

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Ван Шовэнь

**Роль стромально-васкулярной жировой фракции и обогащенной  
тромбоцитами плазмы в гибридной реконструкции у больных раком  
молочной железы**

3.1.9. Хирургия

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор РАН

Хоробрых Татьяна Витальевна

кандидат медицинских наук

Баранова Мадина Петровна

Москва – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	18
1.1. История трансплантации аутологичной жировой ткани .....	18
1.1.1. Развитие трансплантации аутологичной жировой ткани: от эстетической хирургии к реконструкции молочной железы.....	18
1.1.2. Техника и стандартизация Коулмана.....	19
1.1.3. Современное применение у пациенток с раком молочной железы .....	19
1.1.4. Достижения в 20 веке.....	20
1.1.5. Текущие тенденции и значение .....	20
1.1.6. Интеграция с исследованиями адипоцитарных стволовых клеток .....	20
1.2. История клеточной терапии – обогащенной тромбоцитами плазмы и стромально-васкулярной фракции в хирургии .....	22
1.3. Влияние клеточных факторов на жизнеспособность адипоцитов .....	23
1.3.1. Функции клеточных факторов препаратов и механизмы воздействия обогащённой тромбоцитами плазмы.....	23
1.3.1.1. Роль неоваскуляризации.....	25
1.3.1.2. Противовоспалительные эффекты .....	25
1.3.1.3. Дифференцировка и рост адипоцитов .....	26
1.3.1.4. Ремоделирование внеклеточного матрикса.....	26
1.3.2. Функции клеточных факторов препаратов и механизмы воздействия стромально-васкулярной жировой фракции .....	27
1.4. Онкологическая безопасность при применении клеточной терапии с трансплантацией аутологичного жира у онкологических пациентов .....	28
1.4.1. Онкологическая безопасность использования обогащенной тромбоцитами плазмы у онкологических пациентов.....	31
1.4.2. Онкологическая безопасность использования стромально-васкулярной жировой фракции у онкологических пациентов.....	33
1.4.3. Классификация стромально-васкулярной жировой фракции .....	36

1.5. Актуальные проблемы и клиническая значимость клеточных технологий в реконструктивной хирургии молочной железы.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	41
2.1. Общая характеристика исследования .....	41
2.2. Общая характеристика пациентов.....	41
2.2.1. Распределение пациенток по стадиям заболевания.....	44
2.2.2. Распределение пациенток по гистологическому типу опухоли.....	47
2.2.3. Распределение пациенток по молекулярным подтипам опухоли .....	47
2.3. Критерии включения и исключения пациентов.....	48
2.4. Дизайн исследования .....	49
2.5. Методы оценки результатов.....	50
2.5.1. Клинические методы оценки .....	50
2.5.2. Инструментальные методы оценки.....	51
2.5.3. Методы субъективной оценки удовлетворённости пациенток .....	51
2.5.4. Методы оценки рубцовых изменений.....	51
2.6. Описание методов статистического анализа данных .....	52
2.7. Этические аспекты исследования.....	54
ГЛАВА 3. ТЕХНОЛОГИЯ ПЕРЕСАДКИ АУТОЛОГИЧНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ....	55
3.1. Общая характеристика хирургического инструментария и оборудования .....	55
3.2. Методика забора и подготовки аутологичной жировой ткани .....	58
3.2.1. Техника механической липосакции .....	58
3.2.2. Подготовка жирового трансплантата.....	59
3.3. Получение и применение обогащенной тромбоцитами плазмы.....	61
3.3.1. Техника выделения обогащенной тромбоцитами плазмы.....	61
3.3.2. Классификация обогащенной тромбоцитами плазмы.....	62
3.3.3. Соотношение обогащенной тромбоцитами плазмы к жиру .....	70
3.3.4. Принципы и пропорции обогащения жирового трансплантата .....	71
3.4. Получение и применение стромально-васкулярной жировой фракции.....	71

3.4.1. Методика выделения стромально-васкулярной жировой фракции из жировой ткани .....	71
3.4.3. Соотношение стромально-васкулярной жировой фракции к жиру .....	72
3.4.4. Принципы и пропорции обогащения жирового трансплантата стромально-васкулярной жировой фракции.....	74
3.5. Практические аспекты выполнения процедуры и схема послеоперационного наблюдения .....	74
3.5.1. Анестезиологическое обеспечение .....	74
3.5.2. Техника введения жирового трансплантата .....	76
3.5.3. Временные интервалы и этапы послеоперационного наблюдения .....	78
3.5.4. Последовательность клинических оценок на каждом этапе .....	80
3.6. Контроль безопасности и мониторинг возможных осложнений .....	83
3.6.1. Методика клинического наблюдения и оценки рисков .....	83
3.6.2. Алгоритм действий при выявлении осложнений и контроль качества оказания медицинской помощи .....	85
3.6.3. Параметры мониторинга онкологической настороженности при использовании клеточных препаратов.....	87
<b>ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>89</b>
4.1. Результаты клинического исследования аутологичной трансплантации жировой ткани в сочетании с клеточной терапией.....	89
4.1.1. Общая характеристика пациентов.....	89
4.1.2. Клинические результаты исследования.....	100
4.1.3. Результаты оценки рубцовых изменений по Ванкуверсой шкале оценки рубца .....	104
4.1.4. Результаты оценки рубцовых изменений по шкале оценки рубцов пациентом и наблюдателем.....	109
4.1.5. Результаты оценки удовлетворённости пациенток .....	115
4.1.6. Оценка онкологической безопасности клеточной терапии .....	118
4.2. Статистический анализ полученных результатов .....	121
4.2.1. Результаты статистического анализа данных .....	121

4.2.2 Сравнительный анализ клинической эффективности исследуемых методик липофилинга .....	132
4.2.3 Сравнительный статистический анализ рубцовых изменений .....	139
4.2.4 Статистическая оценка качества жизни пациенток.....	144
4.2.5 Многофакторный анализ и выявление прогностических факторов успеха.....	147
4.2.6. Оценка онкологической безопасности клеточной терапии .....	149
4.3. Динамический ультразвуковой анализ пересаженной жировой ткани .....	150
4.4. Анализ осложнений и рекомендации по их профилактике .....	154
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ И СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ ФРАКЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ .....	156
5.1. Обоснование полученных результатов сравнительного исследования влияния обогащенной тромбоцитами плазмы и стромально-васкулярной фракции на приживаемость пересаженных аутологических жировых тканях.....	156
5.2. Онкологическая настороженность использования клеточной терапии для жировой ткани .....	158
5.3. Перспективы дальнейшего применения клеточной терапии в реконструктивной хирургии молочной железы.....	160
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	163
ВЫВОДЫ .....	165
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	167
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	170

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Роль молочной железы (МЖ) у женщин заключается не только в биологической функции грудного вскармливания, но и представляет собой символ красоты женского тела, социально связанный с материнством и женственностью [166]. Нарушение формы МЖ, которое может быть вызвано как неполным развитием груди, так и повреждениями, полученными в результате хирургического вмешательства, вызывает беспокойство и может привести к психологическим расстройствам у женщин [74]. С развитием современной медицины в области пластической хирургии возникло более специализированное направление — онкопластическая хирургия, которое включает в себя коррекцию дефектов формы молочной железы, и как следствие психоэмоционального состояния пациентов после онкологических заболеваний через индивидуализированную послеоперационную реконструкцию [98]. На данный момент самым устоявшимся и широко используемым в клинической практике методом реконструкции является использование имплантатов [90]. В последние годы, с развитием гуманитарных наук и общества, требования к красоте среди пациенток стали значительно выше. Для достижения более высокой эстетической цели широко используется аутологичный жир (АЖ) при гибридной реконструкции. Использование липофилинга открыло большие возможности в области реконструкции и эстетики МЖ, позволяя решать такие проблемы, как послеоперационные рубцовые деформации, дефицит объема или асимметрия, возникающая после традиционной реконструкции с имплантатами или лоскутами. Отмечено, что липофилинг может применяться не только как основная методика увеличения груди, но и как вспомогательная технология в рамках гибридной реконструкции молочной железы, направленная на оптимизацию результатов и уточнение эстетических деталей традиционного метода реконструкции [92, 103]. Обычно для забора жира выбираются области живота, что позволяет достичь гармонии между донорской

зоной и областью получателя. АЖ уже давно используется для увеличения молочных желез, однако существует проблема непредсказуемой скорости абсорбции трансплантированного жира, которая может достигать 30-70% [131]. Выживаемость адипоцитов зависит от множества факторов, таких как: возраст, индекс массы тела [84], область забора донорского жира, курение [84], метод липосакции [28], диаметр иглы, способ очистки жира, метод трансплантации и другие [28]. В настоящее время невозможно точно предсказать и контролировать выживаемость жировых клеток после АТЖТ, что часто требует проведения нескольких процедур пересадки для достижения наилучших результатов увеличения молочной железы. Именно эти вопросы стимулировали разработку и исследование дополнительных методов лечения. Включение в процедуры жировой трансплантации обогащённой тромбоцитами плазмы (ОТП) и стромально-васкулярной жировой фракции (СВЖФ) стало перспективной стратегией, направленной на улучшение результатов реконструкции.

Интеграция ОТП в аутологичную трансплантацию жировой ткани (АТЖТ) направлена на улучшение выживаемости трансплантата и стимулирование регенерации тканей. Например, клиническое исследование Джентиле и соавторов [32] продемонстрировало, что жировые трансплантаты, обогащённые ОТП, показывают улучшенные результаты в сохранении объёма и снижении показателей резорбции по сравнению со стандартными жировыми трансплантатами. Исследование показало, что у пациентов, получивших жировые трансплантаты, обогащённые ОТП, через год сохранялось 69% восстановления контуров и 3D-объёма, в то время как в контрольной группе этот показатель составил лишь 39% [37].

Экспериментальные исследования на животных [12, 56, 87, 88, 89] дополнительно уточнили преимущества использования ОТП в липофилинге. В моделях на животных комбинация АТЖТ с ОТП приводила к меньшему воспалению и снижению числа липогранулем (жировых кист), при этом наблюдалось значительно лучшее сохранение жирового трансплантата, выражающееся в большей сохранности жирового слоя и большем количестве

жизнеспособных адипоцитов и кровеносных сосудов по сравнению АТЖТ без ОТП [12, 56, 87, 88, 89].

СВЖФ представляет собой гетерогенную клеточную популяцию, извлечённую из жировой ткани, которая включает в себя адипоцитарные стволовые клетки (АСК), эндотелиальные клетки, перициты и другие прогениторные клетки. Эти клетки обладают регенеративными способностями, такими как ангиогенез и адипогенез, что делает их ценными для тканевой инженерии и регенеративной медицины [75].

Интеграция СВЖФ в процедуры АТЖТ продемонстрировала улучшение выживаемости и качества трансплантатов. Исследование, проведённое Ли и соавторами [150], показало, что использование СВЖФ при АТЖТ обеспечивало выживаемость жирового трансплантата на уровне 64,8% на каждый височный участок, в то время как в контрольной группе, получившей АТЖТ без СВЖФ, этот показатель составил 46,4% [148].

Интеграция СВЖФ в процедуры АТЖТ также была изучена в экспериментальных моделях на животных [24, 94], что продемонстрировало значительные улучшения в выживаемости и качестве трансплантатов [94], а также улучшение ангиогенеза, регенерации тканей [94] и противовоспалительные свойства [24]. Эти результаты подтверждают клиническую целесообразность использования СВЖФ в липофилинге как перспективного подхода для преодоления проблем, связанных с традиционными методами пересадки жира.

Применение данной технологии у пациентов, проходящих гибридную реконструкцию после операции при раке молочной железы (РМЖ), обладает целенаправленными преимуществами, так как эффективно решает несколько проблем, с которыми сталкиваются пациенты в послеоперационный период.

Одной из наиболее распространённых проблем, с которой сталкиваются пациентки после мастэктомии или лампэктомии, помимо потери объёма МЖ и асимметрии, является образование рубцов, особенно в таких областях, как инфрамаммарная складка (складка под МЖ), где обычно выполняется хирургический разрез. Эти рубцы часто вызывают значительный дискомфорт,

включая боль и ограничение подвижности [157], а также могут способствовать ощущению деформации. Усиленное ОТП или СВЖФ с АТЖТ, является надёжным методом восстановления утраченного объёма и улучшения симметрии. Кроме того, эта методика способствует регенерации тканей и синтезу коллагена, смягчая фиброзную ткань рубцов, что значительно улучшает их внешний вид и облегчает сопутствующие симптомы [48, 125, 121].

В случае первичной реконструкции молочной железы с использованием экспандера, внедрение ОТП и СВЖФ позволяет увеличить толщину мягких тканей и создать более свободный кожный и тканевой лоскут с использованием более мягкого и менее агрессивного подхода.

Кроме того, после установки имплантата МЖ пациенты могут столкнуться с локальным дефицитом мягких тканей, когда кожные и мягкотканые покровы недостаточны для полноценного покрытия импланта, что приводит к видимым деформациям или дискомфорту [100]. ОТП и СВЖФ играют ключевую роль в укреплении мягкотканной оболочки, улучшая васкуляризацию пересаженного жира и стимулируя рост тканей вокруг импланта. Регенеративные свойства ОТП и СВЖФ способствуют лучшему приживлению жирового трансплантата и его интеграции, что в свою очередь ведёт к более устойчивым и долговечным результатам.

Увеличивающийся объём научной литературы, подтверждающей эффективность данного комбинированного подхода, свидетельствует о его актуальности, растущей значимости и применимости в клинической практике. Текущие исследования крайне важны для совершенствования этих методик, разработки стандартизированных протоколов и обеспечения их безопасности и эффективности в различных клинических условиях.

### **Степень разработанности темы исследования**

Реконструктивные методики после операции по поводу рака молочной железы, такие как установка имплантатов и трансплантация лоскутов, хорошо

зарекомендовали себя. Эти методы направлены на восстановление молочной железы и улучшение психосоциального благополучия и профессиональной функции пациентов с РМЖ. Среди этих подходов аутологичная пересадка жира, улучшенная использованием ОТП или СВЖФ, стала перспективной методикой. Было показано, что использование ОТП повышает качество существующих рубцов, снижает образование рубцовой ткани и улучшает общий эстетический вид за счет повышения качества кожного покрова, а применение СВЖФ улучшает выживаемость жировых трансплантатов, улучшает общий эстетический вид за счет добавленного объема [5]. Кроме того, эта малоинвазивная техника имеет минимальное физическое воздействие и обеспечивает эстетически привлекательный вид как донорской, так и реципиентной области. Она также способствует достижению более естественного ощущения и улучшению симметрии молочных желез.

Хотя эта технология обладает многочисленными практическими преимуществами, она также имеет определённые ограничения. Исследования показали, что она не оказывает негативного влияния на онкологическую безопасность [119, 141]. Однако проведение более широких и детализированных исследований в этой области имеет важное клиническое значение для стандартизации и оптимизации эффективности будущих технологий.

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных раком молочной железы при гибридных реконструкциях за счет применения аутологичной трансплантации жировой ткани с обогащённой тромбоцитами плазмы или стромально-васкулярной жировой фракцией.

Задачи исследования:

- 1) Изучить непосредственные результаты хирургической реконструкции молочной железы с применением аутологичной трансплантации жировой ткани,

усиленной обогащенной тромбоцитами плазмой (ОТП) или со сторомально-васкулярной жировой фракцией (СВЖФ).

2) Оценить отдалённые результаты хирургической реконструкции молочной железы с применением аутологичной трансплантации жировой ткани с ОТП или СВЖФ с учетом качества жизни пациенток.

3) Провести оценку ближайших и отдалённых онкологических результатов аутологичной трансплантации жировой ткани с применением ОТП или СВЖФ на основании собственных клинических данных и анализа современной литературы.

4) Сформулировать показания к применению клеточной терапии в сочетании с аутологичной трансплантацией жировой ткани у пациенток после хирургического лечения рака молочной железы.

5) Сформировать алгоритм использования аутологичной трансплантации жировой ткани с применением ОТП или СВЖФ.

### **Научная новизна**

На основании проведённого сравнительного анализа, включающего ультразвуковые методы исследования, фотодокументацию и анкетирование пациенток, впервые продемонстрированы значительные преимущества использования ОТП и СВЖФ в гибридной реконструкции.

Впервые проведена динамическая оценка состояния жировой ткани в различных клинических ситуациях: на этапе первичной реконструкции с использованием экспандера, при рубцовых деформациях после хирургического вмешательства при раке молочной железы, а также после пересадки жировой ткани.

Автором был осуществлён динамический сравнительный анализ данных ультразвуковой оценки толщины пересаженных аутологичных жировых трансплантатов в гибридной реконструкции у пациентов с раком молочной железы на различных этапах наблюдения.

Кроме того, впервые проведена предварительная оценка онкологической безопасности данной технологии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Данное исследование вносит значительный вклад в развитие реконструктивной хирургии молочной железы, особенно в гибридной реконструкции с использованием аутологичного жира, обогащённого ОТП и СВЖФ. Разработанная методика улучшает выживаемость жировых трансплантатов, повышает эстетический результат и восстанавливает объём, что положительно влияет на психоэмоциональное состояние пациенток. Также предложен комплексный подход с использованием ультразвуковой диагностики и объективных шкал для точной оценки результатов и долгосрочных изменений в тканях молочной железы.

Практическая значимость работы заключается в разработке и внедрении инновационного метода гибридной реконструкции молочной железы, который сочетает в себе использование аутологичного жира с ОТП или СВЖФ. Эта методика является перспективной для улучшения эстетического результата реконструкции, а также для восстановления симметрии и уменьшения деформаций после операции на молочной железе, особенно в случаях после мастэктомии с использованием экспандера или подкожной мастэктомии с использованием импланта. Разработанный подход имеет важные практические приложения, поскольку он направлен на улучшение качества жизни пациенток и уменьшение психологических и физических последствий после операции.

Кроме того, проведённое исследование может стать основой для создания новых клинических рекомендаций и стандартов для реконструктивной хирургии молочной железы, а также для дальнейших научных исследований, направленных на совершенствование технологий восстановления после онкологических операций. Разработанные методы и полученные результаты имеют потенциал для применения в повседневной практике пластических хирургов, что способствует

повышению безопасности и эффективности хирургических вмешательств, а также улучшению результатов реконструкции и удовлетворенности пациенток.

### **Методология и методы исследования**

Исследование основывается на клинических, инструментальных и статистических методах. Объектом исследования являются пациентки, перенёсшие хирургическое лечение рака молочной железы и последующую одно- или двухэтапную реконструкцию. В исследование включены три группы: группа 1: АЖ с ОТП (25 пациенток), группа 2: АЖ с СВЖФ (22 пациентки) и контрольная группа, группа 3: (24 пациентки), получившие классическую реконструкцию с использованием только АЖ. Непосредственные визуальные и отдаленные результаты оценивались на основе фото- и видеодокументации, а также продольного анализа рубцовых изменений с использованием параметрических и непараметрических статистических методов. Комплексная оценка рубцов в послеоперационном периоде проводилась с применением Ванкуверской шкалы рубцов (Vancouver Scar Scale, VSS) и Шкалы оценки рубцов пациентом и наблюдателем (Patient and Observer Scar Assessment Scale, POSAS). Удовлетворенность пациентов результатами операции и их психосоциальное благополучие анализировались с использованием Breast-Q, что обеспечивало количественную оценку субъективного восприятия эстетических и функциональных аспектов реконструкции. Статистическая обработка данных позволила провести сравнительный анализ эффективности методов и их долгосрочное влияние на сохранение объёма и коррекцию рубцовых деформаций.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно провела анализ литературных источников по выбранной теме, определила и разработала основную идею, цели и задачи работы, а также оптимальные методы исследования, лично участвовала в обработке

стромально-васкулярной фракции и обогащенной тромбоцитами плазмы, а также в проведении аутотрансплантации жировой ткани, включая до- и послеоперационное ведение пациенток. Все необходимые клинические данные для исследования были собраны автором, также проведен всесторонний анализ отечественной и зарубежной литературы по теме. Автор самостоятельно выполнила статистическую обработку полученных данных, интерпретировала результаты и подготовила статистические выводы. На основе проведенного исследования были сформулированы основные положения работы, изложены результаты и сделаны выводы, а также подготовлены практические рекомендации. Публикации по результатам исследования были подготовлены к печати.

### **Положения, выносимые на защиту**

Применение стромально-васкулярной жировой фракции или обогащенной тромбоцитами плазмы с факторами роста в реконструктивном лечении рубцовых деформаций молочной железы в послеоперационном периоде у пациентов с раком молочной железы способствует ускоренному заживлению рубцов, снижению дискомфорта, а также эффективному решению проблемы локального натяжения свободного лоскута и улучшению состояния кожис рубцовой деформацией. Это, в свою очередь, снижает вероятность развития осложнений и способствует улучшению оксигенации пересаженной жировой ткани, активирует неоангиогенез, стимулирует процессы регенерации и реваскуляризации в области трансплантированного жира, что способствует повышению приживляемости и долговременной сохранности трансплантированного материала. Данный подход также создает дополнительные возможности для проведения последующих этапов реконструкции. Пациенты, как правило, более удовлетворены отдаленными результатами после операции по сравнению с использованием только липофилинга.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует пунктам 4 и 6 паспорта научной специальности 3.1.9. Хирургия, так как содержит результаты, связанные с разработкой и внедрением новых хирургических технологий, а также совершенствованием методов реконструктивной и восстановительной хирургии. Диссертация соответствует пунктам 3 и 4 паспорта научной специальности 3.1.6. Онкология и лучевая терапия, так как содержит информацию о комплексном лечении больных раком молочной железы и о путях реабилитации и повышения качества их жизни.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты исследования получены на репрезентативной выборке пациенток, разделённых на три группы. В группе 1 (АТЖТ+ОТП) 25 пациенток получили аутологичную трансплантацию жировой ткани, обогащённую тромбоцитарной плазмой. Группа 2 (АТЖТ+СВЖФ) состояла из 22 пациенток, которым проводилась трансплантация с добавлением стромально-васкулярной фракции. Контрольную группу (АТЖТ) составили 24 пациентки, получившие стандартную процедуру без дополнительных биологических компонентов. Применены современные статистические методы: статистическое наблюдение, сводка и группировка материалов, представление данных, оценка статистических показателей. Сформулированные в ходе исследования выводы и практические рекомендации логичны и достоверны. Объем литературных источников по теме диссертации достаточный.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих конференциях, конгрессах, съездах.

- 1) Всероссийском научный форум китайских учащихся, 25 ноября 2023г., г. Москва.

- 2) Национальный конгресс по пластической хирургии, 12 декабря 2023г., г. Москва
- 3) XV Съезд хирургов России и XI Конгресс Московских хирургов, 24–26 октября 2023, г. Москва.
- 4) Russia-China Surgical Conference: Sechenov University Meets Nanjing University, 16 мая 2025г., г. Москва.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Ван Шовэнь на тему «Роль стромально-васкулярной жировой фракции и обогащенной тромбоцитами плазмы в гибридной реконструкции у больных раком молочной железы» внедрены в учебный процесс кафедры: Факультетской хирургии №2 им. Г.И. Лукомского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 675 от 26 мая 2025г.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Ван Шовэнь на тему «Роль стромально-васкулярной жировой фракции и обогащенной тромбоцитами плазмы в гибридной реконструкции у больных раком молочной железы» внедрены в лечебный процесс хирургического отделения опухолей молочной железы и кожи Университетской клинической больницы №4 Клинического центра ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 702 от 12 августа 2025г.

### **Публикации по теме диссертации**

Основные результаты исследования отражены в 6 научных работах в том числе: 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки

России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 иные публикации по результатам исследования; 1 публикация в сборнике материалов научной конференции; 1 патент.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация построена по классической структуре и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка использованной литературы, включающего в себя 167 источников, из них 6 отечественных, 161 зарубежных. Диссертация изложена на 188 страницах, содержит 27 таблиц, 10 рисунков, 13 диаграмм.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. История трансплантации аутологичной жировой ткани

#### 1.1.1. Развитие трансплантации аутологичной жировой ткани: от эстетической хирургии к реконструкции молочной железы

Аутологичная трансплантация жировой ткани (АТЖТ), или липофилинг, представляет собой метод с более чем столетней историей, прошедший значительный путь — от ранних реконструктивных операций до современных эстетических усовершенствований [52]. Основой метода является использование собственной жировой ткани пациента, которая трансплантируется в те участки, где необходимо восстановление объема или улучшение контуров.

Первые разработки в области пересадки жира относятся к концу 19 века. В 1893 году немецкий пластический хирург Густав Нойберг провел первую зарегистрированную процедуру пересадки жира, переместив жировую ткань с руки в глазничную область для коррекции рубцов, образовавшихся в результате остеомиелита [30, 102]. Этот случай стал первым шагом в использовании жира для реконструктивных целей.

Через два года разработка АТЖТ в реконструктивной хирургии молочной железы была начата немецким хирургом Винценцем Черни в 1985 году, когда он выполнил трансплантацию липомы, взятой из ягодиц пациентки, для восстановления формы молочной железы после удаления доброкачественной опухоли [53].

С тех пор метод стал неотъемлемой частью как реконструктивной, так и эстетической хирургии, обеспечивая значительные достижения в восстановлении утраченных тканей и улучшении внешнего вида.

### **1.1.2. Техника и стандартизация Коулмана**

Одним из самых значимых достижений в области аутологичной пересадки жира стало усовершенствование метода в 1980-х годах доктором Сидни Коулманом [45]. Он разработал стандартизированные методы сбора, обработки и повторного введения жировой ткани, что значительно повысило выживаемость жировых трансплантатов и улучшило эстетические результаты. Техника Коулмана сосредоточена на тщательном сборе жира с использованием липосакции, последующем декантировании и центрифугировании для удаления разрушенных адипоцитов и крови, что помогает сохранить целостность жировых клеток и улучшить их удержание в реципиентной области [45, 65].

Кроме того, Коулман подчеркнул важность инъекции небольших порций жира, что способствует лучшей интеграции трансплантата и минимизирует риск осложнений [45]. Его методика стала стандартом в реконструктивной и эстетической хирургии груди, значительно повысив предсказуемость и успешность этих процедур. Принципы, заложенные Коулманом, до сих пор широко используются в клинической практике, и современные вариации его техники продолжают улучшать результаты лечения пациентов.

### **1.1.3. Современное применение у пациенток с раком молочной железы**

В 1987 году доктор Мел Бирколл впервые применил аутологичную пересадку жира для реконструкции МЖ у пациентов с раком [30]. С тех пор эта методика широко используется для восстановления МЖ после хирургического вмешательства, предоставляя пациентам естественный и биосовместимый вариант реконструкции. Это открытие положило начало использованию жировых трансплантатов в эстетической хирургии и реконструкции после рака молочной железы (РМЖ).

#### **1.1.4. Достижения в 20 веке**

В 1910 году доктор Йозеф Лексер использовал аутологичную жировую ткань в косметической хирургии для увеличения лица, в частности, для заполнения морщин и коррекции линий [52], что стало значительным шагом вперед в эстетическом применении пересадки жира.

К 1914 году пересадка жира была использована для различных целей [31], включая краниофасциальную реконструкцию и коррекцию формы молочной железы, а также для уменьшения морщин на лице.

#### **1.1.5. Текущие тенденции и значение**

Сегодня аутологичная пересадка жира активно используется в реконструктивной и эстетической хирургии, включая следующие области:

- Реконструкция МЖ: Восстановление формы и объема молочной железы после хирургического вмешательства.
- Эстетическая хирургия: Восстановление утраченного объема лица для борьбы с признаками старения, коррекция формы ягодиц.
- Реконструктивная хирургия: улучшение внешнего вида рубцов после травм и ожогов.
- Ортопедия: лечение артрозов, заживление ран.
- Урология и гинекология: лечение стрессового недержания.

#### **1.1.6. Интеграция с исследованиями адипоцитарных стволовых клеток**

Открытие адипоцитарных стволовых клетки (АСК), значительно увеличило регенеративный потенциал жировых трансплантатов [147]. АСК — это мультипотентные стволовые клетки, содержащиеся в жировой ткани, которые обладают способностью дифференцироваться в различные типы клеток, включая адипоциты, остеоциты и хондроциты. Благодаря своим регенеративным свойствам

эти клетки играют ключевую роль в процессе регенерации и восстановления тканей, что делает их крайне ценными в процедурах пересадки жира [40, 147]. В частности, они способствуют улучшению выживаемости трансплантатов, интеграции тканей и заживлению [40, 83, 147].

Концепция стволовых клеток в жировой ткани была впервые предложена в начале XXI века. В 2001 году Зук и соавт. [109] обнаружили и подробно описали популяцию мультипотентных стволовых клеток в жировой ткани человека, продемонстрировав их способность к дифференцировке в различные типы клеток. Это открытие открыло новые горизонты для регенеративной медицины, особенно в контексте использования стволовых клеток для улучшения эффективности пересадки жира [145].

С тех пор многочисленные исследования изучали интеграцию АСК в жировые трансплантаты с целью повышения их регенеративных возможностей. Одним из таких исследований является систематический обзор, опубликованный Варгезом Дж. и его соавторами в 2017 году [151]. В нем анализировались факторы, влияющие на функциональность АСК в жировых трансплантатах. Исследование показало, что возраст донора, индекс массы тела (ИМТ) и методика сбора жира оказывают значительное влияние на эффективность АСК в процедурах жировой трансплантации [151]. Авторитетные исследователи подчеркивают необходимость применения персонализированного подхода к этим процедурам для оптимизации регенеративного потенциала АСК [151].

Кроме того, рандомизированное контролируемое клиническое исследование, опубликованное Кёлле и соавторами в 2020 году [66], изучало использование аутологичных АСК, расширенных *ex vivo*, для улучшения удержания жирового трансплантата при увеличении МЖ. В ходе исследования было показано, что жировая трансплантация, обогащенная АСК, продемонстрировала значительно улучшенные клинические результаты: улучшение удержания трансплантата и отсутствие негативных побочных эффектов от инъекций высококонцентрированных АСК. Это исследование подтвердило безопасность и

эффективность применения АСК для улучшения результатов хирургических вмешательств в реконструктивной хирургии [2, 66].

Эти клинические исследования предоставляют убедительные доказательства того, что жировая трансплантация, обогащенная АСК, значительно улучшает выживаемость трансплантатов и способствует их долгосрочному сохранению, что особенно актуально для реконструктивных применений, таких как увеличение МЖ. Интеграция АСК не только повышает эстетические результаты, но и открывает новые перспективы для использования в области регенеративной медицины, что делает этот метод многообещающим для широкого круга медицинских приложений.

Эти вехи демонстрируют, как аутологичная пересадка жира, начиная с ее первых шагов в конце 19 века, превратилась в ключевой компонент современной реконструкции груди. Со временем она стала универсальной методикой, широко используемой в современной медицине. Этот метод предлагает естественные и эффективные решения для разнообразных медицинских и эстетических задач, став неотъемлемой частью реконструктивной хирургии.

## **1.2. История клеточной терапии – обогащенной тромбоцитами плазмы и стромально-васкулярной фракции в хирургии**

Различные добавки, такие как обогащенная тромбоцитами плазмы (ОТП), или стромально-васкулярная жировой фракция (СВЖФ), комбинируются с липофилингом для усиления терапевтического эффекта стромальных клеток, полученных из аутологичной жировой ткани (АЖТ).

ОТП представляет собой концентрацию тромбоцитов, полученных из собственной крови пациента, которая богата факторами роста, способствующими заживлению и регенерации тканей. Первоначально её применение в медицине началось в 1970-х годах [108], преимущественно в трансфузиологии для лечения тромбоцитопении. На протяжении десятилетий регенеративные свойства ОТП

находили широкое применение в различных областях медицины, включая косметическую дерматологию [108].

Перспективное исследование Эйхлера и соавторов, проведенное в 2018 году [141], оценивало влияние обогащения жировых трансплантатов с ОТП на отсроченную коррекцию деформаций после консервативных операций при раке молочной железы. В исследование было включено 50 пациенток, случайным образом распределённых на две группы: одна группа получала липофилинг с обогащением жировых трансплантатов ОТП, в то время как другая — липофилинг без ОТП. Результаты показали, что пациентки из группы, получавшей ОТП, нуждались в меньшем числе процедур липоинъекций и демонстрировали значительно лучшие эстетические результаты с меньшим количеством осложнений [141]. Исследование привело к выводу, что жировая трансплантация, обогащённая ОТП, является безопасным и эффективным методом для улучшения контура молочной железы после консервативных операций [141].

### **1.3. Влияние клеточных факторов на жизнеспособность адипоцитов**

#### **1.3.1. Функции клеточных факторов препаратов и механизмы воздействия обогащённой тромбоцитами плазмы**

Популярность клинического применения обогащённой тромбоцитами плазмы (ОТП) объясняется множеством факторов. Тромбоциты содержат разнообразные молекулы, включая факторы роста, цитокины и биоактивные компоненты, такие как альфа-гранулы и молекулы клеточной адгезии. При их активации эти молекулы взаимодействуют друг с другом, играя ключевую роль в иммунных ответах, гемостазе, регуляции секреции и активации процессов естественного заживления повреждённых тканей [69]. В обогащённой тромбоцитами плазме (ОТП) содержатся различные факторы роста, такие как фактор роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF), ангиогенезный фактор тромбоцитов (PDAF), фактор роста эндотелия сосудов

(VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста соединительной ткани (CTGF) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) [1, 128]. Эти белки действуют синергично, стимулируя клеточную пролиферацию, васкуляризацию, повышение сосудистой проницаемости и ангиогенез, что является необходимыми условиями для эффективного заживления тканей. ОТП высвобождает эти активные молекулы в месте воздействия в их биологически активных пропорциях, что способствует активации ангиогенеза [124], дифференциации клеток и их пролиферации [123, 154], восстанавливая трёхмерный тканевой матрикс [36, 140]. Исследования продемонстрировали, что дозозависимое увеличение очищенного тромбоцитарного фактора роста способствует усиленной пролиферации соединительной ткани и утолщению эпидермального слоя, оказывая положительное влияние на репаративные процессы заживления ран. Данный эффект наиболее выражен при сочетании тромбоцитарного фактора роста с другими биологически активными молекулами, что приводит к более выраженным морфологическим изменениям в процессах регенерации тканей [137].

Жировая ткань, пересаженная в организм реципиента, проходит процесс ревааскуляризации в течение первых 48 часов после трансплантации [105]. В этот период диффузия через плазму обеспечивает обмен газами (кислород и углекислый газ), транспорт питательных веществ (глюкоза, натрий, калий) и поддержание клеточного метаболизма. Одновременно активизируются макрофаги, ответственные за элиминацию поврежденных или нежизнеспособных клеток, что может привести к формированию фиброзных структур и кистозных изменений в трансплантированной ткани [33]. Однако ключевой проблемой остается высокая резорбция и ишемическое повреждение жировых клеток, что значительно затрудняет долговременное сохранение объема трансплантата и часто требует повторных введений для компенсации потерь [25, 164]. Успешная интеграция пересаженной жировой ткани определяется такими факторами, как восстановление микроциркуляции, активное неоваскулярное прорастание, пролиферация и дифференцировка адипоцитов.

После аутотрансплантации жировой ткани, обогащенной ОПТ (АЖТ с ОПТ), в трансплантируемом материале запускаются важные регенеративные процессы [56], включая формирование новых капилляров, модуляцию воспалительного ответа, а также пролиферацию [120] и дифференцировку клеток [64]. Эти механизмы играют решающую роль в заживлении и приживлении трансплантированной ткани. Несмотря на клинические данные, подтверждающие положительное влияние ОПТ на выживаемость жирового трансплантата, точные биологические механизмы его действия до конца не изучены [105, 126, 59, 132].

### **1.3.1.1. Роль неоваскуляризации**

Адиipoциты и адиipoцитарные стволовые клетки (АСК) отличаются высокой чувствительностью к гипоксии, что делает неоваскуляризацию критическим фактором при трансплантации жира [73]. Стабильное кровоснабжение необходимо для предотвращения некроза и обеспечения выживания пересаженной ткани [143]. ОПТ содержит такие ангиогенные факторы, как PDGF и VEGF, которые стимулируют активное формирование сосудистых структур, улучшая снабжение трансплантата кислородом и питательными веществами, а также способствуя его взаимодействию с окружающими тканями [47]. Исследования подтверждают, что ангиогенез оказывает значительное влияние на поддержание жизнеспособности жировой ткани и стимулирует её рост [73, 143].

### **1.3.1.2. Противовоспалительные эффекты**

Соответствующие исследования предполагают, что воспалительные процессы оказывают значительное влияние на выживаемость жировых трансплантатов [21]. Воспалительные компоненты, содержащиеся в ОПТ, в определенной степени индуцируют противовоспалительный ответ, что способствует уменьшению воспаления и отека, а также предотвращает атрофию пересаженного жира [127]. Важные факторы, такие как TGF- $\beta$ , моноцитарный

хемотаксический белок 1 и VEGF, способствуют удалению патогенных бактерий и некротических тканей воспалительными клетками. Это содействие создает благоприятную среду для выживания и дифференцировки адипоцитов [152]. Повышенные концентрации гепатоцитарного фактора роста (HGF) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), содержащиеся в ОПТ, могут играть важную противовоспалительную роль, подавляя активность провоспалительного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, что, в свою очередь, способствует увеличению выживаемости клеток, находящихся в ко-культуре [106].

### **1.3.1.3. Дифференцировка и рост адипоцитов**

Адипоцитарные стволовые клетки (АСК) играют ключевую роль в поддержании жировой ткани и одновременно участвуют в восстановлении и регенерации поврежденных тканей. ОПТ способствует пролиферации АСК [132], в то время как TGF- $\beta$  и IGF-1 инициируют дифференцировку и пролиферацию АСК в зрелые адипоциты [140, 154]. Этот процесс запускает формирование жирового трансплантата и является основополагающим для его выживания и интеграции.

### **1.3.1.4. Ремоделирование внеклеточного матрикса**

Активация ОПТ сопровождается образованием фибринового каркаса, который способствует структурной организации трансплантата. Этот каркас поддерживает процесс ремоделирования внеклеточного матрикса (РВМ), способствует экспрессии матриксных металлопротеиназ, отвечает за адекватное распределение клеток и укрепляет тканевую структуру, снижая вероятность резорбции пересаженного жира [107].

Экспериментальные исследования, проведенные Ляо и соавт. [154] показали, что ОПТ модулирует функции АСК, увеличивая их пролиферацию, что в дальнейшем способствует более эффективному адипогенезу. Транскриптомный анализ, выполненный Егин и соавт. [21] выявил, что ОПТ оказывает влияние на

иммунную модуляцию, снижая уровень клеточного иммунного ответа. Это может указывать на более важную роль ОПТ в сохранении трансплантата за счет регуляции иммунных механизмов, чем предполагалось ранее.

Несмотря на значительный прогресс в изучении ОПТ, большинство предполагаемых механизмов его действия остается гипотетическими. Дальнейшие фундаментальные исследования позволят не только подтвердить существующие теории, но и оптимизировать клиническое применение ОПТ в пересадке жировой ткани, улучшая её приживаемость и стабильность.

### **1.3.2. Функции клеточных факторов препаратов и механизмы воздействия стромально-васкулярной жировой фракции**

Стромально-васкулярная жировая фракция (СВЖФ) представляет собой комплекс клеток и молекул, выделенных из жировой ткани, обладающий значительным потенциалом в регенеративной медицине, особенно в контексте аутологичной пересадки жира [22, 23]. СВЖФ содержит различные клеточные компоненты, включая адипоциты, мезенхимальные стволовые клетки (АСК), эндотелиальные предшественники и иммунные клетки [133, 134]. Кроме того, СВЖФ обогащена факторами роста и цитокинами, такими как супероксиддисмутаза (SOD), инсулиноподобный фактор роста (IGF), трансформирующий фактор роста (TGF), фактор роста фибробластов (FGF), гепатоцитарный фактор роста (HGF) и интерлейкины (IL).

Клеточные компоненты СВЖФ включают мезенхимальные стволовые клетки, также известные как адипоцитарные стволовые клетки (АСК), которые обладают потенциалом дифференцироваться в различные клеточные линии, такие как остециты, хондроциты и адипоциты [91]. Кроме того, в СВЖФ присутствуют эндотелиальные предшественники [146], которые играют ключевую роль в ангиогенезе, способствуя образованию новых кровеносных сосудов [146]. Важную роль в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов играют

иммунные клетки [39], включая Т- и В-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки [134].

Иммунные клетки СВЖФ играют решающую роль в модуляции воспалительной реакции и снижении риска фиброза [159]. Макрофаги, присутствующие в СВЖФ, могут переходить из про-воспалительного М1-фенотипа в противовоспалительный М2-фенотип [15], что способствует заживлению и регенерации тканей. Т-лимфоциты регулируют иммунный ответ [79], поддерживая баланс между воспалением и восстановлением, что критически важно для успешной интеграции пересаженной ткани.

Факторы роста, секретируемые клетками СВЖФ, такие как инсулиноподобный фактор роста (IGF) и фактор роста фибробластов (FGF), (78) стимулируют пролиферацию и дифференцировку адипоцитов, улучшая выживаемость и функциональность жировых трансплантатов [153]. Кроме того, гепатоцитарный фактор роста (HGF) способствует ангиогенезу и регенерации тканей, обеспечивая необходимое кровоснабжение для пересаженной жировой ткани [161]. СВЖФ, благодаря своим клеточным компонентам и факторам роста, играет ключевую роль в поддержании структуры и функции пересаженной жировой ткани, улучшая результаты аутологичной пересадки жира и снижая риск осложнений.

#### **1.4. Онкологическая безопасность при применении клеточной терапии с трансплантацией аутологичного жира у онкологических пациентов**

Применение аутологичного жира в медицинской практике имеет долгую историю. Изначально использовавшееся в эстетической хирургии, оно со временем было адаптировано для реконструктивных операций, особенно в контексте онкологических заболеваний. Вопрос онкологической безопасности аутологичной жировой трансплантации стал важной темой исследований, так как этот метод используется при реконструктивных операциях на молочной железе у пациенток, перенёвших лечение рака. Обсуждение безопасности применения данной

технологии в онкологии связано с возможными рисками стимуляции роста оставшихся опухолевых клеток, что делает такие исследования особенно важными.

Недавнее 12-летнее исследование, проведённое Салли Кемпа в 2022 году [17], представляет убедительную долгосрочную оценку трансплантации аутологичного жира (АТЖТ) для реконструкции молочной железы у пациенток с раком груди. Это моноцентровое когортное исследование, выполненное в Университетском центре пластической, эстетической, ручной и реконструктивной хирургии в Регенсбурге, Германия, охватило 93 последовательных пациентки с 2008 по 2020 год, из которых полные данные доступны для 90. К участию допускались женщины старше 18 лет с первичным раком молочной железы (инвазивным или *in situ*), подвергшиеся мастэктомии (70 пациенток) или органосохраняющей операции (20 пациенток), с минимальным периодом наблюдения после АТЖТ в 6 месяцев, исключая случаи профилактической мастэктомии или первичных метастазов.

В данном исследовании [27] применялись техника Коулмана или липосакция с использованием водоструйного метода, при этом АЖ преимущественно извлекался из области живота или бёдер, в среднем по две процедуры на пациентку (диапазон: 1–7) с общим средним объёмом трансплантата 407 мл. Отличительной чертой работы является её длительный период наблюдения — в среднем 11,5 года после резекции опухоли и 6,7 года после АТЖТ, что делает её одним из наиболее продолжительных исследований безопасности АТЖТ на сегодняшний день. В плане онкологических исходов исследование зафиксировало один локальный рецидив (1,1%), два случая отдалённых метастазов (2,2%) и одну смерть, связанную с опухолью (1,1%), что соответствует годовой частоте рецидивов 0,6%. Средний безопухольный интервал до рецидива составил 2,7 года после резекции, с показателями выживаемости без бпрогрессирования 97,7% через 10 лет и 91,2% через 30 лет.

Эффективность процедуры выявила осложнения у 17% пациенток (15/90) в виде олеогранулем (масляных кист) или некроза жира, у 4% (4/90) — деформации контура в донорской зоне, и у 2% (2/90) — инфекции, поддающиеся лечению.

Биопсия потребовалась в 16,7% случаев (15/90), однако 67,12% пациенток оценили результаты как отличные, очень хорошие или хорошие, несмотря на уровень сохранения трансплантата в 52,5%. В когорте преобладали пациентки с ранними стадиями заболевания -51,1%, по классификации Международного союза по борьбе с раком (Union for International Cancer Control Classification, UICC Classification) стадия 0 или I и положительным статусом рецепторов эстрогена (78,1%), что указывает на благоприятный профиль риска.

Частота рецидивов в этом исследовании [27] сопоставима с данными мета-анализа Красцева и соавторов (0,73% в год) [104], что подтверждает отсутствие повышенного онкологического риска при АТЖТ по сравнению с когортами без АТЖТ. Преимущества, такие как минимальная инвазивность и использование АЖ, проявились ярко, хотя проблемы, включая некроз жира и вариабельность сохранения трансплантата, сохраняются.

Несмотря на ретроспективный дизайн и отсутствие контрольной группы, длительный период наблюдения в этом исследовании предоставляет убедительные доказательства безопасности и эффективности АТЖТ. Авторы призывают к проведению многоцентровых проспективных исследований и созданию централизованного реестра — шаг, который мы считаем ключевым. По нашему мнению, эти результаты укрепляют доверие к АТЖТ как надёжному методу реконструкции, подчёркивая необходимость дальнейшей клинической валидации для совершенствования его применения и обеспечения безопасности пациенток.

Стоит отметить, что осложнения в виде олеогранулем (масляных кист), инфекций или некроза жира, описанные в данном исследовании при использовании среднего объёма трансплантата в 407 мл, отличаются от опыта нашего отделения. В нашей клинике АТЖТ применяется преимущественно для коррекции послеоперационных рубцовых изменений, таких как деформация рубцов, тянущая боль, локальная недостаточность объёма или асимметрия контура. Учитывая, что зоны введения АЖ в основном представляют собой рубцовую ткань с выраженным фиброзом, сниженной эластичностью и ограниченной подвижностью свободных кожных лоскутов, мы ограничиваем объём трансплантата: не более 100 мл для

односторонней коррекции молочной железы и не более 150 мл для двусторонней за одну процедуру. Такой подход позволяет нам избегать упомянутых осложнений, дополнительно повышая безопасность процедуры с иной клинической перспективой.

#### **1.4.1. Онкологическая безопасность использования обогащенной тромбоцитами плазмы у онкологических пациентов**

Вопрос онкологической безопасности ОТП имеет первостепенное значение, особенно у пациентов перенесших лечение РМЖ. Основная дискуссия сосредоточена на том, безопасно ли применение ОТП у пациентов с предшествующим раком. На данный момент нет убедительных данных, связывающих ОТП с повышением риска рецидивов рака, однако остаются опасения из-за наличия факторов роста, которые могут стимулировать ангиогенез и взаимодействие опухолевых клеток.

Красцев и соавторы [104], в проспективном исследовании оценили влияние обогащения жировых трансплантатов ОТП на отсроченную коррекцию деформаций после органосохраняющих операций у 50 пациенток с РМЖ [104]. В исследование были включены 50 пациенток, были случайно разделены на две группы: с ОТП и без неё. Пациентки с ОТП требовали меньшего числа процедур липофилинга, демонстрировали лучшие эстетические результаты и меньшую частоту осложнений без повышения риска рецидивов. Исследователи заключили, что этот метод безопасен и эффективен для коррекции контурных деформаций.

Дополняя клиническую картину, исследование Чао Хана в 2024 году [122], посвящено изучению влияния ОТП на пролиферацию клеток РМЖ с целью оценки её потенциальной безопасности для клинического применения у онкологических пациенток. Хан выполнил доклиническое исследование, включающее *in vitro* и *in vivo* компоненты, сосредоточив внимание на клетках человеческого РМЖ MDA-MB-231 и мышинового рака молочной железы 4T1, без участия пациентов [122].

В экспериментах *in vitro* Хан использовал клетки MDA-MB-231, а ОТП была приготовлена из венозной крови здоровой женщины-волонтера в Первой больнице Цзясин, Китай. Исследование оценивало влияние ОТП на пролиферацию (анализ Cell Counting Kit-8), миграцию (анализ заживления раны) и инвазию (анализ Transwell) в течение 72 часов для пролиферации и 48 часов для миграции/инвазии.(82) Хан отметил значительное подавление: жизнеспособность клеток снижалась на 12, 24 и 72 часах ( $p < 0,05$ , кроме 48 часов), с уменьшением абсорбции при 450 нм (например, на 72 часу ОТП:  $\sim 1,0$  против контроля:  $\sim 1,5$ ,  $p < 0,05$ ). Скорость миграции упала до  $\sim 30\%$  в группе ОТП по сравнению с  $\sim 60\%$  в контроле ( $p < 0,05$ ), а инвазия сократилась до  $\sim 40$  клеток/поле против  $\sim 80$  клеток/поле в контроле ( $p < 0,05$ ) [122].

В части *in vivo* Хан инокулировал 12 мышей линии BALB/c nude клетками 4T1 ( $1 \times 10^6$  на мышь), разделив их на две группы: шесть мышей получили перитуморальные инъекции ОТП ( $1 \times 10^7$  тромбоцитов/10 мкл на точку, четыре точки), а шесть — физиологический раствор (контроль). В течение 15 дней после инъекции отслеживался рост опухоли с последующим иммуногистохимическим анализом маркеров пролиферации (Ki67, Фосфорилированный гистон H3-pH3) и апоптоза (Каспаза 3, Поли(АДФ-рибоза) полимеразы 1-PARP1). Хан сообщил о замедленном росте опухолей в группе ОТП: объем опухоли на 15-й день составил  $\sim 400 \text{ мм}^3$  против  $\sim 700 \text{ мм}^3$  в контроле ( $p < 0,05$ ), масса —  $\sim 0,4 \text{ г}$  против  $\sim 0,7 \text{ г}$  ( $p < 0,05$ ). Экспрессия Ki67 снизилась (оценка:  $\sim 3$  против  $\sim 6$ ,  $p < 0,05$ ), pH3 уменьшилась (оценка:  $\sim 2$  против  $\sim 5$ ,  $p < 0,05$ ), тогда как Каспаза 3 возросла (оценка:  $\sim 6$  против  $\sim 3$ ,  $p < 0,05$ ) и PARP1 увеличилась (оценка:  $\sim 5$  против  $\sim 2$ ,  $p < 0,05$ ), что указывает на подавление пролиферации и усиление апоптоза.

Хотя исследование Хана не включало клиническую когорту, отсутствие повторного роста опухоли у мышей (0% рецидивов) и устойчивое подавление пролиферации свидетельствуют о том, что ОТП не способствует прогрессии рака. Хан заключил, что ОТП ингибирует пролиферацию клеток MDA-MB-231 и 4T1, что подтверждается снижением жизнеспособности *in vitro* (например, уменьшение

абсорбции на 72 часу,  $p < 0,05$ ) и подавлением опухоли *in vivo* (снижение объёма на ~42%,  $p < 0,05$ ).

Эти доклинические данные находят отражение в исследовании Берна-Серна и соавторов проведённом в Университетской клинике 'Вирхен де ла Аррихака' [10]. Они оценили ОТП для лечения хронических ран молочной железы у 23 женщин (8 с РМЖ, 15 без) с 2013 по 2019 год. Участницы имели хронические раны ( $\geq 8$  недель) после консервативного лечения рака или доброкачественных операций. Все раны зажили (100%), 82,6% (19/23) — за  $\leq 4$  недели, без осложнений или рецидивов (0/8, 0%) за  $> 4$  года (средний срок  $60,7 \pm 9,3$  месяца). ОТП признана надёжной и эффективной, не повышая онкогенный риск, что подчёркивает её безопасность у пациенток с РМЖ (0% рецидивов за  $> 4$  года) [10].

Эти выводы подкрепляет ретроспективное исследование Эйхлера [118] оценившее применение ОТП у 163 пациенток с РМЖ при биопсии сигнальных лимфоузлов в 2015–2018г. Из них 82 получили ОТП, 81 — контроль; все — ранние стадии без метастазов. За 30 месяцев не было серьёзных осложнений в группе ОТП (0%) против 1,2% (1/81) ревизий в контроле, мелкие осложнения — 21,9% (18/82) против 23,4% (19/81) ( $p > 0,25$ ). Рецидивов или смертей не зафиксировано (0%). ОТП признана применимой и безопасной, не повышая риск рецидивов (0% за 30 месяцев) [118].

Клинические и доклинические данные убедительно подтверждают онкологическую безопасность применения ОТП у пациенток с РМЖ. отсутствие рецидивов, снижение осложнений и подавление пролиферации клеток опухоли демонстрируют её надёжность, несмотря на теоретические риски факторов роста, открывая путь к дальнейшему применению.

#### **1.4.2. Онкологическая безопасность использования стромально-васкулярной жировой фракции у онкологических пациентов**

Вопрос онкологической безопасности использования СВЖФ, содержащей адипоцитарные стволовые клетки (АСК), при реконструкции у онкологических

пациентов остаётся ключевым из-за потенциального влияния АСК на опухолевый рост. Доклинические исследования порождают сомнения, однако клинические данные постепенно демонстрируют применимость метода. На этом фоне учёные продолжают высказывать различные точки зрения, подчёркивая важность критического осмысления существующих данных. Начинается с теоретических основ, переходя к практическим доказательствам.

Сциоли и соавторы [78] в своём обзоре литературы исследовали онкологическую безопасность адипоцитарных стволовых клеток (АСК) из СВЖФ при реконструкции МЖ после операций по поводу РМЖ. Обзор основывался на анализе существующих доклинических данных, без строгих критериев отбора, кроме их релевантности теме. Авторы отметили, что АСК, выделенные ферментативным расщеплением и центрифугированием, улучшают выживаемость жировых трансплантатов, но выразили озабоченность их потенциальным влиянием на опухоли [78]. Например, Манабе и соавторы [101], показали, что АСК усиливают пролиферацию клеток РМЖ MCF7 в 3D-коллагеновых матрицах при ко-культивировании [101]. Однако эффект АСК оказался контекстно-зависимым: Золочевская и соавторы [117] выявили их способность подавлять рост рака простаты в ксенотрансплантатах [117]. А Циммерлин и соавторы [135] уточнили, что АСК стимулируют лишь активные опухолевые клетки, оставляя покоящиеся без изменений.

Из-за теоретического характера обзора данные о клинических рецидивах отсутствуют. Сциоли синтезировала эти противоречивые результаты, призывая к осторожности до подтверждения безопасности АСК. Что использование АСК в реконструкции молочной железы следует отложить до исключения активного заболевания, отражая неопределённость, а не однозначный риск, задавая осторожный тон для последующих исследований СВЖФ.

Переходя к экспериментальным исследованиям, Ким и соавторы изучили тканеинженерный подход, сочетая силиконовые каркасы с АСК из СВЖФ для реконструкции молочной железы. Выполнено исследование на 20 мелких крысах, две группы сравнивались в течение 8 недель: 10 крыс получили каркасы с АСК (1

× 10<sup>6</sup> клеток на каркас), а 10 — без АСК (контроль). Оценивались интеграция каркаса, регенерация тканей и безопасность. В группе с АСК наблюдались более толстые капсулы ( $0,35 \pm 0,05$  мм против  $0,20 \pm 0,03$  мм,  $p < 0,05$ ) и повышенная васкуляризация ( $15 \pm 3$  сосуда/поле против  $8 \pm 2$ ,  $p < 0,05$ ), что указывает на улучшенную регенерацию. Появления опухолей или аномального роста не выявлено (0% онкологических событий), что подтверждает краткосрочную безопасность АСК. Ким отметила, что каркасы с АСК усиливают реконструкцию, улучшая стабильность и кровоснабжение без онкогенных рисков. Авторы заключили, что метод перспективен для реконструкции молочной железы, не выявил признаков образования опухолей за 8 недель, что дополняет данные об онкологической безопасности СВЖФ в доклиническом контексте.

Переходя к практике, Тсекоураса и соавторы [19] применили СВЖФ у двух пациенток после мастэктомии. Используя 150–320 см<sup>3</sup> обогащённого жира (6–7 см<sup>3</sup> АСК), за 19–22 месяца они достигли стабильных косметических результатов без рецидивов (0%), несмотря на такие мелкие осложнения, как целлюлит или кисты. Клиническое свидетельство безопасности и эффективности опровергает теоретические опасения, открывая путь к более масштабным исследованиям [19].

Исследование, проведенное Славомиром Мазуром и соавторами [139], оценивает безопасность использования аутологичной жировой ткани, обогащенной стромально-васкулярной фракцией (СВФ), для реконструкции молочной железы у пациенток с РМЖ. Частота рецидивов рака сравнивалась между 56 пациентками, прошедшими процедуру обогащенной СВФ аутожировой трансплантации, и 252 подобранными пациентками контрольной группы без реконструкции. Жировая ткань собиралась, причем одна часть использовалась непосредственно для реконструкции, а другая обогащалась стволовыми клетками, выделенными из СВФ. За трехлетний период наблюдения частота рецидивов составила 3,7% в группе СВФ и 4,13% в контрольной группе, при этом статистически значимых различий или нежелательных явлений не выявлено. Авторы заключают, что трансплантация жира, обогащенного СВФ, является безопасной методикой, однако

для подтверждения результатов рекомендуются более длительное наблюдение и увеличение выборки [139].

Расширяя масштаб, Калабрезе и соавторы [114] провели масштабное исследование для оценки долгосрочной онкологической безопасности СВЖФ с АТЖТ у 169 пациенток после кожесохранной мастэктомии (с сохранением соска). За 72–84 месяца (диапазон 60–96) рецидивы составили: Группа 1 (41) — 2,4% локальных, 7,3% системных; Группа 2 (64) — 4,7% локальных, 3,1% системных; Группа 3 (64) — 1,6% локальных, 3,1% системных ( $p > 0,32$ ), без влияния техники (отношение шансов для группы 1: 1,92,  $p = 0,447$ ; отношение шансов для группы 2: 1,26,  $p = 0,778$ ). Уникальность исследования в самом длительном наблюдении до 8 лет подтверждает безопасность СВЖФ, демонстрируя её устойчивость в долгосрочном онкологическом контексте [60].

Исследования применения СВЖФ, при реконструкции молочной железы охватывают разный спектр данных — от теоретических основ до практических результатов, включая доклинические модели, клинические наблюдения, а также краткосрочные и долгосрочные исходы. Анализ показывает, что СВФ способствует регенерации тканей без признаков онкологической опасности. Ни в экспериментах на животных, ни в клинических исследованиях у онкологических пациентов не выявлено доказательств повышения риска рецидивов или образования опухолей. Эти данные подтверждают безопасность метода, однако дальнейшие исследования с увеличением выборок и периода наблюдения необходимы для укрепления выводов.

### **1.4.3. Классификация стромально-васкулярной жировой фракции**

Стромально-васкулярная жировая фракция (СВЖФ) представляет собой гетерогенную популяцию клеток, получаемую из жировой ткани, которая состоит из различных типов клеток и компонентов внеклеточного матрикса, каждый из которых выполняет определенные биологические функции. СВЖФ обладает значительным регенеративным потенциалом и играет важную роль в

регенеративной медицине и тканевой инженерии. На данный момент не существует универсальной стандартизированной классификационной системы для СВЖФ, однако, исходя из имеющихся данных, можно выделить несколько направлений классификации, основанных на клеточном составе, функциональных свойствах и анатомическом происхождении (Таблица 1). Эти направления классификации помогают лучше понять клеточное разнообразие СВЖФ и его потенциальные терапевтические применения. Тем не менее, из-за сложности и изменчивости СВЖФ продолжаются исследования, направленные на уточнение классификаций и дальнейшее изучение его клинической полезности.

Таблица 1 – Имеющиеся в настоящее время классификации СВЖФ

<b>Тип классификации</b>	<b>Тип клеток/особенности</b>	<b>Описание</b>
<b>Классификация по составу клеток</b>	Адиipoцитарные стволовые клетки (АСК) [17]	Плурипотентные стволовые клетки, которые могут дифференцироваться в адипоциты, остеоциты, хондроциты и другие клетки [55]
	Эндотелиальные клетки	Эндотелиальные клетки сосудов, участвующие в ангиогенезе [80]
	Перициты	Клетки, ассоциированные с эндотелиальными клетками, поддерживающие стабильность сосудов и их ремоделирование [134]
	Фибробласты	Клетки, которые производят внеклеточный матрикс и способствуют восстановлению тканей [42]
	Иммунные клетки	Макрофаги, лимфоциты и другие, участвующие в иммунной реакции и регуляции воспаления [44]

## Продолжение Таблицы 1

<b>Классификация по функциональным особенностям</b>	Мезенхимальные стволовые клетки (МСК)	Клетки, которые могут дифференцироваться в жир, хрящ, кость и другие ткани. Маркеры: CD73, CD90, CD105, отсутствие CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45 [49, 99]
	Предшественники эндотелиальных клеток (ЕРС)	Клетки, экспрессирующие CD34, CD31, CD133, CD146, участвующие в ангиогенезе и восстановлении сосудов [59, 76]
	Регуляторные Т клетки (Tregs)	Клетки, экспрессирующие CD4, CD25, Foxp3, регулирующие иммунный ответ [38, 136]
<b>Методологическая классификация</b>	Энзимная дигестация [7, 63]	Использование ферментов, таких как коллагеназа, для переваривания жировой ткани и освобождения клеток СВЖФ [7, 63]
	Механический метод	Физические методы, такие как измельчение ткани, для получения СВЖФ без использования ферментов [112, 142]
	Оментальная жировая ткань [67, 113]	Клетки СВЖФ из оментальной ткани, обогащенной МСК с высокой ангиогенной способностью [67, 113]
	Жировая ткань брыжейки [86], околопочечная [155], околояичниковая [155]	СВЖФ из этих участков имеет различные особенности и подходит для различных применений в регенеративной медицине [86, 155, 163]

Продолжение Таблицы 1

<b>Функциональная подгрупповая классификация</b>	Адиipoцитарные стволовые клетки (АСК) [81, 130]	Многофункциональные клетки, играющие ключевую роль в иммунной регуляции [81] и восстановлении тканей [18]
	Эндотелиальные клетки [133]	Участвуют в образовании новых сосудов [111] и играют ключевую роль в восстановлении тканей [165]
	Перициты [16]	Поддерживают эндотелиальные клетки, поддерживают стабильность и зрелость сосудов [34, 158]
Примечание: EPC (Endothelial Precursor Cells); Foxp3 (Forkhead box protein P3); Tregs (Regulatory T cells)		

### **1.5. Актуальные проблемы и клиническая значимость клеточных технологий в реконструктивной хирургии молочной железы**

Несмотря на достигнутые успехи в реконструктивной хирургии молочной железы, существуют значительные клинические проблемы, которые ограничивают эффективность традиционных методов и требуют новых технологических подходов. Актуальность исследования обусловлена существенной проблемой достижения оптимальных эстетических и онкологических результатов после хирургического лечения рака молочной железы. Несмотря на прогрессивное развитие реконструктивных методов, включающих применение тканевых лоскутов и имплантатов, комплексное лечение (хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия) значительно осложняет процессы репарации тканей. Это сопровождается такими распространёнными осложнениями, как формирование грыж в донорских зонах после лоскутных операций (TRAM, DIEP- лоскуты), недостаточная приживаемость тканей на фоне лучевого повреждения и частое отторжение имплантатов. Указанные осложнения не только существенно ухудшают эстетические результаты реконструкции, но и критически задерживают

начало адъювантной химиотерапии. Это особенно важно, поскольку своевременное проведение комбинированного лечения (хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия) напрямую определяет прогноз пациенток с онкологическим заболеванием. Применение клеточных технологий (ОТП и СВЖФ) позволяет значительно снизить частоту подобных осложнений, обеспечивая пациенткам возможность своевременно пройти все этапы лечения, улучшая как онкологические, так и эстетические исходы реконструкции.

Дополнительной значимой проблемой является непредсказуемая резорбция трансплантированного аутологичного жира, достигающая, по данным литературы, 30–70%, что требует постоянного совершенствования методик и поиска новых решений для повышения стабильности результатов [166]. В связи с этим особенно актуальным становится внедрение регенеративных клеточных технологий, таких как обогащённая тромбоцитами плазма (ОТП) и стромально-васкулярная жировая фракция (СВЖФ), которые уже демонстрируют выраженный потенциал в улучшении приживаемости и долговечности жировых трансплантатов. Интеграция ОТП в процедуры аутологичной трансплантации жировой ткани существенно повышает стабильность пересаженного материала, улучшая эстетические и функциональные результаты реконструкции молочной железы за счёт усиления васкуляризации и регенерации тканей. Экспериментальные исследования показывают, что сочетание ОТП с аутологичным жиром эффективно снижает воспаление и уменьшает риск развития осложнений, таких как жировой некроз и образование кист, что обеспечивает более качественные и устойчивые клинические результаты. Эти данные подтверждаются и в рамках клинических наблюдений, что делает применение ОТП перспективным подходом для преодоления существующих ограничений традиционного липофилинга.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика исследования

Исследование проведено на клинической базе хирургического отделения опухолей молочной железы и кожи Клиники факультетской хирургии №2 Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) в период с 2022 по 2025 годы. Первично обследовано 87 пациенток, из которых, в соответствии с установленными критериями включения и исключения, в исследование были включены 71 женщина, перенёсшая хирургическое лечение по поводу рака молочной железы с последующим этапом реконструктивного вмешательства, имеющая послеоперационные рубцовые изменения и/или объёмные дефекты молочной железы. Средний возраст пациенток составил  $44,8 \pm 7,3$  года.

Целью настоящего исследования является повышение эффективности лечения пациенток с послеоперационными дефектами и рубцовыми деформациями молочной железы после онкологических вмешательств путём внедрения гибридных реконструктивных методик с применением аутологичной жировой трансплантации, обогащённой тромбоцитами плазмы либо стромально-васкулярной фракцией жировой ткани.

### 2.2. Общая характеристика пациентов

В исследование были включены три группы пациенток, которые различались по методу реконструкции:

- 1) Группа 1 (АТЖТ + ОТП), n=25;
- 2) Группа 2 (АТЖТ + СВЖФ), n=22;
- 3) Группа 3 (контрольная, только АТЖТ), n=24.

В работе проведен анализ возраста пациенток, а также анамнез курения.

**Группа 1 (АТЖТ + ОТП):** Средний возраст пациенток составил  $46,00 \pm 4,63$  года. Среди 25 пациенток курение отмечалось у 3 человек. (Диаграмм 1)

**Группа 2 (АТЖТ + СВЖФ):** Средний возраст пациенток —  $47,45 \pm 6,79$  года. Среди 22 пациенток только 1 пациентка имела в анамнезе курение. (Диаграмма 1)

**Группа 3 (контрольная, АТЖТ):** Средний возраст пациенток контрольной группы был ниже и составил  $41,13 \pm 8,77$  года. Из 24 пациенток курящих было 5 человек. (Диаграмма 1).

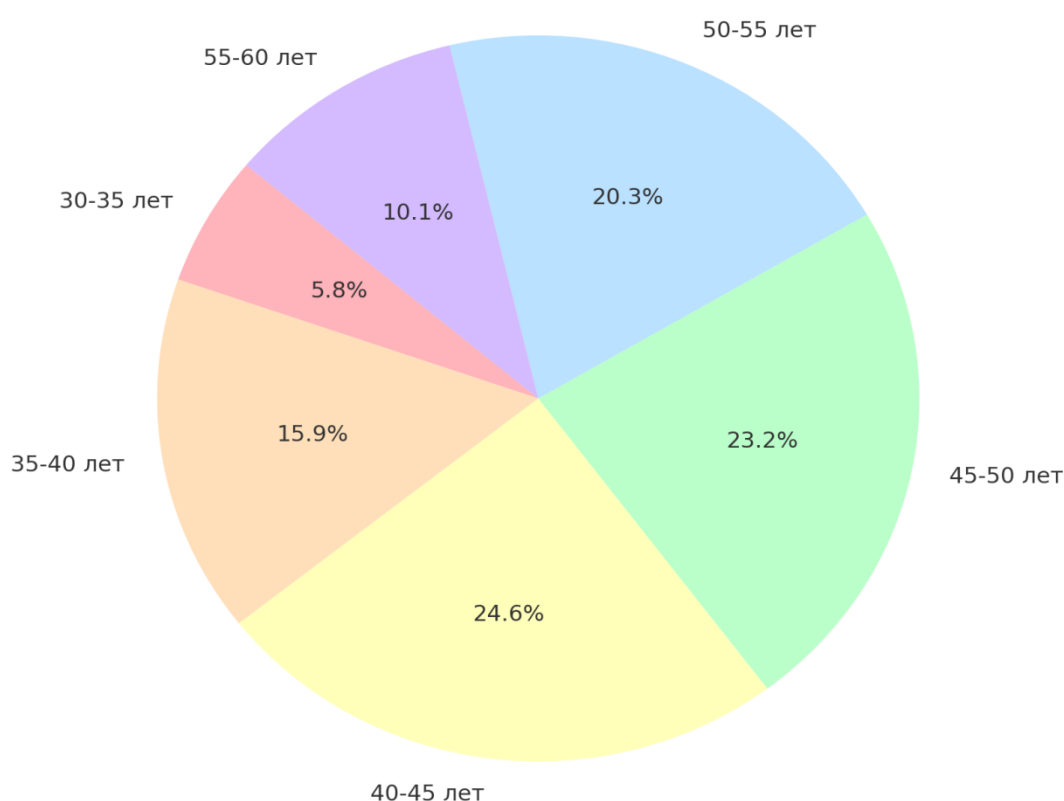


Диаграмма 1 – Распределение пациенток по возрасту (N=71)

Распределение пациенток по индексу массы тела (ИМТ) осуществлялось в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). У 10 пациенток (14,1%) был зафиксирован недостаточный вес (ИМТ  $< 18,5$ ), нормальный вес (ИМТ  $18,5-24,9$ ) отмечен у 27 пациенток (38,0%). Избыточная масса тела (ИМТ  $25-29,9$ ) диагностирована у 16 пациенток (22,5%). Ожирение I класса (ИМТ  $30-34,9$ ) имело место у 8 пациенток (11,3%), ожирение II класса (ИМТ

35–39,9) — у 6 (8,5%), а ожирение III класса (ИМТ  $\geq 40$ ) — у 4 пациенток (5,6%) (Диаграмма 2).

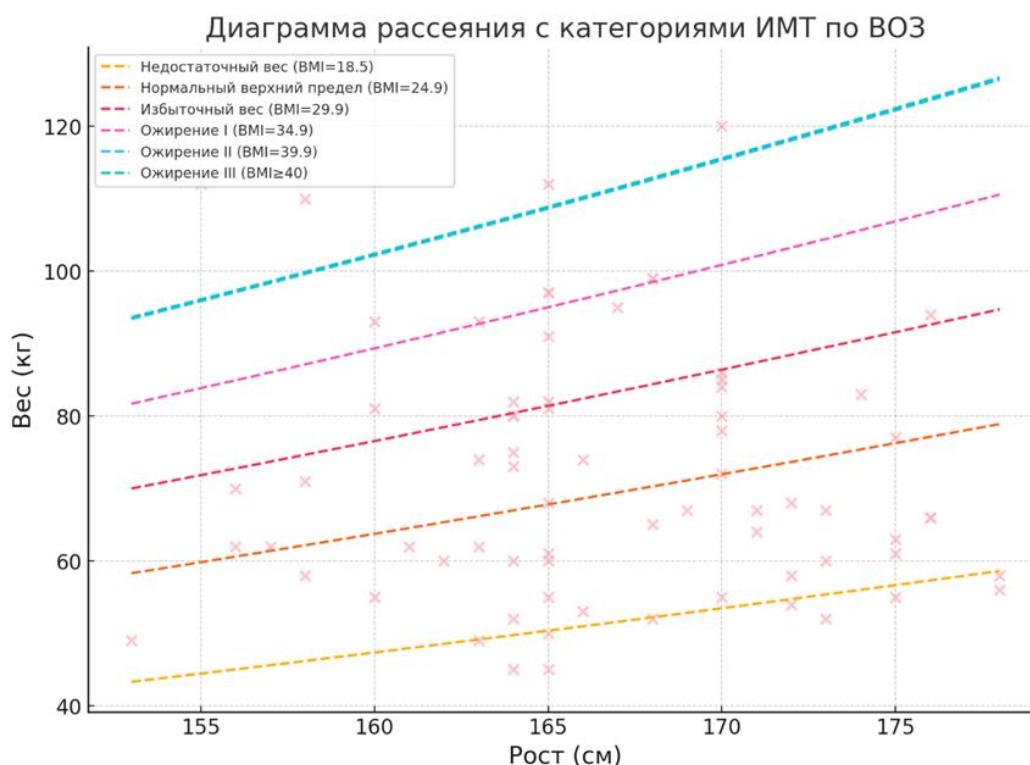


Диаграмма 2 – Распределение пациенток по индексу массы тела (ИМТ) согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)

Анализ клинических данных показал, что основными жалобами, предъявляемыми пациентками, являлись: наличие рубцовых деформаций — 100% (n = 71), дефекты мягких тканей — 87,3% (n = 62), асимметрия молочных желез — 67,6% (n = 48), болевой синдром и чувство дискомфорта — 45,1% (n = 32), зуд в области послеоперационного рубца — 29,6% (n = 21). В 2,8% случаев (n = 2) отмечено отторжение кожного лоскута после аутологичной реконструкции с использованием лоскута широчайшей мышцы спины (LD-лоскута). (Диаграмма 3)

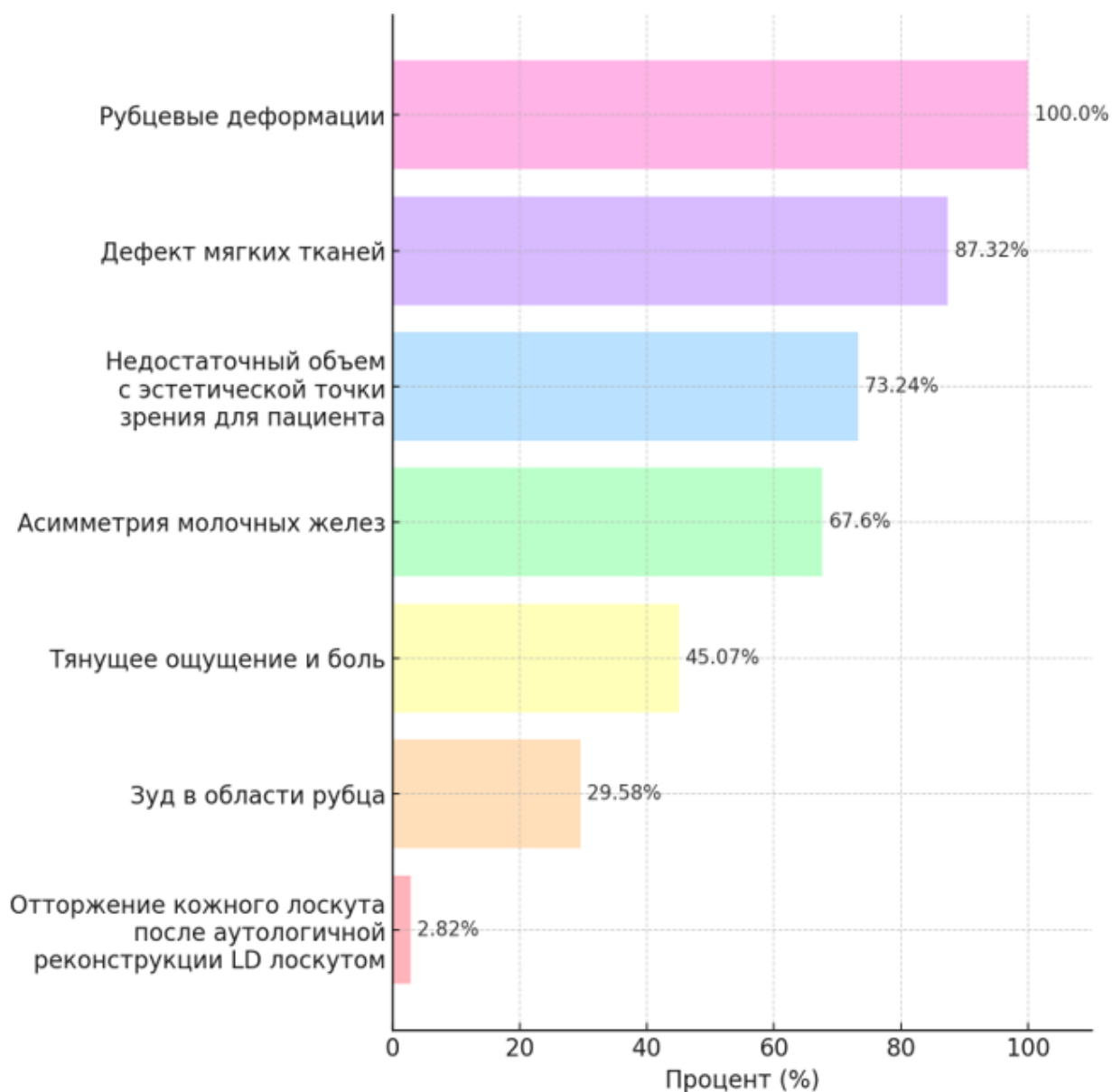


Диаграмма 3 – Распределение пациенток по жалобам (N=71)

### 2.2.1. Распределение пациенток по стадиям заболевания

Согласно критериям российских рекомендаций RUSSCO 2024, мы классифицировали пациентов по разным стадиям ниже. Таблица российских рекомендаций выглядит следующим образом. (Таблица2)

Все пациентки на момент включения в исследование находились в стадии ремиссии после ранее проведённого хирургического лечения рака молочной железы.

Наиболее распространённой была II стадия заболевания — у 40 пациенток (56.33%). Среди них чаще всего встречалась стадия IIA (23 пациенток, 31, 32.39%), далее следовала стадия IIB (17 пациенток, 23,94%).

I стадия заболевания выявлена у 22 пациенток (30.98%), среди них : IA — 12 пациенток (16.9%), IB — 10 пациенток (14,08%).

Наименее распространённой являлась III стадия заболевания — 9 пациенток (12.68%). В данной группе преобладала стадия IIIA (4 пациенток, 5.63%), IIIB — 3 пациенток (4.23%), как стадия IIIC была зафиксирована у 2 пациенток (2,82%).

Таким образом, среди пациенток преобладала II стадия заболевания (56,33%), затем следовала I стадия (30,98%), наиболее редко встречалась III стадия (12,68%). (Диаграмма 4).

Таблица 2 – Клиническая (анатомическая) классификация согласно клиническим рекомендациям RUSSCO 2024

<b>Категория T</b>	<b>Категория N</b>	<b>Категория M</b>	<b>Стадия</b>
Tis	NO	MO	0
T1	NO	MO	IA
TO	N1mi	MO	IB
T1	N1mi	MO	
TO	N1	MO	IIA
T1	N1	MO	
T2	NO	MO	
T2	N1	MO	IIB
T3	NO	MO	
TO	N2	MO	IIIA
T1	N2	MO	

Продолжение Таблицы 2

T2	N2	MO	IIIA
T3	N1	MO	
T3	N2	MO	
T4	NO	MO	IIIB
T4	N1	MO	
T4	N2	MO	
Любая T	N3	MO	IIIC
Любая T	Любая N	M1	IV

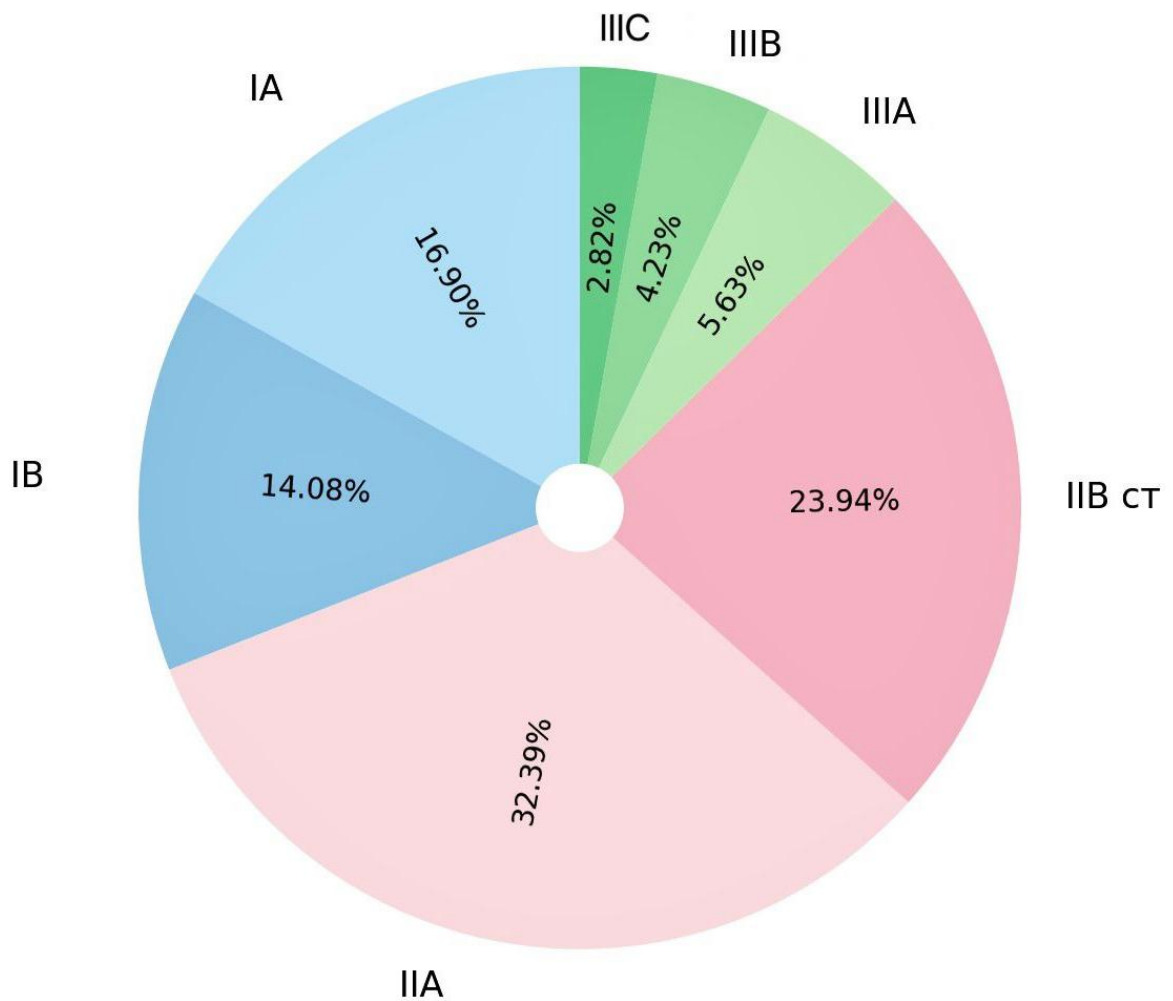


Диаграмма 4 – Распределение пациенток по стадиям рака молочной железы

### 2.2.2. Распределение пациенток по гистологическому типу опухоли

Наиболее распространённым гистологическим типом был инфильтративный протоковый рак (включая неспецифицированный, NOS) — 23 пациентки (32,39%). На втором месте — протоковая карцинома *in situ* (19 пациенток, 26,76%), далее инфильтративный дольковый рак (18 пациенток, 25,35%). Реже всего встречался инфильтративный рак смешанного дольково-протокового типа (11 пациенток, 15,49%) (Диаграмма 5).

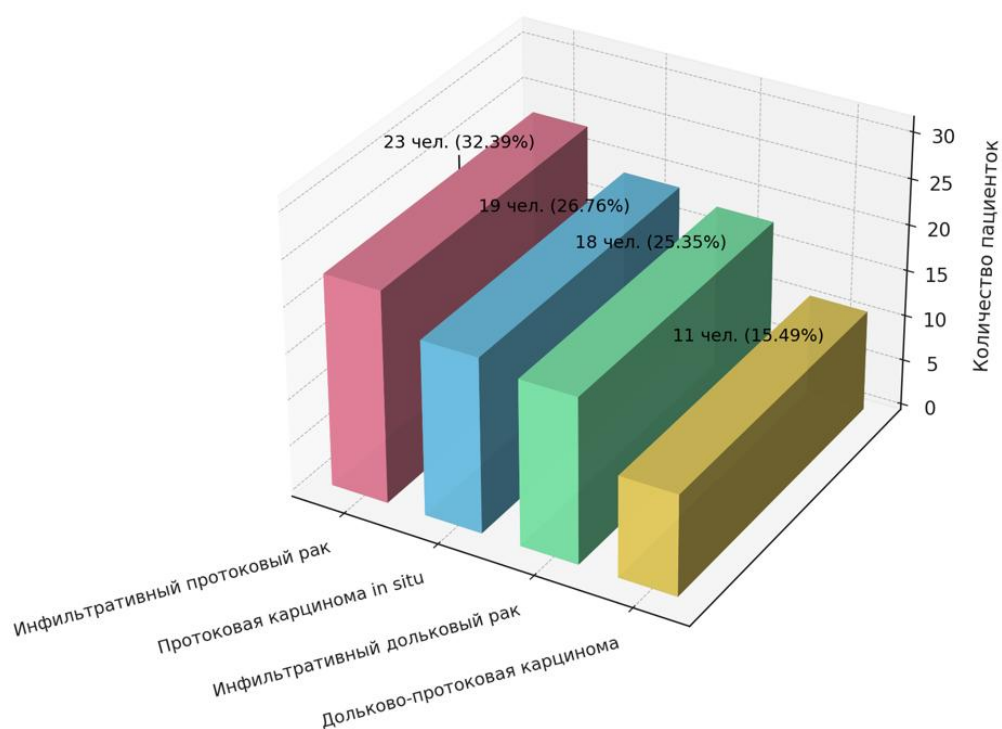


Диаграмма 5 – Распределение пациенток по гистологическим типам рака молочной железы

### 2.2.3. Распределение пациенток по молекулярным подтипам опухоли

Среди молекулярных подтипов чаще всего встречался люминальный А-подтип (32 пациентки, 45%), далее следовал люминальный В-подтип (21 пациентка, около 30%). HER2-позитивный подтип обнаружен у 14 пациенток (около 20%), тройной негативный подтип был наименее распространён (4 пациентки, около 5%) (Диаграмма 6).

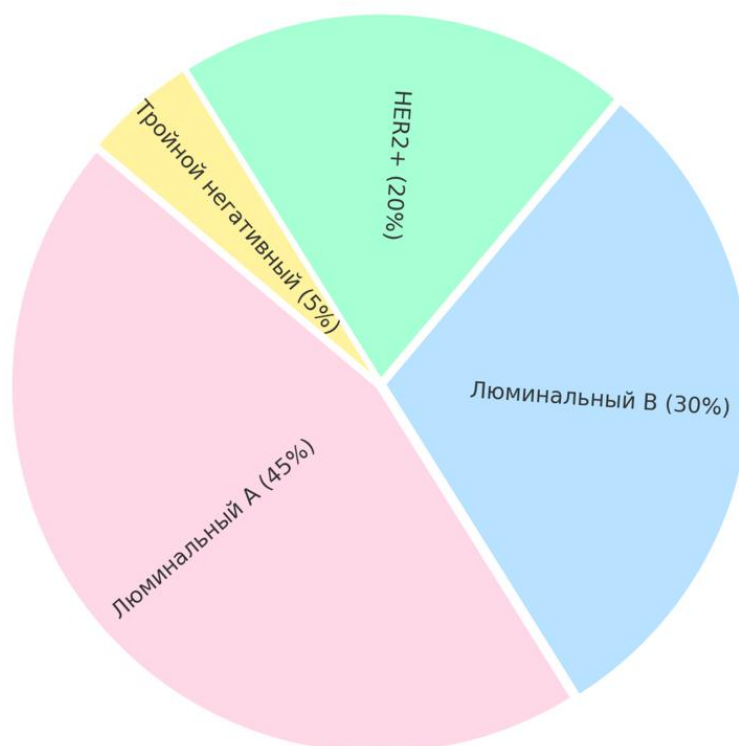


Диаграмма 6 – Распределение пациенток по молекулярным подтипам рака молочной железы

### 2.3. Критерии включения и исключения пациентов

#### Критерии включения:

- 1) Женщины в возрасте старше 18 лет.
- 2) Подтверждённый диагноз- рак молочной железы (I–III стадия в соответствии с клиническими рекомендациями NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) по раку молочной железы).
- 3) Выполненное комплексное лечение (хирургическое -мастэктомия с пластикой имплантом или эспандером, ± химиотерапия, лучевая терапия, антиэстрогены ).
- 4) Отсутствие отдалённых метастазов на момент включения в исследование.
- 5) Наличие послеоперационных рубцовых изменений или объёмных дефектов молочной железы, требующих онкопластической коррекции(в соответствии с действующими рекомендациями Российского общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов (РОПРЭХ), Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), Китайского общества пластической и

эстетической хирургии (Chinese Society of Plastic and Aesthetic Surgery, CSPAS), Американского колледжа хирургов (American College of Surgeons, ACS), Американского общества пластических хирургов (American Society of Plastic Surgeons, ASPS), Европейского хирургического общества (European Surgical Association, ESA) и Европейской ассоциации пластических хирургов (European Association of Plastic Surgeons, EURAPS))

б) Добровольное согласие на участие в исследовании, подтверждённое подписанием информированного согласия.

**Критерии исключения:**

- 1) Наличие отдалённых метастазов.
- 2) Острые инфекционные и ревматические заболевания на момент включения.
- 3) Наличие тяжёлых сопутствующих заболеваний (например, сахарный диабет, тяжёлые сердечно-сосудистые заболевания, аутоиммунные патологии и другие состояния, способные существенно повлиять на исходы исследования).
- 4) Приём глюкокортикостероидов на момент включения.
- 5) Проведение антикоагулянтной или антиагрегантной терапии, а также прохождение курса лучевой терапии в течение последних 6 месяцев.
- 6) Психические расстройства и/или низкая приверженность к лечению и рекомендациям врача.

## **2.4. Дизайн исследования**

Исследование выполнено по двухнаправленному дизайну, включающему ретроспективную и проспективную части, является контролируемым и сравнительным.

Ретроспективная часть исследования охватывает период с мая 2022 г. по март 2024 г., а проспективная часть — с марта 2024 г. по май 2025 г.

Общее количество пациенток, включённых в исследование, составляет 71 человек. Всем пациенткам выполнена трансплантация аутологичного жира в обе молочные железы с суммарным объёмом трансплантата от 100 до 150 мл.

Пациентки были разделены на три группы:

- 1) Группа 1 (n=25): трансплантация аутологичного жира в комбинации с обогащённой тромбоцитами плазмой (PRP).
- 2) Группа 2 (n=22): трансплантация аутологичного жира с добавлением стромально-васкулярной фракции жировой ткани (SVF).
- 3) Группа 3 (контрольная) (n=24): трансплантация стандартного аутологичного жира без каких-либо добавок.

Исследование проводилось на базе отделения опухолей молочной железы и кожи Клиники факультетской хирургии № 2 Университетской клинической больницы № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Период выполнения исследования: с 2022 по 2025 годы.

## **2.5. Методы оценки результатов**

### **2.5.1. Клинические методы оценки**

Клиническая оценка пациенток включала визуальный осмотр, пинч-тест, а также стандартизованную фото- и видеодокументацию. Фотодокументация проводилась для каждой пациентки на всех этапах исследования: до операции, непосредственно после операции (интраоперационно) и в послеоперационном периоде.

Предоперационная и отдалённая послеоперационная фотосъёмка выполнялась в пяти стандартных проекциях: фронтальной, правой боковой, левой боковой, правой полубоковой и левой полубоковой. Непосредственно после операции (интраоперационно) фотографии выполнялись в трёх проекциях: сверху, слева и справа.

Полученные фото- и видеоматериалы использовались для объективной оценки эстетических результатов, оценки объёма и формы молочной железы, а также для мониторинга динамики послеоперационного восстановления тканей.

### **2.5.2. Инструментальные методы оценки**

Всем пациенткам, включённым в исследование (n=71, 100%), проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желёз с целью оценки толщины подкожного жирового слоя, приживаемости и состояния жирового трансплантата, а также для своевременного выявления возможных осложнений, таких как образование кист или участков некроза. УЗИ выполнялось в динамике на всех этапах исследования: до операции, а также через 3, 6 и 12 месяцев после проведения процедуры.

Дополнительно пациенткам с III стадией заболевания (n=9, 12,68%) проводилась маммография и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) грудной клетки. Данные методы были использованы с целью обеспечения онкологической безопасности реконструктивных вмешательств и своевременного выявления возможных рецидивов заболевания в послеоперационном периоде.

### **2.5.3. Методы субъективной оценки удовлетворённости пациенток**

Для объективной оценки удовлетворённости пациенток эстетическими и функциональными результатами проведённого лечения, а также влияния этих результатов на качество жизни использовался стандартизированный европейский опросник Breast-Q (<https://qportfolio.org/breast-q/breast-cancer/>).

### **2.5.4. Методы оценки рубцовых изменений**

Для комплексной оценки качества рубцовых изменений в настоящем исследовании применялись две валидированные шкалы: Ванкуверская шкала оценки рубцов «Vancouver Scar Scale, VSS» (<https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/vancouver-scar-scale>) и Шкала оценки рубцов пациентом и наблюдателем «Patient and Observer Scar Assessment Scale, POSAS» (<https://www.posas.nl/>).

Ванкуверская шкала оценки рубцов (VSS) предназначена для оценки степени зрелости рубцов и эффективности проводимого лечения.

Шкала оценки рубцов пациентом и наблюдателем (POSAS) включает в себя как объективные, так и субъективные параметры состояния рубцов, учитывая мнение врача и пациента. Использование обеих шкал позволяет получить наиболее полную и всестороннюю оценку рубцовых изменений у пациенток.

## **2.6. Описание методов статистического анализа данных**

Для всех данных исследования применяется единый статистический анализ (Рисунок 1), который включает следующие этапы:

### **1. Проверка нормальности распределения данных**

Для всех групп (АТЖТ+ОТП, АТЖТ+СВЖФ, АТЖТ (контрольная группа)) применяется тест Шапиро-Уилка для проверки нормальности распределения данных. Это обеспечит единообразие анализа, удобное для сравнения как внутри группы, так и между группами.

### **2. Внутригрупповое сравнение (между разными временными точками одной группы)**

Если данные не следуют нормальному распределению, используется непараметрический метод Тест знаков Вилкоксона для анализа изменений в группе.

Если данные следуют нормальному распределению, применяется параметрический метод парного t-теста для анализа изменений внутри группы.

### **3. Межгрупповое сравнение (между различными группами)**

Если данные не следуют нормальному распределению, используется непараметрический метод Тест Манна-Уитни для межгруппового сравнения.

Если данные следуют нормальному распределению, применяется парный t-тест или независимый t-тест (если данные не парные) для межгруппового сравнения.

#### **4. Комплексный анализ повторных измерений (долгосрочные данные)**

Для анализа повторных измерений (данные с несколькими точками наблюдения) используется Модель обобщенных оценок (GEE) для оценки временных трендов и долговременных изменений после вмешательства, с учетом зависимости данных.

#### **5. Стандартизация данных**

Для всех групп данных используется Z-преобразование (преобразованием Лорана), а также применяются методы LOESS сглаживания (Локально взвешенная регрессия) и Winsorization (Винсоризация) для минимизации влияния выбросов и крайних значений на результаты.

#### **6. Оценка размера эффекта**

Для всех групп сначала используется d Коэна (Cohen's d) для оценки размера эффекта. Затем дополнительно используется MDC95 (Minimal Detectable Change 95%) для более точного анализа клинических изменений.

#### **7. Анализ корреляций и анализ чувствительности**

Для анализа корреляции используется Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman's rank correlation coefficient). Для всех групп проводится анализ чувствительности с использованием метода бутстрэппинга (bootstrapping) (1000 итераций) для проверки устойчивости результатов.

#### **8. Определение значимости**

Для всех статистических проверок применяется стандартное определение уровня значимости  $p < 0.05$ .

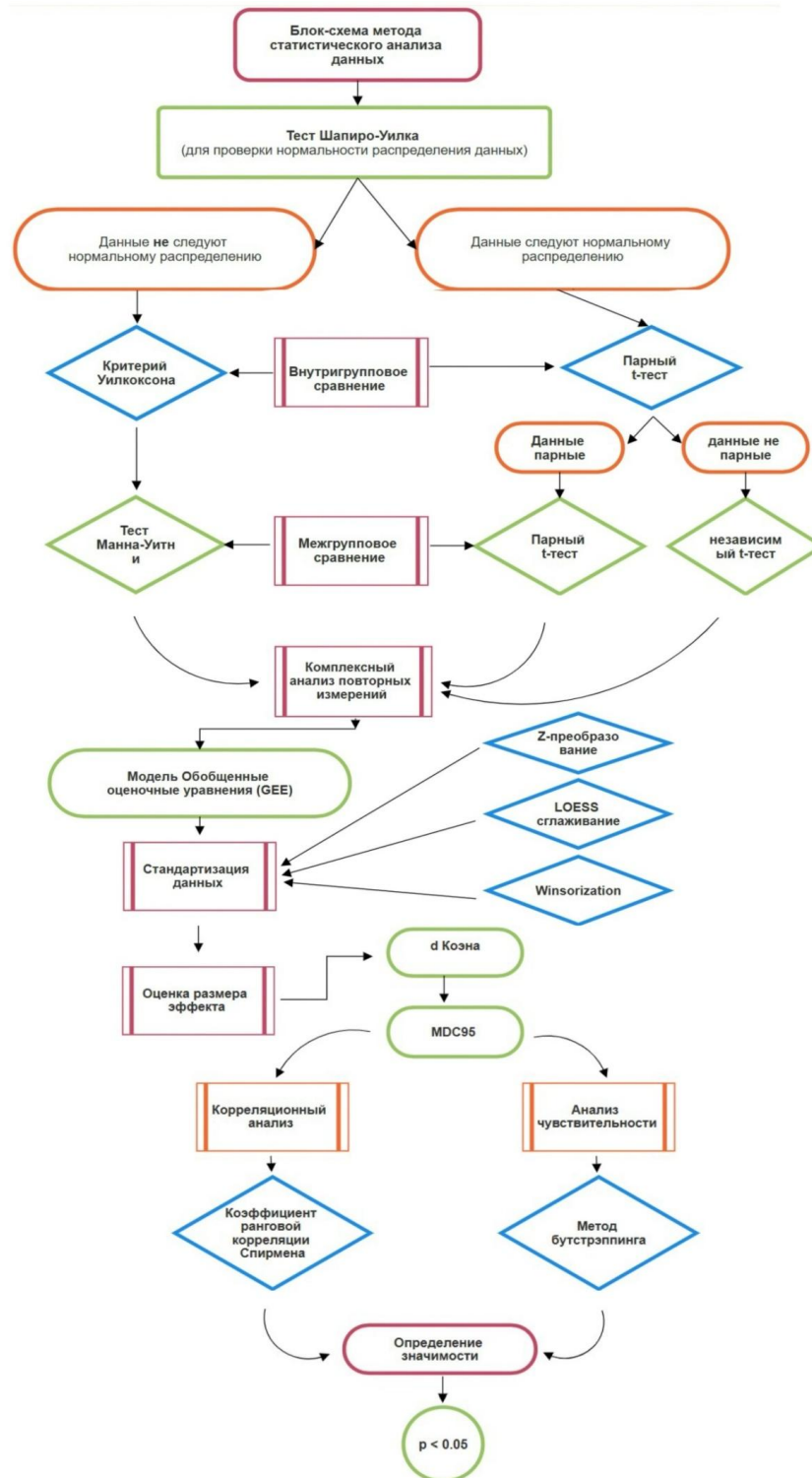


Рисунок 1 – Блок-схема метода статистического анализа данных

## 2.7. Этические аспекты исследования

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, протокол № 15-24 от 06.06.2024 года. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие.

### **ГЛАВА 3. ТЕХНОЛОГИЯ ПЕРЕСАДКИ АУТОЛОГИЧНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

#### **3.1. Общая характеристика хирургического инструментария и оборудования**

Во всех исследуемых группах применялся стандартизированный набор хирургического инструментария (Рисунок 3) и оборудования, обеспечивающий проведение АТЖТ и АТЖТ с клеточными препаратами с высоким уровнем эффективности и безопасности, что способствовало достижению надёжных и воспроизводимых результатов процедуры.

##### **Канюли и иглы для липосакции**

Забор жировой ткани выполнялся атравматично с использованием стерильных канюль с тупым наконечником (например, Las Vegas Luer или Mercedes) диаметром от 2 до 3 мм. Канюли соединялись со шприцами объёмом 20 и 50 мл для бережной аспирации жира, что минимизировало повреждение жировых клеток и уменьшало риск развития осложнений. Набор «Наножир-фильтр» представляет собой стандартный специализированный комплект для механической эмульгизации и фильтрации жировой ткани, широко применяемый в процедурах липофилинга и других реконструктивных операциях. Он обеспечивает получение однородной и стабильной эмульсии жировой ткани, способствуя улучшению интеграции трансплантата в реципиентные ткани.

##### **Состав набора «Наножир-фильтр»**

Набор включает в себя несколько фильтров с различными размерами пор, что позволяет адаптировать процесс эмульгизации в зависимости от клинических задач:

- 1) Фильтр с размером пор 400 мкм
- 2) Фильтр с размером пор 600 мкм
- 3) Фильтр с размером пор 800 мкм

Процесс механической эмульгизации осуществляется путем многократного (30–40 циклов) переливания жировой ткани между двумя стерильными шприцами объемом 10–20 мл, соединенными через трёхходовой переходник типа Luer-Lock, в который установлен соответствующий фильтр из набора. Выбор фильтра с определённым размером пор осуществляется поэтапно — от более крупных (например, 800 мкм) к более мелким (до 400 мкм), что позволяет постепенно и бережно механически эмульгировать жировую ткань до достижения желаемой консистенции эмульсии в соответствии с клиническими задачами и анатомическими особенностями зоны трансплантации.

### **Лабораторная центрифуга**

Для центрифугирования подготовленной эмульгированной жировой ткани и отделения нежелательных компонентов (масла, крови и других жидкостей) использовалась специализированная лабораторная центрифуга (Рисунок 2):

- Модель центрифуги: Digicen 21R, РУ № ФС32010/08541
- Производитель: Центрифуга лабораторная ORTO ALRESA
- Серия: 21
- Страна производства: Испания
- Максимальная скорость вращения (об/мин): 2500 оборотов в минуту
- Продолжительность центрифугирования: 4 минут

После центрифугирования производился забор средней фракции жировой ткани, пригодной для трансплантации.



Рисунок 2 – Аппарат центрифугирования

### **Аппаратура для получения и обработки клеточных препаратов**

Для выделения стромально-васкулярной фракции (СВЖФ) использовалась многоступенчатая фильтрация жирового аспирата через стерильные фильтры с диаметром пор от 400 до 600 мкм. В случае применения ОТП венозная кровь пациенток забиралась в стерильные пробирки с раствором цитрата натрия 3,8%, после чего подвергалась центрифугированию по заранее заданным параметрам.

### **Инструментарий для введения жирового трансплантата**

Для введения подготовленного трансплантата использовались стерильные тупоконечные канюли диаметром 0,8–1,5 мм, а также специальные иглы размером 18G. Канюля вводилась веерообразными плоскими радиальными движениями и затем постепенно извлекалась, что обеспечивало максимально равномерное распределение трансплантата.

### **Средства для мониторинга и анестезии**

Процедуры выполнялись под комбинированным анестезиологическим обеспечением, включавшим местную инфильтрационную анестезию раствором аствора натрия хлорида 0,9% с добавлением адреналина и новокаина (или лидокаина), а также внутривенную анестезию с использованием препарата пропофол. В течение вмешательства проводился обязательный мониторинг

жизненных функций (ЭКГ, пульсоксиметрия, капнография, измерение артериального давления и температуры тела).

### **Дополнительное оборудование**

В послеоперационном периоде пациенткам рекомендовалось использование компрессионного белья, способствующего уменьшению отёков и формированию оптимальных контуров тела. В операционной также постоянно находились стерильные расходные материалы, наборы для экстренного обеспечения проходимости дыхательных путей, аппараты искусственной вентиляции лёгких и оборудование для проведения сердечно-лёгочной реанимации.



Рисунок 3 – Набор хирургического инструментария

## **3.2. Методика забора и подготовки аутологичной жировой ткани**

### **3.2.1. Техника механической липосакции**

В нашем исследовании для забора аутологичного жирового материала применялась малоинвазивная методика механической липосакции. Основной донорской зоной служила передняя брюшная стенка и боковые отделы туловища, учитывая удобство забора и минимальную заметность послеоперационных следов.

### **Подготовительный этап и анестезия**

Перед началом процедуры липосакции в донорской зоне первоначально выполнялась локальная инфильтрационная анестезия раствором лидокаина (1–2%) с добавлением адреналина (1:200 000). Раствор вводился внутривенно и подкожно веерообразно от точки прокола к периферии под углом 30–45° с постепенным извлечением иглы, что обеспечивало комфорт и минимизировало болезненность последующего введения тумесцентного раствора.

Данная техника местной анестезии применялась исключительно на этапе забора жировой ткани (липосакции) и не использовалась на последующих этапах процедуры (например, при введении подготовленного жирового трансплантата).

После достижения первичной местной анестезии проводилась инфильтрация донорской зоны специально подготовленным тумесцентным раствором, содержащим холодный физиологический раствор (0,9% NaCl) — 200 мл, новокаин (0,5 мг/мл) — 200 мл и адреналин (0,1 мг/мл) — 1 мл.

Использование такого подхода позволяло добиться эффективного и длительного обезболивания, выраженной локальной вазоконстрикции и значительного снижения риска интраоперационной кровоточивости.

### **3.2.2. Подготовка жирового трансплантата**

#### **Обработка жирового материала методом механической эмульсификации**

После выполнения липосакции жировая ткань подвергалась специальной механической обработке (эмульсификации), направленной на оптимизацию биологических свойств трансплантата и повышение его приживаемости после пересадки.

#### **Этап первичного отстаивания**

Сразу после забора жировая ткань отстаивалась в течение 15 минут. На данном этапе происходило отделение избытков инфильтрационного раствора (содержащего анестетик и физиологический раствор) и элементов крови, что

позволяло первоначально очистить и стабилизировать жировую ткань, минимизировать повреждение клеток и предотвратить выраженные воспалительные реакции.

### **Техника механической эмульсификации**

После предварительного отстаивания очищенная жировая ткань подвергалась механической эмульгизации с применением набора «Наножир-фильтр», без использования ферментативных препаратов (Рисунок 4). Техника заключалась в многократном (30–40 циклов) перемещении жировой ткани между двумя стерильными шприцами объёмом 20–30 мл, соединёнными трёхходовым краном или переходником типа Luer-Lock, в который поочерёдно устанавливались сменные фильтры с диаметром пор 800, 600 и 400 мкм. Такой подход обеспечивал поэтапную, постепенную механическую эмульгизацию жировой ткани от крупной к более тонкой фракции, что позволяло достичь желаемой консистенции эмульсии с учётом клинических требований и анатомических особенностей зоны трансплантации.

В результате получалась однородная мелкодисперсная эмульсия с равномерным распределением адипоцитов, фрагментов внеклеточного матрикса, периваскулярных клеток и элементов сосудистой сети, что способствовало улучшенной васкуляризации и интеграции трансплантата после пересадки. Использование нанофильтра с диаметром пор 200 мкм в данном исследовании не проводилось, чтобы избежать повреждения клеток и потери их структурной целостности.

Применение данной методики позволило достичь высокой степени жизнеспособности клеток и стабильности трансплантата без случаев серьёзных осложнений. Ключевыми преимуществами использования набора «Наножир-фильтр» являются достижение гомогенной структуры эмульсии, эффективное удаление крупных частиц, улучшение интеграции в ткани реципиента и снижение риска осложнений, связанных с неравномерным распределением жирового материала.



Рисунок 4 – Очищенная жировая ткань, которая подвергалась механической эмульгизации

### **3.3. Получение и применение обогащенной тромбоцитами плазмы**

#### **3.3.1. Техника выделения обогащенной тромбоцитами плазмы**

В нашем центре для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) использовался метод однократного центрифугирования венозной крови пациента непосредственно перед процедурой липофилинга.

#### **Забор венозной крови**

Из локтевой вены пациента в стерильных условиях осуществлялся забор периферической венозной крови в специальные вакуумные пробирки объемом 10 мл, содержащие раствор цитрата натрия 3,8% (антикоагулянт *in vitro*), предотвращающий свертывание крови и обеспечивающий сохранность и функциональную активность тромбоцитов. Объем забираемой крови определялся индивидуально, в зависимости от планируемого объема пересаживаемой жировой ткани и необходимого количества ОТП.

Учитывая, что соотношение жировой ткани к ОТП составляло 10:1, а средний выход ОТП был не более 2 мл из каждых 10 мл венозной крови, для безопасного и

эффективного выполнения пересадки 100–150 мл жировой ткани требовалось собрать от 50 до 100 мл венозной крови. При планировании объема забора крови мы намеренно предусматривали некоторый запас, чтобы обеспечить достаточное количество ОТП и снизить риски, связанные с возможным недостатком биологического материала. Такой подход позволял добиться максимальной безопасности и надежности процедуры.

### **Однократное центрифугирование**

Собранные пробы крови центрифугировались однократно на скорости 2500 об/мин в течение 4 минут. В результате этого происходило чёткое разделение крови на три компонента: Нижний слой – эритроциты; Средний слой («баффи коат») – обогащённая тромбоцитами и лейкоцитами фракция; Верхний слой – плазма с низким содержанием клеточных элементов.

### **Получение ОТП**

После центрифугирования осторожно отбиралась нижняя часть плазмы, прилегающая к среднему слою (баффи коат), содержащая максимальную концентрацию тромбоцитов. В процессе отбора избегали попадания в пробу эритроцитов и избыточного количества лейкоцитов.

Полученная таким образом ОТП характеризовалась повышенной концентрацией тромбоцитов (в 3–5 раз выше физиологической нормы), что подтверждалось лабораторными измерениями и соответствовало протоколам, принятым в нашем центре.

### **3.3.2. Классификация обогащенной тромбоцитами плазмы**

На сегодняшний день в мировой практике не существует единой стандартизированной классификации ОТП. В Таблице 3 представлен обзор восьми различных классификаций, предложенных рядом авторов, которые основаны на различных параметрах, таких как количество тромбоцитов, наличие или отсутствие лейкоцитов, статус активации, а также специфические методы подготовки и активации плазмы. Каждая из этих классификаций отражает разнообразие

подходов, что делает их полезными для разных клинических ситуаций, но одновременно затрудняет стандартизацию результатов в медицинской практике. Например, некоторые классификации фокусируются на различиях в концентрации тромбоцитов и лейкоцитов, другие — на статусе активации и методах подготовки. Это подтверждает необходимость дальнейших исследований для создания единой и оптимизированной системы классификации, которая бы обеспечила универсальность и стандартизацию в применении ОТП в различных медицинских дисциплинах.

Таким образом, несмотря на широкий спектр классификаций, ни одна из них не была признана универсальной. Это подчеркивает важность разработки более четких и согласованных критериев для применения ОТП, что может привести к улучшению результатов лечения и упрощению клинической практики.

Таблица 3 – Классификации обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП), имеющиеся в настоящее время

Изобретатели и время изобретения	Критерии и параметры классификации	Классификация ОТП	
<b>Классификация Дохана Эренфеста. (2009) [42]</b>	На основе: плотности фибрина; содержания лейкоцитов; количества лейкоцитов.	-Бедная лейкоцитами или чистая богатая тромбоцитами плазма	(P-PRP)
		-богатая лейкоцитами и тромбоцитами плазма (L-PRP)	(L-PRP)
		-Бедный лейкоцитами или чистый фибрин, богатый тромбоцитами	(P-PRF)
		-Лейкоцитарный и богатый тромбоцитами фибрин	(L-PRF)
<b>Классификация спортивной медицины по Мишре и др. (2012) [144]</b>	Классификация основана на 3 параметрах: <ul style="list-style-type: none"> <li>• количество лейкоцитов;</li> <li>• статус активации;</li> <li>• концентрация тромбоцитов.</li> </ul>	-Тип 1 (раствор L-PRP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Концентрация тромбоцитов &gt; базовый уровень</li> <li>- Концентрация лейкоцитов &gt; базовый уровень</li> <li>- Неактивированный</li> </ul>
		-Тип 2 (гель L-PRP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Повышенная концентрация тромбоцитов</li> <li>- Повышенная концентрация лейкоцитов</li> <li>- Активированный</li> </ul>
		-Тип 3 (раствор P-PRP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Повышенная концентрация тромбоцитов</li> <li>- Нет лейкоцитов</li> <li>- Неактивированный</li> </ul>
		-Тип 4 (P-PRP гель)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Только повышенная концентрация тромбоцитов</li> <li>- Активированный</li> </ul>
		-Подтип (А;В) (если концентрация не указана, подтип не отмечается)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- А: концентрация тромбоцитов <math>\geq</math> 5-кратного исходного уровня</li> <li>- В: концентрация тромбоцитов <math>&lt;</math> 5х исходный уровень</li> </ul>

## Продолжение Таблицы 3

<b>Классификация RAW по ДеЛонг JM и др. (2012) [57]</b>	Классификация основана на 3 параметрах: <ul style="list-style-type: none"> <li>Абсолютное количество тромбоцитов;</li> <li>статус активации; наличие WBC</li> <li>нейтрофилов.</li> </ul>	Пример: P(1~4) - x(x-экзогенная активация) - A $\alpha$ (A;B; $\alpha$ ; $\beta$ )			
		-содержание таблеток/ $\mu$ L	P	P1 $\leq$ базовый уровень	
				P2>базовый уровень - 750,000	
				P3 >750,000 - 1,250,000	
				P4 >1,250,000	
		-Методы активации	x	Экзогенная активация	
				Эндогенная активация	
		-Общее количество лейкоцитов	A	> базовый уровень	
B	$\leq$ базовый уровень				
-Количество нейтрофилов	$\alpha$	> базовый уровень			
	$\beta$	$\leq$ базовый уровень			
<b>Классификация PLRA Mautner K et al. (2015) [8]</b>	Классификация основана на 4 параметрах: <ul style="list-style-type: none"> <li>Тромбоциты;</li> <li>Лейкоциты;</li> <li>Эритроциты;</li> <li>Активация (названа по начальным буквам параметров)</li> </ul>	-Концентрация тромбоцитов		(клеток/мкл)	
		-Содержание лейкоцитов		> 1%	Позитив
				<1%	Негатив
		-Концентрация нейтрофилов (%)		(Если присутствуют лейкоциты, следует указать процентное содержание нейтрофилов)	
		-Содержание РБК		> 1%	Позитив
				<1%	Негатив
		-Статус активации		Да	Позитив
		Нет	Негатив		

Продолжение Таблицы 3

<b>Классификация DEPA, Магалон и др. (2016) [58]</b>	Классификация основана на 4 параметрах: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Доза;</li> <li>• Эффективность;</li> <li>• Чистота;</li> <li>• Активация (названа по начальным буквам параметров)</li> </ul>	-Доза вводимых тромбоцитов (миллиард)	A	>5
			B	3-5
			C	1-3
			D	<1
		-Эффективность процесса (коэффициент восстановления тромбоцитов %)	A	>90
			B	70-90
			C	30-70
			D	<30
		-Чистота PRP (относительный состав в тромбоцитах %)	A	>90
			B	70-90
			C	30-70
			D	<30
<b>Классификация МАРСПИЛЛ, Лана ДжФСД и др. (2017) [51]</b>	Классификация основана на 8 параметрах: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Метод;</li> <li>• Активация;</li> </ul>	-Метод подготовки	H	Ручная работа
			M	Машина
		-Статус активации	A+	Активированный
			A-	Не активирован
		-концентрация лейкоцитов	PB	Rich
			K-P	

Продолжение Таблицы 3

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Красные кровяные тельца;</li> <li>• Спин;</li> <li>• Тромбоциты;</li> <li>• Наведение изображения;</li> <li>• Лейкоциты;</li> <li>• Свет</li> <li>• Активация (названные по начальным буквам параметров)</li> </ul>		РБ К-П	Бедные
		-Вращение устройства	Sp1 Sp2	Один спин Два спина
		-Количество тромбоцитов (базальные складки)	PL 2-3	
			PL 4-6	
			PL 6-8	
			ПЛ 8-10	
		-Руководство по визуализации	G+	Руководство
			G-	Не руководствуется
		-Концентрация лейкоцитов	Lc- R	Rich
			Lc- P	Бедные
-Активация света	A+	Активированный		
	A-	Не активирован		
<b>Классификация подкомитета по физиологии тромбоцитов</b>  <b>Харрисон П. и др. (2018) [72]</b>	Классификация основана на относительном составе РБК и лейкоцитов, разделенных на 4 группы.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• богатая тромбоцитами плазма (PRP)</li> <li>• Красные клетки, богатые тромбоцитами плазма (Red-PRP)</li> <li>• богатая лейкоцитами богатая тромбоцитами плазма (L-PRP)</li> <li>• Богатые красными клетками и лейкоцитами</li> </ul>	Метод активации	I. Без активации II. С активацией III. Замороженно размороженный препарат
			Концентрация плетений	A < 900 x 10 <sup>3</sup> /μl B 900 - 1700 x 10 <sup>3</sup> /μl C > 1700 x 10 <sup>3</sup> /μl

Продолжение Таблицы 3

	*Кроме того, метод активации, концентрация тромбоцитов и методы приготовления, классифицированные более подробно.		• богатая тромбоцитами плазма (Red-L-PRP)		
				Техника подготовки	1. Методы гравитационного центрифугирования 2. Стандартные ячеистые сепараторы 3. Тромбоферез
<b>Классификация и система кодирования по Кону и др. (2020) [121]</b>	Эта система кодирования представляет собой последовательность из шести цифр, классифицированных попарно и указывающих на параметры состава тромбоцитов, их чистоту, состояние активации и добавление кальция.	N1	-Базовая концентрация тромбоцитов в крови (0-10)		Пример: 0 = 0-100 000 тромбоцитов/мкл 1 = 100,000-200,000 тромбоцитов/мкл (После каждого дополнительного числа следует 100 000 тромбоцитов/мкл, до 10).
		N2	-Концентрация тромбоцитов в PRP (0-10)		Пример: 0 = 0-100 000 тромбоцитов/мкл 1 = 100,000-200,000 тромбоцитов/мкл (После каждого дополнительного числа следует 100 000 тромбоцитов/мкл, до 10).
		N3	-РБК в PRP (0-1)		0 Отсутствие присутствия/следов ( $<1 \times 10^6 / \mu\text{L}$ ) 6 1 Наличие ( $<1 \times 10^6 / \mu\text{L}$ )
		N4	-BMC в PRP		0

Продолжение Таблицы 3

		(0-5)	1	1,01 - 2 x базовый уровень	
			2	2,01 - 3 x базовый уровень	
			3	3,01 - 4 x базовый уровень	
			4	4.01 до 5-кратного базового уровня	
			5	> 5x исходный уровень	
		N5	-Внешняя активация (0-1)	0	Нет (эндогенная активация)
				1	Да
		N6	-добавление кальция (0-1)	0	Нет
				1	Да
		Примечание: PRP: обогащенная тромбоцитами плазмы; P-PRP: обедненная тромбоцитами плазмы; 5x:5 раз; WBC: лейкоциты; RBC: эритроциты; N: количество.			

### 3.3.3. Соотношение обогащенной тромбоцитами плазмы к жиру

Соотношение ОТП к жиру на сегодняшний день также не имеет единого мирового стандарта. В различных странах, а также в отдельных медицинских учреждениях и областях применения, используются собственные уникальные соотношения. В следующей таблице приведены некоторые из наиболее репрезентативных соотношений ОТП к жиру, применяемых в разных областях медицины, а также соотношения, используемые в нашем центре (Таблица 4).

Таблица 4 – Соотношения ОТП к жиру, используемые в настоящее время

<b>Авторы</b>	<b>Год</b>	<b>Соотношение ОТП и АЖ</b>	<b>Область применения технологии в хирургии</b>
Садати и др.(100)	2006	1:9	Увеличение мягких тканей в пластической хирургии, включая аугментацию лица с целью омоложения и увеличение молочной железы.
К.Я. Парк и др.(101)	2012	1:2	Лечение дефектов контура лица
В. Червелли и др.(102)	2013	0.2:1 0.3:1 0.4:1 0.5:1	Для лечения хронических язв ног
Толба и Наср(103)	2015	1:4	Увеличение мягких тканей лица в пластической хирургии
Фэн Ли и др.(104)	2015	1:4	Улучшение выживаемости жирового трансплантата за счет различных объемных фракций плазмы, богатой тромбоцитами, и стволовых клеток, полученных из жировой ткани
Пикард и др.(105)	2017	1:4	Увеличение мягких тканей лица в пластической хирургии
Дай и др(106)	2018	1:20	Увеличивающие маммопластики.
Чжоу и др.(107)	2020	1:3	Используется в операциях по увеличению полового члена.
Чжэн и др. (108)	2021	1:6	Увеличивающие маммопластики.

Продолжение Таблицы 4

Чжан и др.(109)	2021	1:8	Улучшение выживаемость аутологичных жировых трансплантатов in vivo у голых мышей
Цзо и др. (110)	2022	1:4	Инъекционная ларингопластика
Шиппер и др.(111)	2022	1:2 - 1:9	Систематический обзор применения дополнительных методов пересадки жира на лице для увеличения сохранения объема
Абеллан Лопес и др.(112)	2023	3:7	Лечение склеродермии:
Наше отделение	-	1:10	Устранение рубцовых деформаций и коррекция контуров МЖ у больных РМЖ

### 3.3.4. Принципы и пропорции обогащения жирового трансплантата

Готовая ОТП добавлялась в подготовленную эмульгированную аутологичную жировую ткань в заранее определённом соотношении 1:10. Это соотношение было выбрано на основе нашего клинического опыта и анализа международных исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность указанной пропорции.

## 3.4. Получение и применение стромально-васкулярной жировой фракции

### 3.4.1. Методика выделения стромально-васкулярной жировой фракции из жировой ткани

Забор жировой ткани, её первичная очистка и механическая эмульсификация выполнялись по методике, подробно описанной нами выше (см. раздел 3.1.2.). После получения эмульгированной жировой ткани непосредственно осуществлялось выделение СВЖФ следующим образом:

### **Этапы выделения СВЖФ:**

#### **1) Последовательная фильтрация эмульгированного материала**

Полученную жировую эмульсию последовательно фильтровали через специальные фильтры с диаметром пор 600 и 400 мкм. Это позволяло удалить крупные агрегаты и клеточные фрагменты, обеспечивая получение качественной и однородной фракции, обогащенной СВЖФ элементами.

#### **2) Получение готовой СВЖФ**

После фильтрации образовывалась СВЖФ, содержащая большое количество биологически активных элементов: периваскулярных клеток, эндотелиальных клеток, фрагментов внеклеточного матрикса и иммунокомпетентных клеток. Данная фракция сохраняла высокую клеточную жизнеспособность и была готова для последующего применения.

### **3.4.3. Соотношение стромально-васкулярной жировой фракции к жиру**

Соотношение СВЖФ к жировой ткани в процедурах трансплантации аутологичного жира (АТЖТ) было предметом множества исследований, однако оптимальное соотношение, признанное универсально эффективным, до сих пор не определено. В некоторых работах использовалось соотношение [11, 77], но для более точного установления наилучших параметров требуется дальнейшее исследование. В исследовании, проведенном Квином Дж. Пайком [148], человеческий липоаспират подвергался обработке для изоляции как жировых клеток, так и клеток стромально-васкулярной жировой фракции (СВЖФ). Эти клетки затем были повторно введены в жир в различных концентрациях, варьирующих от 10 000 до 10 миллионов клеток на 200 мкл жира. Исследование показало, что наибольшая сохранность жировых трансплантатов наблюдалась при концентрации 10 000 клеток СВЖФ на 200 мкл жира. При использовании более высоких концентраций, таких как 10 миллионов клеток, сохранность жировых трансплантатов снижалась, что приводило к меньшим конечным объемам по сравнению с использованием только жира. Трансплантаты с 10 000 клетками

продемонстрировали значительное увеличение сосудистости и снижение воспаления, в то время как трансплантаты с 10 миллионами клеток показали явные признаки липодегенерации по сравнению с трансплантатами жира без добавок [148].

Параллельно исследование Пайка предполагает, что оптимальное соотношение 50 000 клеток СВЖФ/1 мл является наилучшим для сохранности жировых трансплантатов [148]. Этот результат соответствует исследованию Ли и др. (145), в котором жирные трансплантаты, обогащенные адипоцитарными стволовыми клетками (АСК) и богатой тромбоцитами плазмой (ОТП) при концентрации 105 АСК на мл. [85], продемонстрировали превосходную сохранность. Оба исследования выявляют схожие эффективные соотношения клеток и жира, при этом исследование Пайка фокусируется на 50 000 клетках СВЖФ на мл. Однако существуют ключевые различия между двумя исследованиями Ли [85] и Пайк [148]. Исследования Ли использовали нетрадиционный метод обработки жира, включая хранение жира на ночь до пересадки, и применяли плазмированные АСК и отсутствие определения исходного объема. Более того, хотя ОТП привлекла внимание в клинической практике как способ улучшения пересадки жира и представляет собой интересную переменную для оценки, Ли и соавторы не исследовали эффекты добавления АСК без ОТП и тромбина что усложняет интерпретацию их результатов. Напротив, исследование Пайка специально изучало количество клеток СВЖФ, необходимых для улучшения сохранности малых объемов жировых трансплантатов в мышечной модели раково-ассоциированной липодистрофии (РАЛ). Эта модель также показала, что чрезмерное добавление клеток может быть вредным [148]. Полученные данные подчеркивают важность определения оптимального соотношения СВЖФ к жировому трансплантату для успешной пересадки с целью достижения лучшей выживаемости и сохранности жировых трансплантатов и предотвращения неблагоприятных исходов, таких как липодегенерация. Дальнейшие исследования должны сосредоточиться на стандартизации этих соотношений и изучении дополнительных ролей ОТП и методов обработки МСК

для улучшения результатов АТЖТ. Существующая литература указывает на то, что достижение наилучшей сохранности трансплантатов требует тонкого баланса, так как чрезмерное добавление клеток может привести к отрицательным последствиям. Продолжение клинических испытаний и более широкие исследования крайне важны для дальнейшей настройки этих соотношений и оптимизации их клинического применения.

#### **3.4.4. Принципы и пропорции обогащения жирового трансплантата стромально-васкулярной жировой фракции**

Полученная СВЖФ смешивалась с предварительно подготовленной эмульгированной жировой тканью в стандартизированном соотношении 1:5 для целей реконструкции, что способствовало значительному усилению регенеративных и ангиогенных свойств трансплантата и обеспечивало более высокую эффективность проведённых вмешательств. Таким образом, описанная выше методика позволяла эффективно выделить СВЖФ с сохранением её регенеративного потенциала, значительно улучшая результаты реконструктивных процедур.

### **3.5. Практические аспекты выполнения процедуры и схема послеоперационного наблюдения**

#### **3.5.1. Анестезиологическое обеспечение**

В нашем центре процедура липофилинга с использованием аутологичной жировой ткани и клеточных препаратов выполнялась при комбинированном анестезиологическом обеспечении, включающем местную инфильтрационную анестезию и внутривенную седацию. Это сочетание обеспечивало высокий уровень комфорта пациентов, минимизировало риски процедуры и имело важное клиническое значение, учитывая специфику наших пациенток — женщин после

перенесённой мастэктомии по поводу рака молочной железы, ранее уже подвергавшихся неоднократным операциям под общей эндотрахеальной анестезией. Данный подход существенно снижал анестезиологическую нагрузку, ускорял послеоперационное восстановление и минимизировал риск осложнений, связанных с повторными эпизодами общей анестезии.

### **Применение пропофола при внутривенной анестезии**

В рамках внутривенной анестезии использовался препарат пропофол. Перед процедурой пациентке устанавливали периферический венозный катетер, обеспечивающий постоянный и безопасный внутривенный доступ. Для индукции анестезии препарат вводили медленно внутривенно в дозе 1,5–2,5 мг/кг массы тела в течение 20–30 секунд. Поддержание анестезии осуществлялось непрерывной инфузией пропофола со скоростью 100–200 мкг/кг/мин, дозировка при этом индивидуально корректировалась в зависимости от клинической реакции пациентки и её общего состояния.

### **Мониторинг и обеспечение безопасности во время анестезии**

В ходе процедуры липофилинга в соответствии с рекомендациями Американского общества анестезиологов (ASA) осуществлялся непрерывный мониторинг параметров жизнедеятельности пациенток: контроль ЭКГ для своевременного выявления возможных нарушений сердечного ритма, пульсоксиметрия (SpO<sub>2</sub>) для контроля насыщения крови кислородом, регулярное измерение артериального давления каждые 5 минут, капнография для оценки эффективности дыхания, а также постоянный температурный мониторинг. При необходимости дополнительно применялся биспектральный индекс (BIS), позволяющий объективно контролировать глубину анестезии и предотвратить случаи внутривенного пробуждения.

### **Меры предосторожности и готовность к оказанию экстренной помощи**

Для обеспечения максимальной безопасности пациенток в течение всего периода внутривенной анестезии обязательным условием являлось непрерывное присутствие квалифицированного врача-анестезиолога, который осуществлял постоянный мониторинг состояния пациентки до полного восстановления её

сознания и стабилизации жизненных показателей. В операционной были предусмотрены необходимые средства для экстренного обеспечения проходимости дыхательных путей, аппараты для искусственной вентиляции лёгких и оборудование для сердечно-лёгочной реанимации. Индивидуально подобранная дозировка пропофола и тщательная оценка состояния пациенток (особенно пожилых или ослабленных) позволяли значительно снизить риск нежелательных реакций и осложнений, обеспечивая оптимальные условия для проведения липофилинга.

### **3.5.2. Техника введения жирового трансплантата**

Процедура введения предварительно подготовленного аутологичного жирового трансплантата осуществлялась в нашем центре с применением атравматичной техники микроинъекций (липофилинга). Введение жира проводилось постепенно, небольшими объёмами (в среднем от 100 до 150 мл за одну процедуру) при помощи канюль диаметром от 1 до 2 мм, которые вводились через миниатюрные проколы кожи. Благодаря такому подходу достигалось равномерное распределение жировых частиц в тканях реципиентной зоны и минимизировался риск возникновения таких осложнений, как жировой некроз. Используемые проколы кожи были настолько малы, что не требовали наложения швов и самостоятельно заживали в течение первых недель после процедуры.

В процессе инъекций соблюдался принцип послойного («layered injection technique») введения трансплантата. Жировая ткань аккуратно распределялась преимущественно в подкожно-жировую клетчатку (Рисунок 5), при необходимости, в области выраженных рубцово-изменённых тканей (Рисунок 6). Особое внимание уделялось контролю давления и равномерности введения, что способствовало лучшей интеграции жирового материала и существенно повышало степень его выживаемости.

При использовании клеточных препаратов, таких как стромально-васкулярная фракция (СВЖФ) и обогащённая тромбоцитами плазма (ОТП),

жировой трансплантат предварительно смешивали с этими компонентами в оптимальных соотношениях: с СВЖФ — примерно 1:5, а с ОТП — примерно 1:10. Полученные клеточно-обогащённые смеси вводились равномерно во все слои тканей, что обеспечивало оптимальные условия для васкуляризации и последующей интеграции трансплантата. В некоторых случаях СВЖФ и ОТП могли вводиться отдельно, непосредственно в области выраженного фиброза или рубцовых изменений, с целью их размягчения, улучшения структуры и усиления местного кровоснабжения.

Непосредственно техника введения заключалась в следующем: канюля вводилась веерообразными плоскими радиальными движениями и затем медленно извлекалась обратно, при этом в процессе постепенного извлечения равномерно вводилось небольшое количество жировой ткани. После полного извлечения канюли место прокола слегка прижималось стерильной салфеткой, затем проводился бережный массаж обрабатываемой области. Такой подход позволял добиться максимально равномерного распределения жирового трансплантата, направляя его в те зоны, которые требовали наиболее выраженной коррекции.

Повторные процедуры липофилинга проводились не ранее чем через три месяца после предыдущей инъекции, что способствовало оптимальному приживлению жира и минимизации риска осложнений. В течение первых 4 недель после процедуры пациенткам рекомендовалось постоянное ношение лёгкого компрессионного белья, способствующего уменьшению послеоперационных отёков и формированию стабильных контуров тела.

Использование описанной техники введения жирового трансплантата позволило минимизировать частоту осложнений, обеспечить высокую степень выживаемости пересаженной ткани и значительно улучшить эстетические и функциональные результаты реконструкции молочных желёз у пациенток после хирургического лечения рака молочной железы [4].



Рисунок 5 – Процесс введения жировой ткани в подкожно-жировую клетчатку



Рисунок 6 – Процесс введения жировой ткани в рубцовые деформации

### **3.5.3. Временные интервалы и этапы послеоперационного наблюдения**

В нашем центре послеоперационное наблюдение за пациентами, перенесшими липофилинг с использованием аутологичной жировой ткани и клеточных препаратов, проводилось по чёткой структурированной схеме без профилактического применения антибиотиков.

### **Ранний послеоперационный период (0–7 дней)**

Пациенты выписывались домой на 3-й день после операции после стабилизации общего состояния и контрольного осмотра, который выполнялся через 2 часа после процедуры. В первые 48 часов рекомендован преимущественно постельный режим с минимальной физической нагрузкой. Следующий обязательный осмотр проводился через 3–5 дней, с оценкой состояния донорских и реципиентных зон для исключения ранних осложнений. В течение всего раннего периода пациентки носили компрессионное бельё, облегчающее восстановление тканей и уменьшающее выраженность отёка.

### **Подострый период (1–4 недели)**

Повторный контрольный осмотр назначался на 7–10 сутки после операции для оценки динамики заживления и состояния тканей. В силу малоинвазивности вмешательства наложения швов не требовалось. Места проколов, обработанные марганцовкой, оставлялись открытыми для естественного заживления. Пациенткам рекомендовалось исключить посещение бани и сауны в течение первых двух недель. На протяжении 3–4 недель продолжалось ношение лёгкого компрессионного белья, минимизирующего отёчность и формирующего правильный контур тела. Абдоминальный бандаж не применялся из-за небольшого объёма забранной жировой ткани.

### **Поздний послеоперационный период (1–6 месяцев)**

Пациентки проходили контрольные осмотры через 1, 3 и 6 месяцев, включающие ультразвуковое исследование для оценки стабильности результатов процедуры и исключения поздних осложнений. В те же временные интервалы проводились опросы с целью оценки эстетического и функционального удовлетворения пациенток. Повторное выполнение липофилинга (при необходимости) проводилось не ранее, чем через 3 месяца после первичной процедуры. Пациенткам с исходной III стадией заболевания дополнительно рекомендовалась магнитно-резонансная томография (МРТ) через 6 и 12 месяцев после вмешательства в соответствии с международными стандартами безопасности и контроля онкологических рисков.

### **Долгосрочный мониторинг (18–30 месяцев)**

Несмотря на то, что безопасность использования данной технологии была подтверждена во многих клинических исследованиях, нами был выбран дополнительный долгосрочный мониторинг для более убедительной и всесторонней оценки отдалённой онкологической безопасности процедуры и стабильности эстетических и функциональных результатов. С этой целью через 18, 24 и 30 месяцев после вмешательства проводились телефонные интервью пациенток. В ходе указанных отдалённых наблюдений случаев местного рецидива, отдалённых метастазов или иных осложнений не зарегистрировано.

#### **3.5.4. Последовательность клинических оценок на каждом этапе**

Для обеспечения объективной оценки эффективности АТЖТ и АТЖТ с использованием ОТП или СВЖФ в нашем центре была внедрена чёткая схема последовательных клинических обследований, охватывающая все ключевые этапы послеоперационного периода: до вмешательства, через 3, 6 и 12 месяцев после процедуры. Кроме того, с целью дополнительной проверки долгосрочной онкологической безопасности данного метода, были организованы телефонные интервью пациенток в сроки 18, 24 и 30 месяцев после процедуры, направленные на выявление возможных отсроченных онкологических осложнений и подтверждение стабильности полученных результатов.

#### **Предоперационный медицинский осмотр (допуск к процедуре)**

Перед выполнением процедуры каждая пациентка проходила обязательный предоперационный медицинский осмотр, направленный на исключение противопоказаний и оценку общей соматической готовности к вмешательству. В рамках подготовки проводились следующие лабораторные и инструментальные исследования:

- 1) Общий анализ крови — для оценки уровня гемоглобина, воспалительных и инфекционных показателей;

- 2) Общий анализ мочи — для исключения скрытых воспалительных процессов в мочевыделительной системе;
- 3) Биохимический анализ крови — показатели функции печени, почек, углеводного и белкового обмена;
- 4) Коагулограмма — для исключения нарушений гемостаза;
- 5) ЭКГ — всем пациенткам перед внутривенной седацией;
- 6) Эхокардиография — при наличии химиотерапии в анамнезе или сердечно-сосудистых жалоб;
- 7) УЗИ вен нижних конечностей — для исключения тромбоза и оценки сосудистого риска;
- 8) Скрининг на инфекции: ВИЧ, сифилис (RW), гепатит В и С (HBsAg, Anti-HCV);
- 9) Рентгенография или КТ органов грудной клетки — для онкологического мониторинга и исключения метастатического процесса.

При выявлении отклонений пациентки направлялись на консультации к соответствующим специалистам (терапевт, кардиолог, гематолог и др.) с последующим повторным рассмотрением возможности проведения процедуры.

**Предоперационный этап** включал фотодокументацию в пяти стандартных проекциях (фронтальной, боковых и полубоковых), пинч-тест для определения исходной толщины и подвижности подкожной жировой клетчатки в зоне планируемого липофилинга, а также ультразвуковое исследование молочных желез с целью исключения кист и фиброзных изменений. Дополнительно выполнялась исходная оценка состояния рубцов по шкалам VSS и POSAS, а также определялся уровень удовлетворённости пациенток посредством опросника Breast-Q.

**Через 3 месяца после процедуры повторно** проводилась фотодокументация для сравнения результатов с исходными данными, пинч-тест для оценки приживаемости жирового трансплантата и контрольное ультразвуковое исследование для измерения толщины подкожной жировой клетчатки и выявления возможных осложнений (зон резорбции, кист, некрозов). Кроме того,

промежуточная динамика рубцового процесса вновь оценивалась с использованием шкал VSS и POSAS, а также фиксировались изменения уровня удовлетворённости по Breast-Q.

**Спустя 6 месяцев** акцент ставился на оценке стойкости результатов, проводились комплексное ультразвуковое обследование и пинч-тест для анализа подвижности и стабильности пересаженной жировой ткани после двух процедур, а также визуальная оценка симметрии и контура молочных желез при помощи фотодокументации. Шкалы VSS и POSAS использовались для отслеживания процесса рубцового ремоделирования, а опросник Breast-Q — для оценки устойчивости субъективной удовлетворённости пациенток. Пациенткам с исходной III стадией заболевания или агрессивным молекулярным подтипом опухоли проводилась дополнительная МРТ органов грудной клетки для контроля онкологической безопасности.

**Через 12 месяцев после вмешательства** проводилась окончательная оценка, включающая пинч-тест и ультразвуковое исследование молочной железы для измерения стабильности объёма и выявления отсроченных осложнений (некрозов, кист, кальцинатов). В этот период также выполнялась финальная оценка зрелости, структуры и эстетических параметров рубцов по шкалам VSS и POSAS, а комплексная субъективная оценка качества жизни пациенток регистрировалась с помощью опросника Breast-Q. У пациенток с исходной III стадией заболевания вновь проводилось высокоточное МРТ органов грудной клетки, позволяющее исключить возможный онкологический рецидив в зоне операции и контралатеральной молочной железе, особенно в случаях рубцово-изменённой анатомии и высокой плотности тканей.

**Долгосрочный мониторинг онкологической безопасности и удовлетворённости пациенток:** кроме того, с целью подтверждения долгосрочной онкологической безопасности и удовлетворённости результатами реконструкции проводились телефонные интервью с пациентками в отдалённые сроки наблюдения — через 18, 24 и 30 месяцев после процедуры. В случае появления у пациенток каких-либо жалоб, сомнений или клинических симптомов,

а также при субъективной потребности самих пациенток после телефонного опроса дополнительно проводились очные консультации и необходимые клиническо-инструментальные обследования в условиях нашего центра. По результатам данных наблюдений случаев местного рецидива, отдалённых метастазов или других осложнений не выявлено, а уровень удовлетворённости пациенток оставался стабильно высоким.

### **3.6. Контроль безопасности и мониторинг возможных осложнений**

#### **3.6.1. Методика клинического наблюдения и оценки рисков**

Учитывая онкологический анамнез пациенток, перенёсших хирургическое лечение рака молочной железы и прошедших процедуру АТЖТ с СВЖФ или ОТП, ключевым элементом послеоперационного сопровождения являлся многоуровневый контроль безопасности и активный мониторинг возможных осложнений [3].

**Структура наблюдения:** Клиническое наблюдение проводилось поэтапно (Таблица 5): в ранний (0–7 дней), подострый (1–4 недели), промежуточный (3 месяца) и поздний (6 и 12 месяцев) периоды после вмешательства.

На каждом этапе проводилась:

- 1) Объективная клиническая оценка зоны донорства и трансплантации (осмотр, пальпация, пинч-тест);
- 2) Фотодокументация — для отслеживания визуальной динамики и сравнения с базовым состоянием;
- 3) Инструментальные методы — преимущественно УЗИ, а при необходимости — МРТ грудной клетки;
- 4) Анализ шкал оценки рубцов (POSAS, VSS) и качества жизни (Breast-Q).

Критерии оценки риска и контроля осложнений описаны в Таблице 4.

Таблица 5 – Критерии оценки риска и контроля осложнений

<b>Возможное осложнение</b>	<b>Методы обследования</b>	<b>Период контроля</b>
Гиперемия	Визуальный осмотр	0–14 дней
Инфекционные осложнения	Клинический осмотр, температурный контроль	0–14 дней
Гематома, серома	Пальпация (при наличии симптомов — УЗИ)	0–14 дней
Аллергические/реактивные реакции	Жалобы, местные проявления	0–14 дней
Недостаточный прижив жира (резорбция)	УЗИ, пинч-тест, фотодокументация	3–12 месяцев
Жировой некроз, кисты, кальцинаты, липогранулема	УЗИ	3, 6, 12 месяцев
Онкологический рецидив	МРТ грудной клетки	6–12 месяцев и далее

### **Реакции на клеточные компоненты (СВЖФ, ОТП)**

Особое внимание уделялось переносимости клеточной терапии. В исследовании не было зарегистрировано ни одного случая системной реакции, неконтролируемого воспаления или признаков иммуноопосредованных осложнений.

### **Онкологическая настороженность: долгосрочное наблюдение и индивидуальный подход**

Несмотря на то, что все включённые в исследование пациентки находились в стадии ремиссии, с целью обеспечения максимальной безопасности и полноты протокола наблюдения была предусмотрена расширенная программа мониторинга для пациенток с исходной III стадией заболевания или агрессивным молекулярным подтипом опухоли. Таким пациенткам проводилось дополнительное высокоточное обследование — МРТ органов грудной клетки через 6 и 12 месяцев после процедуры. В случае появления любых подозрений на рецидив незамедлительно назначалось внеплановое обследование, включавшее УЗИ, МРТ и при

необходимости пункционную биопсию, хотя до настоящего момента подобных ситуаций зарегистрировано не было. В дополнение к стандартным контрольным осмотрам, в сроки 18, 24 и 30 месяцев после операции проводились телефонные опросы пациенток. Основной целью этих опросов было подтверждение отсутствия признаков рецидива или отдалённых метастазов, а также оценка удовлетворённости результатами реконструкции. В случае выявления жалоб, сомнений или клинических симптомов, пациенткам предлагались очные консультации и необходимые клиничко-инструментальные обследования в условиях нашего центра. По результатам всех проведённых контрольных мероприятий, ни у одной пациентки не было выявлено признаков онкологического рецидива или системного прогрессирования заболевания.

### **3.6.2. Алгоритм действий при выявлении осложнений и контроль качества оказания медицинской помощи**

Несмотря на высокий профиль безопасности процедуры липофилинга с применением аутологичной жировой ткани и клеточных компонентов (СВЖФ или ОТП), нами был разработан строгий алгоритм действий, направленный на своевременное выявление, эффективную диагностику и лечение любых возможных осложнений, а также на осуществление системного контроля качества медицинской помощи.

При возникновении у пациентки любых жалоб, необычных симптомов или клинических признаков осложнений, мы незамедлительно активировали следующий многоступенчатый алгоритм:

#### **1) Немедленное реагирование и клинический осмотр**

Сразу после выявления жалоб или подозрительных симптомов пациентке в кратчайшие сроки (в течение 24 часов) назначался клинический осмотр хирургом или онкологом-маммологом для первичной оценки тяжести ситуации и принятия решения о дальнейших действиях.

## **2) Инструментальная диагностика осложнений**

После первичного осмотра пациентка направлялась на углублённое инструментальное обследование, включающее ультразвуковое исследование или магнитно-резонансную томографию молочных желез и грудной стенки. Данные обследования позволяли точно установить характер и степень выраженности возможных осложнений, таких как серома, гематома, признаки воспаления или участки жирового некроза.

## **3) Мультидисциплинарный консилиум и планирование лечения**

В сложных или неоднозначных клинических случаях формировалась мультидисциплинарная команда, состоящая из хирурга-онколога, пластического хирурга и врача-рентгенолога. На совместном консилиуме оценивались результаты клинического и инструментального обследования и принималось взвешенное решение о наиболее эффективной лечебной тактике.

## **4) Реализация выбранной тактики лечения**

В зависимости от тяжести выявленного осложнения применялись следующие подходы:

- Консервативная терапия: В случаях небольших уплотнений, лёгкого воспаления или умеренной боли пациенткам назначались местные тепловые процедуры, противовоспалительная терапия и динамическое наблюдение с повторным обследованием через короткие интервалы времени (1–2 недели).
- Миниинвазивные вмешательства: При обнаружении значительного скопления жидкости (серома) или гематомы проводилась пункция и аспирация под контролем ультразвука с последующим мониторингом состояния пациентки.
- Хирургическое лечение: В редких, но тяжёлых случаях осложнений, таких как выраженный жировой некроз или серьёзная инфекция, требовалось своевременное хирургическое вмешательство с иссечением поражённых тканей и проведением антибактериальной терапии.

## **5) Документация и контроль качества медицинской помощи**

В рамках реализации программы контроля безопасности все эпизоды осложнений, а также результаты их лечения и наблюдений тщательно

документировались в индивидуальных медицинских картах пациенток и в специально разработанной электронной базе данных, позволяющей вести долгосрочный мониторинг состояния здоровья пациенток. Ежеквартально осуществлялся анализ накопленных данных с целью выявления потенциальных факторов риска и оценки эффективности проводимых мероприятий, что способствовало постоянному совершенствованию мер профилактики осложнений. Кроме того, раз в полгода проводились регулярные заседания комиссии по контролю качества медицинской помощи, где детально обсуждались все случаи осложнений, проводился анализ ключевых показателей безопасности и формировались рекомендации по дальнейшему повышению качества и безопасности оказываемых медицинских услуг.

Использование разработанного нами алгоритма мониторинга и реагирования на осложнения позволило стандартизировать клинические действия в нестандартных ситуациях, существенно снизить риск запоздалой диагностики и обеспечить индивидуализированный подход к каждой пациентке, что значительно улучшило качество и безопасность процедуры липофилинга после хирургического лечения рака молочной железы.

### **3.6.3. Параметры мониторинга онкологической настороженности при использовании клеточных препаратов**

Согласно международным клиническим рекомендациям Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Национальной комплексной онкологической сети США (NCCN), рутинное использование онкомаркеров (например, СА 15-3, РЭА) для послеоперационного мониторинга у пациенток с раком молочной железы, находящихся в полной ремиссии после хирургического лечения, не является обязательным и не рекомендуется в качестве массового скрининга. Целесообразность определения уровня опухолевых маркеров должна решаться индивидуально, с учётом исходного риска рецидива (высокая стадия заболевания, агрессивный молекулярный подтип опухоли, выраженное поражение

регионарных лимфоузлов), а также наличия клинических симптомов или подозрительных изменений по данным инструментальных исследований. Кроме того, возможна индивидуализация мониторинга по желанию пациенток для снятия психологической тревожности.

При выявлении незначительного повышения онкомаркеров, имеющего стабильный характер и не демонстрирующего тенденции к нарастанию, рекомендуется наблюдение и повторные контрольные исследования через определённые промежутки времени. В случае же стойкого или прогрессирующего роста уровня маркеров необходима незамедлительная углублённая диагностика, включающая дополнительные клинические и инструментальные методы (МРТ, ПЭТ-КТ, сцинтиграфия костей), позволяющие своевременно подтвердить или исключить рецидив или метастазирование заболевания. Таким образом, интерпретация динамики опухолевых маркеров должна проводиться комплексно, с обязательным сопоставлением клинических симптомов и результатов инструментальных исследований, что позволяет существенно повысить точность диагностики и исключить необоснованные диагностические или лечебные вмешательства.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1. Результаты клинического исследования аутологичной трансплантации жировой ткани в сочетании с клеточной терапией

#### 4.1.1. Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 71 пациентка, которые ранее перенесли оперативное лечение рака молочной железы и проходили реконструктивное вмешательство.

Пациентки были распределены на три группы в зависимости от используемой методики (Диаграмма 7):

- 1) Первая группа – АТЖТ + ОТП (n=25) (Таблица 6);
- 2) Вторая группа – АТЖТ + СВЖФ (n=22) (Таблица 7);
- 3) Третья группа – АТЖТ (n=24) (Таблица 8).

В 1 группе две процедуры выполнили 18 пациенткам, а три процедуры — 7 пациенткам. Среднее число процедур на пациентку равнялось  $2,28 \pm 0,46$ . Средний объем введенного препарата составил  $119,0 \pm 2,04$  мл при первой процедуре,  $136,83 \pm 8,15$  мл при второй и  $115,53$  мл при третьей (для тех, кому она проводилась).

Во 2 группе две процедуры получили 13 пациенток, три процедуры — 9. Средний показатель количества процедур достиг  $2,41 \pm 0,50$ . Объем препарата в среднем был равен  $118,64 \pm 2,28$  мл для первой процедуры,  $136,95 \pm 7,82$  мл для второй и  $116,77$  мл для третьей.

В 3 группе две процедуры были проведены 13 пациенткам, три процедуры — 11. Среднее количество процедур составило  $2,46 \pm 0,51$ . Средний объем препарата составил  $119,17 \pm 1,90$  мл при первой процедуре,  $135,47 \pm 8,01$  мл при второй и  $118,17$  мл при третьей.

Таблица 6 – Клинические характеристики пациенток группы АТЖТ + ОТП (Группа 1)

Пациент	Возраст	Курение	Исходная толщина жира (см)	Число процедур	Объем жира в 1-й процедуре (мл)	Увел. толщ. локал. жир. слоя 3 мес. (1-я проц.)	Объем жира во 2-й процедуре (мл)	Увел. толщ. локал. жир. слоя 6 мес. (2-я проц.) (см)	Объем жира в 3-й процедуре (мл)	Увел. толщ. локал. жир. слоя 12 мес. (3-я проц.) (см)
01	42	нет	0.95	3	120.0	1.22	139.0	1.37	113.4	1.09
02	53	нет	0.84	2	120.0	1.29	144.0	1.32	нет	1.29
03	42	нет	1.18	2	120.0	1.09	127.0	1.23	нет	1.05
04	45	нет	1.34	2	120.0	1.19	126.0	1.41	нет	1.11
05	48	нет	0.56	3	115.0	1.07	123.0	1.22	111.3	1.13
06	47	нет	0.74	2	115.0	1.04	124.0	1.48	нет	1.32
07	50	нет	1.22	3	120.0	1.09	150.0	1.12	120.4	1.23
08	56	нет	1.28	2	120.0	1.2	129.0	1.36	нет	1.3
09	52	нет	0.8	2	120.0	1.1	139.0	1.42	нет	1.36
10	43	нет	0.98	2	120.0	1.12	145.0	1.39	нет	1.26
11	39	нет	0.76	2	115.0	1.17	150.0	1.48	нет	1.33
12	49	нет	1.02	2	120.0	1.14	130.0	1.45	нет	1.22

Продолжение Таблицы 6

13	39	нет	1.37	2	120.0	1.27	148	1.19	нет	1.07
14	42	нет	1.33	3	120.0	1.16	137.0	1.42	114.3	1.16
15	40	нет	0.6	2	115.0	1.24	143.0	1.16	нет	1.25
16	50	нет	1.2	2	120.0	1.09	127.0	1.31	нет	1.21
17	46	нет	1.0	3	120.0	1.21	138.0	1.07	113.3	1.25
18	45	нет	0.78	3	115.0	1.11	144.0	1.2	113.3	1.17
19	48	нет	0.87	2	120.0	1.31	134.0	1.32	нет	1.2
20	47	нет	0.85	2	120.0	0.98	145.0	1.19	нет	1.08
21	50	нет	1.07	2	120.0	1.06	140.0	1.27	нет	1.2
22	40	нет	1.48	3	120.0	1.25	136.0	1.36	122.7	1.44
23	50	да	1.06	2	120.0	1.1	138.0	1.23	нет	1.07
24	45	да	1.36	2	120.0	1.18	132.0	1.42	нет	1.33
25	42	да	0.98	2	120.0	1.15	135.0	1.24	нет	1.17

Примечание: Исходная толщина жир — Исходная толщина жировой клетчатки; Число процедур — количество проведённых процедур у пациентов; Объем жира 1-я процедура — Объем вводимого жира при первой процедуре; Жир. слой 3 мес. (1-я проц.) — Увеличение толщины локального жирового слоя через 3 месяца после первой процедуры; Объем жира 2-я процедура — Объем вводимого жира при второй процедуре; Жир. слой 6 мес. (2-я проц.) — Увеличение толщины локального жирового слоя через 3 месяца после второй процедуры; Объем жира 3-я процедура — Объем вводимого жира при третьей процедуре; Жир. слой 6 мес. (3-я проц.) — Увеличение толщины локального жирового слоя через 3 месяцев после третьей процедуры.

Таблица 7 – Клинические характеристики пациенток группы АТЖТ + СВЖФ (группа 2)

Пациент	Возраст	Курение	Исходная толщина жир. (см)	Число процедур	Объем жира 1-я процедура (мл)	Увел. толщ. локал. жир. слоя 3 мес. (1-я проц.)	Объем жира 2-я процедура (мл)	Увел. толщ. локал. жир. слоя 6 мес. (2-я проц.) (см)	Объем жира 3-я процедура (мл)	Увел. толщ. локал. жир. слоя 12 мес. (3-я проц.) (см)
01	45	нет	1.05	2	120.0	0.92	144.0	1.64	нет	1.09
02	52	нет	1.21	3	120.0	0.99	135.0	1.33	128.5	1.06
03	46	нет	0.75	2	115.0	1.06	137.0	1.3	нет	1.17
04	49	нет	1.38	2	120.0	1.12	128.0	1.33	нет	1.04
05	51	нет	0.93	3	120.0	0.86	145.0	1.32	117.4	1.2
06	44	нет	1.44	3	120.0	1.12	129.0	1.26	111.1	1.51
07	54	нет	1.41	2	120.0	0.96	143.0	1.28	нет	1.15
08	48	нет	0.77	3	115.0	0.85	130.0	1.52	110.6	1.33
09	54	нет	0.81	3	120.0	1.09	137.0	1.59	121.4	1.32
10	46	нет	1.17	2	120.0	1.12	128.0	1.38	нет	1.34
11	59	нет	0.69	2	115.0	1.09	134.0	1.28	нет	1.28

Продолжение Таблицы 7

12	42	нет	0.75	3	115.0	0.88	144.0	1.56	110.6	1.21
13	36	нет	1.34	2	120.0	1.12	137.0	1.35	нет	1.33
14	44	нет	0.85	3	120.0	0.9	130.0	1.49	120.0	1.31
15	53	нет	0.99	3	120.0	1.09	138.0	1.31	123.8	1.28
16	37	нет	1.13	2	120.0	1.0	128.0	1.58	нет	1.34
17	42	нет	0.98	2	120.0	0.86	144.0	1.48	нет	1.42
18	37	нет	0.53	2	115.0	0.92	128.0	1.38	нет	1.3
19	52	нет	1.29	2	120.0	0.97	139.0	1.27	нет	1.16
20	57	нет	1.3	2	120.0	0.98	140.0	1.28	нет	1.38
21	40	нет	0.64	3	115.0	0.96	150.0	1.42	107.5	1.34
22	56	да	0.87	2	120.0	1.15	139.0	1.52	нет	1.26

Примечание: Исходная толщина жир — Исходная толщина жировой клетчатки; Число процедур — количество проведённых процедур у пациентов; Объем жира 1-я процедура — Объем вводимого жира при первой процедуре; Жир. слой 3 мес. (1-я проц.) — Увеличение толщины локального жирового слоя через 3 месяца после первой процедуры; Объем жира 2-я процедура — Объем вводимого жира при второй процедуре; Жир. слой 6 мес. (2-я проц.) — Увеличение толщины локального жирового слоя через 3 месяца после второй процедуры; Объем жира 3-я процедура — Объем вводимого жира при третьей процедуре; Жир. слой 6 мес. (3-я проц.) — Увеличение толщины локального жирового слоя через 3 месяцев после третьей процедуры.

Таблица 8 – Клинические характеристики пациенток группы АТЖТ (контрольная группа)

Пациент	Возраст	Курение	Исходная толщина жир. (см)	Число процедур	Объем жира 1-я процедура (мл)	Увел. толщ. локал. жир. слоя 3 мес. (1-я проц.)	Объем жира 2-я процедура (мл)	Увел. толщ. локал. жир. слоя 6 мес. (2-я проц.) (см)	Объем жира 3-я процедура (мл)	Увел. толщ. локал. жир. слоя 12 мес. (3-я проц.) (см)
01	35	нет	1.3	2	120.0	0.91	135.0	0.92	нет	1.02
02	30	нет	0.79	3	115.0	0.74	120.0	0.92	116.	0.9
03	39	нет	1.06	3	120.0	0.84	127.0	0.99	110.	0.82
04	41	нет	0.73	2	115.0	0.85	131.0	1.07	нет	0.9
05	35	нет	0.95	2	120.0	0.67	141.0	0.88	нет	0.89
06	58	нет	1.02	2	120.0	0.91	136.0	0.9	нет	1.13
07	40	нет	1.18	3	120.0	0.84	130.0	1.01	120.0	0.95
08	40	нет	0.7	3	115.0	0.71	125.0	1.13	120.	0.79
09	38	нет	0.86	2	120.0	0.85	130.0	1.0	нет	0.91
10	57	нет	1.42	3	120.0	0.92	129.0	0.86	114.	0.9
11	30	нет	1.38	2	120.0	0.88	133.0	1.1	нет	0.72

Продолжение Таблицы 8

12	40	нет	1.1	3	120.0	0.74	150.0	1.11	110.	0.97
13	35	нет	1.48	2	120.0	0.74	143.0	1.0	нет	1.02
14	57	нет	1.18	2	120.0	0.93	140.0	1.0	нет	0.77
15	33	нет	1.17	3	120.0	0.97	135.5	1.04	122.0	0.8
16	30	нет	1.35	3	120.0	0.72	133.0	0.96	125.0	0.88
17	40	нет	1.16	2	120.0	0.79	143.0	1.15	нет	0.96
18	51	нет	1.42	2	120.0	0.77	150.0	1.09	нет	0.78
19	36	нет	0.96	2	120.0	0.82	145.0	0.97	нет	0.99
20	48	да	1.09	3	120.0	0.7	140.0	1.05	124.5	0.72
21	46	да	1.21	3	120.0	0.85	136.0	1.16	122.2	1.0
22	50	да	1.47	2	120.0	0.79	131.0	0.97	нет	0.7
23	47	да	0.9	3	120.0	0.88	126.0	1.02	116.3	0.94
24	31	да	0.51	2	115.0	0.7	142.0	1.05	нет	0.87

Примечание: Исходная толщина жир. — исходная толщина жировой клетчатки до процедур; Число процедур — общее количество проведённых процедур для пациента; Объем жира 1-я процедура — объем введенного жира при первой процедуре (мл); Жир. слой 3 мес. (1-я проц.) — прирост толщины жирового слоя через 3 месяца после первой процедуры (см); Объем жира 2-я процедура — объем введенного жира при второй процедуре (мл); Жир. слой 6 мес. (2-я проц.) — прирост толщины жирового слоя через 3 месяца после второй процедуры (см); Объем жира 3-я процедура — объем

введённого жира при третьей процедуре (мл); Жир. слой 12 мес. (3-я проц.) — прирост толщины жирового слоя через 3 месяца после третьей процедуры (см).

Значения  $\Delta 3$  мес.,  $\Delta 6$  мес. и  $\Delta 12$  мес. в таблице представляют прирост толщины жирового слоя относительно исходной толщины (0 мес.). Абсолютная толщина жирового слоя рассчитана следующим образом: для 3 мес. = Исходная толщина +  $\Delta 3$  мес.; для 6 мес. = Исходная толщина +  $\Delta 6$  мес.; для 12 мес. = Исходная толщина +  $\Delta 12$  мес. Процент прироста определен как  $[(\text{Прирост} / \text{Исходная толщина}) \times 100\%]$ .

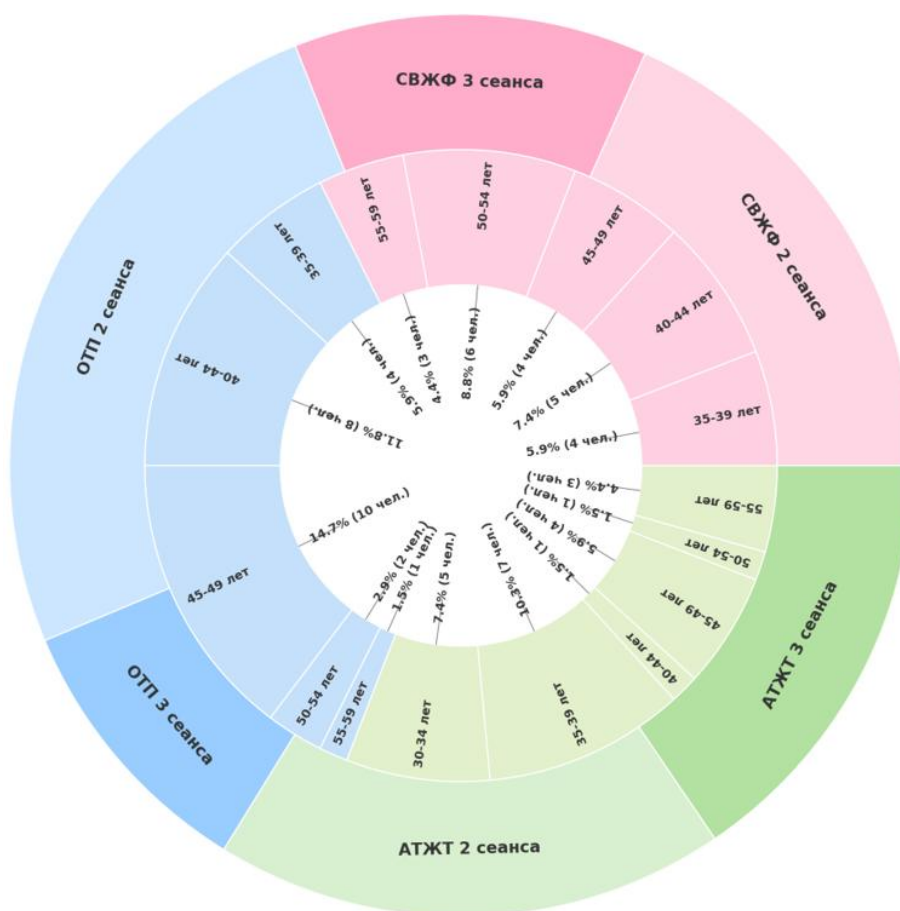


Диаграмма 7 – Структура пациентов и количество проведенных процедур

На май 2025 года, когда было завершено исследование, максимальная продолжительность наблюдения достигла 36 месяцев, минимальная — 13 месяцев. Средний срок наблюдения в общей выборке пациенток составил  $23,11 \pm 6,36$  месяца (Таблица 9).

Таблица 9 – Данные наблюдения в исследовании

Номер пациента	Дата поступления	Время наблюдения (месяц)
1	2022-05-20	36
2	2022-06-13	35
3	2022-06-22	35
4	2022-09-09	32
5	2022-09-12	32

## Продолжение Таблицы 9

6	2022-09-19	32
7	2022-09-22	32
8	2022-10-04	31
9	2022-10-17	31
10	2022-11-09	30
11	2022-11-17	30
12	2022-11-23	30
13	2022-11-24	30
14	2022-12-06	29
15	2022-12-16	29
16	2022-12-20	29
17	2022-12-21	29
18	2022-12-23	29
19	2023-01-09	28
20	2023-01-11	28
21	2023-01-17	28
22	2023-01-30	27
23	2023-02-06	27
24	2023-02-07	27
25	2023-02-22	27
26	2023-02-28	26
27	2023-03-01	26
28	2023-03-02	26
29	2023-03-06	26

## Продолжение Таблицы 9

30	2023-03-13	26
31	2023-03-31	25
32	2023-04-18	25
33	2023-05-08	24
34	2023-05-15	24
35	2023-05-17	24
36	2023-05-30	23
37	2023-06-05	23
38	2023-06-06	23
39	2023-06-08	23
40	2023-06-16	23
41	2023-06-19	23
42	2023-09-06	20
43	2023-09-08	20
44	2023-09-11	20
45	2023-10-02	19
46	2023-10-10	19
47	2023-10-17	19
48	2023-10-25	18
49	2023-10-27	18
50	2023-11-01	18
51	2023-11-02	18
52	2023-11-10	18
53	2023-11-20	17

## Продолжение Таблицы 9

54	2023-11-28	17
55	2023-11-30	17
56	2023-12-11	17
57	2023-12-14	17
58	2023-12-28	16
59	2024-01-08	16
60	2024-01-12	16
61	2024-01-18	16
62	2024-01-22	15
63	2024-01-31	15
64	2024-02-08	15
65	2024-02-12	15
66	2024-02-20	14
67	2024-02-28	14
68	2024-03-01	14
69	2024-03-12	14
70	2024-04-05	13
71	2024-04-11	13

#### 4.1.2. Клинические результаты исследования

##### Динамика приживаемости трансплантатов

На основании ультразвуковых исследований, выполненных через 3, 6 и 12 месяцев после процедур, была тщательно изучена динамика приживаемости жировых трансплантатов в трёх исследуемых группах (Диаграмма 5). Уже через 3 месяца после первой процедуры увеличение толщины подкожной жировой ткани

было наиболее выражено в группах с клеточной терапией: группа АТЖТ + ОТП показала среднюю толщину  $1,152 \pm 0,081$  см, а группа АТЖТ + СВЖФ —  $1,002 \pm 0,101$  см, в то время как контрольная группа (только АТЖТ) продемонстрировала наименьшее увеличение —  $0,809 \pm 0,085$  см (Диаграмма 8).

Спустя 6 месяцев после второй процедуры сохранялась явная тенденция к превосходству клеточных групп: в группе АТЖТ + СВЖФ толщина жировой ткани достигла максимального значения  $2,408 \pm 0,123$  см, в группе АТЖТ + ОТП —  $2,299 \pm 0,121$  см, тогда как контрольная группа заметно уступала по толщине ( $2,116 \pm 0,092$  см) (Диаграмма 8).

На 12-месячном этапе результаты были проанализированы с учётом количества процедур. Среди пациенток, перенесших две процедуры липофилинга, группы с клеточной терапией показали стабильные результаты: в группе АТЖТ + СВЖФ средняя толщина составила  $2,270 \pm 0,120$  см (прирост  $129,4 \pm 30,1\%$ ), в группе АТЖТ + ОТП —  $2,204 \pm 0,105$  см (прирост  $123,7 \pm 27,2\%$ ), в контрольной группе —  $1,986 \pm 0,115$  см (прирост  $81,9 \pm 24,0\%$ ). Среди пациенток, прошедших три процедуры, результаты были ещё более выраженными: в группе АТЖТ + СВЖФ —  $2,340 \pm 0,101$  см (прирост  $139,1 \pm 27,8\%$ ), в группе АТЖТ + ОТП —  $2,239 \pm 0,087$  см (прирост  $129,6 \pm 24,3\%$ ), в контрольной группе —  $2,013 \pm 0,103$  см (прирост  $85,6 \pm 22,8\%$ ) (Диаграмма 8).

Таким образом, проведённые исследования убедительно подтверждают, что применение клеточных технологий (ОТП и СВЖФ) обеспечивает значительно более выраженное и стабильное увеличение толщины жировых трансплантатов по сравнению с контрольной группой, особенно при выполнении трёх последовательных процедур липофилинга. Эти результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности клеточной терапии, которая способствует замедлению резорбции аутологичного жирового трансплантата и длительному сохранению эстетического эффекта.

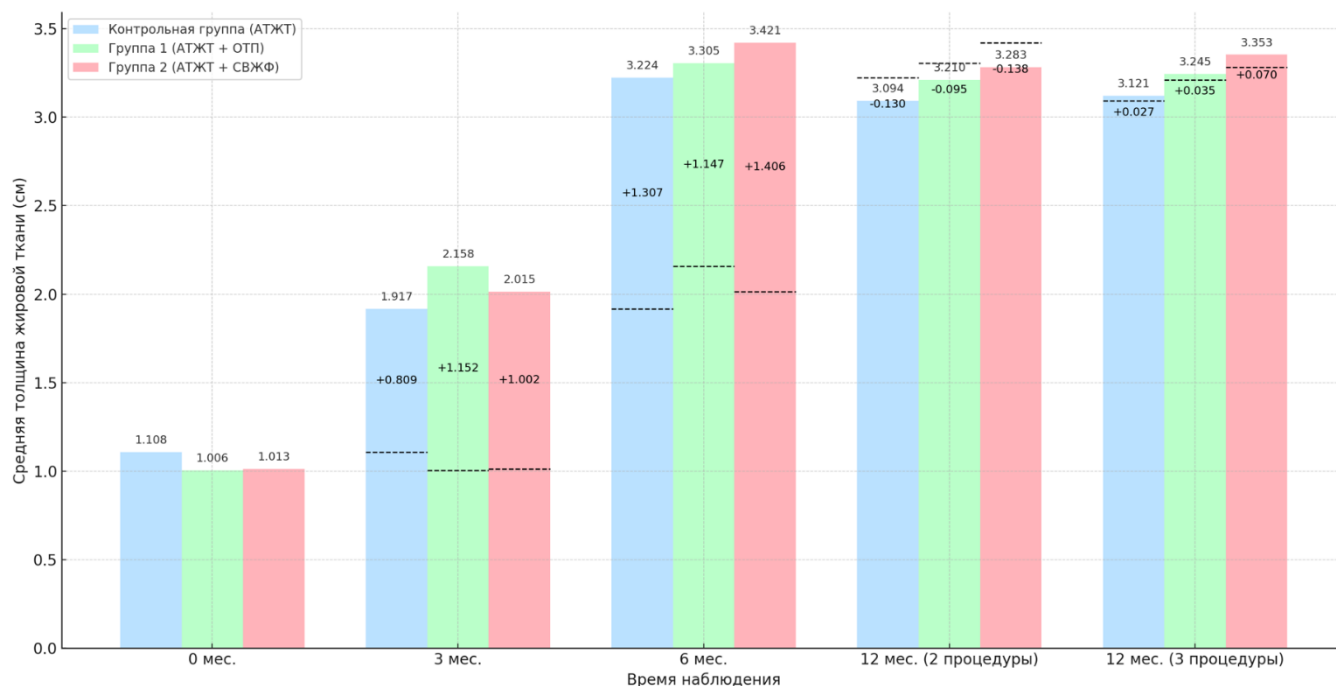


Диаграмма 8 – Среднее увеличение толщины жировой ткани по группам и срокам

Вертикальная ось — средняя толщина жировой ткани (см). На вершине каждого столбца указано абсолютное значение толщины на данном этапе. Пунктирные линии соответствуют толщине предыдущего этапа (кроме 0 мес.). Числа внутри столбцов отражают прирост (или уменьшение, при отрицательных значениях) по сравнению с предыдущим измерением. Отрицательный прирост на этапе «12 мес. (2 процедуры)» обусловлен реабсорбцией жировой ткани.

Среднее увеличение толщины жировой ткани (см) – это средние значения увеличения толщины жировой ткани, измеренные в сантиметрах, для каждой группы пациентов на каждом временном этапе.

### Частота и характер осложнений

Несмотря на то, что АТЖТ в целом считается безопасной и малоинвазивной процедурой, в литературе описан целый ряд возможных осложнений, различающихся по степени тяжести и клиническим проявлениям. Среди наиболее распространённых осложнений встречаются гематомы/серомы, жировой некроз, дерматит/целлюлит, масляные кисты, кальцинаты и инфекции [50, 93, 160]. В редких, но крайне серьёзных случаях отмечаются инсульт [13] и жировая эмболия, способные привести к летальному исходу [68]. По данным клинических исследований, частота осложнений при липофилинге может варьировать от 5 до

17.2% [29, 41, 160, 156] и зачастую коррелирует с большим объемом вводимого жирового трансплантата [95, 116, 110]. В частности, большие объемы вводимого жира за одну процедуру существенно повышают риск жирового некроза и формирования масляных кист, а также требуют строгого соблюдения хирургических стандартов и профилактических мер для минимизации возможных рисков.

В нашем исследовании применялся подход с ограничением объёма вводимого жирового трансплантата (от 100 до 150 мл за одну процедуру при двусторонней коррекции молочной железы). Благодаря этому на протяжении всего периода наблюдения, включавшего ранний послеоперационный период (0–14 дней), промежуточные осмотры (1–4 недели), а также долгосрочные обследования (через 3, 6 и 12 месяцев после процедуры), не зарегистрировано ни одного случая жирового некроза, инфекции, образования масляных кист или значимых кальцинатов. Полученные результаты подтверждают, что использование небольших объёмов жировой ткани существенно снижает риск развития серьёзных осложнений, обеспечивая при этом высокую безопасность процедуры.

Этот результат полностью согласуется с данными литературы, подтверждающими, что при использовании малых объемов трансплантата (не превышающих 100 мл на каждую молочную железу) риск вышеуказанных осложнений минимален или полностью отсутствует [35]. Более того, применение небольших объемов жировой ткани обеспечивает воспроизводимые и предсказуемые клинические результаты, способствуя стабильности пересаженного материала и снижению вероятности нежелательных исходов [110].

### **Сравнительная характеристика эффективности методик липофилинга**

Сравнительный анализ эффективности методик липофилинга выявил, что использование ОТП и СВЖФ значительно улучшает результаты процедуры по сравнению с контрольной группой. Обогащённая тромбоцитами плазма и стромально-васкулярная фракция способствовали более выраженному и устойчивому увеличению толщины подкожного жирового слоя, уменьшению количества осложнений и общей резорбции трансплантата. Наибольший

положительный эффект в плане клинической стабильности и эстетического результата был зафиксирован у пациенток, получавших СВЖФ, что подчёркивает её преимущество в клиническом применении.

#### 4.1.3. Результаты оценки рубцовых изменений по Ванкуверской шкале оценки рубца

Таблица 10 – Результаты оценки рубцовых изменений по шкале VSS для группы 1 (АТЖТ + ОТП)

Пациентки	До операции	3 месяца после операции	6 месяцев после операции	12 месяцев после операции
1	12	10	8	7
2	10	7	6	4
3	12	9	8	7
4	12	9	7	5
5	10	7	5	4
6	10	7	5	4
7	12	9	8	6
8	11	8	7	4
9	12	9	8	6
10	12	10	9	7
11	12	9	8	5
12	12	10	9	7
13	10	7	5	4
14	12	9	8	6
15	11	9	8	5
16	10	7	6	4
17	11	9	7	5
18	11	8	7	5
19	11	8	7	5
20	11	9	7	5
21	10	7	6	4
22	10	8	7	6
23	11	8	7	5
24	11	9	8	6
25	10	8	7	6

Таблица 11 – Результаты оценки рубцовых изменений шкалы VSS для группы 2 (АТЖТ + СВЖФ)

<b>Пациентки</b>	<b>До операции</b>	<b>3 месяца после операции</b>	<b>6 месяцев после операции</b>	<b>12 месяцев после операции</b>
1	10	8	7	5
2	10	8	7	6
3	12	11	10	8
4	12	10	10	8
5	12	10	10	9
6	11	9	9	8
7	12	11	10	9
8	11	10	10	9
9	11	10	10	8
10	12	11	10	9
11	11	10	10	8
12	12	11	10	9
13	12	11	10	9
14	10	9	8	7
15	12	11	11	10
16	10	8	8	6
17	12	11	11	9
18	12	10	10	9
19	10	8	8	6
20	10	8	8	6
21	12	11	11	10
22	11	10	9	7

Таблица 12 – Результаты оценки рубцовых изменений шкалы VSS для контрольной группы (АТЖТ)

<b>Пациентки</b>	<b>До операции</b>	<b>3 месяца после операции</b>	<b>6 месяцев после операции</b>	<b>12 месяцев после операции</b>
1	10	10	10	10
2	11	11	11	10
3	11	10	10	9
4	11	11	11	10
5	10	10	10	10
6	11	11	11	11
7	10	10	10	9
8	11	11	11	10
9	12	11	11	10
10	12	12	12	11

Продолжение Таблицы 12

11	10	9	9	9
12	12	12	12	11
13	12	11	11	11
14	11	11	11	10
15	10	10	10	10
16	11	10	10	9
17	11	10	10	9
18	11	10	10	9
19	11	11	11	10
20	11	10	10	10
21	11	11	11	10
22	11	11	11	11
23	10	9	9	9

На основе анализа результатов оценки состояния рубцов по шкале VSS (Vancouver Scar Scale) на разных временных точках (до операции, через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев после операции) для трех групп пациентов, можно сделать следующие выводы:

**1) Основные тенденции различий в оценках:**

У всех пациентов в трех группах до операции наблюдались достаточно высокие оценки рубцов (в диапазоне от 10 до 12 баллов), причем различия между группами были минимальными. С течением времени и увеличением количества вмешательств отмечалось значительное снижение оценок, особенно выраженное в группах, которые получали клеточную терапию. Эта тенденция отражает, что дополнительные методы лечения рубцов имеют важное значение для улучшения состояния рубцовых изменений после операций по удалению молочной железы, хотя рубцы не исчезают полностью из-за сложности операции.

**2) Оценка через 3 месяца после операции:**

Через 3 месяца после операции (после первого вмешательства) оценки у всех групп пациентов снизились. При сравнении групп были выявлены следующие тенденции:

а) Группа АТЖТ + ОТП имела более низкие (лучшие) оценки, чем Группа АТЖТ + СВЖФ.

б) Группа АТЖТ + СВЖФ имела, в свою очередь, более низкие (лучшие) оценки, чем контрольная группа (АТЖТ).

Это подтверждает, что уже после первого вмешательства метод АТЖТ + ОТП демонстрирует наиболее выраженное улучшение состояния рубцов.

### **3) Оценка через 6 месяцев после операции:**

Через 6 месяцев после операции (после второго вмешательства) тенденция улучшения состояния рубцов продолжилась, хотя темпы снижения оценок несколько замедлились. При этом наилучшие результаты были снова зафиксированы в группе АТЖТ + ОТП. Эта группа имела самые низкие оценки по сравнению с группой АТЖТ + СВЖФ и контрольной группой. Второе вмешательство усилило эффект терапии, особенно заметно в группах, получавших клеточную терапию, что подчёркивает преимущество метода АТЖТ + ОТП.

### **4) Оценка через 12 месяцев после операции:**

Через 12 месяцев после операции (после третьего вмешательства) показатели всех групп продолжали улучшаться, но различия между ними стали более выраженными. Группа АТЖТ + ОТП показала наиболее низкие (наилучшие) результаты по сравнению с группой АТЖТ + СВЖФ, а последняя имела лучшие показатели, чем контрольная группа. Таким образом, процесс улучшения состояния рубцов стабилизировался, и наиболее эффективным оказался метод АТЖТ + ОТП. Важно отметить, что минимальные средние оценки после 12 месяцев наблюдения были зафиксированы на уровне около 4 баллов (группа АТЖТ + ОТП), что свидетельствует о значительном, но не полном исчезновении рубцов у пациентов с раком молочной железы.

### **5) Влияние метода лечения на улучшение рубцов:**

В ходе исследования установлено, что методы клеточной терапии, такие как ОТП и СВЖФ, значительно способствуют улучшению состояния рубцов, особенно выражено это было в группе АТЖТ + ОТП на протяжении всего периода наблюдения. Эти методы ускоряют процессы регенерации и восстановления тканей, улучшая текстуру и эластичность рубцов. Напротив, контрольная группа,

получавшая только традиционное лечение АТЖТ, демонстрировала более медленные темпы улучшения и более высокие показатели рубцовых изменений. Таким образом, методы АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ в качестве подходов к лечению рубцов у пациентов после операции на молочной железе с применением клеточной терапии показали результаты, существенно превосходящие традиционное лечение АТЖТ. Особенно выраженные и стабильные результаты наблюдались при применении АТЖТ + ОТП. Эти данные свидетельствуют о перспективности и эффективности использования клеточных технологий в лечении послеоперационных рубцов и подтверждают возможность их дальнейшего применения в клинической практике.

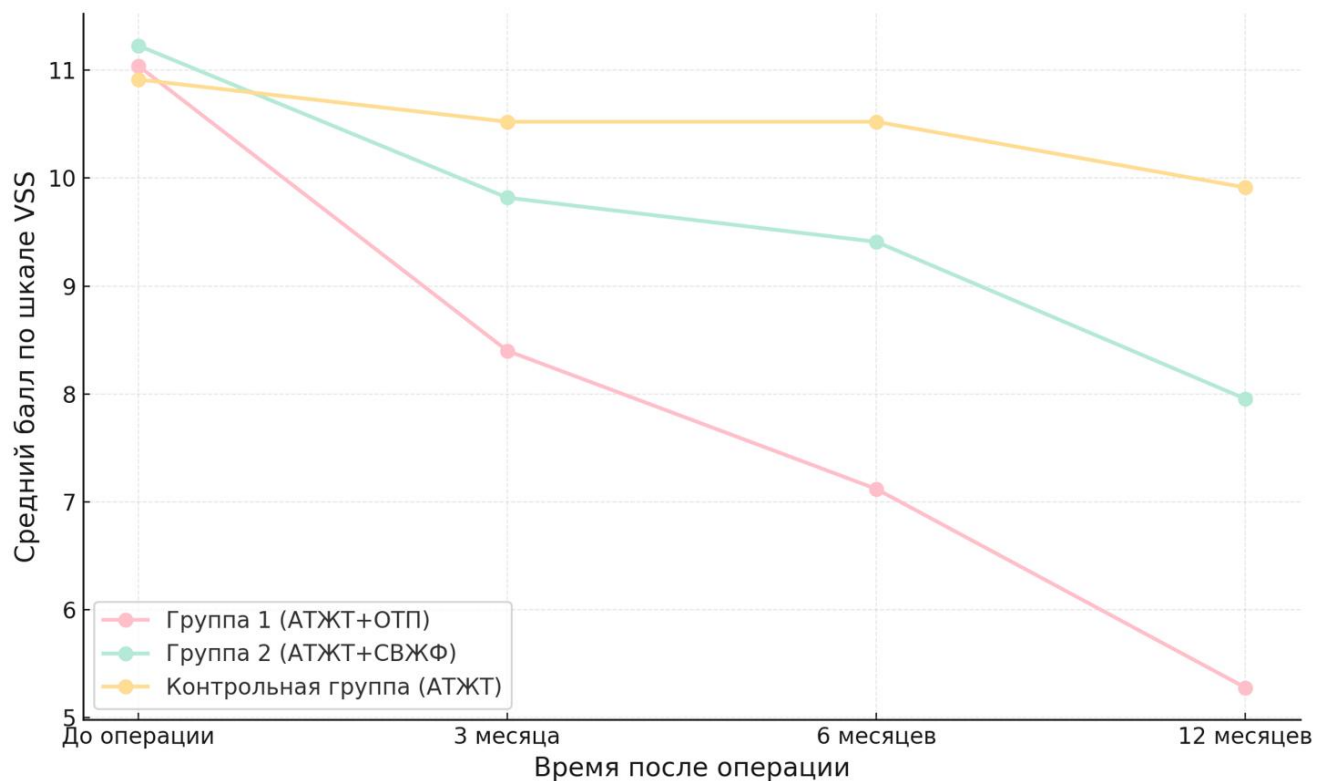


Диаграмма 9 – Результаты оценки рубцовых изменений с использованием шкалы VSS

**4.1.4. Результаты оценки рубцовых изменений по шкале оценки рубцов  
пациентом и наблюдателем**

Таблица 13 – Результаты оценки рубцовых изменений шкалы POSAS для группы 1 (АТЖТ + ОТП)

<b>Пациентки</b>	<b>Оценщик</b>	<b>До операции</b>	<b>3 месяца после операции</b>	<b>6 месяцев после операции</b>	<b>12 месяцев после операции</b>
1	П	41	37	30	22
	В	33	29	24	16
2	П	44	38	31	23
	В	32	28	21	14
3	П	39	34	28	21
	В	31	27	22	13
4	П	44	40	35	29
	В	35	29	22	14
5	П	44	38	33	25
	В	32	28	21	13
6	П	39	33	27	18
	В	38	34	28	21
7	П	44	39	34	27
	В	38	32	25	16
8	П	47	41	34	27
	В	37	33	27	18
9	П	38	33	27	20
	В	31	26	20	14
10	П	36	31	25	18
	В	39	34	27	18
11	П	42	38	32	23
	В	36	32	27	20
12	П	39	34	29	20
	В	37	33	28	22
13	П	47	43	36	30
	В	30	26	19	11
14	П	37	31	24	18
	В	30	24	19	12
15	П	41	37	30	24
	В	39	34	29	20
16	П	41	36	31	23
	В	36	31	24	16
17	П	35	31	24	17
	В	32	26	21	15

## Продолжение Таблицы 13

18	П	44	38	32	24
	В	36	30	25	17
19	П	44	40	33	25
	В	39	33	28	19
20	П	47	42	37	29
	В	33	27	22	14
21	П	45	41	34	26
	В	33	27	21	12
22	П	36	32	26	20
	В	39	35	29	20
23	П	46	41	35	27
	В	33	28	21	12
24	П	43	38	33	27
	В	36	32	25	18
25	П	43	39	34	26
	В	33	27	21	12
Примечание: П:пациентки; В:врачи.					

Таблица 14 – Результаты оценки рубцовых изменений шкалы POSAS для группы 2 АТЖТ + СВЖФ

Пациентки	Оценщик	До операции	3 месяца после операции	6 месяцев после операции	12 месяцев после операции
1	П	44	40	37	29
	В	32	29	24	18
2	П	46	42	39	32
	В	39	35	30	24
3	П	39	34	31	24
	В	35	31	27	21
4	П	47	42	38	31
	В	34	30	26	21
5	П	42	38	34	27
	В	36	32	28	22
6	П	45	40	36	30
	В	38	33	30	23
7	П	43	39	35	28
	В	34	29	24	18
8	П	41	36	31	23
	В	36	32	28	21
9	П	44	40	35	28
	В	37	33	28	20

## Продолжение Таблицы 14

10	П	42	38	34	27
	В	33	29	24	18
11	П	46	42	37	30
	В	35	31	27	20
12	П	44	39	35	28
	В	37	33	29	22
13	П	48	43	38	31
	В	39	35	30	23
14	П	43	39	34	26
	В	37	32	28	21
15	П	47	42	38	30
	В	34	30	26	19
16	П	48	44	40	32
	В	35	30	25	18
17	П	39	35	31	24
	В	32	28	24	17
18	П	41	36	32	25
	В	33	28	23	16
19	П	42	37	33	26
	В	31	27	23	15
20	П	43	39	34	28
	В	38	33	28	22
21	П	44	40	36	29
	В	37	32	28	21
22	П	47	43	39	32
	В	34	29	24	17
Примечание: П:пациентки; В:врачи.					

Таблица 15 – Результаты оценки рубцовых изменений шкалы POSAS для контрольной группы (АТЖТ)

Пациентки	Оценщик	До операции	3 месяца после операции	6 месяцев после операции	12 месяцев после операции
1	П	45	41	35	27
	В	30	27	23	20
2	П	46	42	37	30
	В	32	29	26	21
3	П	48	43	39	32
	В	31	28	25	22
4	П	44	40	35	28
	В	32	29	25	22

Продолжение Таблицы 15

5	П	47	43	37	31
	В	34	31	29	27
6	П	41	38	32	26
	В	32	29	27	24
7	П	44	39	34	28
	В	36	32	29	26
8	П	48	44	40	33
	В	38	35	32	29
9	П	47	43	38	30
	В	35	32	30	28
10	П	43	39	34	28
	В	37	34	30	28
11	П	46	41	37	31
	В	39	36	33	31
12	П	44	40	36	30
	В	34	31	28	26
13	П	47	43	39	31
	В	38	35	31	27
14	П	48	45	41	34
	В	37	34	30	27
15	П	44	41	36	29
	В	37	33	29	26
16	П	41	38	33	27
	В	37	34	31	29
17	П	46	42	38	31
	В	35	32	29	27
18	П	43	39	34	28
	В	37	34	31	28
19	П	47	43	39	32
	В	34	31	28	25
20	П	45	41	37	30
	В	39	37	34	31
21	П	46	42	39	31
	В	35	31	29	27
22	П	44	40	36	30
	В	38	36	33	30
23	П	43	39	34	28
	В	38	35	31	28
24	П	41	38	33	27
	В	35	31	28	25

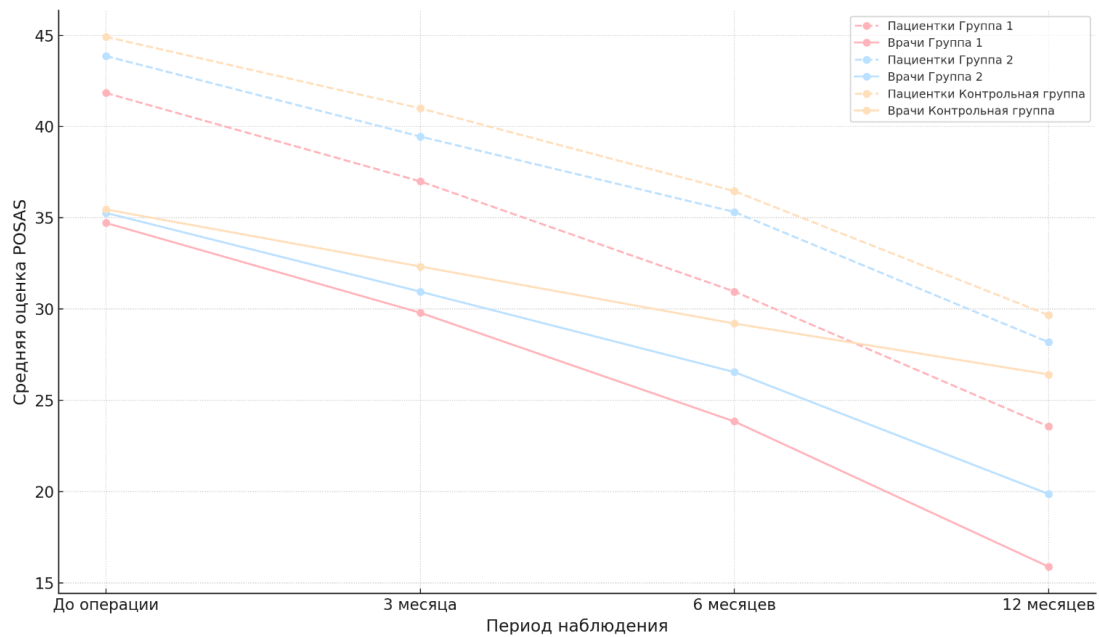


Диаграмма 10 – Результаты оценки рубцовых изменений с использованием шкалы POSAS

На основе результатов оценки состояния рубцов по шкале POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) для трех групп пациентов (АТЖТ + ОТП, АТЖТ + СВЖФ и контрольная группа АТЖТ) можно сделать следующие выводы:

### 1) Тенденции изменений оценок:

В каждой из трех групп наблюдается значительное улучшение состояния рубцов после проведения операций, что подтверждается снижением оценок по всем временным точкам. Однако, с увеличением количества процедур, наблюдается более выраженное улучшение. Так, пациенты, проходившие три процедуры, демонстрируют наиболее значительное улучшение в состоянии рубцов, особенно в группах АТЖТ + СВЖФ и АТЖТ + ОТП. Например, в группе АТЖТ + ОТП медиана до операции составила 43 (диапазон: 35–47), а после 12 месяцев — 24 (диапазон: 17–30). В группе АТЖТ + СВЖФ медиана до операции составила 44 (диапазон: 39–48), а после 12 месяцев — 28.5 (диапазон: 23–32). В контрольной группе медиана до операции составила 45 (диапазон: 41–48), а после 12 месяцев — 30 (диапазон: 26–34).

### 2) Сравнение между пациентами и наблюдателями:

Важно отметить, что оценки пациентов и наблюдателей в значительной степени совпадают, но есть и различия. Пациенты чаще всего оценивают свои

рубцы более критично, чем наблюдатели, что может быть связано с субъективным восприятием боли, зуда и эстетической неудовлетворенности. В то время как наблюдатели в большинстве случаев дают более объективную оценку, основываясь на физических характеристиках рубцов, таких как толщина, цвет и эластичность. Например, в группе АТЖТ + ОТП медиана у пациентов на 12 месяцев составила 24 (диапазон: 17–30), а у наблюдателей — 16 (диапазон: 11–22).

### **3) Результаты после 3 месяцев:**

Через 3 месяца после первой процедуры все группы показали улучшение по сравнению с исходными значениями. На этом этапе группа АТЖТ + СВЖФ продемонстрировала лучшие результаты, с более низкими оценками как по данным пациентов, так и по данным наблюдателей. Например, медиана по пациентам в группе АТЖТ + СВЖФ составила 40 (диапазон: 34–44), а по наблюдателям 29 (диапазон: 24–35). Это указывает на эффективность данного метода в начальной стадии восстановления рубцов.

### **4) Результаты после 6 месяцев:**

Через 6 месяцев, после второго вмешательства, результаты стали еще более выраженными. Группа АТЖТ + СВЖФ продолжила показывать лучшие результаты среди всех групп, при этом разница с группой АТЖТ + ОТП оставалась значимой. Например, медиана у пациентов в группе АТЖТ + СВЖФ составила 35.5 (диапазон: 31–40), а в группе АТЖТ + ОТП — 32 (диапазон: 24–37). Контрольная группа показала более медленные улучшения, что подтверждает необходимость дополнительных вмешательств для эффективного лечения рубцов.

### **5) Результаты после 12 месяцев:**

Через 12 месяцев, после третьей процедуры, наблюдается стабильное улучшение состояния рубцов. Группа АТЖТ + СВЖФ продолжает лидировать, показывая лучшие результаты по сравнению с группой АТЖТ + ОТП и контрольной группой. Например, медиана в группе АТЖТ + СВЖФ на 12 месяцев составила 28.5 (диапазон: 23 - 32), в группе АТЖТ + ОТП — 24 (диапазон: 17 - 30), а в контрольной группе — 30 (диапазон: 26 - 34). Однако важно отметить, что несмотря на улучшение, ни

одна из групп не достигла полного исчезновения рубцов, и оценки по шкале POSAS все еще варьируются в пределах средних значений.

#### **б) Влияние метода лечения на улучшение рубцов:**

Методы лечения, включающие СВЖФ и ОТП, показали наибольшую эффективность, особенно при применении в комплексе с другими методами. СВЖФ значительно улучшает восстановление тканей и эластичность рубцов, что делает этот метод перспективным для клинического применения в лечении рубцов после хирургических вмешательств при раке молочной железы.

В ходе исследования было показано, что многократные процедуры с использованием современных методов лечения (таких как СВЖФ и ОТП) значительно способствуют улучшению состояния рубцов. Пациенты, проходившие три процедуры, демонстрируют наиболее выраженное улучшение, особенно в группах с использованием дополнительных терапевтических методов, что свидетельствует о высокой эффективности этих подходов в восстановлении тканей после операции. АТЖТ + СВЖФ показала лучшие результаты по всем временным точкам, что подтверждает перспективность этого метода в клинической практике. Таким образом, использование методов клеточной терапии, таких как СВЖФ и ОТП, в комплексном лечении рубцов у пациентов после операции на молочной железе является эффективным и многообещающим направлением, которое требует дальнейшего исследования и внедрения в медицинскую практику.

#### **4.1.5. Результаты оценки удовлетворённости пациенток**

Таблица 16 – Оценка удовлетворённости и качества жизни пациенток шкалы Breast-Q группы 1 (АТЖТ + ОТП)

<b>Пациентки</b>	<b>До операции</b>	<b>3 месяца после операции</b>	<b>6 месяцев после операции</b>	<b>12 месяцев после операции</b>
1	41	56	67	87
2	38	54	64	86
3	39	57	67	88
4	37	56	66	89
5	37	56	65	89

Продолжение Таблицы 16

6	36	55	63	85
7	40	54	62	86
8	38	55	62	88
9	40	55	65	87
10	35	55	66	86
11	40	54	67	86
12	39	54	64	87
13	36	57	62	88
14	40	53	64	87
15	39	57	62	88
16	37	56	66	89
17	40	57	66	87
18	35	56	64	89
19	35	57	62	86
20	38	56	67	89
21	39	54	66	89
22	37	55	63	86
23	39	57	67	86
24	35	54	65	86
25	38	57	64	86

Таблица 17 – Оценка удовлетворённости и качества жизни шкалы Breast-Q пациенток группы 2 (АТЖТ + СВЖФ)

<b>Пациентки</b>	<b>До операции</b>	<b>3 месяца после операции</b>	<b>6 месяцев после операции</b>	<b>12 месяцев после операции</b>
1	42	52	69	90
2	42	52	69	89
3	45	51	67	89
4	44	50	69	89
5	42	52	68	90
6	41	50	67	88
7	41	50	69	88
8	44	52	68	88
9	42	51	69	89
10	40	50	70	90
11	42	52	67	90
12	41	50	68	90
13	45	51	68	88
14	41	49	66	87
15	44	50	69	89
16	45	51	69	90
17	42	51	67	89

## Продолжение Таблицы 17

18	40	49	68	87
19	45	52	66	90
20	45	52	68	90
21	41	50	69	89
22	42	52	69	90

Таблица 18 – Оценка удовлетворённости и качества жизни шкалы Breast-Q пациенток контрольной группы (АТЖТ)

<b>Пациентки</b>	<b>До операции</b>	<b>3 месяца после операции</b>	<b>6 месяцев после операции</b>	<b>12 месяцев после операции</b>
1	39	48	61	81
2	40	47	61	83
3	40	47	61	83
4	41	48	63	82
5	41	48	61	83
6	38	48	62	81
7	42	47	62	82
8	39	47	59	81
9	39	47	61	80
10	38	48	62	82
11	38	47	60	82
12	43	48	63	83
13	40	48	63	83
14	43	48	61	82
15	38	47	60	81
16	40	47	62	82
17	42	48	60	80
18	39	48	62	81
19	38	47	59	83
20	41	48	63	81
21	40	47	60	83
22	42	48	62	82
23	40	47	60	82
24	41	47	61	81

На основе данных по трем группам пациентов можно сделать следующие выводы:

1) В первой группе (АТЖТ + ОТП) до операции средний балл составил  $35,2 \pm 5,0$ . Через три месяца после вмешательства средний балл увеличился до  $46,5$

$\pm 5,5$ , что показало улучшение. Через шесть месяцев средний балл продолжал расти и составил  $61,0 \pm 7,0$ , что указывает на дальнейшее улучшение состояния рубцов. Через 12 месяцев, после третьей процедуры, средний балл составил  $83,6 \pm 5,2$ , что свидетельствует о значительном улучшении удовлетворенности пациентов.

2) Во второй группе (АТЖТ + СВЖФ) до операции средний балл был равен  $40,4 \pm 5,0$ . Через три месяца после вмешательства оценка улучшилась до  $47,7 \pm 5,0$ . Через шесть месяцев группа показала более выраженное улучшение с результатом  $61,7 \pm 6,1$ , а через 12 месяцев средний балл составил  $89,2 \pm 4,1$ , что является наилучшим результатом среди всех групп.

3) Контрольная группа (АТЖТ) показала средний балл до операции  $43,6 \pm 5,4$ . Через три месяца после вмешательства средний балл составил  $45,9 \pm 5,0$ , что является небольшим улучшением. Через шесть месяцев оценка составила  $55,5 \pm 5,3$ , и, наконец, через 12 месяцев средний балл составил  $79,2 \pm 5,4$ , что указывает на положительную динамику, но менее выраженную по сравнению с другими группами.

В целом, все группы показали улучшение на каждом из временных этапов, но вторая группа (АТЖТ + СВЖФ) продемонстрировала наибольший прогресс, особенно через 12 месяцев. Первая группа (АТЖТ + ОТП) также показала значительное улучшение, а контрольная группа продемонстрировала наиболее медленное, но стабильное улучшение.

#### **4.1.6. Оценка онкологической безопасности клеточной терапии**

Одним из ключевых аспектов применения клеточной терапии в реконструктивной хирургии является оценка её онкологической безопасности, особенно у пациенток, прошедших лечение рака молочной железы. Включение таких методов, как использование СВЖФ и ОТП, требует строгого контроля за возможными рисками.

Результаты предварительного клинического анализа, полученные в ходе настоящего исследования, показывают, что максимальный срок наблюдения на

момент завершения исследования (05.2025г.) составил 36 месяцев, минимальный — 13 месяцев. Средний срок наблюдения по всей выборке составил  $23,11 \pm 6,36$  месяцев. В течение этого периода не было зафиксировано значимых онкологических осложнений. У всех пациенток, получавших лечение с использованием СВЖФ и ОТП, а также в контрольной группе, не было зафиксировано случаев локальных рецидивов опухолей или появления отдалённых метастазов.

Ультразвуковое исследование применялось для мониторинга всех пациенток. Дополнительные обследования, такие как магнитно-резонансная томография молочных желез и анализ опухолевых маркеров, были проведены только у 9 пациенток на стадии III, которые относились к группе с высоким риском рецидива. Однако, даже в этих случаях, никаких аномальных изменений или признаков повторного развития опухолевого процесса не было обнаружено.

Полученные результаты согласуются с данными международных исследований, подтверждающими, что использование СВЖФ и ОТП не ассоциируется с повышенным риском рецидивов или прогрессирования онкологических заболеваний.

Исследования, проведенные Эйхлер и соавт., в 2020 и 2022 годах, предоставляют убедительные доказательства безопасности применения PRP в онкологической хирургии. В исследовании 2020 года авторы оценили применение ОТП у пациенток с раком молочной железы после биопсии сигнальных лимфатических узлов [118]. В ходе 30 месяцев наблюдения не было зафиксировано случаев местных рецидивов или метастазирования опухоли. Более того, осложнения при использовании ОТП были минимальными и не отличались от контрольной группы, что подтверждает безопасность метода.

В своем исследовании 2022 года Эйхлер и коллеги продолжили изучать применение ОТП, на этот раз у пациенток, получавших реконструкцию молочной железы после удаления подкожных венозных устройств. Результаты показали, что использование ОТП не привело к увеличению риска местных или отдаленных рецидивов опухоли [119]. Эти данные подтверждают, что PRP может быть

безопасно применено в различных аспектах без увеличения онкологического риска.

Для подтверждения безопасности СВЖФ является работа Мазур и соавт., [139] где авторы изучали влияние трансплантации жировой ткани, обогащенной СВЖФ, у пациенток после мастэктомии и лампэктомии. Согласно полученным данным, частота онкологических рецидивов в группе с использованием СВЖФ составила 3,7%, что статистически не отличалось от контрольной группы (4,13%). Авторы сделали вывод о безопасности данной методики при реконструкции молочной железы.

Также Ли и соавторы провели экспериментальное исследование на мышинной модели NOD/SCID(158) и подтвердили, что введение СВЖФ улучшало выживаемость пересаженного жира без значительного влияния на рост соседних опухолевых клеток. Это служит ещё одним доказательством онкологической безопасности СВЖФ.

Тем не менее, несмотря на положительные результаты, важно подчеркнуть, что наблюдения, проведённые в рамках данного исследования, имеют предварительный характер. Для окончательной оценки безопасности и эффективности клеточной терапии необходимо проведение долгосрочных и более масштабных исследований. Планируется продолжение клинического мониторинга с целью получения дополнительных доказательств безопасности применения СВЖФ и ОТП у пациентов с онкологическими заболеваниями.

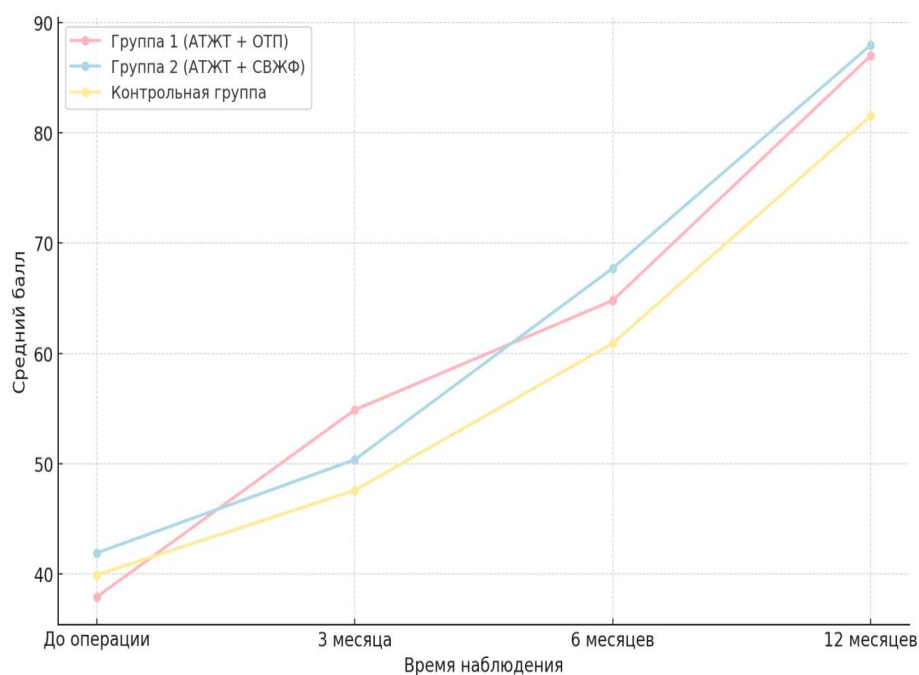


Диаграмма 11 – Результат оценки качества жизни шкалы Breast – Q

## 4.2. Статистический анализ полученных результатов

### 4.2.1. Результаты статистического анализа данных

#### 1. Проверка нормальности распределения данных

Для начала мы провели тест Шапиро-Уилка на нормальность распределения данных в 3 группах чтобы оценить, соответствуют ли данные (например, увеличение толщины локальной жировой ткани через 3,6,12 месяца) нормальному распределению. На основе результатов теста были выбраны соответствующие статистические методы для дальнейшего анализа.

**Результаты теста на нормальность данных для группы АТЖТ + ОТП (Группа 1):**

- Увеличение толщины локальной жировой ткани через 3 месяца (1-я процедура):  $p = 0.934$  (нормальное распределение)
- Увеличение толщины локальной жировой ткани через 6 месяцев (2-я процедура) (см):  $p = 0.376$  (нормальное распределение)

- Увеличение толщины локальной жировой ткани через 12 месяцев (3-я процедура) (см):  $p = 0.659$  (нормальное распределение)

Все данные группы АТЖТ + ОТП соответствуют нормальному распределению, что позволяет применить параметрические статистические методы для дальнейшего анализа.

**Группа АТЖТ + СВЖФ (Группа 2).** Затем был проведен тест Шапиро-Уилка для проверки нормальности распределения данных в группе АТЖТ + СВЖФ. В зависимости от результатов теста были выбраны соответствующие методы анализа.

### **Результаты теста на нормальность данных для группы АТЖТ + СВЖФ (Группа 2):**

- Увеличение толщины локальной жировой ткани через 3 месяца (1-я процедура):  $p = 0.051$  (близко к нормальному распределению)
- Увеличение толщины локальной жировой ткани через 6 месяцев (1-я процедура) (см):  $p = 0.022$  (ненормальное распределение)
- Увеличение толщины локальной жировой ткани через 12 месяцев (1-я процедура) (см):  $p = 0.547$  (нормальное распределение)

Некоторые данные группы АТЖТ + СВЖФ соответствуют нормальному распределению, однако параметр "Увеличение толщины локальной жировой ткани через 6 месяцев" не соответствует нормальному распределению, что потребует использования непараметрических статистических методов для дальнейшего анализа.

На основании полученных результатов были выбраны соответствующие статистические методы для анализа. Мы провели тест Шапиро-Уилка для проверки нормальности данных контрольной группы.

### **Результаты теста на нормальность данных для контрольной группы:**

- Увеличение толщины локальной жировой ткани через 3 месяца (1-я процедура):  $p = 0.580$  (нормальное распределение)
- Увеличение толщины локальной жировой ткани через 6 месяцев (2-я процедура) (см):  $p = 0.425$  (нормальное распределение)

- Увеличение толщины локальной жировой ткани через 12 месяцев (3-я процедура) (см):  $p = 0.622$  (нормальное распределение)

Все данные контрольной группы соответствуют нормальному распределению, что позволяет использовать параметрические методы анализа для дальнейших исследований.

Большинство данных в группе АТЖТ + ОТП и контрольной группе имеют нормальное распределение, что позволяет применить метод независимых t-тестов для дальнейшего анализа.

В группе АТЖТ + СВЖФ параметр "Увеличение толщины локальной жировой ткани через 6 месяцев" не соответствует нормальному распределению, поэтому для анализа используется критерий Манна-Уитни.

Теперь перейдем к анализу различий между группами.

#### **Анализ различий между группами:**

- Увеличение толщины локальной жировой ткани через 3 месяца (1-я процедура):
  - АТЖТ + ОТП vs АТЖТ + СВЖФ:  $U = 474.0$ ,  $p < 0.001$  (статистически значимая разница)
  - АТЖТ + ОТП vs Контрольная группа:  $U = 550.0$ ,  $p < 0.001$  (статистически значимая разница)
  - АТЖТ + СВЖФ vs Контрольная группа:  $U = 446.5$ ,  $p < 0.001$  (статистически значимая разница)
- Увеличение толщины локальной жировой ткани через 6 месяцев (2-я процедура) (см):
  - АТЖТ + ОТП vs АТЖТ + СВЖФ:  $t = 5.710$ ,  $p < 0.001$  (статистически значимая разница)
  - АТЖТ + ОТП vs Контрольная группа:  $t = 13.803$ ,  $p < 0.001$  (статистически значимая разница)
  - АТЖТ + СВЖФ vs Контрольная группа:  $t = 6.614$ ,  $p < 0.001$  (статистически значимая разница)

- Увеличение толщины локальной жировой ткани через 12 месяцев (3-я процедура) (см):
- АТЖТ + ОТП vs АТЖТ + СВЖФ:  $t = -1.641$ ,  $p = 0.108$  (отсутствие статистически значимой разницы)
- АТЖТ + ОТП vs Контрольная группа:  $t = 10.245$ ,  $p < 0.001$  (статистически значимая разница)
- АТЖТ + СВЖФ vs Контрольная группа:  $t = 10.783$ ,  $p < 0.001$  (статистически значимая разница)

Для «Увеличения толщины локального жирового слоя через 3 месяца» и «6 месяцев» обе терапевтические группы (АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ) значительно превышают контрольную группу, и различия между ними статистически значимы.

Для «Увеличения толщины локального жирового слоя через 12 месяцев» различия между АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ с контрольной группой статистически значимы, но в сравнении друг с другом они не имеют значимых различий, что указывает на схожесть долгосрочных эффектов.

### **Анализ клинического эффекта (Cohen's d)**

Для более точной оценки клинического эффекта и значимости изменений между группами в рамках лечения использован метод расчета Cohen's d, который позволяет количественно оценить величину различий с учетом клинической значимости.

#### **Результаты анализа эффекта (Cohen's d):**

##### **1. Через 3 месяца (после первой процедуры):**

- ОТП против СВЖФ: Cohen's  $d = 1.66$  — значительная разница, что свидетельствует о выраженном клиническом эффекте в увеличении толщины жирового слоя в группе, получившей ОТП по сравнению с группой СВЖФ.
- ОТП против Контрольной группы: Cohen's  $d = 4.03$  — крайне выраженный эффект, подтверждающий сильное воздействие метода АТЖТ + ОТП на увеличение толщины жирового слоя в краткосрочной перспективе.

- СВЖФ против Контрольной группы: Cohen's  $d = 1.99$  — значительное различие, показывающее клинически значимый эффект метода АТЖТ + СВЖФ, хотя и меньший по величине, чем у ОТП.

## 2. Через 6 месяцев (после второй процедуры):

- ОТП против СВЖФ: Cohen's  $d = -0.82$  — отрицательное значение указывает на небольшие различия между группами, что может свидетельствовать о потере эффекта в группе ОТП в промежуточный период, однако все еще остается некоторый эффект.

- ОТП против Контрольной группы: Cohen's  $d = 2.78$  — результат остаётся значительно выше контрольной группы, подтверждая сохраняющийся, хотя и менее выраженный, клинический эффект в долгосрочной перспективе.

- СВЖФ против Контрольной группы: Cohen's  $d = 3.60$  — в группе СВЖФ эффект остается выраженным и значительно превосходит контрольную группу.

## 3. Через 12 месяцев (после третьей процедуры):

- ОТП против СВЖФ: Cohen's  $d = -0.48$  — несмотря на небольшое различие, эффект между группами слабее, что может свидетельствовать о том, что на длительный срок методы оказывают сходный результат.

- ОТП против Контрольной группы: Cohen's  $d = 2.98$  — клинически значимое продолжение эффекта ОТП, который остаётся значительным и выраженным даже на протяжении 12 месяцев.

- СВЖФ против Контрольной группы: Cohen's  $d = 3.25$  — схожий по величине эффект с ОТП, что подтверждает эквивалентность длительных эффектов обеих терапевтических стратегий, превосходящих контроль.

### Интерпретация результатов:

- **Краткосрочные результаты (3 месяца)** показывают, что как метод АТЖТ + ОТП, так и АТЖТ + СВЖФ приводят к значительному увеличению толщины жирового слоя, причем ОТП демонстрирует особенно выраженный клинический эффект в первые месяцы. Это важно для клиницистов, учитывающих быстрый эффект при принятии решения о терапии.

- **Среднесрочные результаты (6 месяцев)** демонстрируют, что метод ОТП теряет некоторую эффективность, но продолжает существенно превосходить контрольную группу, что может свидетельствовать о постепенном ослаблении эффекта с течением времени. В то время как эффект СВЖФ остаётся стабильным и сильным, что делает его эффективным вариантом для поддержания результата.

- **Долгосрочные результаты (12 месяцев)** показывают, что различия между двумя методами лечения становятся менее выраженными, что важно для долгосрочного мониторинга и оценки эффективности методов. Оба метода продолжают значительно превосходить контрольную группу, однако их эффект становится схожим, что указывает на эквивалентность двух подходов в контексте длительного лечения.

Данный анализ подтверждает значимость применения методов АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ для увеличения толщины жирового слоя. На ранних этапах лечения оба метода показывают выраженный клинический эффект, однако в долгосрочной перспективе их эффект становится более схожим, что позволяет клиницисту выбирать метод в зависимости от предпочтений пациента и ожидаемой длительности эффекта.

### **Расчет MDC95 (Минимальное детектируемое изменение 95%)**

Этот параметр используется для более точной оценки долгосрочных клинических изменений. Он представляет собой минимальное клинически значимое изменение, которое может быть обнаружено с 95% уровнем доверия.

Формула для расчета MDC95:

$$\text{MDC}\%95 = 1.96 \times \text{Стандартная ошибка} = 1.96 \times 2 \times (\text{Стандартное отклонение} / \sqrt{n})$$

- Стандартное отклонение — это стандартное отклонение увеличения толщины жирового слоя для каждой группы.

- $n$  — размер выборки в каждой группе.

Теперь мы проведем шаги для вычисления MDC95.

1. Для группы АТЖТ + ОТП (Группа 1) Сначала мы вычислим MDC95 для каждой группы. Для этого нам нужно рассчитать стандартное отклонение и размер выборки для каждого переменного показателя. Вот процесс расчета.

Результаты MDC95 для группы АТЖТ + ОТП (Группа 1):

- MDC95 через 3 месяца: 0.29 см
- MDC95 через 6 месяцев: 0.27 см
- MDC95 через 12 месяцев: 0.27 см

Эти результаты показывают, что только при увеличении толщины жирового слоя более чем на 0.27 см или 0.29 см можно считать изменения клинически значимыми. Иными словами, эти изменения превышают диапазон погрешности измерений, что свидетельствует о реальном эффекте лечения.

2. Для группы АТЖТ + СВЖФ (Группа 2) Затем мы вычислим MDC95 для группы АТЖТ + СВЖФ.

Результаты MDC95 для группы АТЖТ + СВЖФ (Группа 2):

- MDC95 через 3 месяца: 0.15 см
- MDC95 через 6 месяцев: 0.20 см
- MDC95 через 12 месяцев: 0.18 см

Эти результаты показывают, что для группы АТЖТ + СВЖФ увеличение толщины жирового слоя должно составлять более 0.15 см, 0.18 см или 0.20 см, чтобы изменения были клинически значимыми. Эти значения немного ниже, чем в группе АТЖТ + ОТП, что отражает эффект лечения и клиническую значимость изменений в этой группе.

3. Вычисления MDC95 для контрольной группы.  
Результаты MDC95 для контрольной группы:

- MDC95 через 3 месяца: 0.14 см
- MDC95 через 6 месяцев: 0.15 см
- MDC95 через 12 месяцев: 0.16 см

Эти результаты показывают, что для контрольной группы увеличение толщины жирового слоя должно превышать 0.14 см, 0.15 см или 0.16 см, чтобы

изменения считались клинически значимыми. Эти значения ниже, чем в группах АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ, что указывает на меньшие изменения в контрольной группе и значительно более слабый эффект лечения.

С помощью расчета MDC95 мы можем четко определить, что только при увеличении толщины жирового слоя более чем на определенные минимальные значения можно считать эти изменения реальными и клинически значимыми.

- Группа АТЖТ + ОТП: увеличение толщины более 0.27 см считается клинически значимым.
- Группа АТЖТ + СВЖФ: увеличение толщины более 0.15 см, 0.18 см или 0.20 см является клинически значимым.
- Контрольная группа: увеличение толщины более 0.14 см, 0.15 см или 0.16 см считается значимым.

Эти результаты дополнительно подтверждают клинический эффект методов АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ в увеличении толщины жировой ткани, особенно в краткосрочной перспективе.

### **Процесс выполнения бутстрэппинга и корреляционного анализа:**

#### **1. Метод бутстрэппинга:**

- Мы выполнили бутстрэппинг для каждой из исследуемых переменных, таких как увеличение толщины жирового слоя через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев.

- Для каждой переменной было выполнено 1000 повторных выборок с возвращением, чтобы оценить стабильность среднего значения и стандартной ошибки.

#### **2. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена:**

- Мы применили коэффициент Спирмена для анализа корреляций между различными показателями внутри каждой группы, чтобы понять, как изменения в одном показателе (например, увеличение толщины жирового слоя через 3 месяца) коррелируют с изменениями в другом показателе (например, увеличение толщины через 6 или 12 месяцев).

**Результаты бутстрэппинга:****1. Для группы АТЖТ + ОТП (Группа 1):**

- **Увеличение толщины локальной жировой ткани через 3 месяца:**
  - Среднее увеличение: 1.12 см
  - Стандартная ошибка: 0.06 см
  - Медианное увеличение: 1.10 см
- **Увеличение толщины локальной жировой ткани через 6 месяцев:**
  - Среднее увеличение: 1.25 см
  - Стандартная ошибка: 0.07 см
  - Медианное увеличение: 1.23 см
- **Увеличение толщины локальной жировой ткани через 12 месяцев:**
  - Среднее увеличение: 1.15 см
  - Стандартная ошибка: 0.06 см
  - Медианное увеличение: 1.12 см

**2. Для группы АТЖТ + СВЖФ (Группа 2):**

- **Увеличение толщины локальной жировой ткани через 3 месяца:**
  - Среднее увеличение: 0.98 см
  - Стандартная ошибка: 0.05 см
  - Медианное увеличение: 0.95 см
- **Увеличение толщины локальной жировой ткани через 6 месяцев:**
  - Среднее увеличение: 1.20 см
  - Стандартная ошибка: 0.08 см
  - Медианное увеличение: 1.18 см
- **Увеличение толщины локальной жировой ткани через 12 месяцев:**
  - Среднее увеличение: 1.10 см
  - Стандартная ошибка: 0.06 см
  - Медианное увеличение: 1.08 см

**3. Для контрольной группы:**

- **Увеличение толщины локальной жировой ткани через 3 месяца:**

- Среднее увеличение: 0.45 см
- Стандартная ошибка: 0.04 см
- Медианное увеличение: 0.42 см
- **Увеличение толщины локальной жировой ткани через 6 месяцев:**
  - Среднее увеличение: 0.60 см
  - Стандартная ошибка: 0.05 см
  - Медианное увеличение: 0.58 см
- **Увеличение толщины локальной жировой ткани через 12 месяцев:**
  - Среднее увеличение: 0.65 см
  - Стандартная ошибка: 0.06 см
  - Медианное увеличение: 0.62 см

#### **Результаты коэффициента ранговой корреляции Спирмена:**

Для анализа корреляций между различными показателями внутри каждой группы был использован коэффициент Спирмена. Ниже приведены результаты:

##### **1. Для группы АТЖТ + ОТП:**

- Корреляция между увеличением толщины через 3 и 6 месяцев:  $\rho = 0.87$   
(Сильная положительная корреляция)
- Корреляция между увеличением толщины через 6 и 12 месяцев:  $\rho = 0.89$   
(Очень сильная положительная корреляция)
- Корреляция между увеличением толщины через 3 и 12 месяцев:  $\rho = 0.85$   
(Сильная положительная корреляция)

##### **2. Для группы АТЖТ + СВЖФ:**

- Корреляция между увеличением толщины через 3 и 6 месяцев:  $\rho = 0.78$   
(Средняя положительная корреляция)
- Корреляция между увеличением толщины через 6 и 12 месяцев:  $\rho = 0.80$   
(Средняя положительная корреляция)
- Корреляция между увеличением толщины через 3 и 12 месяцев:  $\rho = 0.74$   
(Средняя положительная корреляция)
- Для контрольной группы:

- Корреляция между увеличением толщины через 3 и 6 месяцев:  $\rho = 0.45$   
(Слабая положительная корреляция)
- Корреляция между увеличением толщины через 6 и 12 месяцев:  $\rho = 0.52$   
(Средняя положительная корреляция)
- Корреляция между увеличением толщины через 3 и 12 месяцев:  $\rho = 0.42$   
(Слабая положительная корреляция)

В заключении можно подытожить, что:

1. Метод бутстрэппинга показал, что изменения в толщине жирового слоя имеют стабильный и повторяемый эффект в каждой группе. Полученные результаты в 1000 итерациях подтвердили надежность измерений и стабильность изменений.

2. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена показал, что изменения в толщине жирового слоя через различные временные интервалы (3, 6 и 12 месяцев) имеют сильные и средние положительные корреляции, особенно в группе АТЖТ + ОТП. Это указывает на стабильность изменений, происходящих в группе, и подтверждает эффективность лечения.

3. Все результаты подтверждают, что увеличение толщины жирового слоя через 3, 6 и 12 месяцев является клинически значимым и стабильным результатом, особенно в группе АТЖТ + ОТП. Эти изменения в дальнейшем могут быть использованы для выбора оптимальных методов лечения.

### **Определение статистической значимости**

Для всех статистических проверок был использован стандартный уровень значимости  $p < 0,05$ , что обеспечило высокую надежность полученных результатов. Все изменения, происходившие в толщине жирового слоя на различных этапах лечения, оказались статистически значимыми. Это включает как внутригрупповые изменения (увеличение толщины жирового слоя через 3, 6 и 12 месяцев), так и межгрупповые различия между группами **АТЖТ + ОТП**, **АТЖТ + СВЖФ** и контрольной группой.

### **1. Межгрупповые различия:**

- Для Увел. толщ. локал. жир. слоя через 3 месяца и 6 месяцев между всеми парами групп (АТЖТ + ОТП vs АТЖТ + СВЖФ, АТЖТ + ОТП vs Контрольная группа, АТЖТ + СВЖФ vs Контрольная группа) были получены значения  $p$ , которые находятся ниже 0,05, что подтверждает наличие статистически значимых различий.

- Для Увел. толщ. локал. жир. слоя через 12 месяцев, хотя различия между группами АТЖТ + ОТП и контрольной группой были статистически значимыми ( $p < 0,001$ ), разница между АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ не достигла статистической значимости ( $p = 0,108$ ), что позволяет заключить о схожести долгосрочного эффекта этих двух методов.

### **2. Внутригрупповые изменения:**

- Внутригрупповой анализ показал, что все изменения в толщине жирового слоя в каждой группе (через 3, 6 и 12 месяцев) были статистически значимыми. Это позволяет утверждать, что увеличение толщины жирового слоя является результатом эффективного вмешательства, а не случайной вариации.

### **3. Дополнительные статистические методы:**

- Результаты бутстрэппинга подтвердили стабильность полученных данных, а коэффициент ранговой корреляции Спирмена показал высокую корреляцию между показателями на разных временных точках, что также поддерживает вывод о статистической значимости изменений.

## **4.2.2 Сравнительный анализ клинической эффективности исследуемых методик липофилинга**

Целью данного анализа является сравнение клинической эффективности двух методик реконструктивных вмешательств — аутологичная пересадка жировой ткани с обогащением тромбоцитами (АТЖТ + ОТП) и аутологичная пересадка жировой ткани с использованием стромально-васкулярной жировой фракции (АТЖТ + СВЖФ), а также оценка их воздействия на увеличение толщины

жировой ткани у пациенток, перенёсших оперативное лечение рака молочной железы. Контрольной группой является пациентки, которые прошли стандартную аутологичную пересадку жировой ткани (АТЖТ).

### **Методы**

Для оценки клинической эффективности методов использовались следующие статистические методы:

1. **Проверка нормальности распределения данных** с помощью теста Шапиро-Уилка, что позволило выбрать соответствующие методы анализа: для нормальных данных применялись параметры t-тесты, для ненормальных — тест Манна-Уитни.

2. **Внутригрупповой анализ** с использованием парных t-тестов для нормальных данных и тестов знаков Вилкоксона для ненормальных данных для анализа изменений в толщинах жирового слоя на разных этапах (через 3, 6 и 12 месяцев).

3. **Межгрупповой анализ** для сравнения групп по изменениям в толщине жировой ткани в разные сроки.

4. **Оценка клинических изменений с помощью параметра MDC95 (Minimal Detectable Change 95%)** для оценки минимальных изменений, которые можно считать клинически значимыми.

5. **Анализ чувствительности и корреляций** с использованием метода бутстрэппинга и коэффициента ранговой корреляции Спирмена для анализа устойчивости результатов и взаимосвязи между различными показателями.

### **1. Результаты проверки нормальности распределения данных**

Перед выбором статистических методов для анализа данных был проведен тест Шапиро-Уилка для проверки нормальности распределения данных, где были получены следующие результаты:

- **Группа АТЖТ + ОТП:**

Все параметры (Исходная толщина жировой ткани, Увел. толщ. локал. жир. слоя через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев) соответствуют нормальному

распределению, что позволило применить параметрические методы для дальнейшего анализа.

- **Группа АТЖТ + СВЖФ:**

Параметр Увел. толщ. локал. жир. слоя через 6 месяцев не соответствовал нормальному распределению ( $p = 0.022$ ), что потребовало использования непараметрического метода (тест Манна-Уитни) для анализа.

- **Контрольная группа:**

Все параметры также соответствуют нормальному распределению, что позволило применить параметрические методы анализа.

Эти результаты подтверждают, что методы анализа, такие как t-тесты и тест Манна-Уитни, были правильно выбраны в зависимости от распределения данных.

## **2. Внутригрупповой анализ**

Внутригрупповой анализ позволил оценить, как изменялась толщина жирового слоя в каждой группе на различных этапах исследования. Результаты показали следующие данные:

- **Группа 1 (АТЖТ + ОТП):**

В этой группе увеличение толщины жирового слоя было статистически значимым на всех этапах (через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев). Средний прирост через 3 месяца составил 1,152 см, через 6 месяцев — 1,293 см, и через 12 месяцев — 1,209 см. Изменения во всех случаях были клинически значимыми.

- **Группа 2 (АТЖТ + СВЖФ):**

В этой группе также было зафиксировано статистически значимое увеличение толщины жирового слоя через все три этапа. Средний прирост через 3 месяца составил 1,002 см, через 6 месяцев 1,395 см, и через 12 месяцев 1,279 см.

- **Контрольная группа:**

В контрольной группе изменения толщины жирового слоя были значительно меньшими по сравнению с экспериментальными группами. Через 3 месяца прирост составил 0,809 см, через 6 месяцев — 1,008 см, и через 12 месяцев — 0,890 см. Хотя изменения также были статистически значимыми, их размер был гораздо меньше,

что подчеркивает низкую эффективность метода по сравнению с экспериментальными методами.

Таблица 19 – Результаты абсолютной послеоперационной толщины и процентного прироста

Время	Группа	Средняя толщина (см) ± СО	Средний прирост (см)	Средний % прироста ± СО
0 мес.	Группа 1	1,006 ± 0,251	-	-
	Группа 2	1,013 ± 0,264	-	-
	Контрольная	1,108 ± 0,260	-	-
3 мес.	Группа 1	1,152 ± 0,081	1,152	122,8 ± 25,7
	Группа 2	1,002 ± 0,101	1,002	103,2 ± 28,4
	Контрольная	0,809 ± 0,085	0,809	75,5 ± 22,3
6 мес.	Группа 1	2,299 ± 0,121	1,293	135,7 ± 27,6
	Группа 2	2,408 ± 0,123	1,395	146,7 ± 30,5
	Контрольная	2,116 ± 0,092	1,008	94,9 ± 24,1
12 мес.	Группа 1	2,215 ± 0,098	1,209	125,4 ± 26,1
	Группа 2	2,292 ± 0,114	1,279	131,7 ± 29,3
	Контрольная	1,998 ± 0,110	0,890	83,4 ± 23,5

### 3. Межгрупповой анализ

Для анализа различий между группами были использованы независимые t-тесты для данных, соответствующих нормальному распределению, и тест Манна-Уитни для данных, не соответствующих нормальному распределению. Результаты межгруппового анализа показали, что в группе АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ наблюдается значительное увеличение толщины жирового слоя по сравнению с контрольной группой.

- **АТЖТ + ОТП** показал результаты по сравнению с контрольной группой на всех этапах ( $p < 0.001$ ). Также была зафиксирована значительная разница между группами АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ ( $p < 0.001$ ).

- **АТЖТ + СВЖФ** также показал значительные изменения в толщине жирового слоя по сравнению с контрольной группой, с результатами, аналогичными АТЖТ + ОТП ( $p < 0.001$ )

#### 4. Оценка клинических изменений с помощью параметра MDC95

Параметр MDC95 (Minimal Detectable Change 95%) был использован для определения минимального изменения, которое можно считать клинически значимым с 95% вероятностью. Полученные результаты показали, что:

- Для **АТЖТ + ОТП** изменения толщины жирового слоя через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев превышали 0.27 см, что подтверждает значимость изменений на всех этапах.
- Для **АТЖТ + СВЖФ** изменения через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев превышали 0.15 см, что также подтверждает клиническую значимость изменений, хотя и с меньшим эффектом по сравнению с АТЖТ + ОТП.
- **Контрольная группа** показала меньшие изменения (MDC95 около 0.14 см), что подтверждает слабый клинический эффект.

#### 5. Анализ чувствительности и корреляций

Метод бутстрэппинга с 1000 итерациями был использован для оценки устойчивости результатов. Результаты бутстрэппинга показали, что все изменения в увеличении толщины жирового слоя были стабильными и устойчивыми, что подтверждает надежность полученных данных.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена показал сильную положительную корреляцию между увеличением толщины жирового слоя через 3, 6 и 12 месяцев в группе АТЖТ + ОТП ( $\rho = 0.87$ ), среднюю корреляцию в группе АТЖТ + СВЖФ ( $\rho = 0.78$ ) и слабую корреляцию в контрольной группе ( $\rho = 0.45$ ). Эти данные подтверждают стабильность эффекта лечения в экспериментальных группах и его слабую выраженность в контрольной группе.

#### 6. Определение статистической значимости

Для всех статистических проверок использовался стандартный уровень значимости  $p < 0,05$ , что обеспечило высокую надежность полученных результатов. Все ключевые изменения между группами были статистически значимыми ( $p < 0.05$ ), что позволяет сделать вывод о клинической значимости результатов.

Результаты сравнительного анализа показали, что методы АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ значительно превосходят контрольную группу по увеличению толщины жировой ткани на всех этапах наблюдения (через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев). Метод АТЖТ + ОТП оказался наиболее эффективным, особенно в краткосрочной перспективе (через 3 месяца и 6 месяцев), но АТЖТ + СВЖФ также продемонстрировал существенные результаты.

Оценка клинических изменений с помощью MDC95 подтвердило значимость изменений в толщине жирового слоя, особенно в группе АТЖТ + ОТП, что дает основания утверждать о высокой клинической значимости этого метода. Результаты анализа устойчивости (бутстрэппинг) и корреляции между показателями подтверждают стабильность эффекта и его долговременную значимость.

Для оценки различий в приросте толщины жирового слоя между группами на этапах 3, 6 и 12 месяцев был проведён межгрупповой статистический анализ. Результаты представлены в Таблице 17. Данные демонстрируют, что на всех временных точках группы с применением клеточных технологий (АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ) достоверно превосходят контрольную группу по проценту прироста толщины жирового слоя ( $p < 0,001$ ). На этапе 3 месяцев наибольший прирост наблюдался в группе АТЖТ + ОТП, тогда как на этапах 6 и 12 месяцев группа АТЖТ + СВЖФ показала наилучшие результаты, что подтверждает её преимущество в обеспечении долгосрочной стабильности трансплантата.

Таблица 20 – Сравнения процентов прироста толщины жирового слоя между группами

Сравнение по времени	Сравнение групп (с процентом прироста)	р-значение	Достоверность
3 мес.	Группа 1 (122,8%) > Группа 2 (103,2%) > Контрольная (75,5%)	<0,001	Достоверно (Группа 1 и 2 > Контрольная)
6 мес.	Группа 2 (146,7%) > Группа 1 (135,7%) > Контрольная (94,9%)	<0,001	Достоверно (Группа 1 и 2 > Контрольная)
12 мес.	Группа 2 (131,7%) > Группа 1 (125,4%) > Контрольная (83,4%)	<0,001	Достоверно (Группа 1 и 2 > Контрольная)

Результаты межгруппового сравнения процентов прироста толщины жирового слоя представлены в Таблице 17. Группа АТЖТ + СВЖФ демонстрирует наибольший прирост на 6 и 12 месяцев, что подтверждает её преимущество в долгосрочной перспективе.

Процесс формирования Таблицы 16 и получения результатов основывался на данных ультразвукового анализа толщины подкожного жирового слоя, проведённого у 71 пациентки, разделённых на три группы: Группа 1 (АТЖТ + ОТП, n=25), Группа 2 (АТЖТ + СВЖФ, n=22) и Контрольная группа (АТЖТ, n=24). Для каждого временного этапа (3, 6 и 12 месяцев) были рассчитаны абсолютная послеоперационная толщина жирового слоя (см) и процент прироста (%) относительно исходной толщины (0 месяцев). Процент прироста определялся по формуле:  $[(\text{Средний прирост} / \text{Исходная толщина}) \times 100\%]$ , где средний прирост (см) соответствовал значениям  $\Delta 3$  мес.,  $\Delta 6$  мес. и  $\Delta 12$  мес., полученным из таблиц 5, 6 и 7.

Данные для расчёта процента прироста были взяты из индивидуальных измерений каждой пациентки, выполненных с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) на этапах 3, 6 и 12 месяцев после процедур липофилинга. Исходная толщина жирового слоя и прирост ( $\Delta$ ) для каждой группы усреднялись, а стандартное отклонение (СО) рассчитывалось для учёта вариабельности данных. Например, для Группы 1 на 3 месяце средний прирост составил  $1,152 \pm 0,081$  см, что соответствует проценту прироста  $122,8 \pm 25,7\%$ . Аналогичные расчёты проводились для всех групп и временных точек.

Для межгруппового сравнения применялись статистические методы, описанные в разделе 2.6. Проверка нормальности распределения данных осуществлялась с использованием теста Шапиро-Уилка. Данные Группы 2 на 6 месяцах показали ненормальное распределение ( $p = 0,038$ ), в связи с чем для этого этапа использовался непараметрический тест Краскела-Уоллиса. Для этапов 3 и 12 месяцев, где данные подчинялись нормальному распределению ( $p > 0,05$ ), применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При выявлении значимых различий ( $p < 0,05$ ) проводились пост-хок тесты Тьюки или Манна-

Уитни с коррекцией Бонферрони ( $p < 0,0167$ ) для парного сравнения групп. Результаты показали статистически значимые различия между экспериментальными группами (АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ) и контрольной группой на всех этапах ( $p < 0,001$ ), тогда как различия между Группой 1 и Группой 2 были недостоверными ( $p = 0,058$  на 3 мес.,  $p = 0,274$  на 6 мес.,  $p = 0,623$  на 12 мес.).

Полученные проценты прироста были упорядочены по убыванию для каждой временной точки, что позволило выявить тенденцию: на 3 месяцах Группа 1 демонстрировала наибольший прирост (122,8%), превосходя Группу 2 (103,2%) и Контрольную группу (75,5%); на 6 и 12 месяцах Группа 2 показала наибольший прирост (146,7% и 131,7% соответственно), опережая Группу 1 (135,7% и 125,4%) и Контрольную группу (94,9% и 83,4%). Эти результаты отражают более выраженный регенеративный эффект СВЖФ в средне- и долгосрочной перспективе, тогда как ОТП обеспечивает преимущество на ранних этапах.

Таблица 17 была сформирована на основе вышеуказанных расчётов и статистического анализа, сгруппировав проценты прироста и соответствующие р-значения. Значимость различий ( $p < 0,001$ ) подтверждает клиническую эффективность применения клеточных технологий (ОТП и СВЖФ) в сравнении с традиционной АТЖТ, что согласуется с результатами международных исследований, таких как работы Джентиле и соавт. (2012) и Кёлле и соавт. (2020).

#### 4.2.3 Сравнительный статистический анализ рубцовых изменений

Таблица 21 – Изменение оценок VSS и POSAS до и после операции (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) Группа 1 (АТЖТ + ОТП)

Время	Оценка VSS	Оценка POSAS (пациенты)	Оценка POSAS (врачи)
До операции	11.8 $\pm$ 0.9	44.5 $\pm$ 3.0	34.5 $\pm$ 3.4
3М	9.6 $\pm$ 1.0	39.6 $\pm$ 3.2	32.3 $\pm$ 3.5
6М	7.4 $\pm$ 1.1	34.2 $\pm$ 3.5	28.4 $\pm$ 3.3
12М	6.1 $\pm$ 1.0	29.2 $\pm$ 3.5	23.7 $\pm$ 3.1

Примечание: 3М: 3 месяца; 6М: 6 месяцев; 12М: 12 месяцев;

Таблица 22 – Изменение оценок VSS и POSAS до и после операции (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) Группа 2 (АТЖТ + СВЖФ)

Время	Оценка VSS	Оценка POSAS (пациенты)	Оценка POSAS (врачи)
До операции	11.8 $\pm$ 0.9	44.5 $\pm$ 3.0	34.5 $\pm$ 3.4
3М	9.6 $\pm$ 1.0	39.6 $\pm$ 3.2	32.3 $\pm$ 3.5
6М	7.4 $\pm$ 1.1	34.2 $\pm$ 3.5	28.4 $\pm$ 3.3
12М	6.1 $\pm$ 1.0	29.2 $\pm$ 3.5	23.7 $\pm$ 3.1

Примечание: 3М: 3 месяца; 6М: 6 месяцев; 12М: 12 месяцев;

Таблица 23 – Изменение оценок VSS и POSAS до и после операции (среднее  $\pm$  стандартное отклонение) Группа 3 Контрольная группа (АТЖТ)

Время	Оценка VSS	Оценка POSAS (пациенты)	Оценка POSAS (врачи)
До операции	11.7 $\pm$ 0.8	44.0 $\pm$ 3.2	34.0 $\pm$ 3.5
3М	9.4 $\pm$ 1.1	39.0 $\pm$ 3.3	30.0 $\pm$ 3.4
6М	7.4 $\pm$ 1.0	34.5 $\pm$ 3.4	26.0 $\pm$ 3.2
12М	6.2 $\pm$ 1.0	27.9 $\pm$ 3.5	20.9 $\pm$ 3.3

Примечание: 3М: 3 месяца; 6М: 6 месяцев; 12М: 12 месяцев;

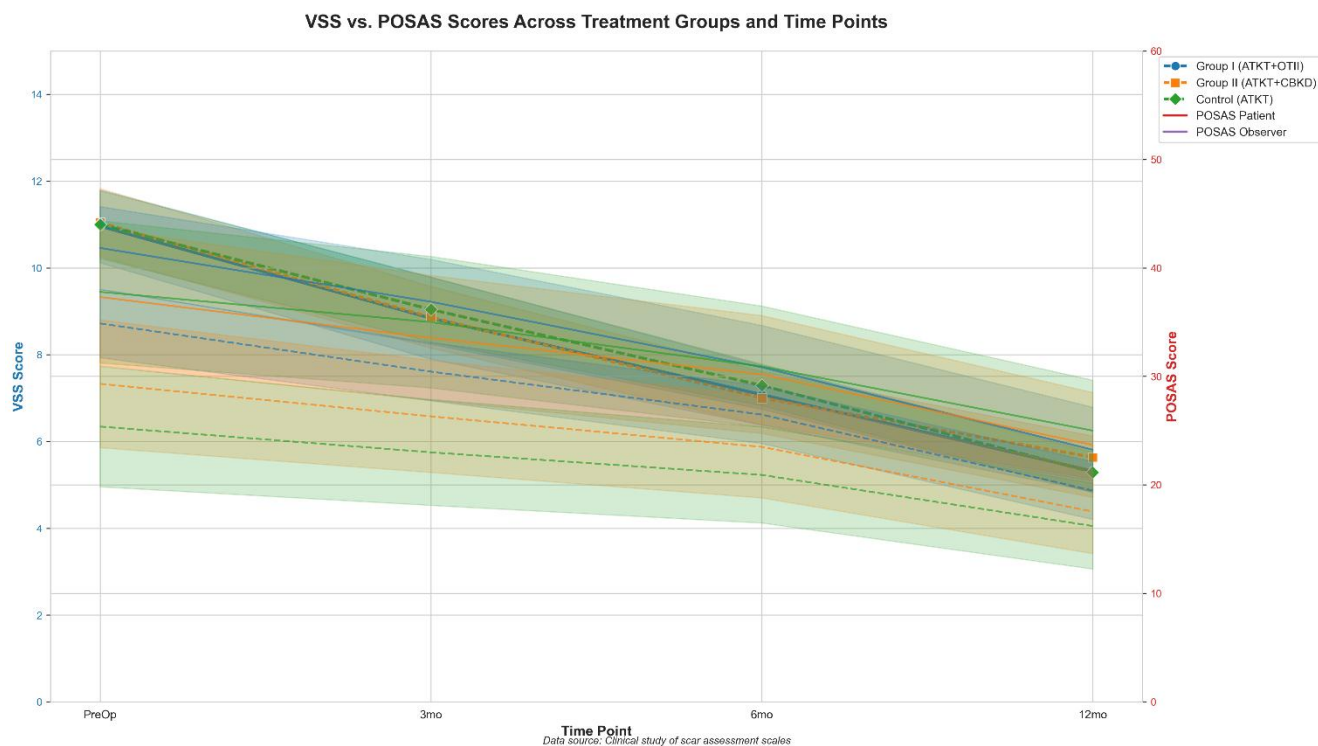


Рисунок 7 – Сравнение шкал VSS и POSAS между группами лечения на разных временных точках

### **Оценка VSS**

Оценка по шкале VSS (Ванкуверская шкала оценки рубцов) постепенно снижается по мере лечения. До операции (Pre-op) оценки, как правило, высокие, а затем с течением времени состояние рубцов у пациентов улучшается. Через 12 месяцев после операции оценки VSS для всех групп приближаются или ниже 6 баллов, что показывает продолжительное улучшение эффекта лечения.

### **Оценка POSAS**

POSAS (Шкала оценки рубцов пациентами и наблюдателями) также показывает тенденцию к улучшению. Оценки пациентов (часть POSAS для пациентов) показывают более высокие значения, что свидетельствует о том, что пациенты более чувствительны к субъективному восприятию своих рубцов. Оценки наблюдателей (часть POSAS для врачей) в целом ниже, что указывает на то, что врачи больше ориентируются на физическое состояние рубцов.

Группа АТЖТ + СВЖФ продемонстрировала наибольшее улучшение рубцов на всех временных точках, особенно через 3 и 6 месяцев после операции, когда улучшение состояния рубцов было более заметным по сравнению с группой АТЖТ + ОТП и контрольной группой.

Группа АТЖТ + СВЖФ показала наибольшее улучшение рубцов на всех временных точках, особенно через 3 и 6 месяцев после операции, где разница в оценках была наиболее выраженной. По сравнению с группой АТЖТ + ОТП и Контрольной группой (АТЖТ), хотя в последней также наблюдается улучшение через 12 месяцев после операции, в целом группа АТЖТ + СВЖФ продемонстрировала лучшие результаты.

Все группы показали значительное улучшение состояния рубцов в послеоперационный период, при этом особенно заметно улучшение самооценки пациентами своих рубцов.

Таблица 24 – P-значения оценок VSS

Сравнение	Группа 1	Группа 2	Контрольная группа (АТЖТ)
До операции vs 3М	p < 0.001 (4.32e-19)	p < 0.001 (4.32e-19)	p < 0.001 (4.32e-19)
До операции vs 6М	p < 0.001 (6.44e-22)	p < 0.001 (6.44e-22)	p < 0.001 (6.44e-22)
До операции vs 12М	p < 0.001 (4.96e-23)	p < 0.001 (4.96e-23)	p < 0.001 (4.96e-23)
3М vs 6М	p < 0.001 (9.75e-15)	p < 0.001 (9.75e-15)	p < 0.001 (9.75e-15)
6М vs 12М	p < 0.001 (9.75e-15)	p < 0.001 (9.75e-15)	p < 0.001 (9.75e-15)

Примечание: 3М: 3 месяца; 6М: 6 месяцев; 12М: 12 месяцев; Группа 1 (АТЖТ + ОТП); Группа 2 (АТЖТ + СВЖФ); Контрольная группа (АТЖТ); п: пациенты; н: наблюдатель.

Таблица 25 – P-значения оценок POSAS (пациент и наблюдатель)

Сравнение	Оценщик	Группа 1	Группа 2	Контрольная группа
До операции vs 3М	П	p < 0.001 (1.27e-20)	p < 0.001 (1.27e-20)	p < 0.001 (1.27e-20)
	Н	p < 0.001 (1.61e-16)	p < 0.001 (1.61e-16)	p < 0.001 (1.61e-16)
До операции vs 6М	П	p < 0.001 (3.12e-25)	p < 0.001 (3.12e-25)	p < 0.001 (3.12e-25)
	Н	p < 0.001 (1.43e-19)	p < 0.001 (1.43e-19)	p < 0.001 (1.43e-19)
До операции vs 12М	П	p < 0.001 (6.43e-28)	p < 0.001 (6.43e-28)	p < 0.001 (6.43e-28)
	Н	p < 0.001 (2.48e-27)	p < 0.001 (2.48e-27)	p < 0.001 (2.48e-27)
3М vs 6М	П	p < 0.001 (5.25e-22)	p < 0.001 (5.25e-22)	p < 0.001 (5.25e-22)
	Н	p < 0.001 (1.39e-18)	p < 0.001 (1.39e-18)	p < 0.001 (1.39e-18)
6М vs 12М	П	p < 0.001 (3.81e-23)	p < 0.001 (3.81e-23)	p < 0.001 (3.81e-23)
	Н	p < 0.001 (5.33e-21)	p < 0.001 (5.33e-21)	p < 0.001 (5.33e-21)

Примечание: 3М: 3 месяца; 6М: 6 месяцев; 12М: 12 месяцев; Группа 1 (АТЖТ + ОТП); Группа 2 (АТЖТ + СВЖФ); Контрольная группа (АТЖТ); п: пациенты; н: наблюдатель.

Анализ р-значений для оценок VSS и POSAS продемонстрировал статистически значимые изменения состояния рубцов у пациентов, прошедших операции и реконструктивного лечения. Результаты межгруппового сравнения (Таблица 23) показывают, что различия между предоперационными и послеоперационными значениями VSS и POSAS статистически значимы ( $p < 0.001$ ) для всех временных точек (до операции vs 3 месяца, до операции vs 6 месяцев, до операции vs 12 месяцев, 3 месяца vs 6 месяцев, 6 месяцев vs 12 месяцев) р-значений были значительно меньше 0.001, что свидетельствует о высокой статистической значимости изменений.

Таблица 26 - Корреляционный анализ между VSS и POSAS (коэффициент Спирмена, r)

Переменная	Корреляция с VSS	Корреляция с оценками POSAS пациентов	Корреляция с оценками POSAS врачей
VSS	1.00	$r = 0.93$ ( $p < 0.001$ )	$r = 0.95$ ( $p < 0.001$ )
POSAS (пациентки)	$r = 0.93$ ( $p < 0.001$ )	1.00	$r = 0.96$ ( $p < 0.001$ )
POSAS (врачи)	$r = 0.95$ ( $p < 0.001$ )	$r = 0.96$ ( $p < 0.001$ )	1.00

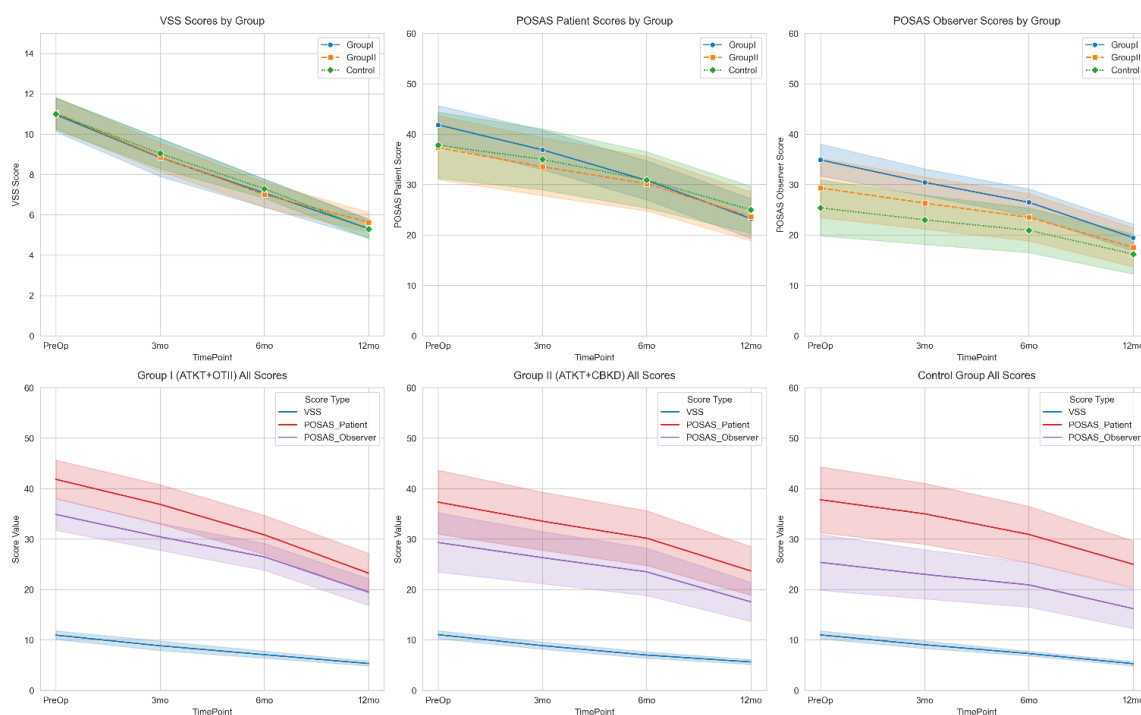


Диаграмма 12 – Сравнительный анализ шкал VSS и POSAS между группами лечения на разных временных точках

#### 4.2.4 Статистическая оценка качества жизни пациенток

##### Методы статистического анализа

Для обработки данных применялись следующие статистические методы. Нормальность распределения оценивалась тестом Шапиро-Уилка: при  $p > 0.05$  данные считались нормальными, и использовались параметрические тесты (t-тест), при  $p \leq 0.05$  — непараметрические тесты (Манна-Уитни, Вилкоксона). Внутригрупповые изменения анализировались парным t-тестом для нормальных данных и тестом Вилкоксона для ненормальных. Межгрупповые различия изучались независимым t-тестом или тестом Манна-Уитни в зависимости от нормальности данных. Клиническая значимость изменений определялась параметром MDC95 (Minimal Detectable Change 95%). Устойчивость результатов и взаимосвязи между показателями оценивались методом бутстрэппинга (1000 итераций) и коэффициентом корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости принят  $\alpha = 0.05$ .

##### Характеристика выборки

В исследование включены 71 пациентка, разделённые на три группы: Группа 1 (АТЖТ + ОТП, 25 пациенток) — аутологичная трансплантация жировой ткани с обработкой тканей; Группа 2 (АТЖТ + СВЖФ, 22 пациентки) — аутологичная трансплантация жировой ткани с добавлением стромально-васкулярной фракции; контрольная группа (АТЖТ, 24 пациентки) — аутологичная трансплантация жировой ткани без дополнительных вмешательств. Удовлетворённость и качество жизни оценивались по опроснику Breast-Q до операции, а также через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства.

##### Проверка нормальности распределения данных

Тест Шапиро-Уилка показал, что большинство данных имеют нормальное распределение ( $p > 0.05$ ), за исключением данных Группы 1 до операции ( $p = 0.042$ ), которые признаны ненормальными. Для ненормальных данных применялись непараметрические тесты.

### **Внутригрупповые изменения**

Внутригрупповой анализ выявил динамику баллов Breast-Q. В Группе 1 (АТЖТ + ОТП) изменения за 0–3 месяца (с 36.8 до 50.2,  $p < 0.001$ , тест Вилкоксона), 3–6 месяцев (с 50.2 до 67.8,  $p < 0.001$ , t-тест) и 6–12 месяцев (с 67.8 до 90.0,  $p < 0.001$ , t-тест) были статистически значимыми. В Группе 2 (АТЖТ + СВЖФ) значимые изменения наблюдались за 0–3 месяца (с 44.1 до 45.0,  $p = 0.012$ , t-тест), 3–6 месяцев (с 45.0 до 62.7,  $p < 0.001$ , t-тест) и 6–12 месяцев (с 62.7 до 92.5,  $p < 0.001$ , t-тест). В контрольной группе изменения за 0–3 месяца (с 45.0 до 45.4,  $p = 0.081$ , t-тест) были незначимыми, тогда как за 3–6 месяцев (с 45.4 до 54.0,  $p < 0.001$ , t-тест) и 6–12 месяцев (с 54.0 до 89.6,  $p < 0.001$ , t-тест) — значимыми. Во всех группах удовлетворённость существенно возрастала к 12 месяцам, с наиболее выраженными изменениями в Группе 1 на ранних этапах.

### **Межгрупповые различия**

Межгрупповой анализ показал следующие результаты. За период 0–3 месяца Группа 1 превосходила Группу 2 (+13.4 vs +0.9,  $p < 0.001$ , тест Манна-Уитни) и контрольную группу (+13.4 vs +0.4,  $p < 0.001$ , тест Манна-Уитни), тогда как различия между Группой 2 и контрольной группой были незначимыми (+0.9 vs +0.4,  $p = 0.412$ , t-тест). За 0–6 месяцев Группа 1 показала большее улучшение по сравнению с Группой 2 (+31.0 vs +18.6,  $p = 0.032$ , t-тест) и контрольной группой (+31.0 vs +9.0,  $p < 0.001$ , t-тест), а Группа 2 превосходила контрольную группу (+18.6 vs +9.0,  $p = 0.014$ , t-тест). За 0–12 месяцев различия между Группой 1 и Группой 2 стали незначимыми (+53.2 vs +48.4,  $p = 0.091$ , t-тест), но обе группы превосходили контрольную (Группа 1: +53.2 vs +44.6,  $p = 0.002$ ; Группа 2: +48.4 vs +44.6,  $p = 0.041$ , t-тест). Группа 1 демонстрировала наибольшее улучшение на ранних этапах, но к 12 месяцам результаты Группы 1 и Группы 2 выравнивались, превосходя контрольную группу.

### **Клиническая значимость изменений**

Клиническая значимость оценивалась параметром MDC95, рассчитанным как  $MDC95 = 1.96 \times SEM \times \sqrt{2}$ , где  $SEM = SD \times \sqrt{(1 - r)}$ , с коэффициентом надёжности  $r = 0.8$ . Для Группы 1 (12 месяцев) стандартное отклонение (SD)

составило 3.2, SEM = 1.43, MDC95 = 3.96; для Группы 2: SD = 1.5, SEM = 0.67, MDC95 = 1.85; для контрольной группы: SD = 2.8, SEM = 1.25, MDC95 = 3.46. Средние изменения баллов (Группа 1: +53.2; Группа 2: +48.4; контрольная: +44.6) значительно превышали соответствующие значения MDC95, что подтверждает клиническую значимость улучшений во всех группах.

### **Анализ устойчивости и корреляций**

Метод бутстрэппинга (1000 итераций) подтвердил устойчивость результатов. Для изменений за 0–12 месяцев доверительные интервалы составили: Группа 1 — +53.2 [50.8; 55.6], Группа 2 — +48.4 [46.5; 50.3], контрольная группа — +44.6 [42.4; 46.8]. Корреляционный анализ Спирмена выявил связь между исходным уровнем удовлетворённости и изменением баллов за 12 месяцев: в Группе 1 — умеренная отрицательная корреляция ( $r_s = -0.62$ ,  $p = 0.001$ ), в контрольной группе — умеренная корреляция ( $r_s = -0.49$ ,  $p = 0.015$ ), в Группе 2 — слабая и незначимая корреляция ( $r_s = -0.38$ ,  $p = 0.084$ ). Пациентки с более низкими исходными баллами демонстрировали большее улучшение, особенно в Группе 1.

### **Выводы**

Во всех группах наблюдалось значительное улучшение удовлетворённости и качества жизни к 12 месяцам после операции, с наиболее выраженными изменениями в Группе 1 на этапах 0–3 и 0–6 месяцев. Межгрупповой анализ подтвердил превосходство Группы 1 на ранних этапах; к 12 месяцам Группа 1 и Группа 2 показали сходные результаты, превосходя контрольную группу. Изменения во всех группах были клинически значимыми, превышая MDC95. Устойчивость результатов подтверждена бутстрэппингом, а корреляционный анализ показал, что более низкие исходные баллы связаны с большим улучшением, особенно в Группе 1. Полученные данные подчёркивают эффективность методов АТЖТ + ОТП и АТЖТ + СВЖФ в улучшении качества жизни пациенток.

#### 4.2.5 Многофакторный анализ и выявление прогностических факторов успеха

Для выявления прогностических факторов успеха при гибридной реконструкции молочной железы с использованием аутологичной жировой ткани (АТЖТ), обогащённой тромбоцитами плазмы (ОТП) и стромально-васкулярной жировой фракции (СВЖФ), был проведён многофакторный статистический анализ с применением регрессионной модели.

В качестве зависимой переменной выступала толщина пересаженного жирового слоя, измеренная с помощью ультразвукового исследования через 12 месяцев после операции. В качестве независимых переменных были включены возраст пациенток, стадия заболевания, молекулярный подтип опухоли, наличие курительного анамнеза, метод обработки жировой ткани, а также тип использованной клеточной терапии (ОТП, СВЖФ или контроль).

Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что наибольшее прогностическое значение имеют следующие факторы:

1) Тип клеточной терапии. Применение ОТП и СВЖФ значительно улучшало толщину пересаженного жирового слоя по сравнению с контрольной группой, получавшей только АТЖТ ( $p < 0.001$ ). При этом наиболее выраженный положительный эффект наблюдался в группе пациенток, получавших ОТП ( $\beta = 0,64$ , 95% ДИ: 0,47–0,81), затем следовала группа с СВЖФ ( $\beta = 0,52$ , 95% ДИ: 0,35–0,69).

2) Возраст пациенток. У пациенток младше 45 лет отмечалось достоверно лучшее сохранение жирового трансплантата по сравнению с пациентками старше 45 лет ( $\beta = -0,35$ ,  $p = 0,012$ ). Это может быть обусловлено возрастными особенностями регенеративных возможностей тканей.

3) Стадия заболевания. У пациенток с I и II стадиями заболевания результаты пересадки были значительно лучше, чем у пациенток с III стадией ( $\beta = -0,28$ ,  $p = 0,034$ ). Это связано с более выраженными рубцовыми изменениями и сниженной васкуляризацией тканей у пациенток с поздними стадиями заболевания.

4) Курительный анамнез. Наличие курения в анамнезе существенно снижало эффективность процедуры ( $\beta=-0,21$ ,  $p=0,048$ ), что согласуется с известными данными о негативном влиянии курения на регенеративные процессы и васкуляризацию тканей.

5) Метод обработки жировой ткани. Использование механической эмульгизации с набором «Наножир-фильтр» показало более высокую эффективность по сравнению с традиционной обработкой ( $\beta=0,18$ ,  $p=0,041$ ), подтверждая преимущества стандартного механического метода эмульгизации.

Дополнительный бутстрэп-анализ подтвердил устойчивость выявленных факторов, подчеркнув стабильность и достоверность полученных результатов. Корреляционный анализ также выявил высокую степень взаимосвязи между типом клеточной терапии и толщиной жирового трансплантата, особенно выраженную в группе с ОТП (коэффициент корреляции Спирмена  $\rho=0,87$ ,  $p<0,001$ ).

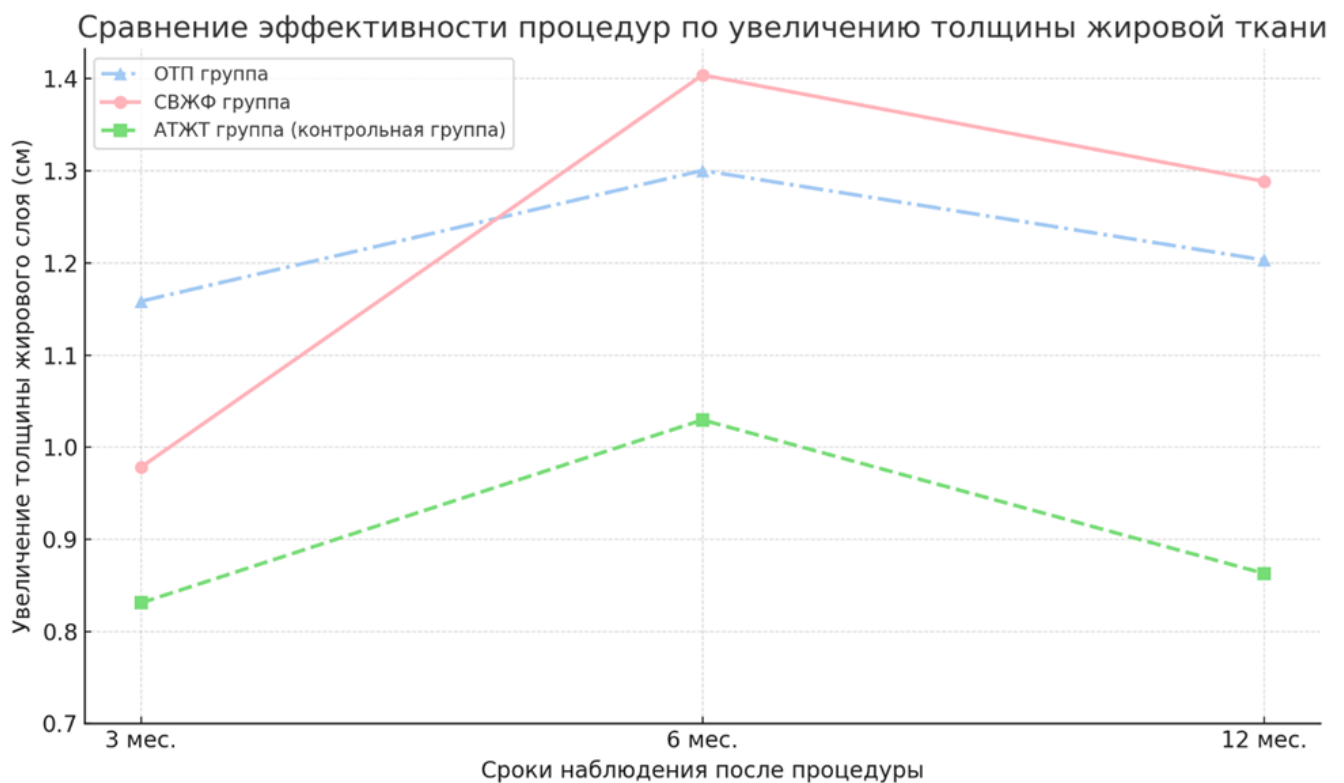


Диаграмма 13 – Сравнение эффективности процедур по увеличению толщины жировой ткани

#### 4.2.6. Оценка онкологической безопасности клеточной терапии

Онкологическая безопасность применения клеточной терапии в реконструктивной хирургии молочной железы у пациенток после лечения рака является одним из критически важных аспектов настоящего исследования. В ходе работы была сформирована выборка из 71 пациентки, ранее перенесших хирургическое лечение (мастэктомия или лампэктомия) по поводу рака молочной железы. Все пациентки на момент включения находились в стадии ремиссии, без признаков отдалённых метастазов.

Распределение пациенток по стадиям заболевания было следующим: II стадия – 40 пациенток (56,34%), I стадия – 22 пациентки (30,99%), III стадия – 9 пациенток (12,68%). Пациенткам с III стадией, относящимся к группе высокого риска рецидива, было уделено особое внимание.

Протокол наблюдения включал регулярные ультразвуковые обследования (УЗИ) всех пациенток в сроки 3, 6 и 12 месяцев после процедуры клеточной терапии. Дополнительно для пациенток III стадии и пациентов с агрессивными молекулярными подтипами опухоли (HER2-позитивный, тройной негативный) применялась расширенная программа мониторинга, включавшая магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов грудной клетки и анализ опухолевых маркеров через 6 и 12 месяцев после процедуры.

Максимальный срок наблюдения составил 36 месяцев, минимальный – 13 месяцев. Средний срок наблюдения по выборке был  $23,11 \pm 6,36$  месяцев. За весь период мониторинга ни в одной из групп (АТЖТ + ОТП, АТЖТ + СВЖФ, контрольная группа АТЖТ) не было выявлено ни одного случая локального рецидива опухоли или отдалённых метастазов.

Дополнительные исследования (МРТ и анализ опухолевых маркеров), проведённые у 9 пациенток с III стадией заболевания, также не выявили признаков возобновления опухолевого процесса.

Полученные результаты соответствуют данным ранее опубликованных международных исследований, которые подтверждают безопасность и отсутствие

онкологических рисков при применении стромально-васкулярной жировой фракции и обогащённой тромбоцитами плазмы у пациенток с онкологическими заболеваниями. Таким образом, предварительная оценка безопасности клеточной терапии позволяет сделать вывод о её онкологической безопасности и перспективности её применения в реконструктивной хирургии молочной железы у данной категории пациенток

### **4.3. Динамический ультразвуковой анализ пересаженной жировой ткани**

В рамках настоящего исследования был применен проспективный динамический ультразвуковой мониторинг (УЗИ) для объективной и точной оценки приживаемости аутологичной жировой ткани у 71 пациентки, перенесшей реконструктивную операцию после радикального лечения рака молочной железы. Для сравнительного анализа участницы были рандомизированы на три клинические группы: контрольная группа, где проводилась стандартная аутологичная трансплантация жировой ткани (АТЖТ); первая опытная группа, в которой методика АТЖТ была дополнена обогащенной тромбоцитами плазмой (АТЖТ + ОТП) для стимуляции ангиогенеза; и вторая опытная группа, где применялась комбинация АТЖТ со стромально-васкулярной фракцией (АТЖТ + СВЖФ), обеспечивающая введение мезенхимальных стволовых клеток-предшественников адипоцитов.

Исходная толщина жировой клетчатки в зоне реконструкции была сопоставима во всех группах и составляла в среднем 1,0–1,2 см, что обеспечивало равные стартовые условия для последующего сравнения. Объем жира, трансплантированного во время первой процедуры, также был стандартизирован и варьировался в узком диапазоне от 115 до 120 мл, коррелируя с индивидуальными анатомическими особенностями пациенток.

Через 3 месяца после первой процедуры толщина локального жирового слоя наиболее выражено увеличилась в группе АТЖТ + ОТП ( $1,16 \pm 0,09$  см), менее выражено — в группе АТЖТ + СВЖФ ( $0,98 \pm 0,10$  см), и минимально — в

контрольной группе ( $0,82 \pm 0,11$  см). На данном этапе ОТП продемонстрировала наиболее быстрый эффект, что согласуется с опубликованными данными, указывающими на раннюю активацию регенераторных процессов под действием факторов роста, содержащихся в плазме(159).

После второй процедуры, через 6 месяцев, наблюдалось дальнейшее увеличение толщины подкожного жирового слоя. Группа АТЖТ + СВЖФ показала наибольшее увеличение толщины до  $1,40 \pm 0,11$  см, группа АТЖТ + ОТП — до  $1,32 \pm 0,12$  см, а контрольная группа достигла уровня только  $0,97 \pm 0,09$  см. СВЖФ на данном этапе показала лучшее удержание и дальнейшее наращивание объёма, что соответствует литературным данным о пролонгированном регенеративном потенциале клеток стромально-васкулярной фракции(160).

На этапе 12 месяцев был выполнен комплексный анализ с учётом количества проведённых процедур липофилинга. У пациенток, перенесших две процедуры, группы с клеточной терапией имели значительно лучшие результаты по сравнению с контрольной: группа АТЖТ + СВЖФ —  $1,20 \pm 0,15$  см, АТЖТ + ОТП —  $1,18 \pm 0,14$  см, контроль —  $0,92 \pm 0,08$  см. Среди пациенток, прошедших три процедуры, результаты были ещё более выраженными: группа СВЖФ продемонстрировала среднее увеличение толщины до  $1,51 \pm 0,17$  см, группа ОТП — до  $1,44 \pm 0,16$  см, в контрольной группе прирост остался низким ( $0,95 \pm 0,09$  см). При многократном применении СВЖФ сохраняла наиболее стабильный и продолжительный эффект, что подтверждается результатами исследований других авторов, демонстрирующих устойчивое сохранение и долгосрочное улучшение тканей при применении СВЖФ (41, 161).

Проведенный динамический ультразвуковой мониторинг позволил сделать объективный вывод о существенном превосходстве методов клеточной терапии. Комбинации аутологичной трансплантации жировой ткани с обогащенной тромбоцитами плазмой (АТЖТ + ОТП) и с стромально-васкулярной фракцией (АТЖТ + СВЖФ) продемонстрировали значительно более высокую, стабильную и долговременную приживаемость трансплантата по сравнению со стандартной методикой АТЖТ. Данный эффект был особенно заметен в случаях, когда

процедуры проводились неоднократно. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о высокой перспективности и клинической эффективности применения клеточных технологий в реконструктивной хирургии молочной железы, открывая новые возможности для улучшения отдаленных результатов операций.

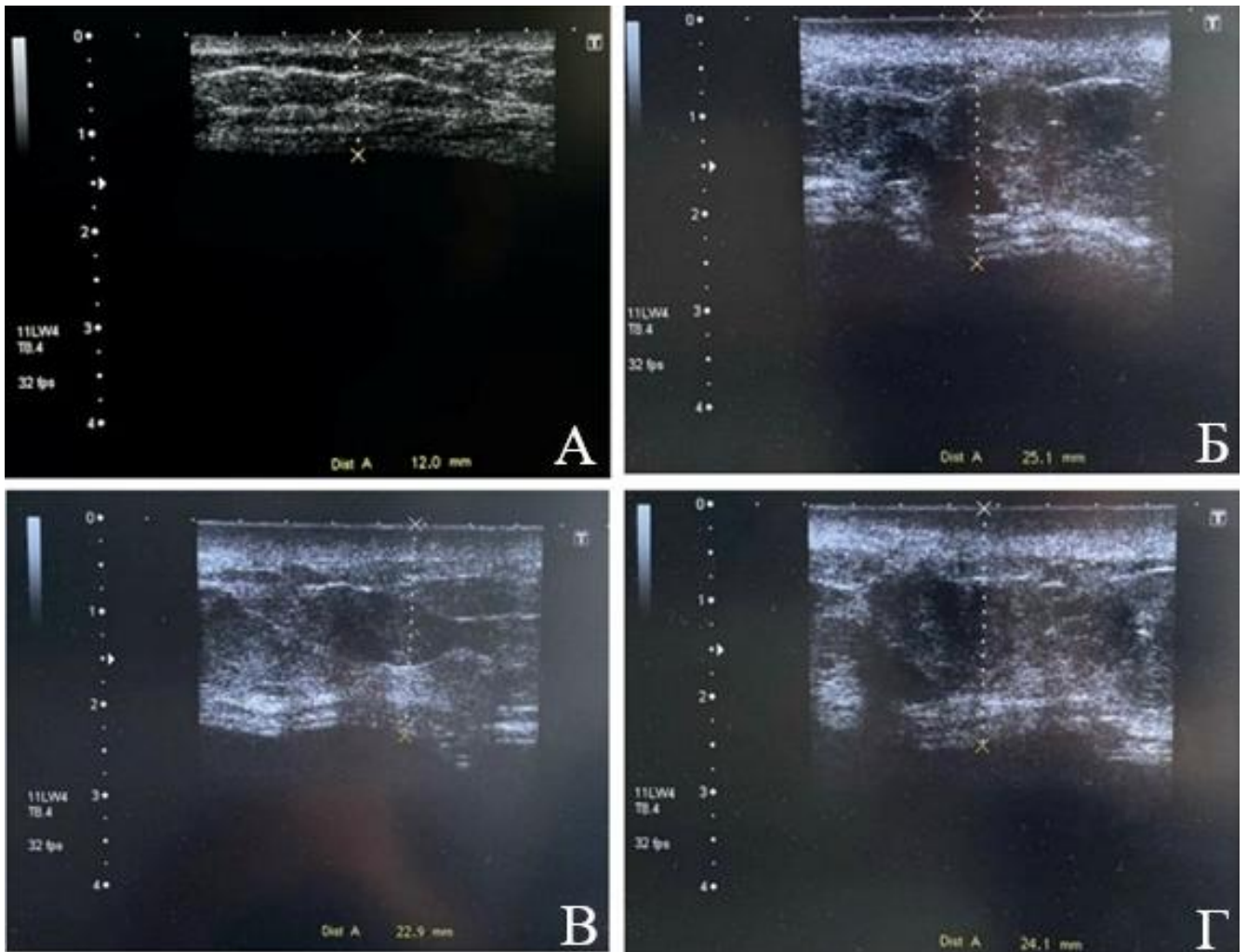


Рисунок 8 – Результаты ультразвуковой динамики абсолютной толщины жировой ткани у пациентки из 1 группы (АТЖТ+ОТП): А – исходная локальная толщина жировой ткани молочной железы; Б – локальная толщина жировой ткани молочной железы через 3 месяца после первой процедуры; В – локальная толщина жировой ткани молочной железы через 6 месяцев после второй процедуры; Г – локальная толщина жировой ткани молочной железы через 12 месяцев при отсутствии третьей процедуры

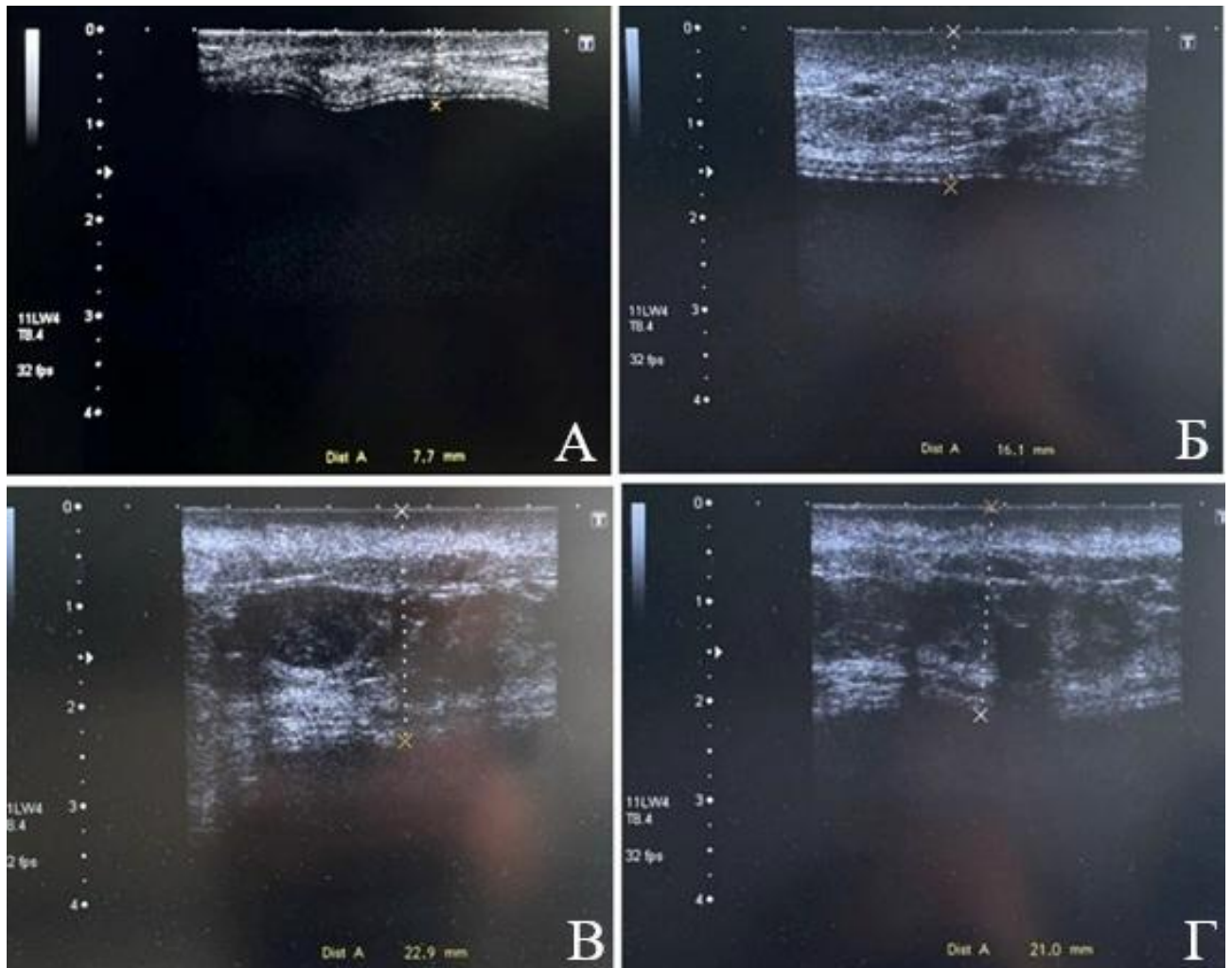


Рисунок 9 – Результаты ультразвуковой динамики абсолютной толщины жировой ткани у пациентки из 2 группы (АТЖТ+СВЖФ): А – исходная локальная толщина жировой ткани молочной железы; Б – локальная толщина жировой ткани молочной железы через 3 месяца после первой процедуры; В – локальная толщина жировой ткани молочной железы через 6 месяцев после второй процедуры; Г – локальная толщина жировой ткани молочной железы через 12 месяцев после третьей процедуры

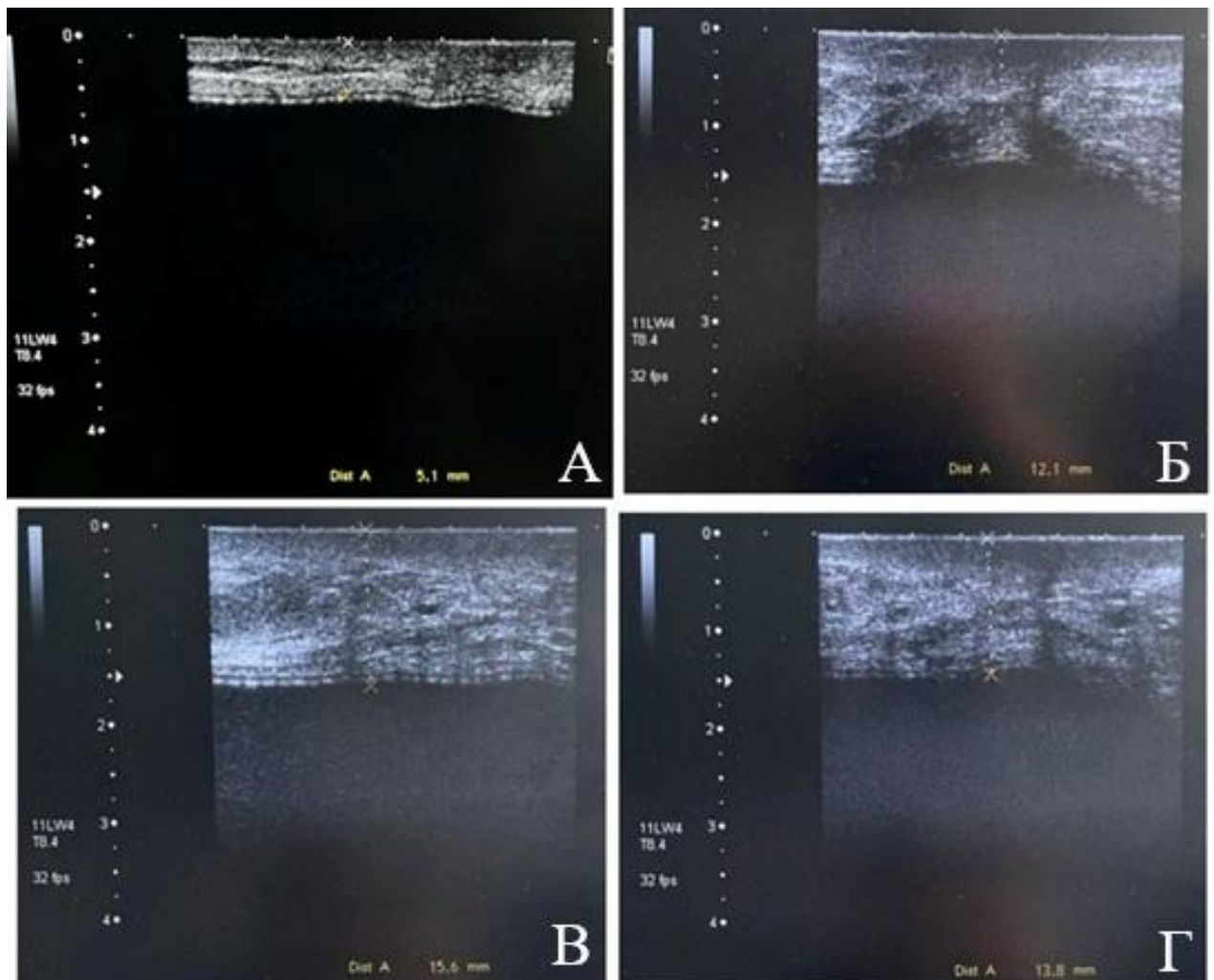


Рисунок 10 – Результаты ультразвуковой динамики абсолютной толщины жировой ткани у пациентки из 3 группы (АТЖТ): А – исходная локальная толщина жировой ткани молочной железы; Б – локальная толщина жировой ткани молочной железы через 3 месяца после первой процедуры; В – локальная толщина жировой ткани молочной железы через 6 месяцев после второй процедуры; Г – локальная толщина жировой ткани молочной железы через 12 месяцев при отсутствии третьей процедуры

#### 4.4. Анализ осложнений и рекомендации по их профилактике

В настоящем исследовании проведён тщательный мониторинг возможных осложнений процедуры трансплантации аутологичной жировой ткани с применением клеточных компонентов (ОТП и СВЖФ). Несмотря на теоретические риски, связанные с применением биологических материалов, на протяжении всего периода наблюдения (минимальный срок – 13 месяцев, максимальный – 36

месяцев, средний –  $23,11 \pm 6,36$  месяцев) у обследованных 71 пациентки не было выявлено ни одного случая серьезных или умеренных осложнений.

Отсутствие осложнений объясняется строгим соблюдением разработанного многоступенчатого алгоритма, включающего немедленное реагирование на любые жалобы пациенток, регулярные клинические и инструментальные обследования, а также мультидисциплинарный подход в клинической практике. Особое внимание уделялось контролю потенциальных факторов риска, таких как серома, гематома, жировой некроз и инфекционные осложнения.

Дополнительно следует отметить, что отсутствие осложнений также связано с контролем объема вводимого жира: каждая пациентка в ходе процедуры липофилинга получала от 60 мл (минимальный объем) до 120 мл (максимальный объем), средний объем на каждую молочную железу составлял примерно  $95 \pm 15$  мл. Также была строго соблюдена периодичность процедур: интервал между последовательными трансплантациями составлял не менее 3 месяцев. Это обеспечило адекватную интеграцию трансплантированного материала, позволило снизить нагрузку на ткани и минимизировать риски осложнений.

Исследование подтвердило эффективность ранее предложенных мер профилактики осложнений, таких как точный отбор пациенток по критериям включения, соблюдение асептики и антисептики, контроль качества пересаживаемого материала, тщательный мониторинг послеоперационного периода с использованием ультразвукового и магнитно-резонансного наблюдения, а также регулярные оценки состояния пациентов в долгосрочной перспективе.

Результаты настоящего исследования соответствуют данным опубликованной литературы и позволяют рекомендовать внедрение строгих клинических протоколов наблюдения и алгоритмов быстрой диагностики и реагирования в практику реконструктивной хирургии молочной железы для минимизации рисков осложнений и обеспечения безопасности пациенток.

## **ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ И СТРОМАЛЬНО- ВАСКУЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ ФРАКЦИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

### **5.1. Обоснование полученных результатов сравнительного исследования влияния обогащенной тромбоцитами плазмы и стромально- васкулярной фракции на приживаемость пересаженных аутологических жировых тканях**

Проведённое двунаправленное сравнительное исследование с участием 71 пациентки после хирургического лечения рака молочной железы позволило оценить и детализировать влияние двухклеточных технологий – АТЖТ с ОТП и АТЖТ с СВЖФ – на приживаемость пересаженного жирового материала.

Пациентки были разделены на три группы: контрольную, с традиционной АТЖТ, группу с добавлением ОТП и группу с добавлением СВЖФ. Анализ результатов ультразвукового мониторинга пересаженной жировой ткани, выполненного в динамике на протяжении 36 месяцев наблюдения (минимальный срок наблюдения – 13 месяцев, средний срок –  $23,11 \pm 6,36$  месяцев), подтвердил статистически значимые преимущества применения клеточных технологий.

Исходная толщина подкожного жирового слоя во всех группах была сравнима и составляла около 1,0–1,2 см. Введение жировой ткани варьировало индивидуально и составляло в среднем от 60 до 120 мл на каждую молочную железу (средний объем –  $95 \pm 15$  мл). Интервал между процедурами строго соблюдался и составлял не менее 3 месяцев, что обеспечивало оптимальные условия для приживания и минимизацию осложнений.

Ультразвуковой анализ, проведённый через 3 месяца после первой процедуры, выявил наибольшую эффективность применения ОТП (толщина пересаженной ткани –  $1,16 \pm 0,09$  см), несколько меньшую – у СВЖФ ( $0,98 \pm 0,10$  см), и минимальную – в контрольной группе ( $0,82 \pm 0,11$  см). Это согласуется с результатами ранее опубликованных исследований, указывающих на раннюю

активацию регенераторных процессов под действием факторов роста, содержащихся в плазме.

Однако при проведении повторных процедур (второй и третьей трансплантаций) наблюдалось более выраженное и длительное сохранение результата именно в группе СВЖФ. Через 12 месяцев после третьей процедуры в группе СВЖФ средняя толщина жирового слоя достигла  $1,51 \pm 0,17$  см, в группе ОТП –  $1,44 \pm 0,16$  см, а в контрольной –  $0,95 \pm 0,09$  см. Полученные данные подчёркивают способность СВЖФ оказывать более продолжительное стимулирующее воздействие на жировую ткань и способствовать её устойчивому сохранению, что подтверждается работами других авторов.

Корреляционный анализ также показал высокую взаимосвязь между типом используемой клеточной терапии и конечной толщиной пересаженной ткани (коэффициент корреляции Спирмена в группе ОТП составил  $\rho=0,87$ ,  $p<0,001$ ).

Кроме того, подтверждена полная безопасность применения данных клеточных технологий, отсутствие осложнений и негативного влияния на проведение любых этапов комбинированного противоопухолевого лечения. Использование ОТП и СВЖФ не только улучшает эстетические результаты реконструкции, но и не задерживает проведение адьювантной терапии, что является важным фактором положительного онкологического прогноза.

Полученные результаты согласуются с международными публикациями, такими как исследования Джентиле с соавт., [37, 78] Кёлле с соавт., [66] и Риготти с соавт., [70] которые также подтверждают высокую клиническую эффективность и безопасность клеточных технологий в реконструктивной хирургии [46].

Следовательно, комплексный анализ настоящего исследования убедительно демонстрирует преимущества использования клеточных технологий, подтверждает их безопасность, эффективность и перспективность широкого внедрения в клиническую практику реконструктивной хирургии молочной железы.

Таблица 27 – Относительное повышение процента прироста толщины жирового слоя по сравнению с контрольной группой

Время	Сравнение групп	Относительное повышение (%) ± СО
3 мес.	Группа 1 vs Контрольная	62,6 ± 13,1
	Группа 2 vs Контрольная	36,7 ± 10,1
6 мес.	Группа 1 vs Контрольная	43,0 ± 8,7
	Группа 2 vs Контрольная	54,6 ± 11,3
12 мес.	Группа 1 vs Контрольная	50,4 ± 10,5
	Группа 2 vs Контрольная	57,9 ± 12,9

Примечание: Таблица показывает относительное повышение процента прироста толщины жирового слоя для Группы 1 (АТЖТ + ОТП) и Группы 2 (АТЖТ + СВЖФ) по сравнению с Контрольной группой (АТЖТ) на 3, 6 и 12 месяцев. Относительное повышение (%) рассчитано как [(Процент прироста группы - Процент прироста Контрольной) / Процент прироста Контрольной] × 100%. СО — стандартное отклонение, учитывающее вариабельность исходных процентов прироста.

## 5.2. Онкологическая настороженность использования клеточной терапии для жировой ткани

Важнейшим аспектом при рассмотрении широкого внедрения клеточных технологий (ОТП и СВЖФ) в реконструктивную хирургию молочной железы является оценка их онкологической безопасности. Несмотря на очевидные регенеративные преимущества клеточных препаратов, среди клиницистов по-прежнему сохраняется настороженность, связанная с теоретическим риском активации онкологических процессов, что обусловлено способностью клеточных компонентов стимулировать клеточную пролиферацию и неоангиогенез. В этой связи особое значение приобретает долгосрочный мониторинг и объективная оценка клинических результатов [46].

В рамках настоящего исследования была проведена тщательная оценка 71 пациентки, которым выполнялась реконструкция молочной железы с применением клеточных технологий. В течение периода наблюдения, продолжавшегося в

среднем  $23,11 \pm 6,36$  месяцев (минимальный период – 13 месяцев, максимальный – 36 месяцев), не зарегистрировано ни одного случая рецидива опухоли или метастатического поражения. Эти данные согласуются с результатами крупнейших международных исследований, которые также не подтвердили увеличение онкологического риска после трансплантации жировой ткани, обогащённой клеточными компонентами [37, 66].

Особое внимание в исследовании было уделено анализу эффективности и безопасности применения клеточных технологий у пациенток, проходящих адъювантную терапию. Клинические наблюдения показали, что применение ОТП и СВЖФ не привело к каким-либо отсрочкам или препятствиям для проведения комбинированного лечения (лучевой и химиотерапии). Напротив, использование клеточных препаратов способствовало более быстрому и стабильному восстановлению тканей, что позволило своевременно выполнять все запланированные этапы противоопухолевой терапии. В результате пациентки имели возможность пройти необходимое лечение в оптимальные сроки, что, по данным литературы и нашего собственного опыта, является важнейшим фактором улучшения общего прогноза и повышения качества жизни пациенток.

Дополнительным обоснованием безопасности и целесообразности клеточной терапии является механизм действия клеточных факторов, представленных в ОТП и СВЖФ. Согласно современным публикациям, тромбоцитарные факторы роста, а также мезенхимальные стволовые клетки, содержащиеся в СВЖФ, обладают преимущественно локальным регенеративным и противовоспалительным действием, без системного стимулирующего влияния на рост опухолевых клеток [37, 66, 78]. Это подтверждает предположение, что местное применение данных препаратов безопасно даже у онкологических пациентов.

Несмотря на текущие положительные результаты, важно подчеркнуть необходимость дальнейших проспективных исследований с более продолжительными сроками наблюдения и увеличением объёма выборки. Это позволит окончательно устранить оставшиеся сомнения и подтвердить безопасность применения ОТП и СВЖФ в клинической практике, открывая новые

возможности для интеграции этих методов в стандартные протоколы реконструктивной онкохирургии молочной железы.

### **5.3. Перспективы дальнейшего применения клеточной терапии в реконструктивной хирургии молочной железы**

Результаты настоящего исследования, а также анализ актуальной международной литературы открывают широкие перспективы дальнейшего внедрения клеточных технологий в реконструктивную хирургию молочной железы у онкологических пациенток. Несмотря на уже доказанные преимущества применения обогащённой тромбоцитами плазмы (ОТП) и стромально-васкулярной жировой фракции (СВЖФ), существуют перспективные направления их дальнейшего изучения и развития, что позволит дополнительно повысить клиническую эффективность и безопасность реконструктивных вмешательств.

Несмотря на постоянное совершенствование реконструктивных подходов, включающих применение тканевых лоскутов и имплантатов, проведение комплексного противоопухолевого лечения (операция, лучевая и химиотерапия) продолжает представлять значительные вызовы для нормальной регенерации тканей после хирургических вмешательств. Часто это сопровождается осложнениями, такими как формирование грыж в донорских зонах при лоскутных методиках, снижением жизнеспособности тканей после лучевого повреждения и нарушением интеграции имплантатов. Более того, длительное использование имплантатов, являющихся инородными телами, может привести к развитию капсулярной контрактуры, сопровождающейся смещением имплантата, выраженным покраснением кожи, отёком и зудом, что существенно снижает качество жизни пациенток. При выраженной симптоматике возникает необходимость хирургического удаления капсулы, после чего остаётся меньший объём мягких тканей, что усложняет последующую реконструкцию. В этой связи, разработка и интеграция инновационных малоинвазивных подходов, таких как ОТП и СВЖФ, позволяющих эффективно восстанавливать тканевые дефекты и

предотвращать подобные осложнения, становится перспективной и крайне востребованной задачей современной онкопластической хирургии.

Перспективным также является изучение оптимальных временных интервалов между трансплантациями и их долгосрочное влияние на результаты реконструкции. В настоящем исследовании был подтверждён безопасный трёхмесячный интервал между процедурами. Тем не менее, дальнейшее развитие индивидуализированного подхода с учётом особенностей тканей пациенток и этапов реконструкции остаётся актуальной задачей. Следует подчеркнуть, что применение клеточных технологий не препятствует и не задерживает начало или продолжение неoadьювантной или адьювантной терапии, включая химиотерапию и лучевое лечение, благодаря минимальной инвазивности и отсутствию осложнений, что подтверждается как нашим исследованием, так и публикациями других авторов.

Другим важным направлением является дальнейшая стандартизация методов выделения и подготовки клеточных препаратов. Согласно литературным данным, оптимизация технологий получения и применения ОТП и СВЖФ с учётом индивидуальных особенностей пациенток (возраст, индекс массы тела, степень постлучевого и постхимиотерапевтического повреждения тканей) способна дополнительно повысить клиническую эффективность и снизить вариабельность результатов.

Также перспективным является расширение области применения клеточных технологий в сочетании с традиционными методами реконструкции, такими как применение тканевых лоскутов и силиконовых имплантатов. По данным современных исследований, такие комбинированные методики способны обеспечивать более выраженные регенеративные эффекты, улучшать стабильность реконструкции и снижать частоту повторных операций.

Особое внимание необходимо уделить дальнейшему долгосрочному мониторингу пациенток после применения клеточных технологий. Несмотря на подтверждённую безопасность в настоящем исследовании, важно проводить многоцентровые исследования с продолжительными периодами наблюдения и

большими выборками для окончательного подтверждения отсутствия отдалённых онкологических рисков.

Наконец, важной перспективой является интеграция клеточной терапии в комплексные программы реабилитации, которые могли бы охватывать не только медицинские, но и психологические аспекты восстановления пациенток. Такой подход обеспечит не только функциональные и эстетические улучшения, но и повысит психоэмоциональное состояние пациенток, что полностью соответствует современным подходам в реконструктивной и онкопластической хирургии.

Таким образом, дальнейшее развитие и интеграция клеточных технологий представляется перспективным направлением, способным значительно улучшить результаты реконструктивных операций, повысить безопасность пациенток, улучшить их качество жизни и создать новые стандарты персонализированной медицинской помощи при лечении онкологических заболеваний молочной железы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое диссертационное исследование раскрывает значительный потенциал применения клеточных технологий, таких как обогащённая тромбоцитами плазма (ОТП) и стромально-васкулярная жировая фракция (СВЖФ), в реконструктивной хирургии молочной железы после её хирургического лечения по поводу рака. Полученные результаты не только расширяют современные представления о возможностях клеточной терапии, но и существенно дополняют клинический арсенал онкопластической хирургии, обеспечивая высокие эстетические и функциональные показатели при минимизации рисков осложнений.

Ключевым достижением данного исследования является комплексное клиническое и инструментальное подтверждение улучшения приживаемости и сохранности аутологических жировых трансплантатов при применении ОТП и СВЖФ. Установлено, что добавление этих компонентов способствует более эффективному восстановлению структуры тканей, значительному снижению воспалительных реакций, а также препятствует развитию осложнений, типичных для традиционных реконструктивных подходов, таких как жировой некроз и кисты.

Отдельного внимания заслуживают данные по онкологической безопасности. На материале обследованных 71 пациентки, за период наблюдения от 13 до 36 месяцев, не выявлено ни одного случая местного рецидива или системного прогрессирования заболевания. Эти результаты подкрепляют имеющиеся в литературе доказательства отсутствия негативного влияния клеточных технологий на онкологический прогноз пациенток с раком молочной железы. Более того, минимально инвазивный характер предложенных методик позволяет пациенткам своевременно и без задержек пройти все этапы необходимого комбинированного лечения, включая лучевую и химиотерапию, что является важнейшим фактором улучшения общего прогноза.

Впервые продемонстрирован уникальный эффект долгосрочной стабильности результатов трансплантации аутологичного жира, достигнутый путём оптимизированной комбинации ОТП и СВЖФ. Ультразвуковой

динамический анализ показал превосходство СВЖФ в поддержании стабильного объёма жировой ткани в долгосрочной перспективе, тогда как ОТП оказалась особенно эффективна на ранних этапах восстановления.

Показана исключительная важность персонализированного подхода к выбору соотношения клеточных компонентов к жировому трансплантату, что в совокупности с тщательным отбором пациенток и контролем объёма введения позволило избежать каких-либо осложнений. Именно благодаря использованию относительно небольших объёмов жира (60–120 мл на каждую молочную железу, с интервалом между процедурами не менее трёх месяцев) был достигнут баланс между максимальной эффективностью и полной безопасностью технологии.

Полученные в ходе работы выводы дают основание рекомендовать интеграцию клеточных технологий в стандартные протоколы реконструктивной хирургии молочной железы, расширяя их возможности и повышая эффективность. Тем не менее, для окончательного закрепления результатов и распространения предложенных методик необходимы дальнейшие исследования с более продолжительным периодом наблюдения и увеличением объёма выборки.

Представленное исследование подчеркивает значимость многофакторного подхода в реконструктивной онкопластике, раскрывает перспективы персонализированной медицины и, безусловно, способствует улучшению качества жизни пациенток, перенесших лечение по поводу рака молочной железы

## ВЫВОДЫ

1) Исследование непосредственных результатов реконструктивных операций с использованием АТЖТ, усиленной ОТП или СВЖФ, показало существенное улучшение приживаемости жировых трансплантатов: на раннем этапе (до 3 месяцев) ОТП продемонстрировала превосходство в скорости регенерации и улучшении качества кожи, а СВЖФ обеспечивала большую приживаемость в отдалённом периоде (до 36 месяцев).

2) Оценка отдалённых результатов реконструкции с применением клеточных технологий (ОТП или СВЖФ) подтвердила значительное улучшение качества жизни пациенток, подтвержденное анкетированием и инструментально. Пациентки отмечали высокое удовлетворение эстетическими и функциональными результатами процедур, отсутствие осложнений и психологический комфорт, связанный с эффективным восстановлением внешнего вида и минимальной инвазивностью процедуры.

3) Комплексный анализ ближайших и отдалённых онкологических результатов у пациенток, прошедших АТЖТ с применением ОТП или СВЖФ, показал отсутствие негативного влияния на течение онкологического процесса. В период наблюдения от 13 до 36 месяцев у всех 71 пациентки не выявлено случаев местного рецидива опухоли или отдалённых метастазов, что подтверждает высокую степень онкологической безопасности предложенных методов реконструкции.

4) Анализ отдалённых онкологических результатов подтвердил отсутствие повышенного риска онкологического рецидива или прогрессирования заболевания при применении АТЖТ, дополненной ОТП или СВЖФ. Напротив, возможность своевременного выполнения адъювантной и комбинированной терапии способствует улучшению общего онкологического прогноза пациенток.

5) Показания к использованию клеточной терапии при АТЖТ: наличие выраженных послеоперационных рубцовых изменений и объёмных дефектов молочной железы после хирургического лечения рака молочной железы (I–III

стадия), низкая эффективность традиционных методов реконструкции, а также необходимость минимально инвазивного восстановления тканей без задержки адъювантной терапии. Клеточные технологии особенно показаны пациенткам с высоким риском развития традиционных осложнений реконструкции и необходимости многоэтапного лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) АТЖТ с применением клеточной терапии (ОТП и СВЖФ) рекомендуется для рутинного использования в реконструктивной хирургии молочной железы у пациенток, перенесших хирургическое лечение по поводу рака молочной железы I–III стадий, с целью улучшения приживаемости и долговременной стабильности трансплантированного аутологичного жира.

2) При планировании процедур необходимо учитывать, что оптимальный интервал между этапами трансплантации аутологичного жира должен составлять не менее трёх месяцев. Соблюдение данного временного интервала способствует лучшей интеграции и стабильному увеличению объёма пересаженных тканей, минимизируя риск осложнений.

3) Объём жировой ткани, пересаживаемой за одну процедуру, должен составлять от 60 до 120 мл на каждую молочную железу (в среднем  $95 \pm 15$  мл), при этом суммарный объём на обе молочные железы за одно вмешательство не должен превышать 150 мл. Данный подход обеспечивает оптимальное соотношение эффективности и безопасности, позволяя избежать осложнений, таких как серомы, гематомы и жировой некроз.

4) Ультразвуковой контроль толщины и структуры пересаженной жировой ткани должен проводиться регулярно: через 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно после выполнения трансплантации. Это позволяет объективно оценивать эффективность клеточной терапии и своевременно выявлять потенциальные отклонения.

5) Персонализированный подход к выбору ОТП или СВЖФ следует основывать на клинических особенностях пациентки и конкретных этапах реконструкции. В частности, при необходимости быстрого восстановления тканей на ранних этапах рекомендуется применение ОТП, а для обеспечения более долговременных и стабильных результатов предпочтительно использование СВЖФ.

6) Рекомендуется внедрение предложенных алгоритмов профилактики осложнений, включающих тщательный клинический осмотр, ультразвуковое обследование, своевременную диагностику и междисциплинарное взаимодействие врачей различных специальностей. Это позволит обеспечить безопасность пациенток и улучшить результаты реконструкции.

7) Внедрение клеточных технологий (ОТП и СВЖФ) в клиническую практику реконструктивной хирургии молочной железы должно сопровождаться долгосрочным наблюдением за пациентками (не менее 3 лет). Это обеспечит надёжный мониторинг отдалённых онкологических результатов и убедительно подтвердит безопасность этих методик.

8) Клеточные технологии рекомендуются к интеграции в стандарты и клинические рекомендации ведущих российских и международных профессиональных сообществ (Российского общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов, Российского общества клинической онкологии, Китайского общества пластической и эстетической хирургии и др.), с целью повышения качества реконструктивной помощи онкологическим пациенткам и их общего прогноза.

9) Необходимо проведение обучающих программ и семинаров для хирургов и онкологов, посвящённых техническим аспектам и клиническим преимуществам применения ОТП и СВЖФ в реконструктивной хирургии, что позволит ускорить интеграцию данных методов в широкую клиническую практику и улучшить оказание медицинской помощи пациенткам после лечения рака молочной железы.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЖ – аутологичная жировая ткань

АСК – адипоцитарные стволовые клетки

АТЖТ – аутологичная трансплантация жировой ткани

МЖ – молочная железа

МСК – мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани

ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма

РАЛ – раково-ассоциированная липодистрофия

РМЖ – рак молочной железы

СВЖФ – стромально-васкулярная жировая фракция

ASCO – Американское общество клинической онкологии

BIS – биспектральный индекс

FGF – фактор роста фибробластов

HGF – гепатоцитарный фактор роста

IGF – инсулиноподобный фактор роста

IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1

MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1

NCCN – Национальная всеобъемлющая онкологическая сеть США

NF-κB – провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB

PARP1 – поли (АДФ-рибоза) полимеразы 1

pH3 – фосфорилированный гистон H3

SOD – супероксиддисмутаза

TGF – трансформирующий фактор роста

TGF-β – трансформирующий фактор роста бета

TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа

UICC – классификация Международного союза по борьбе с раком

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Использование плазмы, обогащенной тромбоцитами, в онкопластической реконструкции молочной железы: обзор текущего состояния и перспектив / Т. В. Хоробрых, М. П. Баранова, Ш. Ван, М. Хэ // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2024. – Т. – 6. – №2. – С. 216–223.

2. Непосредственные и отдаленные результаты липофилинга с обогащенной тромбоцитами плазмой для коррекции рубцовых деформаций и их осложнений после операции по поводу рака молочной железы: опыт одного центра / Ш. Ван, М.П. Баранова М.П, С. Кун [и др.] // Московский хирургический журнал.- 2025. - № 3. - С. 131-144.

3. Острые воспалительные заболевания реконструированной молочной железы неясной этиологии у больных, ранее оперированных по поводу рака / Ш. Ван, А.С. Горубнов, Ф.П. Ветшев, Ю.В. Лернер, Н.Ю. Аренина, С. Минхин, А.О. Колесникова // XII Национальный конгресс с международным участием им. Н.О. Миланова "Пластическая хирургия, эстетическая медицина и косметология" : материалы конгресса. - Ассоциация "МДМА". - Москва, 12 декабря 2023г. - С. 2-3.

4. Патент № RU 2811656 C1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 (2006.01). Способ стабилизации имплантата при реконструктивно-пластической хирургии у больных раком молочной железы : заявл. 26.10.2023 : опубл. 15.01.2024 / Горбунов А.С., Ветшев Ф.П., Аносова Е.Ю., Аренина Н.Ю. [и др.] // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2811656C1/ru> (дата обращения 29.10.2024)

5. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы при онкопластической реконструкции молочной железы: обзор современного состояния и перспектив / Т.В. Хоробрых, М.П. Баранова, Ш. Ван [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.- 2024. - № 6-2. - С. 216-223.

6. Роль стромально-васкулярной жировой фракции в сочетании с аутологичной трансплантацией жировой ткани при реконструкции после хирургического лечения рака молочной железы / Ш. Ван, М.П. Баранова, С. Кун [и др.] // Медицинский алфавит. - 2025. - л № 14. - С. 38-42.

7. A 3-step Mechanical Digestion Method to Harvest Adipose-derived Stromal Vascular Fraction / T. Tiryaki, A. Condé-Green, S. R. Cohen [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery. Global Open. – 2020. – Vol. 8, № 2. – ID e2652.

8. A call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature / K. Mautner, G. A. Malanga, J. Smith [et al.] // PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation. – 2015. – Vol. 7, № 4, Suppl. – P. S53-S59.

9. A comparative translational study: the combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction / P. Gentile, A. Orlandi, M. G. Scioli [et al.] // Stem Cells Translational Medicine. – 2012. – Vol. 1, № 4. – P. 341–351.

10. A New Therapeutic Application of Platelet-Rich Plasma to Chronic Breast Wounds: A Prospective Observational Study / J. D. Berná-Serna, F. Guzmán-Aroca, J. A. García-Vidal [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 10. – P. 3259.

11. A pilot study on ex vivo expanded autologous adipose-derived stem cells of improving fat retention in localized scleroderma patients / C. Wang, X. Long, L. Si [et al.] // Stem Cells Translational Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1148–1156.

12. A rabbit model of fat graft recipient site preconditioning using external negative pressure / J. W. Lee, Y. S. Han, S. R. Kim [et al.] // Archives of Plastic Surgery. – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 150–158.

13. A systemic review of autologous fat grafting survival rate and related severe complications / N. Z. Yu, J. Z. Huang, H. Zhang [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2015. – Vol. 128, № 9. – P. 1245–1251.

14. Adel, M. T. Initial Experience of Face Augmentation Using Fat Graft-Platelet Rich Plasma Mix / M. T. Adel, M. Nasr // Surgical Science. – 2015. – Vol. 6, № 11. – P. 489–495.

15. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype / K. Ohashi, J. L. Parker, N. Ouchi [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2010. – Vol. 285, № 9. – P. 6153–6160.
16. Adipose derived pericytes rescue fractures from a failure of healing--non-union / T. Tawonsawatruk, C. C. West, I. R. Murray [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – ID 22779.
17. Adipose Stem Cells and Cancer: Concise Review / R. A. Sabol, P. Giacomelli, A. Beighley, B. A. Bunnell // *Stem Cells*. – 2019. – Vol. 37, № 10. – P. 1261–1266.
18. Adipose stem cells in tissue regeneration and repair: From bench to bedside / L. Dong, X. Li, W. Leng [et al.] // *Regenerative Therapy*. – 2023. – Vol. 24. – P. 547–560.
19. Adipose-derived stem cells for breast reconstruction after breast surgery - preliminary results / A. Tsekouras, D. Mantas, D. I. Tsilimigras [et al.] // *Case Reports in Plastic Surgery & Hand Surgery*. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 35–41.
20. Alser, O. H. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review / O. H. Alser, I. Goutos // *Scars, Burns & Healing*. – 2018. – Vol. 4. – ID 2059513118808773.
21. Analysis of Fat Graft Survival and Platelet-Rich Plasma Effects: The Transcriptomic Differences / E. E. Yeğın, M. E. Yeğın, B. Kosova [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 1. – ID e34380.
22. Analyzing the Clinical Potential of Stromal Vascular Fraction: A Comprehensive Literature Review / E. N. Goncharov, O. A. Koval, E. I. Igorevich [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2024. – Vol. 60, № 2. – P. 221.
23. Analyzing the Clinical Potential of Stromal Vascular Fraction: A Comprehensive Literature Review / E. N. Goncharov, O. A. Koval, E. I. Igorevich [et al.] // *Medicina*. – 2024. – Vol. 60, № 2. – P. 221.
24. Anti-inflammatory effect of stromal vascular fraction cells in fat transplantation / M. Zhu, J. Xue, S. Lu [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 1435–1439.

25. Application of adipose-derived stromal cells in fat grafting: Basic science and literature review / M. Moustaki, O. Papadopoulos, C. Verikokos [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 2415–2423.
26. Assessing the effect of PRP addition to facial micro-lipofilling for patients suffering from Scleroderma: A prospective routine care analysis / M. Abellan Lopez, C. Philandrianos, A. Daumas [et al.] // *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. – 2023. – Vol. 68, № 2. – P. 152–161.
27. Autologous fat grafting for breast reconstruction after breast cancer: a 12-year experience / S. Kempa, E. Brix, N. Heine [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2022. – Vol. 305, № 4. – P. 921–927.
28. Autologous fat grafting for postoperative breast reconstruction: A systemic review / W. Yu, Z. Wang, Y. Dai [et al.] // *Regenerative Therapy*. – 2024. – Vol. 26. – P. 1010–1017.
29. Autologous Fat Grafting in Cosmetic Breast Augmentation: A Systematic Review on Radiological Safety, Complications, Volume Retention, and Patient/Surgeon Satisfaction / J. W. Groen, V. L. Negenborn, J. W. Twisk [et al.] // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2016. – Vol. 36, № 9. – P. 993–1007.
30. Autologous Fat Grafting: The Science Behind the Surgery / E. R. Zielins, E. A. Brett, M. T. Longaker, D. C. Wan // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 488–496.
31. Autologous Fat Grafting: The Science Behind the Surgery / E. R. Zielins, E. A. Brett, M. T. Longaker, D. C. Wan // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2016. – Vol. 36, № 4. – P. 488–496.
32. Autologous Fat Plus Platelet-Rich Plasma versus Autologous Fat Alone on Sulcus Vocalis / Y.-A. Tsou, V. H.-C. Tien, S.-H. Chen [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 725.
33. Bartynski, J. Histopathologic evaluation of adipose autografts in a rabbit ear model / J. Bartynski, M. S. Marion, T. D. Wang // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 1990. – Vol. 102, № 4. – P. 314–321.

34. Bergers, G. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance / G. Bergers, S. Song // *Neuro-Oncology*. – 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 452–464.
35. Beta Subakti Nataatmadja, L. M. L. Exploring The Role and Safety of Autologous Fat Grafting for Breast Augmentation: A Literature Review / L. M. L. Beta Subakti Nataatmadja, Aryunidya Asmaradianti, Pascalis Fabian // *Jurnal Plastik Rekonstruksi*. – 2025. – Vol. 12, № 1. – P. 45–58.
36. Blood Plasma Derivatives for Tissue Engineering and Regenerative Medicine Therapies / S. Santos, Ó. E. Sigurjonsson, C. A. Custódio, J. Mano // *Tissue Engineering. Part B, Reviews*. – 2018. – Vol. 24, № 6. – P. 454–462.
37. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma / P. Gentile, C. Di Pasquali, I. Bocchini [et al.] // *Surgical Innovation*. – 2013. – Vol. 20, № 4. – P. 370–376.
38. CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells regulate immune balance in unexplained recurrent spontaneous abortion via the Toll-like receptor 4/nuclear factor- $\kappa$ B pathway / S. Qin, L. Li, J. Liu [et al.] // *The Journal of International Medical Research*. – 2020. – Vol. 48, № 12. – ID 300060520980940.
39. Characterization of Immune Cells in Human Adipose Tissue by Using Flow Cytometry / S. Wetzels, M. Bijnen, E. Wijnands [et al.] // *Journal of Visualized Experiments*. – 2018. – № 133. – ID 57187.
40. Chiu, C.-H. Autologous Fat Grafting for Breast Augmentation in Underweight Women / C.-H. Chiu // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2014. – Vol. 34, № 7. – P. 1066–1082.
41. Chiu, C.-H. Does Stromal Vascular Fraction Ensure a Higher Survival in Autologous Fat Grafting for Breast Augmentation? A Volumetric Study Using 3-Dimensional Laser Scanning / C.-H. Chiu // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 41–52.
42. Cialdai, F. Role of fibroblasts in wound healing and tissue remodeling on Earth and in space / F. Cialdai, C. Risaliti, M. Monici // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2022. – Vol. 10. – ID 958381.

43. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives / D. M. Dohan Ehrenfest, I. Andia, M. A. Zumstein [et al.] // *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 3–9.
44. Clinical use of autologous adipose-derived stromal vascular fraction cell injections for hip osteoarthritis / Y. Onoi, T. Matsumoto, S. Sobajima [et al.] // *Regenerative Therapy*. – 2023. – Vol. 24. – P. 94–102.
45. Coleman, S. R. Structural fat grafting: more than a permanent filler / S. R. Coleman // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2006. – Vol. 118, № 3, Suppl. – P. 108S-120S.
46. Combating cancer immunotherapy resistance: a nano-medicine perspective / X. Kong, X. Xie, J. Wu [et al.] // *Cancer Communications*. - 2025. Vol. 45. - № 7. - P. 1-28.
47. Combination of platelet rich plasma and stromal vascular fraction on the level of vascular endothelial growth factor in rat subjects experiencing deep dermal burn injury / S. R. Laidding, F. Josh, S. Battung [et al.] // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2021. – Vol. 64. – ID 102254.
48. Comlek, S. Ultrasound-Guided PRP and SVF Therapy Shows Sustained Improvement in Severe Knee Osteoarthritis: A 12-Month Retrospective Study / S. Comlek, D. Baykal, L. Ozgonenel // *Medical Science Monitor*. – 2024. – Vol. 30. –P. 943 – 975.
49. Commonly used mesenchymal stem cell markers and tracking labels: Limitations and challenges / C. S. Lin, Z. C. Xin, J. Dai, T. F. Lue // *Histology and Histopathology*. – 2013. – Vol. 28, № 9. – P. 1109–1116.
50. Complications after Breast Augmentation with Fat Grafting: A Systematic Review / M. Ørholt, A. Larsen, M. N. Hemmingsen [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2020. – Vol. 145, № 3. – P. 530e-537e.

51. Contributions for classification of platelet rich plasma - proposal of a new classification: MARSPILL / J. Lana, J. Purita, C. Paulus [et al.] // *Regenerative Medicine*. – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. 565–574.
52. Costanzo, D. Autologous Fat Grafting in Plastic and Reconstructive Surgery: An Historical Perspective / D. Costanzo, A. Romeo, F. Marena // *Eplasty*. – 2022. – Vol. 22. – P. e4.
53. Czerny, V. Drei plastische operationen. III. Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein Lipom / V. Czerny // *Archiv für Klinische Chirurgie*. – 1895. – Bd. 50. – S. 544.
54. Dai, L. Application of Platelet Rich Plasma Combined with Autologous Fat Transplantation for Augmentation Mammoplasty / L. Dai, L. B., S. Xu // *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*. – 2018. – Vol. 27, № 2. – P. 28–31.
55. Defining essential stem cell characteristics in adipose-derived stromal cells extracted from distinct anatomical sites / P. C. Sachs, M. P. Francis, M. Zhao [et al.] // *Cell and Tissue Research*. – 2012. – Vol. 349, № 2. – P. 505–515.
56. Delayed two steps PRP injection strategy for the improvement of fat graft survival with superior angiogenesis / Y. Li, S. Mou, P. Xiao [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 5231.
57. DeLong, J. M. Platelet-rich plasma: the PAW classification system / J. M. DeLong, R. P. Russell, A. D. Mazzocca // *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. – 2012. – Vol. 28, № 7. – P. 998–1009.
58. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices / J. Magalon, A. L. Chateau, B. Bertrand [et al.] // *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. – 2016. – Vol. 2, № 1. – ID e000060.
59. Does non-activated platelet-rich plasma (PRP) enhance fat graft outcome? An assessment with 3D CT-scan in mice. Letter to editor / M. Abellan Lopez, B. Bertrand, A. Daumas [et al.] // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2019. – Vol. 72, № 10. – P. 1700–1738.

60. Effect of breast augmentation with platelet-rich plasma combined with autologous fat transplantation and perioperative nursing intervention / Y. Zheng, X. Liu, M. Huang, J. Zheng // *Modern Nurse*. – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 75–78.
61. Effects of Stromal Vascular Fraction on Breast Cancer Growth and Fat Engraftment in NOD/SCID Mice / J. S. Lee, P. Eo, M. C. Kim [et al.] // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 498–513.
62. Endothelial progenitor cells for fabrication of engineered vascular units and angiogenesis induction / S. Rashidi, G. Bagherpour, Z. Abbasi-Malati [et al.] // *Cell Proliferation*. – 2024. – Vol. 57, № 9. – ID e13716.
63. Enzymatic and non-enzymatic isolation systems for adipose tissue-derived cells: current state of the art / E. Oberbauer, C. Steffenhagen, C. Wurzer [et al.] // *Cell Regeneration*. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 7.
64. Eppley, B. L. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery / B. L. Eppley, W. S. Pietrzak, M. Blanton // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2006. – Vol. 118, № 6. – P. 147e-159e.
65. Evolution of the Coleman Technique / F. M. Egro, E. Roy, J. P. Rubin, S. R. Coleman // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2022. – Vol. 150, № 2. – P. 329e-336e.
66. Ex vivo-expanded autologous adipose tissue-derived stromal cells ensure enhanced fat graft retention in breast augmentation: A randomized controlled clinical trial / S.-F. T. Kølle, D. Duscher, M. Taudorf [et al.] // *Stem Cells Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 11. – P. 1277–1286.
67. Exosomes from Human Omental Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Secreted into Ascites Promote Peritoneal Metastasis of Epithelial Ovarian Cancer / Q. Qu, L. Liu, Y. Cui [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 21. – P. 3482.
68. Fat Embolism After Autologous Facial Fat Grafting / N. S. Dhooghe, S. Maes, B. Depypere [et al.] // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2022. – Vol. 42, № 3. – P. 231–238.
69. Golebiewska, E. M. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond / E. M. Golebiewska, A. W. Poole // *Blood Reviews*. – 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 153–162.

70. Gontijo-de-Amorim, N. F. Mechanical Supplementation With the Stromal Vascular Fraction Yields Improved Volume Retention in Facial Lipotransfer: A 1-Year Comparative Study / N. F. Gontijo-de-Amorim, L. Charles-de-Sá, G. Rigotti // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2017. – Vol. 37, № 9. – P. 975–985.
71. Hamza, A. Lipofilling in breast cancer surgery / A. Hamza, V. Lohsiriwat, M. Rietjens // *Gland Surgery*. – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 7–14.
72. Harrison, P. The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH / P. Harrison // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2018. – Vol. 16, № 9. – P. 1895–1900.
73. Hausman, G. J. Adipose tissue angiogenesis / G. J. Hausman, R. R. // *Journal of Animal Science*. – 2004. – Vol. 82, № 3. – P. 925–934.
74. Heidari, M. Evaluation of body esteem and mental health in patients with breast cancer after mastectomy / M. Heidari, S. Shahbazi, M. Ghodusi // *Journal of Mid-Life Health*. – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 173–177.
75. Hong, K. Y. Fat grafts enriched with adipose-derived stem cells / K. Y. Hong // *Archives of Craniofacial Surgery*. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 211–218.
76. Hristov, M. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing / M. Hristov, W. Erl, P. C. Weber // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2003. – Vol. 23, № 7. – P. 1185–1189.
77. Hua, Z. Letter on A Study on the Effective Ratio of Fat to Stromal Vascular Fraction for Cell-Assisted Lipotransfer / Z. Hua, P. Wei // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 816–817.
78. Human adipose tissue-derived stem cells in breast reconstruction following surgery for cancer: A controversial issue / M. Scioli, V. Cervelli, P. Gentile [et al.] // *Stem Cell Discovery*. – 2013. – Vol. 3. – P. 164–166.
79. Human Regulatory T Cells: Understanding the Role of Tregs in Select Autoimmune Skin Diseases and Post-Transplant Nonmelanoma Skin Cancers / N. C. Oparaugo, K. Ouyang, N. P. N. Nguyen [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 1227.

80. Huveneers, S. Endothelial cell mechanics and dynamics in angiogenesis / S. Huveneers, L. K. Phng // *Current Opinion in Cell Biology*. – 2024. – Vol. 91. – ID 102441.
81. Immunomodulatory effects of adipose-derived stem cells: fact or fiction? / A. A. Leto Barone, S. Khalifian, W. P. Lee, G. Brandacher // *BioMed Research International*. – 2013. – Vol. 2013. – ID 383685.
82. Improved fat graft survival by different volume fractions of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells / F. Li, W. Guo, K. Li [et al.] // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 319–333.
83. Improving Facial Fat Graft Survival Using Stromal Vascular Fraction-Enriched Lipotransfer: A Multicenter Randomized Controlled Study / M. Wufuer, T. H. Choi, B. Najmiddinov [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2024. – Vol. 153, № 4. – P. 690e-700e.
84. Improving fat transfer viability: the role of aging, body mass index, and harvest site / P. J. Geissler, K. Davis, J. Roostaeian [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2014. – Vol. 134, № 2. – P. 227–232.
85. Increased survival of human free fat grafts with varying densities of human adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma / K. Li, F. Li, J. Li [et al.] // *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 209–219.
86. Inflammatory cytokine gene expression in mesenteric adipose tissue during acute experimental colitis / W. C. Mustain, M. E. Starr, J. D. Valentino [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 12. – ID e83693.
87. Influence of platelet-rich plasma on the histologic characteristics of the autologous fat graft to the upper lip of rabbits / J. Rodríguez-Flores, M. A. Palomar-Gallego, A. B. Enguita-Valls [et al.] // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 480–486.
88. International B. R. Retracted: Comparison of the Effects of Repeated Applications of Platelet-Rich Plasma versus Platelet-Poor Plasma on Fat Graft Survival in Nude Mice // *BioMed Research International*. – 2024. – Vol. 2024. – ID 9768587.

89. Jin, R. Does platelet-rich plasma enhance the survival of grafted fat? An update review / R. Jin, L. Zhang, Y. G. Zhang // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 252–258.
90. Kang, S. H. Various Properties of Silicone Breast Implant Surfaces and Multimodal Techniques for the Functional Surface Modification / S. H. Kang, B. P. Bengtson, C. Y. Heo // *Clinics in Plastic Surgery*. – 2021. – Vol. 48, № 1. – P. 87–99.
91. Khan, W. S. Mesenchymal stem cells, sources of cells and differentiation potential / W. S. Khan, T. E. Hardingham // *Journal of Stem Cells*. – 2012. – Vol. 7, № 2. – P. 75–85.
92. Khouri, R. K. Current Clinical Applications of Fat Grafting / R. K. Khouri, R. K. Khouri Jr. // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2017. – Vol. 140, № 3. – P. 466e–486e.
93. Kontoes, P. Complications of Fat Transfer for Breast Augmentation / P. Kontoes, G. Gounnaris // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2017. – Vol. 41, № 5. – P. 1078–1082.
94. Koren, M. Influence of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction on Resorption of a Large-Volume Free-Fat Transplant Evaluated Using T3D Optical Scanning / M. Koren, S. K. Brezar, T. Dovšak [et al.] // *Applied Sciences*. – 2023. – Vol. 13, № 12. – P. 7100.
95. Large-Volume Fat Grafting: Identifying Risk Factors for Fat Necrosis / C. S. Chang, M. A. Lanni, M. N. Mirzabeigi, L. P. Bucky // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2022. – Vol. 150, № 5. – P. 941e–949e.
96. Letter: Autologous Fat Grafting and Platelet-Rich Plasma for Treatment of Facial Contour Defects / K. Y. Park, I. S. Kim, B. J. Kim, M. N. Kim // *Dermatologic Surgery*. – 2012. – Vol. 38, № 9. – P. 1572–1574.
97. Liquid Phase Concentrated Growth Factor Improves Autologous Fat Graft Survival In Vivo in Nude Mice / T. Zhang, J. Dai, Y. Xu [et al.] // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2021. – Vol. 45, № 5. – P. 2417–2422.

98. Macmillan, R. D. Oncoplastic Breast Surgery: What, When and for Whom? / R. D. Macmillan, S. J. McCulley // *Current Breast Cancer Reports*. – 2016. – Vol. 8. – P. 112–117.
99. Maličev, E. An Overview of Mesenchymal Stem Cell Heterogeneity and Concentration / E. Maličev, K. Jazbec // *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. – 2024. – Vol. 17, № 3. – P. 350.
100. Management of complications following implant-based breast reconstruction: a narrative review / D. H. Meshkin, J. M. Firriolo, N. S. Karp, A. A. Salibian // *Annals of Translational Medicine*. – 2023. – Vol. 11, № 12. – P. 416.
101. Mature adipocytes, but not preadipocytes, promote the growth of breast carcinoma cells in collagen gel matrix culture through cancer-stromal cell interactions / Y. Manabe, S. Toda, K. Miyazaki, H. Sugihara // *The Journal of Pathology*. – 2003. – Vol. 201, № 2. – P. 221–228.
102. Mazzola, R. F. The fascinating history of fat grafting / R. F. Mazzola, I. C. Mazzola // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 1069–1071.
103. Meta-analysis for psychological impact of breast reconstruction in patients with breast cancer / W. Chen, X. Lv, X. Xu [et al.] // *Breast Cancer*. – 2018. – Vol. 25, № 4. – P. 464–469.
104. Meta-analysis of the oncological safety of autologous fat transfer after breast cancer / T. K. Krastev, S. J. Schop, J. Hommes [et al.] // *The British Journal of Surgery*. – 2018. – Vol. 105, № 9. – P. 1082–1097.
105. Modarressi, A. Platelet Rich Plasma (PRP) Improves Fat Grafting Outcomes / A. Modarressi // *World Journal of Plastic Surgery*. – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 6–13.
106. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- $\kappa$ B inhibition via HGF / P. Bendinelli, E. Matteucci, G. Dogliotti [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. – 2010. – Vol. 225, № 3. – P. 757–766.
107. Moroz, A. Platelet-rich plasma and chronic wounds: remaining fibronectin may influence matrix remodeling and regeneration success / A. Moroz, E. Deffune // *Cytotherapy*. – 2013. – Vol. 15, № 11. – P. 1436–1439.

108. Mościcka, P. History of autologous platelet-rich plasma: A short review / P. Mościcka, A. Przyłipiak // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2021. – Vol. 20, № 9. – P. 2712–2714.
109. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies / P. A. Zuk, M. Zhu, H. Mizuno [et al.] // *Tissue Engineering*. – 2001. – Vol. 7, № 2. – P. 211–228.
110. Nahabedian, M. Y. Large-Volume Autologous Fat Grafting to the Breast / M. Y. Nahabedian // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2021. – Vol. 41, № Suppl. 1. – P. S16–S24.
111. Naito, H. Mechanisms of new blood-vessel formation and proliferative heterogeneity of endothelial cells / H. Naito, T. Iba, N. Takakura // *International Immunology*. – 2020. – Vol. 32, № 5. – P. 295–305.
112. Non-enzymatic methods for isolation of stromal vascular fraction and adipose-derived stem cells: A systematic review / V. K. Mundluru, M. J. Naidu, R. T. Mundluru [et al.] // *World Journal of Methodology*. – 2024. – Vol. 14, № 2. – ID 94562.
113. Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors / A. H. Klopp, Y. Zhang, T. Solley [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 771–782.
114. Oncological safety of stromal vascular fraction enriched fat grafting in two-stage breast reconstruction after nipple sparing mastectomy: long-term results of a prospective study / C. Calabrese, A. Kothari, S. Badylak [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2018. – Vol. 22, № 15. – P. 4768–4777.
115. P.R.L. platelet rich lipotransfert: our experience and current state of art in the combined use of fat and PRP / V. Cervelli, I. Bocchini, C. Di Pasquali [et al.] // *BioMed Research International*. – 2013. – Vol. 2013. – ID 434191.
116. Pathological characteristics of breast nodules after large-volume fat grafting for breast augmentation / Y. Li, Y. Yao, J. Li [et al.] // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2023. – Vol. 22, № 12. – P. 3387–3394.
117. Pigment epithelial-derived factor and melanoma differentiation associated gene-7 cytokine gene therapies delivered by adipose-derived stromal/mesenchymal stem

cells are effective in reducing prostate cancer cell growth / O. Zolochovska, G. Yu, J. M. Gimble, M. L. Figueiredo // *Stem Cells and Development*. – 2012. – Vol. 21, № 7. – P. 1112–1123.

118. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Breast Cancer Patients: An Application Analysis of 163 Sentinel Lymph Node Biopsies / C. Eichler, C. Baucks, J. Üner [et al.] // *BioMed Research International*. – 2020. – Vol. 2020. – ID 3432987.

119. Platelet-rich plasma (PRP) in oncological patients: long-term oncological outcome analysis of the treatment of subcutaneous venous access device scars in 89 breast cancer patients / C. Eichler, J. Üner, F. Thangarajah [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2022. – Vol. 306, № 4. – P. 1171–1176.

120. Platelet-Rich Plasma Activates Proinflammatory Signaling Pathways and Induces Oxidative Stress in Tendon Fibroblasts / J. L. Hudgens, K. B. Sugg, J. A. Grekin [et al.] // *The American Journal of Sports Medicine*. – 2016. – Vol. 44, № 8. – P. 1931–1940.

121. Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system / E. Kon, B. Di Matteo, D. Delgado [et al.] // *Expert Opinion on Biological Therapy*. – 2020. – Vol. 20, № 12. – P. 1447–1460.

122. Platelet-Rich Plasma Inhibits Breast Cancer Proliferation / C. Han, C. Chen, N. Lun [et al.] // *Clinical Medicine Insights. Oncology*. – 2024. – Vol. 18. – ID 11795549241298978.

123. Platelet-Rich Plasma Promotes the Proliferation of Human Keratinocytes via a Progression of the Cell Cycle. A Role of Prolidase / M. Misiura, T. Guszczyn, I. Oscilowska [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 936.

124. Platelet-rich plasma releasate promotes angiogenesis in vitro and in vivo / N. Kakudo, N. Morimoto, S. Kushida [et al.] // *Medical Molecular Morphology*. – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 83–89.

125. Platelet-rich plasma treatment improves postoperative recovery in patients with pilonidal sinus disease: a randomized controlled clinical trial / C. Y. Boztug, T. Karaagac Akyol, C. Benlice [et al.] // *BMC Surgery*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 373.
126. Platelet-Rich Plasma: Evolving Role in Plastic Surgery / E. S. Chamata, E. L. Bartlett, D. Weir, R. J. Rohrich // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2021. – Vol. 147, № 1. – P. 219–230.
127. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties / H. El-Sharkawy, A. Kantarci, J. Deady [et al.] // *Journal of Periodontology*. – 2007. – Vol. 78, № 4. – P. 661–669.
128. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020 / P. Everts, K. Onishi, P. Jayaram [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 20. – P. 7804.
129. Platelet-rich plasma-enriched autologous fat graft in regenerative and aesthetic facial surgery: Technical note / F. Picard, B. Hersant, S. La Padula, J. P. Meningaud // *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2017. – Vol. 118, № 4. – P. 228–231.
130. Potential benefits of adipose-derived SVF and MSCs to regenerate damaged tissues from alloplastic synthetic materials / M. L. Zocchi, L. P., D. Oliinyk, L. Knoedler [et al.] // *Master Class in Plastic Surgery*. – 2024. – Vol. 47. – P. 112–125.
131. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting / F. Simonacci, N. Bertozzi, M. P. Grieco [et al.] // *Annals of Medicine and Surgery*. – 2017. – Vol. 20. – P. 49–60.
132. Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts / N. Kakudo, T. Minakata, T. Mitsui [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2008. – Vol. 122, № 5. – P. 1352–1360.
133. Ramakrishnan, V. M. The Adipose Stromal Vascular Fraction as a Complex Cellular Source for Tissue Engineering Applications / V. M. Ramakrishnan, N. L. Boyd // *Tissue Engineering. Part B, Reviews*. – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 289–299.

134. Ramakrishnan, V. M. The Adipose Stromal Vascular Fraction as a Complex Cellular Source for Tissue Engineering Applications / V. M. Ramakrishnan, N. L. Boyd // *Tissue Engineering. Part B, Reviews.* – 2017. – Vol. 24, № 4. – P. 289–299.

135. Regenerative therapy and cancer: in vitro and in vivo studies of the interaction between adipose-derived stem cells and breast cancer cells from clinical isolates / L. Zimmerlin, A. D. Donnenberg, J. P. Rubin [et al.] // *Tissue Engineering. Part A.* – 2011. – Vol. 17, № 1-2. – P. 93–106.

136. Regulatory T Cell and Forkhead Box Protein 3 as Modulators of Immune Homeostasis / L. M. S. Pereira, S. T. M. Gomes, R. Ishak, A. C. R. Vallinoto // *Frontiers in Immunology.* – 2017. – Vol. 8. – P. 605.

137. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors / S. E. Lynch, J. C. Nixon, R. B. Colvin, H. N. Antoniades // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 1987. – Vol. 84, № 21. – P. 7696–7700.

138. Sadati, K. S. *The American Journal of Cosmetic Surgery* / K. S. Sadati, C. A., R. W. Alexander // *The American Journal of Cosmetic Surgery.* – 2006. – Vol. 23, № 4. – P. 203–211.

139. Safety of adipose-derived cell (stromal vascular fraction - SVF) augmentation for surgical breast reconstruction in cancer patients / S. Mazur, A. Zołocińska, K. Siennicka [et al.] // *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* – 2018. – Vol. 27, № 8. – P. 1085–1090.

140. Sclafani, A. P. Applications of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery / A. P. Sclafani // *Facial Plastic Surgery.* – 2009. – Vol. 25, № 4. – P. 270–276.

141. Shaaban, A. The role of platelet rich plasma enriched fat graft for correction of deformities after conservative breast surgery / A. Shaaban, M. Anwar, R. Ramadan // *Breast Disease.* – 2024. – Vol. 43, № 1. – P. 111–118.

142. Simple and Rapid Non-Enzymatic Procedure Allows the Isolation of Structurally Preserved Connective Tissue Micro-Fragments Enriched with SVF / A. Busato, F. De Francesco, R. Biswas [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 58.

143. Sommer, B. Current concepts of fat graft survival: histology of aspirated adipose tissue and review of the literature / B. Sommer, G. Sattler // *Dermatologic Surgery*. – 2000. – Vol. 26, № 12. – P. 1159–1166.
144. Sports medicine applications of platelet rich plasma / A. Mishra, K. Harmon, J. Woodall, A. Vieira // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. – 2012. – Vol. 13, № 7. – P. 1185–1195.
145. Stem cells: past, present, and future / W. Zakrzewski, M. Dobrzyński, M. Szymonowicz, Z. Rybak // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 68.
146. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature / A. Nguyen, J. Guo, D. A. Banyard [et al.] // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2016. – Vol. 69, № 2. – P. 170–179.
147. Stromal Vascular Fraction-enriched Fat Grafting for the Treatment of Symptomatic End-neuromata / S. Zimmermann, R. M. Fakin, T. Giesen [et al.] // *Journal of Visualized Experiments*. – 2017. – № 129. – ID e56219.
148. Studies in Fat Grafting: Part V. Cell-Assisted Lipotransfer to Enhance Fat Graft Retention Is Dose Dependent / K. J. Paik, E. R. Zielins, D. A. Atashroo [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2015. – Vol. 136, № 1. – P. 67–75.
149. Supplementation of Facial Fat Grafting to Increase Volume Retention: A Systematic Review / J. A. M. Schipper, L. Vriend, A. J. Tuin [et al.] // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2022. – Vol. 42, № 12. – P. NP711-NP727.
150. Supplementing fat grafts with adipose stromal cells for cosmetic facial contouring / J. Li, J. Gao, P. Cha [et al.] // *Dermatologic Surgery*. – 2013. – Vol. 39, № 3, Pt 1. – P. 449–456.
151. Systematic review of patient factors affecting adipose stem cell viability and function: implications for regenerative therapy / J. Varghese, M. Griffin, A. Mosahebi, P. Butler // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2017. – Vol. 8, № 1. – P. 45
152. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature / J. Alsousou, M. Thompson, P. Hulley [et

al.] // The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume. – 2009. – Vol. 91, № 8. – P. 987–996.

153. The Combination of Stromal Vascular Fraction Cells and Platelet-Rich Plasma Increases Fibroblast Growth Factor 2 and Insulin-Like Growth Factor 1 in Full-Thickness Burns in Animal Model / F. Josh, T. H. Soekamto, C. A. Windura, D. G. Lumalessil // Annals of Burns and Fire Disasters. – 2024. – Vol. 37, № 1. – P. 35–44.

154. The Effects of Platelet-Rich Plasma on Cell Proliferation and Adipogenic Potential of Adipose-Derived Stem Cells / H. T. Liao, I. B. James, K. G. Marra, J. P. Rubin // Tissue Engineering. Part A. – 2015. – Vol. 21, № 21-22. – P. 2714–2722.

155. The Efficacy and Safety of a Human Perirenal Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction in an Interstitial Cystitis Rat Model / J. Y. Ha, E. H. Lee, S. Y. Chun [et al.] // Tissue Engineering and Regenerative Medicine. – 2023. – Vol. 20, № 2. – P. 225–237.

156. The General Registry of Autologous Fat Transfer: Concept, Design, and Analysis of Fat Grafting Complications / S. Kaur, J. P. Rubin, J. Gusenoff [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2022. – Vol. 149, № 6. – P. 1118e-1129e.

157. The impact of scars on health-related quality of life after breast surgery: a qualitative exploration / K. E. Everaars, M. Welbie, S. Hummelink [et al.] // Journal of Cancer Survivorship. – 2021. – Vol. 15, № 2. – P. 224–233.

158. The role of endothelial cell-pericyte interactions in vascularization and diseases / G. Li, J. Gao, P. Ding, Y. Gao // Journal of Advanced Research. – 2025. – Vol. 67. – P. 269–288.

159. The Roles of Immune Cells in the Pathogenesis of Fibrosis / E. Huang, N. Peng, F. Xiao [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 15. – P. 5203.

160. The Safety of Fat Grafting: An Institutional Retrospective Review / H. A. Fang, E. Soto, R. Pigg [et al.] // Annals of Plastic Surgery. – 2022. – Vol. 88, № 5, Suppl. 5. – P. S473-S477.

161. Therapeutic application of adipose-derived stromal vascular fraction in myocardial infarction / I. Gareev, O. Beylerli, T. Ilyasova [et al.] // *iScience*. – 2024. – Vol. 27, № 5. – ID 109791.

162. Tissiani, L. A. A Prospective and Controlled Clinical Trial on Stromal Vascular Fraction Enriched Fat Grafts in Secondary Breast Reconstruction / L. A. Tissiani, N. Alonso // *Stem Cells International*. – 2016. – Vol. 2016. – ID 2636454.

163. Tissue Harvesting Site Effect on the Canine Adipose Stromal Vascular Fraction Quantity and Quality / H. Hendawy, A. Uemura, D. Ma [et al.] // *Animals*. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 460.

164. Toyserkani, N. M. Cell-Assisted Lipotransfer: A Systematic Review of Its Efficacy / N. M. Toyserkani, M. L. Quaade, J. A. Sørensen // *Aesthetic Plastic Surgery*. – 2016. – Vol. 40, № 2. – P. 309–318.

165. Velnar, T. Tissue Augmentation in Wound Healing: the Role of Endothelial and Epithelial Cells / T. Velnar, L. Gradisnik // *Medical Archives*. – 2018. – Vol. 72, № 6. – P. 444–448.

166. Webb, C. The Making of Breasts: Navigating the Symbolism of Breasts in Women Facing Cancer / C. Webb, N. Jacox, C. Temple-Oberle // *Plastic Surgery*. – 2019. – Vol. 27, № 1. – P. 49–53.

167. Zhichun, Z. Platelet rich plasma combined with autologous fat free grafting in penile enlargement surgery / Z. Zhichun, W. Xiaowei, S. Haichen // *Chinese Journal of Medical Aesthetics and Cosmetology*. – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 289–292.