Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана

**РЕФЕРАТ ПО ТЕМЕ**

# **«Аутологичная пересадка жира в пластической хирургии»**

 **выполнил ординатор 2 года обучения**

 **по пластической хирургии**

**Казакова Ю.И.**

**2022**

Концепция пересадки жира впервые была предложена Нойбером в 1893 году 1 и приобрела популярность почти столетие спустя с появлением липосакции. Липопластика позволила восстановить значительные объемы жира, которые можно было повторно ввести пациентам в виде трансплантатов. 1 С тех пор трансплантация аутологичной жировой ткани превратилась в динамический метод, используемый в пластической хирургии в качестве дополнения для улучшения функциональной и эстетической формы. Теперь, используя надлежащие методы, хирурги могут последовательно выполнять успешную трансплантацию больших объемов жира как для эстетики, так и для реконструкции. Актуальной проблемой является использование регенеративного потенциала жировой ткани для клинического применения. 2–4Однако в декабре 2014 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило руководящие принципы, изменяющие регулирование человеческих клеток, тканей и продуктов на основе клеток или тканей. Эти продукты будут рассматриваться FDA как биологические препараты, а хирурги перед их использованием необходимо будет подать заявку на предварительное одобрение FDA и лицензию. Американское общество пластических хирургов подготовило ответ, объясняющий, почему эти правила FDA ошибочны. 5 В этом систематическом обзоре критически оценивается уровень доказательности агентов для обогащения жирового трансплантата.

### **Факторы, влияющие на приживаемость жирового трансплантата**

Аутологичная пересадка жира стала динамическим методом, используемым в пластической хирургии в качестве дополнения для улучшения функциональной и эстетической формы. Однако факторы, приводящие к успешным долгосрочным результатам пересадки жира, до конца не изучены, что приводит к вариабельности в получении стабильных результатов. Като и др. 6 использовали модели животных, чтобы показать, что процесс динамического ремоделирования ткани происходит в течение 3 месяцев после трансплантации жира. В это время происходит разная степень адипогенеза и опосредованного макрофагами замещения жира с рубцеванием и образованием масляной кисты. Пу и др. 7–9продемонстрировали, что выживаемость жирового трансплантата ограничена способностью к диффузии кислорода, и для выживания в условиях гипоксии до начала ангиогенеза необходимо значительное соотношение площади поверхности к объему. Похоже, что вариабельность результатов может быть связана с вариабельностью хирургических методов. Методы, которые оптимизируют отношение площади поверхности к объему, дают хорошие результаты, а методы, игнорирующие эту концепцию, дают плохие результаты. Одним из таких факторов, которые могут повлиять на отношение площади поверхности к объему, является место донора жира и объем жира, используемый для трансплантации.

В недавнем ретроспективном исследовании Small et al. [ 10 ] рассмотрели пациентов, которым была проведена инъекция аутологичного жира в реконструированную грудь, и обнаружили, что выбор донорского участка (передняя часть живота или боковая поверхность бедра), облученная или необлученная ткань молочной железы и объем вводимого жира не играли значительной роли в объемной ретенции. Однако ранее опубликованные исследования показали, что у пациентов, получавших большие объемы инъецируемого жира, наблюдалась более медленная потеря объема и большее сохранение общего объема. 11

Давление и сдвиг ранее были описаны как важные переменные в ретенции жирового трансплантата. Ли и др. 12 и Чериян и др. 13 изучали влияние давления и сдвига на удержание жирового трансплантата. Ли и др. пришел к выводу, что напряжение сдвига играет более важную роль в жизнеспособности жирового трансплантата, чем давление. Напротив, Cheriyan et al. показали, что абдоминальная липоаспирация низкого давления приводит к большей жизнеспособности клеток, чем абдоминальная липоаспирация высокого давления. Они предположили, что эта разница в результатах может быть связана с различиями в сборе и обработке между двумя исследованиями, учитывая, что несколько факторов играют роль в успехе аутологичной трансплантации жира.

Менее ценным, но многообещающим инструментом в пересадке жира является отношение объема трансплантата к емкости (GC), которое рассматривает объем вводимого жира по отношению к объему реципиентного участка. Дель Веккио и др. 14 обнаружили обратную зависимость между соотношением объема трансплантата и емкости и процентным содержанием жира через 12 месяцев после аугментации. Интересно отметить, что коэффициент корреляции между отношением объема трансплантата к объему и процентом сохранения объема составил 0,62, что свидетельствует о том, что другие факторы также способствуют долгосрочному успеху аутологичных трансплантатов жировой ткани. В дополнение к ранее описанным эффектам напряжения сдвига, податливость ткани реципиента влияет на удержание. 12 , 14Ткань молочной железы повторнородящей здоровой женщины может содержать больший объем жира, чем ткань молочной железы женщины с историей лучевой терапии груди. 14 В то время как многие факторы способствуют выживанию жирового трансплантата, этот систематический обзор фокусируется на доказательствах стратегий обогащения.

### **Факторы роста при обогащении жирового трансплантата**

Факторы роста включают набор белков или стероидных гормонов, функция которых заключается в стимуляции роста определенных тканей и облегчении клеточного деления и дифференцировки 15-24 . Как правило, факторы роста служат в качестве межклеточных сигнальных молекул, которые связываются с определенными рецепторами клеточной поверхности, чтобы передать свое влияние.

### **Богатая тромбоцитами плазма**

Обогащенная тромбоцитами плазма состоит из плазмы крови, обогащенной тромбоцитами примерно в пять раз по сравнению с окружающей плазмой. Обычно его готовят центрифугированием цельной крови. Он содержит многочисленные факторы роста, в том числе инсулиновый фактор роста-1, эпидермальный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов (А и С), тромбоцитарный фактор роста (АА, АВ и ВВ) и трансформирующий фактор роста (β1 и β2). , которые высвобождаются богатой тромбоцитами плазмой через α-гранулы при их активации резидентным в крови коллагеном. 26 , 55 Эти факторы роста способствуют пролиферации эндотелиальных клеток, ангиогенезу и пролиферации клеток-предшественников адипоцитов. 19 , 55Обогащенная тромбоцитами плазма используется для улучшения заживления ран, регенерации костей и аутологичной трансплантации жира. 56 Его обогащение демонстрирует положительные эффекты как на людях, так и на животных моделях, включая усиление васкуляризации и ретенции объема трансплантата по сравнению с контролем. Однако несколько исследований не дали никаких преимуществ по сравнению с контрольной группой.  Li et al. 57 использовали модели животных, чтобы продемонстрировать, что жировые трансплантаты, обработанные богатой тромбоцитами плазмой перед трансплантацией голым мышам, имели значительно более низкий коэффициент площади некроза и большее количество микрососудов, чем контрольные. Садати и др. 58исследовали использование богатой тромбоцитами плазмы для увеличения удержания объема аутологичного жирового трансплантата в течение 30 месяцев с использованием 2033 трансплантатов. Большинство из 580 пациентов, участвовавших в исследовании, продемонстрировали большее удержание объема трансплантата и выживаемость при использовании плазмы, обогащенной тромбоцитами, в течение длительного времени, в отличие от контрольной группы. Джентиле и др. 59 показали, что пациенты, получавшие пересадку аутологичной жировой ткани с обогащенной тромбоцитами плазмой для реконструкции груди, имели значительно более высокий процент сохранения контура и объема по сравнению с контрольной группой через 1 год наблюдения. Напротив, Salgarello et al. 60ретроспективно проанализировано 42 женщины, перенесшие трансплантацию грудного жира; их анализ клинических исходов у хирургов и пациентов, частота липонекрозов и необходимость дальнейшей пересадки жира мало что подтверждают в пользу улучшения обогащения плазмы тромбоцитами.

### **Стволовые клетки, полученные из жировой ткани**

Стволовые клетки, полученные из жировой ткани, отличаются своей способностью выживать в условиях гипоксии; следовательно, их можно применять для удержания трансплантата и предотвращения деградации, наблюдаемой в адипоцитах. 8 , 9 , 75 , 82 Как человеческие, так и животные модели почти всегда демонстрировали положительные результаты с использованием стволовых клеток, полученных из жировой ткани, включая минимальную атрофию и повышенную васкуляризацию. Kølle et al. 76предприняли тройное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 13 человек, чтобы выяснить выживаемость жировых трансплантатов, обогащенных стволовыми клетками жировой ткани (20 × 10 6жировых стволовых клеток на мл жира, что в 2000 раз превышает номинальный физиологический уровень) по сравнению с необогащенными жировыми трансплантатами. Результаты показали, что жировые трансплантаты, обогащенные стволовыми клетками жирового происхождения, демонстрировали значительно более высокие остаточные объемы (> 80 процентов через 4 месяца), чем контрольные. Обогащенные жировые трансплантаты содержали более высокие объемы жировой и новой соединительной ткани и меньше некротической ткани. Однако трансплантаты вводили в виде болюсов, что могло способствовать наблюдаемому отличию от плацебо. Кроме того, суперфизиологические концентрации стволовых клеток, полученных из жировой ткани, затрудняют перенос этого исследования в клинические условия. Стеродимас и др. 77установили, что пациенты, получавшие жировые трансплантаты, обогащенные стволовыми клетками жирового происхождения, достигли результатов за меньшее количество сеансов по сравнению с контрольной группой и имели значительно более высокое удовлетворение через 6 месяцев, хотя к 18 месяцам группы существенно не различались. У пациентов с черепно-лицевой микросомией объем ретенции обогащенных жировых трансплантатов составил 88% по сравнению с 54% в контрольной группе. 78

### **Генная терапия**

Ангиогенез играет ключевую роль в поддержании долгосрочной жизнеспособности аутологичных жировых трансплантатов. Неоваскуляризация жизненно важна для выживания трансплантата более 48 часов. 56 Фактор роста эндотелия сосудов является одним из наиболее важных факторов роста, участвующих в этом процессе. Как обсуждалось ранее, богатая тромбоцитами плазма обеспечивает множество факторов роста, включая фактор роста эндотелия сосудов, которые могут улучшить выживаемость жирового трансплантата. Однако богатая тромбоцитами плазма не является единственным источником фактора роста эндотелия сосудов. В настоящее время изучается новый метод — использование аденовирусных векторов, содержащих ген VEGF . Цель состоит в том, чтобы повысить уровень сосудистого эндотелиального фактора роста, чтобы способствовать неоваскуляризации и повысить выживаемость трансплантата.

Йи и др. 127 показали, что когда аденовирусные векторы, содержащие ген VEGF , смешивали с жировой тканью и впоследствии трансплантировали мышам, наблюдалась большая плотность капилляров и меньшее образование кист и фиброз по сравнению с контрольными группами через 15 недель после трансплантации. Используя аналогичный подход, Lu et al. 110 использованных аденовирусных векторов, содержащих VEGFген для трансфекции стволовых клеток, полученных из жировой ткани, которые затем смешивали с жировой тканью человека и трансплантировали мышам. Через 6 месяцев после трансплантации наблюдалось значительное увеличение выживаемости трансплантата, плотности капилляров и значительно меньше жирового некроза и фиброза по сравнению с контролем. Эти аденовирусные векторы можно использовать для введения других генов факторов роста, которые также могут повысить жизнеспособность жирового трансплантата. Однако из-за интегрирующей природы многих вирусных векторов все больше исследований смещается в сторону невирусных систем трансфекции. Одним из многообещающих примеров являются векторы миникольцевой ДНК, которые не интегрируются в геномную ДНК, имеют низкий уровень иммуногенности из-за внутриклеточной деградации бактериальных компонентов плазмиды и предлагают высокие уровни внутриклеточной экспрессии генов.128–132

### **Инженерия жировой ткани**

Инженерия жировой ткани может способствовать обогащению и последующему выживанию жировых трансплантатов. Ван и др. 97 объединили стволовые клетки, полученные из жировой ткани человека, с децеллюляризованным внеклеточным матриксом жировой ткани человека, включая фактор роста эндотелия сосудов, коллаген и сульфатированный гликозаминогликан. Эти подкожно имплантированные искусственные трансплантаты в моделях крыс сохраняли свой объем в течение 8 недель. Они не инициировали иммунный ответ и продолжали подвергаться ремоделированию, о чем свидетельствует образование жировой ткани, инфильтрация клеток-хозяев и неоваскуляризация. Леке и др. 133исследовали посев аутологичных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, на коллагеновые субстраты для улучшения обогащенной жиром гиподермальной ткани на модели свиной раны. После культивирования в течение 10 дней полученные из жировой ткани каркасы стволовых клеток и контроли имплантировали в модели взрослых свиней. Было показано, что васкуляризированные каркасы стволовых клеток, полученные из жировой ткани, обладают увеличенным многослойным матриксом соединительной/внеклеточной ткани в подкожной ткани по сравнению с контролем.

### **Другие исследования**

Улучшение жировых трансплантатов не является исключительным для методов, представленных выше. Скорее, аутотрансплантация жира представляет собой быстро развивающуюся технику, и существуют исследования многих методов улучшения. К ним относятся, помимо прочего, включение традиционных восточных средств, таких как Salvia miltiorrhiza , использование биологических каркасов и различных методов сбора урожая и инъекций.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Аутологичная пересадка жировой ткани широко используется пластическими хирургами для улучшения функциональной и эстетической формы. Однако непредсказуемость удержания объема и другие осложнения не позволяют врачам определить оптимальную технику.

При пересадке аутологичного жира можно использовать несколько донорских участков без существенного влияния на результаты. Тщательное планирование должно быть предпринято при определении объема трансплантируемого жира по отношению к объему реципиентного участка, который можно оценить с помощью отношения трансплантата к емкости. Авторы предполагают, что может существовать положительная корреляция между более низким соотношением объема трансплантата к емкости и долгосрочным поддержанием процентного объема, как показано Del Vecchio et al. 14Кроме того, при определении оптимального количества жира, которое необходимо ввести для достижения желаемого результата, необходимо учитывать внутреннюю податливость реципиентной ткани. Если объем реципиентного участка не соответствует ожиданиям пациента, то хирург должен рассмотреть возможность использования расширения ткани для оптимизации безопасности, долгосрочного сохранения процентного объема и удовлетворенности пациента.

Непоследовательные дизайны и методологии исследований создают препятствия для определения оптимальной техники липофилинга. Кроме того, в исследованиях влияния аспирационного давления были получены противоречивые результаты. Ли и др. 12 пришел к выводу, что давление урожая не влияет на жизнеспособность трансплантата, в то время как Cheriyan et al. 13 показали, что более низкое давление забора приводит к большей жизнеспособности жирового трансплантата. Однако оба исследования продемонстрировали, что медленное введение жира, приводящее к меньшему стрессу, чем быстрое введение жира, приводило к большей жизнеспособности жирового трансплантата. В настоящее время авторы предлагают использовать аспирацию под низким давлением и медленную инъекцию жира для повышения жизнеспособности жирового трансплантата.

В дополнение к методам забора и соображениям донора/реципиента, исследования показали, что различные дополнительные стратегии увеличивают выживаемость жирового трансплантата. После липофилинга, особенно в первые 3 месяца после операции, происходит процесс динамического ремоделирования тканей. 6В это время происходят различные степени адипогенеза, липонекроза, рубцевания, образования масляных кист, дифференцировки и пролиферации стволовых клеток жировой ткани. Центральное значение в этом процессе имеет ангиогенез, так как он обеспечивает долгосрочную жизнеспособность трансплантата. Несколько факторов роста способствуют ангиогенезу в дополнение к другим жизненно важным процессам, участвующим в включении трансплантата в реципиентный участок, включая фактор роста эндотелия сосудов, инсулиноподобный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фактор роста тромбоцитов, фактор роста фибробластов, и эритропоэтин. Обогащение жировых трансплантатов за счет сосудистого эндотелиального фактора роста - активированной аутологичной стромально-васкулярной фракции и регенеративных клеток жирового происхождения может способствовать улучшению жизнеспособности жировых трансплантатов. Было показано, что фактор роста фибробластов увеличивает массу, объем, качество и жизнеспособность жировых трансплантатов, но их влияние на эти жировые трансплантаты изучалось только на животных. Фактор роста β-фибробластов обладает способностью прямо и косвенно стимулировать преадипоциты для увеличения массы жировых трансплантатов и поддерживать метаболические потребности для улучшения их сосудистой структуры. Несмотря на повсеместно подтвержденные положительные результаты, большое количество исследований на животных обеспечивает недостаточный уровень доказательств. Большинство из этих стратегий обогащения жировых трансплантатов не тестировались на людях. Существует теоретическое опасение, что пересадка жира со стволовыми клетками жирового происхождения или без них или обогащение факторами роста при раке молочной железы может потенцировать рак молочной железы. Крайне важно понять роль этих факторов в биологии опухоли и рецидивах рака молочной железы, а также обеспечить безопасность перед трансплантацией людям. Кроме того, теперь требуется, чтобы изменения жировых трансплантатов со стратегиями обогащения были зарегистрированы в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Инсулиноподобный фактор роста обладает способностью инициировать дифференцировку преадипоцитов и модулировать активность в адипогенезе. Авторы нашли только одно исследование, посвященное инсулиноподобному фактору роста у животных. 49 Результаты, хотя и положительные, вызвали несколько вопросов. Юксель и др. 49 использовали только контрольные микросферы без инсулиноподобного фактора роста. Кроме того, недостаточный уровень доказательности указывает на необходимость дальнейших исследований на животных и людях с микросферами и без них для определения надлежащего использования инсулиноподобного фактора роста.

Было показано, что эпидермальный фактор роста увеличивает пролиферацию стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека, и мРНК, связанных с адипогенезом, а также ускоряет размножение и дифференцировку стволовых клеток, полученных из жировой ткани человека. Однако было проведено только одно исследование на животных, и авторы рекомендуют провести дополнительные исследования, прежде чем можно будет сделать вывод. 50

Тромбоцитарный фактор роста проявляет ингибирующее действие на дифференцировку преадипоцитов человека in vitro и продемонстрировал сохранение жировой массы и структурной целостности в ксенотрансплантатах мышиной модели. Фондевила и др. 52 указали, что фактор роста тромбоцитов сам по себе дает отрицательные результаты, но Craft et al. [1  предположили, что фактор роста тромбоцитов при введении микросфер дает некоторую пользу. Эти исследования показывают, что дальнейшие исследования должны быть направлены на использование тромбоцитарного фактора роста с микросферами.

Жировые трансплантаты, обработанные эритропоэтином, имели увеличенный объем и массу, проявляли повышенную плотность микрососудов и экспрессию ангиогенного фактора, а также уменьшали воспаление и апоптоз дозолинейным образом. Однако существует только одно исследование тканей человека in vitro с участием эритропоэтина. 185 Перед применением эритропоэтина в клинических условиях рекомендуется провести рандомизированное контрольное исследование.

Использование богатой тромбоцитами плазмы, которая содержит несколько факторов роста, может сочетаться с жировыми трансплантатами для увеличения выживаемости и долгосрочной жизнеспособности. 59 , 186 Однако оптимальная концентрация тромбоцитов и методы подготовки должны быть определены и стандартизированы, чтобы можно было сравнивать результаты последующих более масштабных исследований. 59 , 60 , 71 Авторы находят это несоответствие тревожным, и необходимы дальнейшие исследования ткани молочной железы, чтобы устранить расхождение между несколькими исследованиями богатой тромбоцитами плазмы человека.

Значительные успехи также были достигнуты в технологиях стволовых клеток, генной терапии и инженерии жировой ткани. Жировые стволовые клетки, обогащенные жировыми трансплантатами, демонстрировали значительно более высокие остаточные объемы жировой и новой соединительной ткани по сравнению с контрольной группой.

Исследования на грызунах с использованием аденовирусного вектора, содержащего гены VEGF , смешанные с жировой тканью, продемонстрировали большую плотность капилляров и меньшее образование кист и фиброз по сравнению с контрольными группами. В аналогичном исследовании на грызунах VEGFтрансфицированные стволовые клетки, полученные из жировой ткани, продемонстрировали значительно повышенную выживаемость трансплантата и плотность капилляров, а также значительно меньший жировой некроз и фиброз по сравнению с контрольными группами через 6 месяцев после трансплантации. Сконструированные трансплантаты, имплантированные в модели крыс, подвергаются формированию жировой ткани, инфильтрации клеток-хозяев и неоваскуляризации без отторжения. Многие исследования на людях с разным уровнем доказательности продемонстрировали хорошую функциональность у людей. Снижение иммунной активности в жировых трансплантатах, снижение атрофии, уменьшение количества процедур и хороший уровень доказательности указывают на то, что жировые трансплантаты, обогащенные стволовыми клетками жирового происхождения, имеют большой потенциал для будущего использования в трансплантатах человеческого жира. Дальнейшее использование технологии неинтегрирующей ДНК, такой как векторы minicircle, также может усилить текущие стратегии. 128

## БУДУЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Улучшение понимания переменных, влияющих на приживаемость жирового трансплантата, позволит оптимизировать процедуры липофилинга, сделав их более безопасными и эффективными. Безопасность должна оставаться приоритетом в экспериментальных методах лечения, таких как стволовые клетки, полученные из жировой ткани, и генная терапия. В настоящее время изучаются новые методы генной терапии и использование стволовых клеток для улучшения жизнеспособности жирового трансплантата и долгосрочной выживаемости. Однако на принятие клинических решений не должны влиять исключительно фундаментальные научные исследования, и для того, чтобы сделать убедительные выводы, необходимы дополнительные клинические исследования. Контролируемые клинические исследования отсутствуют, и в будущих исследованиях следует изучить безопасность и эффективность этих факторов обогащения, чтобы получить более последовательные результаты и разработать рекомендации по их использованию.

**Литература.**

1. Neuber F. Fetttransplantation. 22:66.

2. Khouri RK Jr.. Discussion: Enhancement of progenitor cells by two-step centrifugation of emulsified lipoaspirates. Plast Reconstr Surg. 2018;142:110–111.

3. Pallua N, Grasys J, Kim BS. Enhancement of progenitor cells by two-step centrifugation of emulsified lipoaspirates. Plast Reconstr Surg. 2018;142:99–109.

4. Canizares O Jr, Thomson JE, Allen RJ Jr, et al. The effect of processing technique on fat graft survival. Plast Reconstr Surg. 2017;140:933–943.

5. Vyas SaVH. Regulatory issues regarding fat grafting. Plastic Surgery Pulse News 2015:7.

6. Kato H, Mineda K, Eto H, et al. Degeneration, regeneration, and cicatrization after fat grafting: Dynamic total tissue remodeling during the first 3 months. Plast Reconstr Surg. 2014;133:303e–313e.

7. Pu LL. Mechanisms of fat graft survival. Ann Plast Surg. 2016;77(Suppl 1):S84—S86.

8. Pu LL, Yoshimura K, Coleman SR. Fat grafting: Current concept, clinical application, and regenerative potential. Part 1. Clin Plast Surg. 2015:42:ix–x.

9. Pu LL, Yoshimura K, Coleman SR. Fat grafting: Current concept, clinical application, and regenerative potential. Part 2. Preface. Clin Plast Surg. 2015;42:xiii–xxiv.

10. Small K, Choi M, Petruolo O, Lee C, Karp N. Is there an ideal donor site of fat for secondary breast reconstruction? Aesthet Surg J. 2014;34:545–550.

11. Choi M, Small K, Levovitz C, Lee C, Fadl A, Karp NS. The volumetric analysis of fat graft survival in breast reconstruction. Plast Reconstr Surg. 2013;131:185–191.

12. Lee JH, Kirkham JC, McCormack MC, Nicholls AM, Randolph MA, Austen WG Jr.. The effect of pressure and shear on autologous fat grafting. Plast Reconstr Surg. 2013;131:1125–1136.

13. Cheriyan T, Kao HK, Qiao X, Guo L. Low harvest pressure enhances autologous fat graft viability. Plast Reconstr Surg. 2014;133:1365–1368.

14. Del Vecchio DA, Del Vecchio SJ. The graft-to-capacity ratio: Volumetric planning in large-volume fat transplantation. Plast Reconstr Surg. 2014;133:561–569.

15. Boney CM, Moats-Staats BM, Stiles AD, D’Ercole AJ. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins during adipogenesis. Endocrinology 1994;135:1863–1868.

16. Cervelli V, Scioli MG, Gentile P, et al. Platelet-rich plasma greatly potentiates insulin-induced adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells through a serine/threonine kinase Akt-dependent mechanism and promotes clinical fat graft maintenance. Stem Cells Transl Med. 2012;1:206–220.

17. Gonzalez AM, Lobocki C, Kelly CP, Jackson IT. An alternative method for harvest and processing fat grafts: An in vitro study of cell viability and survival. Plast Reconstr Surg. 2007;120:285–294.

18. Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, Kushida S, Notodihardjo FZ, Kusumoto K. Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. Plast Reconstr Surg. 2008;122:1352–1360.

19. Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillaert FB, Monstrey S. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: A systematic ***review***. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013;66:301–311.

20. Keerl S, Gehmert S, Gehmert S, Song YH, Alt E. PDGF and bFGF modulate tube formation in adipose tissue- derived stem cells. Ann Plast Surg. 2010;64:487–490.

21. Artemenko Y, Gagnon A, Aubin D, Sorisky A. Anti-adipogenic effect of PDGF is reversed by PKC inhibition. J Cell Physiol. 2005;204:646–653.

22. Kim YC, Mungunsukh O, McCart EA, Roehrich PJ, Yee DK, Day RM. Mechanism of erythropoietin regulation by angiotensin II. Mol Pharmacol. 2014;85:898–908.

23. Wu SK, Yang MT, Kang KH, et al. Targeted delivery of erythropoietin by transcranial focused ultrasound for neuroprotection against ischemia/reperfusion-induced neuronal injury: A long-term and short-term study. PLoS One 2014;9:e90107.

24. Hamed S, Bennett CL, Demiot C, Ullmann Y, Teot L, Desmoulière A. Erythropoietin, a novel repurposed drug: An innovative treatment for wound healing in patients with diabetes mellitus. Wound Repair Regen. 2014;22:23–33.

25. Hamed S, Egozi D, Kruchevsky D, Teot L, Gilhar A, Ullmann Y. Erythropoietin improves the survival of fat tissue after its transplantation in nude mice. PLoS One. 2010;5:e13986.

26. Jun-Jiang C, Huan-Jiu X. Vascular endothelial growth factor 165-transfected adipose-derived mesenchymal stem cells promote vascularization-assisted fat transplantation. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2016;44:1141–1149.

27. Ding SL, Zhang MY, Tang SJ, Yang H, Tan WQ. Effect of calcium alginate microsphere loaded with vascular endothelial growth factor on adipose tissue transplantation. Ann Plast Surg. 2015;75:644–651.

28. Li L, Pan S, Ni B, Lin Y. Improvement in autologous human fat transplant survival with SVF plus VEGF-PLA nano-sustained release microspheres. Cell Biol Int. 2014;38:962–970.

29. Zhang MY, Ding SL, Tang SJ, et al. Effect of chitosan nanospheres loaded with VEGF on adipose tissue transplantation: A preliminary report. Tissue Eng Part A 2014;20:2273–2282.

30. Tervala TV, Grönroos TJ, Hartiala P, et al. Analysis of fat graft metabolic adaptation and vascularization using positron emission tomography-computed tomographic imaging. Plast Reconstr Surg. 2014;133:291–299.

31. Chang L, Wang J, Zheng D, et al. Improvement of the survival of autologous free-fat transplants in rats using vascular endothelial growth factor 165-transfected bone mesenchymal stem cells. Ann Plast Surg. 2014;72:355–362.

32. Chung CW, Marra KG, Li H, et al. VEGF microsphere technology to enhance vascularization in fat grafting. Ann Plast Surg. 2012;69:213–219.

33. Topcu A, Aydin OE, Ünlü M, Barutcu A, Atabey A. Increasing the viability of fat grafts by vascular endothelial growth factor. Arch Facial Plast Surg. 2012;14:270–276.

34. Lu F, Li J, Gao J, et al. Improvement of the survival of human autologous fat transplantation by using VEGF-transfected adipose-derived stem cells. Plast Reconstr Surg. 2009;124:1437–1446.

35. Lei M, Liu SQ, Peng H, Liu YL. Effect of rhVEGF gene transfection on survival of grafts after autologous free granular fat transplantation in rats. Chin J Traumatol. 2008;11:49–53.

36. Yi CG, Xia W, Zhang LX, et al. VEGF gene therapy for the survival of transplanted fat tissue in nude mice. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2007;60:272–278.

37. Nishimura T, Hashimoto H, Nakanishi I, Furukawa M. Microvascular angiogenesis and apoptosis in the survival of free fat grafts. Laryngoscope 2000;110:1333–1338.

38. Jiang A, Li M, Duan W, Dong Y, Wang Y. Improvement of the survival of human autologous fat transplantation by adipose-derived stem-cells-assisted lipotransfer combined with bFGF. ScientificWorldJournal 2015;2015:968057.

39. Nakamura S, Ishihara M, Takikawa M, et al. Increased survival of free fat grafts and vascularization in rats with local delivery of fragmin/protamine microparticles containing FGF-2 (F/P MP-F). J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2011;96:234–241.

40. Hong SJ, Lee JH, Hong SM, Park CH. Enhancing the viability of fat grafts using new transfer medium containing insulin and beta-fibroblast growth factor in autologous fat transplantation. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;63:1202–1208.

41. Kuramochi D, Unoki H, Bujo H, et al. Matrix metalloproteinase 2 improves the transplanted adipocyte survival in mice. Eur J Clin Invest. 2008;38:752–759.

42. Marra KG, Defail AJ, Clavijo-Alvarez JA, et al. FGF-2 enhances vascularization for adipose tissue engineering. Plast Reconstr Surg. 2008;121:1153–1164.

43. Tamura E, Fukuda H, Tabata Y. Adipose tissue formation in response to basic fibroblast growth factor. Acta Otolaryngol. 2007;127:1327–1331.

44. Yazawa M, Mori T, Tuchiya K, Nakayama Y, Ogata H, Nakajima T. Influence of vascularized transplant bed on fat grafting. Wound Repair Regen. 2006;14:586–592.

45. Kimura Y, Ozeki M, Inamoto T, Tabata Y. Adipose tissue engineering based on human preadipocytes combined with gelatin microspheres containing basic fibroblast growth factor. Biomaterials 2003;24:2513–2521.

46. Eppley BL, Sidner RA, Platis JM, Sadove AM. Bioactivation of free-fat transfers: A potential new approach to improving graft survival. Plast Reconstr Surg. 1992;90:1022–1030.

47. Eppley BL, Snyders RV Jr, Winkelmann T, Delfino JJ. Autologous facial fat transplantation: Improved graft maintenance by microbead bioactivation. J Oral Maxillofac Surg. 1992;50:477–482.

48. Eppley BL, Sadove AM. A physicochemical approach to improving free fat graft survival: Preliminary observations. Aesthetic Plast Surg. 1991;15:215–218.

49. Yuksel E, Weinfeld AB, Cleek R, et al. Increased free fat-graft survival with the long-term, local delivery of insulin, insulin-like growth factor-I, and basic fibroblast growth factor by PLGA/PEG microspheres. Plast Reconstr Surg. 2000;105:1712–1720.

50. Park B, Kong JS, Kang S, Kim YW. The effect of epidermal growth factor on autogenous fat graft. Aesthetic Plast Surg. 2011;35:738–744.

51. Craft RO, Rophael J, Morrison WA, Vashi AV, Mitchell GM, Penington AJ. Effect of local, long-term delivery of platelet-derived growth factor (PDGF) on injected fat graft survival in severe combined immunodeficient (SCID) mice. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009;62:235–243.

52. Fontdevila J, Guisantes E, Martínez E, Prades E, Berenguer J. Double-blind clinical trial to compare autologous fat grafts versus autologous fat grafts with PDGF: No effect of PDGF. Plast Reconstr Surg. 2014;134:219e–230e.

53. Sabbatini M, Bosetti M, Borrone A, et al. Erythropoietin stimulation of human adipose tissue for therapeutic refilling releases protective cytokines. J Tissue Eng. 2016;7:2041731416671278.

54. Sabbatini M, Moalem L, Bosetti M, et al. Effects of erythropoietin on adipose tissue: A possible strategy in refilling. Plast Reconstr Surg Glob Open 2015;3:e338.

55. Jin R, Zhang L, Zhang YG. Does platelet-rich plasma enhance the survival of grafted fat? An update ***review***. Int J Clin Exp Med. 2013;6:252–258.

56. Liao HT, Marra KG, Rubin JP. Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: Basic science and literature ***review***. Tissue Eng Part B Rev. 2014;20:267–276.

57. Li J, Shi X, Chen W. [Influence of repeatedly injecting platelet-rich plasma on survival and quality of fat grafts in nude mice]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2013;27:454–459.

58. Sadati KS, Corrado AC, Alexander RW. Platelet-rich plasma (PRP) utilized to promote greater graft volume retention in autologous fat grafting. Am J Cosmetic Surg. 2006;4:627–631.

59. Gentile P, Di Pasquali C, Bocchini I, et al. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma. Surg Innov. 2013;20:370–376.

60. Salgarello M, Visconti G, Rusciani A. Breast fat grafting with platelet-rich plasma: A comparative clinical study and current state of the art. Plast Reconstr Surg. 2011;127:2176–2185.

61. Li F, Guo W, Li K, et al. Improved fat graft survival by different volume fractions of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells. Aesthet Surg J. 2015;35:319–333.

62. Por YC, Yeow VK, Louri N, Lim TK, Kee I, Song IC. Platelet-rich plasma has no effect on increasing free fat graft survival in the nude mouse. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009;62:1030–1034.

63. Nakamura S, Ishihara M, Takikawa M, et al. Platelet-rich plasma (PRP) promotes survival of fat-grafts in rats. Ann Plast Surg. 2010;65:101–106.

64. Liao HT, James IB, Marra KG, Rubin JP. The effects of platelet-rich plasma on cell proliferation and adipogenic potential of adipose-derived stem cells. Tissue Eng Part A 2015;21:2714–2722.

65. Sasaki GH. The safety and efficacy of cell-assisted fat grafting to traditional fat grafting in the anterior mid-face: An indirect assessment by 3D imaging. Aesthetic Plast Surg. 2015;39:833–846.

66. Tajima S, Tobita M, Orbay H, Hyakusoku H, Mizuno H. Direct and indirect effects of a combination of adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma on bone regeneration. Tissue Eng Part A 2015;21:895–905.

67. Gentile P, Di Pasquali C, Bocchini I, et al. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma. Surg Innov. 2013;20:370–376.

68. Keyhan SO, Hemmat S, Badri AA, Abdeshahzadeh A, Khiabani K. Use of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in combination with fat graft: Which is more effective during facial lipostructure? J Oral Maxillofac Surg. 2013;71:610–621.

69. Niţă AC, Jianu DM, Florescu IP, et al. The synergy between lasers and adipose tissues surgery in cervicofacial rejuvenation: Histopathological aspects. Rom J Morphol Embryol. 2013;54:1039–1043.

70. Cervelli V, Nicoli F, Spallone D, et al. Treatment of traumatic scars using fat grafts mixed with platelet-rich plasma, and resurfacing of skin with the 1540 nm nonablative laser. Clin Exp Dermatol. 2012;37:55–61.

71. Gentile P, Orlandi A, Scioli MG, et al. A comparative translational study: The combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction. Stem Cells Transl Med. 2012;1:341–351.