1 стволовая клетка на 30–1000 клеток, а в костном мозге взрослого человека обнаруживается 1 мезенхимальная стволовая клетка на 50 тыс. – 1 млн клеток, жировая ткань представляет гораздо больший практический интерес для использования в медицинской практике [18, 32].

Современные исследования показали высокую эффективность использования стволовых клеток жировой ткани в лечении нарушений углеводного обмена, ишемических поражений нижних конечностей, а также для восстановления дефектов костных тканей [12]. Кроме того, стволовые клетки жировой ткани находят все большее применение в различных программах, направленных на замедление старения кожи, коррекции инволютивных изменений кожи лица и лечении многих других заболеваний кожи [51].

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Впервые фрагмент жировой ткани был пересажен в 1893 году немецким хирургом G. Neuber – жировой аутотрансплантат с руки переместили для коррекции рубцового вдавления нижнего края орбиты после остеомиелита [36]. Многими учеными и врачами прошлого столетия (E. Lexer, L. Peer и др.) жировая ткань продолжала использоваться в научных и практических целях для восстановления объемов недостающих тканей [12].

В 1960-х годах M. Rodbell и A. James впервые описали выделение специфической популяции клеток из жировой ткани [46, 47]. Предложенная методика включала измельчение образца жировой ткани, обработку ее коллагеназой с последующим центрифугированием. Свободно плавающие жировые клетки в супернатанте удаляли, а оставшиеся клеточные элементы образовывали осадок. M. Rodbell, изучая клеточный состав осадка, идентифицировал в нем тучные клетки, макрофаги, преадипоциты, перициты, клетки крови, эндотелиальные клетки, фибробласты и фрагменты кровеносных сосудов. Впоследствии он назвал полученную суспензию стромально-сосудистой фракцией (stromal vascular fraction – SVF) [14]. Позже было продемонстрировано, что именно стромально-сосудистая фракция является источником стволовых/прогениторных клеток, сходных по морфологии, иммунофенотипу с мезенхимальными стволовыми клетками костно-мозгового происхождения, а также способных

к дифференциации в разных направлениях (остеогенном, адипогенном, хондрогенном) в зависимости от условий культивирования [15, 29, 53].

ХАРАКТЕРИСТИКА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Согласно определению Международного общества клеточной терапии, к «мультипотентным мезенхимальным стромальным клеткам» (ММСК) относятся клетки, соответствующие установленным критериям:

- адгезивность к пластику при культивировании в стандартных условиях;
- экспрессия специфических поверхностных антигенов CD90, CD105, CD73, при отсутствии экспрессии гемопоэтических маркеров CD45, CD14, CD34 и антигенов гистосовместимости HLA-DR;
- способность направленно дифференцироваться *in vitro* в остеобласты, хондробласты и адипоциты [12, 21].

ММСК представляют собой группу клеток, способных самообновляться и обеспечивающих образование более коммитированных клеточных элементов в тканях мезенхимального происхождения. Кроме того, ММСК могут реагировать на хемоаттрактивные сигналы и мигрировать в поврежденные ткани-мишени, способствуя восстановлению механизмов репарации, а также обеспечивают поддержание гемопоэза [10, 20].

В соответствии с данными многочисленных исследований, ММСК во взрослом организме могут находиться не только в костном мозге, но и локализоваться в других тканевых нишах [10, 38]. Источниками клеток, обладающими свойствами ММСК, в настоящее время являются следующие органы и ткани: скелетные мышцы, жировая ткань, синовиальная жидкость, Вартонов студень пупочного канатика, легкие, периферическая и пуповинная кровь, периодонтальные связки, пульпа зуба [35].

ADSCs отвечают всем характеристикам ММСК, но при этом имеют ряд преимуществ. В частности, стволовые клетки жировой ткани легко получать в больших количествах для медицинских целей. Также у них снижены иммуногенные свойства и нет спорных этических моментов относительно использования в клинической практике, в отличие от клеток фетального происхождения [17]. ADSCs могут быть предшественниками для хондроцитов, остеоцитов, мышечных клеток, нейронов и фибробластов, а также кератиноцитов при определенных условиях. В то же время стволовые клетки жировой ткани не имеют дополнительных специфических маркеров для идентификации, поэтому их труднее идентифицировать [17].

Известно, что ADSCs обладают выраженной секреторной активностью. Они выделяют широкую гамму проангиогенных факторов, среди которых наиболее известны следующие цитокины и факторы роста: фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor – FGF), фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor – HGF), фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta – TGF-β), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – GM-CSF), фактор роста нервов (nerve growth factor – NGF), плацентарный фактор роста (placental growth factor – PGF), IL-6, IL-8, IL-17, ингибиторы металлопептидаз TIMP-1 и TIMP-2, ангиогенин, ангиопоэтин-1. Например, благодаря секреции VEGF и HGF, стволовые клетки жировой ткани улучшают кровоснабжение и способствуют формированию новых коллатеральных сосудов в местах их введения [44].

Таким образом, потенциал к мультилинейной дифференцировке в различные клеточные линии, а также способность стимулировать механизмы ангиогенеза делает ADSCs идеальным кандидатом для применения в регенеративной и эстетической медицине, в частности – для лечения возрастных изменений и патологических процессов кожи [17].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

Старение кожи происходит на всех уровнях – молекулярном, клеточном, тканевом и характеризуется замедлением функциональной активности клеток, возникновением дисбаланса между делением, дифференцировкой и их гибелью [45]. Постепенно развиваются атрофические и дистрофические процессы во всех структурных элементах кожи [45].

Количество и функциональная активность фибробластов в коже пожилых людей (80 лет и старше) в среднем снижено на 35 % относительно кожи молодых людей (18–29 лет), а синтез коллагена в коже старых людей снижается в среднем на 75 % по сравнению с кожей молодых людей. В результате уменьшается образование ключевых компонентов дермы, таких как коллаген, эластин, гиалуроновая кислота, что в последующем приводит к снижению эластичности кожи [6]. Вследствие нарушения синтеза межклеточных липидов рогового слоя эпидермиса снижается влагоудерживающая способность кожи и усиливается трансэпидермальная потеря воды, она становится более сухой, снижается ее тургор [16, 48].

Методами капилляроскопии и нативной микроскопии обнаружено уменьшение с возрастом количества вертикальных капиллярных петель в папиллярном слое дермы, а также снижение плотности сосудов на единицу площади [25, 39]. По данным некоторых исследований, у пожилых людей количество сосудистых петель на лбу снижено на 40 % [7]. Микроциркуляторные нарушения ведут к нарушению трофики сальных и потовых желез, что сопровождается их дисфункцией. Дефицит сосудистых сплетений, окружающих волосяные луковицы, может приводить к их атрофии с последующим снижением количества волос [23, 24].

С возрастом также происходит резорбция костных структур лицевого черепа, атрофия и перераспределение жировых пакетов, ослабление мышечно-связочного аппарата [4]. Клинически внешние признаки старения на коже пожилых людей проявляются в виде истончения эпидермиса и дермы, появления морщин, пигментных пятен, телеангиоэктазий, возникновения гравитационногоптоза [22, 23].

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В РЕПАРАЦИИ КОЖИ

По мнению ряда исследователей, снижение клеточной регенерации и метаболических процессов является основой морфологических изменений в эпидермисе и дерме в процессе хронологического старения [1, 2, 8].

Кожа и другие мягкие ткани восстанавливаются и обновляются благодаря наличию региональных стволовых клеток. Воздействие на ткани повреждающего фактора любого генеза (термического, механического, физического), опосредует образование биологических сигналов, вызывающие ассиметричное деление и дифференцировку стволовых клеток в клетки этой ткани и, соответственно, ее регенерацию. ММСК из различных источников способны мигрировать к месту повреждения, закрепляться, дифференцироваться и осуществлять функцию замещенных поврежденных клеток [3, 9, 15].

В экспериментальных работах на моделях животных и в условиях *in vitro* показано, что стволовые клетки жировой ткани оказывают различное физиологическое действие в тканях, в том числе и коже. Воздействуя на дермальные фибробласты факторами роста (инсулино-подобный фактор роста – IGF, фактор роста эндотелия сосудов – VEGF, тромбоцитарный фактор роста – PDGF), стволовые клетки жировой ткани активируют процессы неоколлагенеза в коже [30, 32].

Таким образом, стволовые клетки жировой ткани, активируя синтетическую функцию клеток кожи, реализуемую фибробластами и кератиноцитами, нормализуют процессы ее репарации [26, 30, 34, 38]. На основании данных свойств ADSCs можно широко использовать для регенерации кожи при старении и многих патологических процессах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ADSCs ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ КОЖИ

В модели на безволосых мышах Н. Kim и соавт. (2009) вводили ADSCs подкожно в области спины на участке кожи, подвергшейся УФ-облучению. УФ-облучение ингибировало экспрессию коллагена 1 типа и матричной металлопротеинкиназы-1 (ММП-1). После введения ADSCs было отмечено значительное усиление экспрессии коллагена 1 типа и ММП1. Гистологическое исследование показало утолщение дермы за счет значительного увеличения коллагеновых волокон в коже испытуемых мышей по сравнению с контрольной группой. Усиление синтеза коллагена было опосредовано стимулирующим воздействием на дермальные фибробласты и торможением деградации коллагена [30].

W. Kim и соавт. (2019) оценивали эффективность влияния ADSCs на скорость заживления ран на моделях повреждения у мышей, используя различные способы введения стволовых клеток: внутривенный, внутримышечный, локальный. В группе испытуемых отмечалось более быстрое заживление раневого дефекта кожи по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженная динамика отмечалась на 3-4-й постоперационные дни. На 14-й день во всех группах, леченных ADSCs, раны закрылись, а в контрольных группах процесс регенерации оставался незавершенным. Гистологическая оценка образцов кожи экспериментальных групп показала завершение формирования дермы и эпидермиса, адекватную васкуляризацию и минимальное воспаление по сравнению с контрольными, где эпидермис и дерма не были окончательно сформированы, дерма была менее васкуляризована и сохранялись остаточные воспалительные клеточные инфильтраты. ADSCs наиболее ускоряли процессы эпителизации и формирования грануляционной ткани в период с 3-го по 7-й послеоперационные дни. Примечательно, что ADSCs, введенные внутривенно, мигрировали в область раневого дефекта, а введенные внутримышечно оставались в месте инъекции. Важно отметить, что ADSCs улучшали ремоделирование ран кожи и данные эффекты не зависели от способа введения клеток [27].

Wang и соавторы показали эффективность применения ADSCs для лечения гипертрофических рубцов на коже крыс. В область послеоперационного рубца вводили клетки стромально-васкулярной фракции и стромально-васкулярный гель. В результате лечения гипертрофические рубцы стали менее заметными и более мягкими. Толщина кожи была значительно ниже в группах с использованием SVF-геля и клетками SVF, чем в контрольной группе. Введение SVF-геля и клеток SVF уменьшало макрофагальную инфильтрацию в дермальном слое, снижало экспрессию mPHK интерлейкина-6 и моноцитарного хемоаттрактивного белка-1. Кроме того, уровень миофибробластов и образование коллагена были снижены в группах с применением SVF-геля и клеток SVF [49]. По мнению этих и других исследователей, положительный эффект в коррекции рубцов обусловлен секрецией прогениторными клетками жировой ткани различных цитокинов и факторов роста, включая фактор роста гепатоцитов, IL-10 и аденомедуллин, которые имеют антифибротические свойства [24, 29].

По данным Zografou и соавт., введение аутологических культивированных ADSCs улучшало приживаемость кожного лоскута и способствовало уменьшению зоны некроза на модели сахарного диабета у крыс. При этом достоверно увеличилась плотность капилляров, количество коллагена, экспрессия VEGF и TGF-β3 по сравнению с контрольной группой. Данные эффекты (улучшение приживаемости кожных лоскутов, уменьшение зоны некроза) у диабетических крыс обусловлены секрецией факторов роста, таких как VEGF и TGF-β3, образованием новых кровеносных сосудов, ускорением эпителизации [52].

В культуре *in vitro* ADSCs увеличивают пролиферативную активность дермальных фибробластов человека. Воздействие секреторными факторами по паракринному механизму стимулировало секрецию коллагена 1 типа и фибронектина. Кроме того, на модели

повреждения культуры клеток *in vitro* был отмечен эффект стимулирующего воздействия на миграцию дермальных фибробластов. Последующее применение ADSCs на ранах *in vivo* также показало ускорение процесса заживления и краевой эпителизации [29].

В экспериментах *in vitro* было показано, что секреция факторов роста ADSCs возрастает при снижении концентрации кислорода. В частности, подкожное введение кондиционной среды из культуры ADSCs человека индуцировало фазу анагена роста волос и увеличивало скорость восстановления шерсти у мышей. При этом кондиционная среда, полученная от клеток, культивированных в условиях гипоксии, индуцировала фазу анагена быстрее, чем кондиционная среда из культур в условиях нормоксии. Более того, такая среда в условиях *in vitro* усиливала также пролиферацию культивированных клеток дермального сосочка фолликула и эпителиальных кератиноцитов человека. При этом уровни протеинов 1 и 2, связывающих инсулиноподобный фактор роста (insulin like growth factor binding protein – IGFBP-1 и IGFBP-2), колонистимулирующего фактора макрофагов (macrophage colony-stimulating factor – M-CSF), рецептора фактора роста тромбоцитов бета (platelet-derived growth factor receptors beta – PDGF-Rβ) и VEGF были значительно увеличены, в то время как секреция эпидермального фактора роста (epidermal growth factor – EGF) была снижена. Авторы данного исследования обоснованно предполагают, что ADSCs способствуют росту волос через паракринный механизм, который усиливается при гипоксии [42].

По данным Ji Young Kim (2012), стволовые клетки жировой ткани человека оказывают влияние на пролиферацию, дифференцировку, миграцию эпидермальных меланоцитов. Совместное культивирование значительно усилило пролиферацию и миграцию меланоцитов относительно тех же показателей в монокультуре. Это может быть связано с увеличением продукции ADSCs фактора роста меланоцитов и основного фактора роста фибробластов [31].

Также совместное культивирование ADSCs и меланоцитов приводило к увеличению в культуре числа предшественников меланоцитов, положительных на тирозиназа-зависимый протеин-2 (tyrosinase related protein – Trp-2), по сравнению с монокультурой меланоцитов. Известно, что Trp-1 экспрессируется только в дифференцированных меланоцитах, тогда как Trp-2 является маркером их предшественников. Более того, увеличение Trp2 клеток может быть связано с увеличением общего количества меланоцитов в совместной культуре с ADSCs, потому что экспрессия Trp-2 также имеет тесную связь с регуляцией роста клеток и выживания меланоцитов [37]. Полученные данные могут быть использованы для улучшения лечения нарушений пигментации кожи, связанных с уменьшением количества меланоцитов, например, при витилиго [31].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ADSCs В ДЕРМАТОЛОГИИ И ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Считают, что восстановить регенераторный потенциал кожи можно несколькими способами:

- повысить функциональную активность собственных дифференцированных клеток, локализованных в коже (например, фибробласты, кератиноциты);
- ввести дополнительные стволовые клетки непосредственно в кожу.

Учитывая патогенетические механизмы старения кожи, активация собственных клеток представляется малоэффективной. Более целесообразным является введение в кожу пула экзогенных стволовых клеток с целью улучшения как количества, так и функциональной активности эндогенных прогениторных и зрелых клеток.

В качестве пилотного исследования Park B. и соавт. вводили липоаспиракт интрадермально в кожу лица пациенту с признаками фотостарения. Через два месяца после последней инъекции было отмечено уменьшение глубины морщин, значительное улучшение текстуры кожи, увеличение толщины дермы, что подтверждалось данными ультрасонографического обследования [41].

7. Калюжная Л. Д. Старение кожи и хронические дерматозы у женщин менопаузального периода. 2006. URL: <https://mazg.com.ua/ru-issue-article-10>.
8. Кирсанова Л. В. Изменения кожи шеи у женщин и их коррекция с применением фракционного фототермолиза и инфракрасного термолифтинга. Диссертация на соискание степени кандидата меднаук. СПб, 2015. 184 с.
9. Космачёва С. М., Волк М. В., Потапнев М. П. Стволовые клетки взрослых: проблемы получения, дифференцировки *in vitro*, перспективы клинического применения. Медицинские новости. 2008. № 9. URL: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=3991>.
10. Паюшина О. В. Локализация и функции мезенхимных стромальных клеток *in vivo*. Журнал общей биологии. 2015. № 2. С. 161-172.
11. Петренко А. Ю., Иванов Э. Н., Петренко Ю. А. Стволовые клетки из жировой ткани. Биотехнология. 2008. 1, № 4. С. 39-48.
12. Старцева О. И., Мельников Д. В., Захаренко А. С., Кириллова К. А., Иванов С. И., Пищикова Е. Д., и др. Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани: современный взгляд, актуальность и перспективы применения в пластической хирургии. Исследования и практика в медицине. 2016. 3, № 3. С. 68-75.
13. Таха Т. В., Нажмутдинова Д. К. Клеточные технологии в косметологии и дерматологии. РМЖ. 2013. № 22. С. 1092. https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Kletochnye_tehnologii_v_kosmetologii_i_dermatologii/#ixzz5xcuevHR9.
14. Терских В. В., Киселева Е. В. Биологические особенности и терапевтический потенциал стромальных клеток жировой ткани. Обзор. Пластическая хирургия и косметология. 2010. 4, № 6. С. 13-21.
15. Чертков И. Л. Дифференцировочный потенциал стволовых клеток. Вестник РАМН. 2005. № 10. С. 37-44.
16. Эрнандес Е. И., Марголина А. А., Петрухина А. Липидный барьер кожи и косметические средства. М.: Косметика и медицина, 2005. 400 с.
17. Owczarczyk-Saczonek A., Wociór A., Placek W., Maksymowicz W., Wojtkiewicz J. The Use of Adipose-Derived Stem Cells in Selected Skin Diseases (Vitiligo, Alopecia, and Nonhealing Wounds). Stem Cells Int. 2017. URL: <https://doi.org/10.1155/2017/4740709>.
18. Brown S. A., Levi B., Lequex C., Wong V. W., Mojallal A., Longaker M. T. Basic sciencereview on adipose tissue for clinicians. Plast Reconstr Surg. 2010. 126, № 6. P. 1409-22.
19. Caplan A. I. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. J Cell Physiol. 2007. 213, № 2. P. 341-347.
20. Charles-de-Sá L., Gontijo-de-Amorim N. F., Maeda Takiya C., Borojevic R., Benati D., Bernardi P., et al. Antiaging treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells. Plast Reconstr Surg. 2015. 135, № 4. P. 999-1009.
21. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International society for cellular therapy position statement. Cytotherapy. 2006. 8, № 4. P. 315-7.
22. Farage A. M., Miller W. K., Maibach I. H. Textbook of Aging Skin. Springer, 2017. 2222 p.
23. Fenske N. A., Lober C. W. Structural and functional changes of normal aging skin. JAAD. 1986. 15, № 4. P. 571-585.
24. Jackson W. M., Nesti L. J., Tuan R. S. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. Stem Cell Res Ther. 2012. 3, № 3. P. 20. DOI: 10.1186/scrt111.
25. Kaviani R., Jalili R. Application of Adipose Derived Stem Cells for Treatment of Chronic Wounds. Invest Dermatol Venereol Res. 2016. 2, № 1. P. 44-51.
26. Fukuoka H., Suga H. Hair regeneration treatment using adipose-derived stem cell conditioned medium: follow-up with trichograms. Eplasty. 2015. 26, № 15. P. 10.
27. Hyeonwoo Kim, Mi Ri Hyun, Sang Wha Kim. The Effect of Adipose-Derived Stem Cells on Wound Healing: Comparison of Methods of Application. Stem Cells Int. 2019. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/2745640>.
28. Kelly R. I., Pearse R., Bull R., Leveque J. L., de Rigal J., Mortimer P. The effects of aging on cutaneous microvasculature. J Am Acad Dermatol. 1995. 33, № 5. P. 749-756.
29. Kim W. S., Park B. S., Sung J. H., Yang J. M., Park S. B., Kwak S. J., et al. Wound healing effect of adipose-derived stem cells: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. J Dermatol Sci. 2007. 48. P. 15-24.
30. Kim W. S., Park B. S., Park S. H., Kim H. K., Sung J. H. Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: activation of dermal fibroblast by secretory factors. J Dermatol Sci. 2009. 53, № 2. P. 96-10.
31. Lee A., Kim J., Park C., Lee J., Lee C., Do B. Co-culture of Melanocytes with Adipose-derived Stem Cells as a Potential Substitute for Co-culture with Keratinocytes. Acta Derm Venereol. 2012. 92, № 1. P. 16-2.
32. Lindros B., Suuronen R., Miettinen S. The potential of adipose stem cells in regenerative medicine. Stem Cell Rev. 2011. 7, № 2. P. 269-91.
33. Amirkhani M. A., Shoaee-Hassani A., Soleimani M., Hejazi S., Ghahchi L., Nilforoush-zadeh M. A. Rejuvenation of facial skin and improvement in the dermal architecture by transplantation of autologous stromal vascular fraction: a clinical study. Bioimpacts. 2016. 6, № 3. P. 149-154.
34. Moon K. M., Park Y. H., Lee J. S., Chae Y. B., Kim M. M., Kim D. S., et al. The effect of secretory factors of adipose-derived stem cells on human keratinocytes. Int J Mol Sci. 2012. 13. P. 1239-57.
35. Murray I. R., West C. C., Hardy W. R., James A. W., Park T. S., Nguyen A., et al. Natural history of mesenchymal stem cells, from vessel walls to culture vessels. Cell Mol Life Sci. 2014. 71, № 8. P. 1353-1374.
36. Neuber G. Über die Wianderanheilung vollständig vom Körper getrennter, die ganze Fettschicht enthaltender Hautstücke. Zbl f Chir. 1893. 30. P. 16.
37. Nishioka E., Funasaka Y., Kondoh H., Chakraborty A. K., Mishima Y., Ichihashi M. Expression of tyrosinase, TRP-1 and TRP-2 in ultraviolet-irradiated human melanomas and melanocytes: TRP-2 protects melanoma cells from ultraviolet B- induced apoptosis. Melanoma Res. 1999. 9. P. 433-443.
38. Naderi N., Combella E., Griffin M., et al. The regenerative role of adipose-derived stem cells (ADSCs) in plastic and reconstructive surgery. Int Wound J. 2017. 14. P. 112-124.
39. Oedayrajsingh-Varma M. J., van Ham S. M., Knippenberg M., Helder M. N., Klein-Nulend J., Schouten T. E., et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue-harvesting procedure. Cytotherapy. 2006. 8, № 2. P. 166-77.
40. Park B.S., Jang A.K., Sung H.J., Park S.J., Kwon H.Y. Adipose-Derived Stem Cells and Their Secretory Factors as a Promising Therapy for Skin Aging. Dermatol Surg. 2008. 34. P. 1323-1326.
41. Park B. S., Kim W. S., Choi J. S., Kim H. K., Won J. H., Ohkubo F., et al. Hair growth stimulated by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia: evidence of increased growth factor secretion. Biomed Res. 2010. 31, № 1. P. 27-34.
42. Perez-Meza D., Ziering C., Sforza M., Krishnan G., Ball E., Daniels E. Hair follicle growth by stromal vascular fraction-enhanced adipose transplantation in baldness. Stem Cells Cloning. 2017. 10. P. 1-10. DOI: 10.2147/S131431.
43. Rehman J., Traktuev D., Li J., Merfeld-Clauss S., Temm-Grove S. G., Bovenkerk S. J., et al. Secretion angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cell. Circulation. 2004. 109. P. 1292-1298.
44. Rittie Laure, Fisher Gary J. Natural and Sun-Induced Aging of Human Skin. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015. DOI: 10.1101/cshperspect.a015370.
45. Rodbell M. Metabolism of isolated fat cells. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. Dis Metab. 1964. 239, № 2. P. 375-380.

46. *Rodbell M., Jones A. B.* Metabolism of isolated fat cells. The similar inhibitory action of phospholipase c (Clostridium perfringens alpha toxin) and of insulin on lipolysis stimulated by lipolytic hormones and theophylline. *J Biol Chem.* 1966. **241**, № 1. P. 140-142.
47. *Tobin D. J.* Introduction to SKIN aging. *J Tissue Viability.* 2017. **26**, № 1. P. 37- 4.
48. *Wang Jing, Liao Yunjun, Xia Jing, Wang Zijue, Mo Xiaopei, Feng Jingwei, et al.* Mechanical micronization of lipoaspirates for the treatment of hypertrophic scars. *Stem Cell Res Ther.* 2019. URL: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-019-1140-1>.
49. *Waller J. M., Maibach H. I.* Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity. *Skin Res Technol.* 2005. **11**, № 4. P. 221-35.
50. *Zarei F., Abbaszadeh A.* Application of Cell Therapy for Anti-Aging Facial Skin. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2019. **14**, № 3. P. 244-248.
51. *Zografou A., Papadopoulos O., Tsigris C., et al.* Autologous transplantation of adipose-derived stem cells enhances skin graft survival and wound healing in diabetic rats. *Ann Plast Surg.* 2013. **71**, № 2. P. 225-232.
52. *Zuk P. A., Zhu M., Ashjian P.* Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell.* 2002. **13**, № 12. P. 4279-95.



СТАТЬЯ НА САЙТЕ
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автор заявил об отсутствии возможного конфликта интересов по исследованию, авторству и/или публикации данной статьи.

Поступила в редакцию 14.10.2019 г.

Принята к печати 30.11.2019 г.