ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Klinichna khirurgiia. 2018 April;85(4):52–56
DOI: 10.26779/25221396.2018.04.52
УДК 616–003.93:616–001.17–089.844

Сучасні погляди на розтягування тканин з власним кровообігом у реконструктивній хірургії наслідків опіків

О. А. Жернов, Г. П. Козинець, М. Кітрі

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Modern views on expanding of tissues, having own blood circulation, in reconstructive surgery of the burns consequences

O. A. Zhernov, G. P. Kozynetz, M. Kitri

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Завдяки досягненням у лікуванні опіків збільшилась виживаність хворих з великими за площею ураженнями і число пацієнтів із спотворюючими рубцями [1]. З огляду на це дослідники дедалі більшу увагу приділяють вдосконаленню лікування рубцевих трансформацій. Лікування рубців значно покращилося в порівнянні з минулим десятиліттям, але у пацієнтів з рубцями після глибоких опіків, як і раніше, виникають значні функціональні та косметичні проблеми [2]. Останні можуть бути спричинені як скороченням рубців з утворенням контрактур, так і наявністю великих рубцевих полів. Незважаючи на значний накопичений світовий досвід лікування рубцевих трансформацій різних локалізацій, численні методи хірургічної корекції, багато питань залишаються дискусійними та недостатньо вирішеними.

Мета хірургічного лікування післяопікових рубців полягає в оптимальному заміщенні тканин, мінімальному пошкодженні в донорській ділянці та повному збереженні функції і відновленні естетичного вигляду ураженої ділянки. Це досягається шляхом розсічення чи висічення рубця і закриття новоутвореного дефекту аутологічними тканинами. Рубцеві ураження, що займають цілі ділянки, становлять особливу проблему, оскільки під час видалення рубців утворюється великий дефект [3 – 6].

До пластичних методів корекції рубців відносять вільну пластику розщепленими шкірними трансплантатами, Z–пластику, комбіновану, пластику місцевими тканинами, різними клаптями з включенням фасцій, м'язів, мікрохірургічними, розтягнутими клаптями. Проте видалення чи переміщення м'язів часто призводить до подальшої втрати функції донорської ділянки, а громіздкість отриманих клаптів – до неповного відновлення і поганих естетичних результатів [7]. У той же час включення глибокої фасції, а також опора на судини на рівні фасції (надфасціальне і субфасціальне сплетіння) забезпечують розвиток дуже надійного шкірно–фасціального клаптя [8 – 10]. Покращення знань судинної анатомії дало прогресивний поштовх використанню тканинних

клаптів у реконструктивній хірургії. Еволюція від клаптів з випадковим кровообігом, шкірно–фасціальних, шкірно–м'язових до перфорантних клаптів (ПК) відбулась у значній мірі завдяки новаторській судинній анатомії С. Manchot (1889), М. Salmon (1936) (цит. за G. I. Taylor, J. N. Palmer [11]), G. C. Cormack, B. G. H. Lamberty [12], S. F. Morris, G. I. Taylor [13], G. I. Taylor [14] та ін. Анатомічні роботи цих авторів прискорили клінічне застосування клаптів.

Для приживлення клаптя шкіри важлива його конструкція в певних ділянках тіла з осьовим кровопостачанням [15]. Концепцією фізіології судинної системи шкіри, яку застосовують до клаптів, є теорія ангіосомів. Фундаментальні роботи R. K. Daniel, C. R. Kerrigan [16], G. I. Taylor, J. N. Palmer [11] підтвердили результати досліджень С. Manchot (1889), М. Salmon (1936) щодо судинних територій і стали подальшим етапом у розвитку теорії ангіосомів. Термін «ангіосом» означає тривимірний анатомічний блок тканин, що мають єдину систему кровопостачання з включенням ключової артерії і вени, до якого відносять покривні тканини і підлегли утворення. Система кровообігу визначає межі ангіосому.

Концепція ПК була запропонована S. S. Kroll, L. Rosenfield [17], які описали новий тип клаптя на основі перфорантних судин, розташованих вздовж середньої лінії спини, для закриття дефектів у середній частині тулуба. Однак епоха ПК була започаткована у 1989 році, коли I. Koshima і S. Soeda [18] використали глибокі шари шкірного покриву нижньої епігастральної артерії без прямого м'яза живота для реконструкції порожнини рота та дефекту в паху. Вони дійшли висновку, що великий клапоть без м'язів може вижити на одній м'язовій перфорантній судині. Наступні дослідження були присвячені розробці ПК інших локалізацій [19 – 22].

Кровообіг у ПК. Підшкірна адіпофасціальна тканина складається з двох адіпофасціальних шарів – поверхневої захисної адіпофасціальної системи (PAFS) та глибокої мобільної системи (LAFS), що бере участь у рухах м'я-

зів [23]. Кожна ділянка містить різні жирові та фасціальні структури в залежності від анатомічної локалізації.

Згідно з дослідженнями Н. Nakajama і Т. Fujino [24] судинна структура ПК від поверхневої до глибокої поділяється на дермальну, підшкірну, м'язову та септокутанну судинні системи. Перфорант, який живить шкіру, проходить відразу під дермальним шаром, розгалужується на гілки, утворюючи субдермальні сплетіння, далі прямує вздовж глибоких шарів дерми, сполучається з іншими субдермальними сплетіннями, формуючи глибоке дермальне сплетіння. Від цього судинного шару відгалужуються декілька гілок, утворюючи субпапілярне сплетіння, яке формує капілярну сітку сосочкового шару дерми, що разом із субпапілярним та глибоким дермальним сплетінням утворює дермальну судинну систему [25].

Прямі зв'язувальні судини, через які кров надходить від одного перфоранта до іншого, обхвачують території сусідніх перфорантів завдяки механізму потоку інтерперфоранта. Великий перфузійний тиск за допомогою однієї перфорантної судини може забезпечувати великі ділянки ПК. Судинні зв'язки з'єднують декілька перфорантів один з одним.

Перфорасоми зв'язані між собою також непрямыми зв'язувальними судинами, які дуже схожі на дросельні судини, описані Тейлором, або реверсним потоком через підшкірне сплетіння.

З розвитком концепції ПК стало можливим використовувати клапті різноманітних форм і розмірів, а також їх модифікації та змінювати конструкції, склад і застосування клаптів відповідно до конкретних потреб пацієнта [19, 21].

Переваги ПК полягають у збереженні осевих судин та основного м'яза, що забезпечує більш швидке відновлення і оптимальну адаптацію клаптя в реципієнтній зоні.

Можливе формування ПК на основі перфорантних судин у вигляді острівця у прилеглих до дефекту ділянках. При цьому для живлення використовують тільки перфорантну судину, яку виділяють до відгалуження від проксимальної, залишаючи останню неушкодженою [25, 26].

Такі клапті можуть бути сформовані у будь-якій ділянці, де є перфорантні судини, тобто надається велика свобода в проектуванні клаптя. Реконструкція стає простим методом, оскільки з'являється більше можливостей у виборі відповідної конструкції клаптів, і вирішуються проблеми, які раніше виникали щодо вільних клаптів [27 – 29].

Розтягування тканин у пластичній хірургії. Одним із принципів пластичної хірургії є досягнення не тільки функціональних, а й косметичних результатів відновлення дефектів тканин, що можливо завдяки достатній кількості тканин, потрібних для пластики. Для вирішення проблеми дефіциту тканин у практиці активно використовують метод їх розтягування, заснований на тому, що м'які тканини під впливом внутрішніх та зовнішніх навантажень здатні змінювати свою початкову форму та розміри [30]. Розтягування тканин є унікальним біологічним процесом, який полягає у спроможності живих тканин збільшувати свій обсяг у відповідь на внутрішній чи зовнішній подразник [31]. Починаючи з другої половини ХХ сторіччя це фізіологічне явище почали вико-

ристовувати в хірургії для збільшення пластичного матеріалу, потрібного для закриття різних дефектів м'яких тканин. Цей метод довів свою успішність і може розглядатись як наріжний камінь в реконструктивній та пластичній хірургії.

Розширювач тканин генерує нові тканини завдяки в'язко-пружним властивостям та керованому перенавантаженню шкіри [32, 33].

Ключовим питанням цього методу є забезпечення ідентичними тканинами місця дефекту і запобігання утворенню донорської рани [34].

Механічне розтягування тканин також пов'язане з фізіологічними змінами в клітинах та збільшенням васкуляризації. При поступовому розтягуванні шкіри підвищується ангиогенез, завдяки чому покращується життєздатність клаптів. Ангиогенез – це процес утворення нових судин з існуючих шляхом проростання, розгалуження і формування анастомозів, який відбувається протягом усього життя. Такі механізми ангиогенезу здійснюються за рахунок впливу факторів росту, що дифундують в тканини [35]. Як універсальний біологічний процес ангиогенез реалізується за рахунок клітин ендотелію на різних рівнях у певних їх біомеханічних станах під дією механічної напруги [36 – 38].

Важливу роль в рості та ремоделюванні судин відіграють ендотеліальні клітини. Останні дуже чутливі до дії механічних сил завдяки мембранним білкам, таким як інтегрини, що зв'язують клітини з позаклітинним матриксом, або каттерини, що сприяють міжклеточній взаємодії.

Ендотеліальні клітини змінюють експресію гена в залежності від тиску і типу потоку, стресового зрушення, а також складу крові. Крім цього, напруга зрушення спроможна вирівняти ендотеліальні клітини у напрямку потоку, впливаючи таким чином на механічні властивості судини [37].

Через вплив на позаклітинний матрикс ендотеліальні клітини спроможні переорієнтувати волокна, змінюючи механічні властивості їх середовища, і мігрувати вздовж цих реструктурованих волокон. Завдяки цьому механізму ендотеліальні клітини взаємодіють між собою, механічно не будучи в контакті [38].

Завдяки механочутливій потенції клітин судин відбуваються явища міграції, проліферації, апоптозу, розпаду матриксу, продукуються фактори росту, цитокіни та інші біологічно активні речовини. Ендотеліальні клітини – попередники утворюють примітивну трубкоподібну ендотеліальну структуру, формуючи внутрішню основну мембрану, яка на ранніх етапах розвитку складається з молекул фібронектину, що мають адгезивні властивості. Фібронектин за рахунок хемотаксичних сигналів до ангиобластів привертає клітини до формування шару, який оточує ендотеліальну трубку. В подальшому ангиобласти диференціюються у гладком'язові клітини синтетичного фенотипу, які у свою чергу синтезують екстрацелюлярні матриксні білки, що формують структурну цілісність стінки. Ці білки містять фібриліни, фібуліни, тропеластини і деякі колагени. Тропеластин має хемотаксичну активність в залученні до організації судини додаткових гладком'язових клітин. В кінцевому результаті щойно утворена стінка набуває структури, характерної для зрілої артеріальної судини [39, 40].

Таким чином, механічна дія є визначальною для функціонування ендотеліальних клітин у процесі росту судинної мережі, а механічна взаємодія між рухами ендотеліальних клітин та оточуючого матриксу є визначальною в морфології судинних мереж тканин.

У ремоделюванні судин особливу роль відіграє потік крові, що надає напругу судин зсередини. На швидкий процес ангіогенезу – утворення нових кровоносних судин за рахунок черепозотокових ростків – впливають зміни кровотоку. Шляхом ієрархічної васкуляризації формуються судини з різними характеристиками від артерій до вен внаслідок взаємодії генетичних і механічних процесів, що регулюються ступенем кровотоку [41 – 43].

За допомогою розтягування тканин можна отримати клапті, які мають більшу площу для закриття дефекту. Розширювачі розміщують у підшкірному шарі під судиною, що живить, для нарощування шкіри та (чи) м'яких тканин клаптя. У сучасному клінічному застосуванні використовують розтягнуті клапті місцевий, вільний, супертонкий та префабрикований [44, 45].

Феномен відстрочки у розтягнутих клаптях виникає зі змінами в судинній структурі дермального шару. С. Wang і співавтори [46] повідомили про збільшення поверхневих судинних мереж під час розтягування. Дослідження показали виразну неоваскуляризацію у межах сосочкового шару дерми та капсульному шарі під час розтягування шкірно-м'язових клаптів. Більш того, мікроскопічне дослідження розтягнутої шкіри виявило збільшення кількості капілярів і значне підвищення капілярного кровотоку в межах кровоносних судин дерми. Розтягнуті ПК можна використовувати для закриття будь-яких дефектів м'яких тканин без необхідності трансплантації м'яза чи реінервації.

Отже, актуальним є пошук шляхів, які зменшують наслідки порушення кровотоку і кисневого забезпечення тканин.

Шкірний клапоть, сформований з урахуванням судинної архітекtonіки, складається з декількох шарів тканин, кількість яких залежить від глибини розташування судин, що живлять.

Згідно з теорією Н. Nakajama, Т. Fujino [24] щодо судинних шарів розширювачі можна розміщувати у трьох різних підшкірних шарах з відповідними системами кровозабезпечення. Після розтягування отримують клапті різної товщини. С. Wang і співавтори [47] розподіляють розтягнуті ПК на повношарові – з включенням надфасціального сплетіння та повного шару жирової тканини, тонкі – з включенням підшкірного сплетіння і часткового шару жирової тканини та надтонкі – з включенням тільки дермального судинного сплетіння і мінімального шару жирової тканини. Керуючись таким розподілом, формують клапті для закриття дефектів різної глибини з оптимальною функцією та зовнішнім виглядом [48].

Таким чином, розширювач можливо розміщувати в різних шарах покривних тканин відповідно кожній системі кровопостачання, які теоретично функціонують незалежно одна від одної.

Щодо капсули, яка формується навкрузи розширювача під час розтягування, залишається суперечливим питання її висічення під час формування клаптя. Окремі ав-

тори виявили, що у разі висічення капсули рівень швидкої ретракції клаптя зменшується, таким чином, властивості розтягнутої шкіри можуть наближуватися до нормальної шкіри. Однак є необхідність збереження капсули при піднятті клаптя, тому що щільність судин між розтягнутою шкірою та розтягнутою капсулою яскраво виражена і капсула відіграє ключову роль у кращому живленні клаптя [49, 50].

Дослідження з розтягування ПК перебувають у центрі уваги пластичних хірургів. Процес розтягування є еквівалентом процесу відстрочки клаптя. Він також збільшує і посилює капілярні судинні анастомози, тим самим збільшуючи перфузію клаптя. Попереднє розтягування сприяє тому, що дросельні анастомози трансформуються в реальні і тоді одна перфорантна судина забезпечує кров'ю два і більше прилеглих ангіосом, збільшуючи площину клаптя. Розтягнуті ПК різної товщини з відповідним кровопостачанням можуть використовуватися для відновлення дефектів м'яких тканин. Однак питання скорочення періоду розтягування, точної локалізації та напрямку перфоранта, допустимі розміри ПК залишаються відкритими і потребують подальших досліджень.

В експерименті на тваринах показано, що ефект трансформації дросельних анастомозів забезпечує для великого клаптя кращі результати приживлення, однак на пацієнтах це ще недостатньо підтверджено. Потрібні подальші дослідження для більш чіткого розуміння, яким чином поперечна площа кровозабезпечення набуває свого розвитку серед перфорантів після розтягування клаптя з осьовим кровообігом. Зміни венозного відтоку під час розтягування так само ще недостатньо вивчені.

Висновки

1. Використання клаптів у реконструктивній хірургії прогресувало від м'язово-шкірних, шкірно-фасціальних до ПК і острівних ПК. Крім того, велика різноманітність типів і конструкцій клаптів доступні в залежності від творчості хірурга і його здібностей.

2. Під час розтягування тканин кровоток клаптя перерозподіляється і посилюється. Розтягнутий клапоть має потужний кровообіг з незначними ускладненнями та краще приживляється.

3. В експериментах на тваринах змодельовано осьовий клапоть з поперечними площинами перфузії, що закладає клінічні основи та нові ідеї щодо традиційного осьового клаптя.

4. Ефект трансформації дросельних анастомозів під час розтягування посилює сусідні судинні території, що проявляється більшим кровозабезпеченням судинного клаптя і більш надійною площею поверхні під час його використання в реконструкції.

5. Під час розтягування тканини зміни виникають в асоційованих судинних анастомозах між сусідніми судинами, тобто є можливість замінити використання мікросудинних анастомозів і в такий спосіб спростити хід втручання та зменшити його ризик.

References

1. Zhernov OA, Zhernov AO, Kitri M, Staskevitch SV. Application of extended combined perforative occipito-cervical flaps post-burn contracture of the neck. *Klinicheskaiia khirurgiia*. 2017;4:49–51. [In

- Ukrainian]. Available from: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/87>.
2. Zhernov OA, Zhernov AO. Postburn reconstruction of mammary gland in children and adolescents. *Pediatric surgery in Ukraine*. 2010;1(26):12–4. [In Russian].
3. Han DH, Park MC, Park DH, Song H, Lee JJ. Role of muscle free flap in the salvage of complicated scalp wounds and infected prosthetic dura. *Arch Plast Surg*. 2013 Nov;40(6):735–41. Available from: doi: 10.5999/aps.2013.40.6.735.
4. Yoon SK, Song SH, Kang N, Yoon YH, Koo BS, Oh SH. Reconstruction of the head and neck region using lower trapezius musculocutaneous flaps. *Arch Plast Surg*. 2012 Nov;39(6):626–30. Available from: DOI10.5999/aps.2012.39.6.626.
5. McCraw JB, Vasconez LO. Musculocutaneous flaps: principles. *Clin Plast Surg* 1980;7:9–13.
6. Mathes SJ, Nahai F. Clinical atlas of muscle and musculocutaneous flaps. St. Louis: Mosby; 1979. 520 p.
7. Geddes CR, Morris SF, Neligan PC. Perforator flaps: evolution, classification, and applications. *Ann Plast Surg*. 2003 Jan;50(1):90–9. Available from: DOI: 10.1097/01.SAP.0000032309.30122.55.
8. Yang J, Ko SH, Oh SJ, Jung SW. Reconstruction of a perineoscrotal defect using bilateral medial thigh fasciocutaneous flaps. *Arch Plast Surg*. 2013 Jan;40(1):72–4. Available from: doi: 10.5999/aps.2013.40.1.72.
9. Shin IS, Lee DW, Rah DK, Lee WJ. Reconstruction of pretibial defect using pedicled perforator flaps. *Arch Plast Surg*. 2012 July 13;39:360–6. Available from: DOI: <https://doi.org/10.5999/aps.2012.39.4.360>.
10. Pontén B. The fasciocutaneous flap: its use in soft tissue defects of the lower leg. *Br J Plast Surg*. 1981 Apr; 34(2):215–20.
11. Taylor GI, Palmer JN. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical application. *Br J Plast Surg*. 1987 Mar;40(2):113–41.
12. The arterial anatomy of skin flaps. 2nd ed. G. C. Cormack, B. G. H. Lamberty. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. 544 p.
13. Morris SF, Taylor GI. The time sequence of the delay phenomenon: when is a surgical delay effective? An experimental study. *Plast Reconstr Surg*. 1995;95:526.
14. Taylor GI. The angiosomes of the body and their supply to perforator flaps. *Clin Plastic Surg*. 2003;30:331–42.
15. Zayakova Y, Stanev A, Mihailov H, Pashaliev N. Application of local axial flaps to scalp reconstruction. *Arch Plast Surg*. 2013 Sep;40(5):564–9. Available from: doi: 10.5999/aps.2013.40.5.564.
16. Daniel RK, Kerrigan CR, Daniel RK, Kerrigan CR. Skin flaps: An anatomical and hemodynamic approach. *Clin Plast Surg*. 1979; 6(7):181–200.
17. Kroll SS, Rosenfield L. Perforator-based flaps for low posterior midline defects. *Plast Reconstr Surg*. 1988 Apr;81(4):561–6.
18. Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg*. 1989 Nov;42(6):645–8.
19. Sinna R, Boloorch A, Mahajan AL, Qassemayr Q, Robbe M. What should define a “perforator flap”? *Plast Reconstr Surg*. 2010 Dec;126(6):2258–63. Available from: doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f61824.
20. Lee MJ, Yun IS, Rah DK, Lee WJ. Lower extremity reconstruction using vastus lateralis myocutaneous flap versus anterolateral thigh fasciocutaneous flap. *Arch Plast Surg*. 2012 Jul;39(4):367–75. Available from: doi: 10.5999/aps.2012.39.4.367.
21. Park JS, Roh SG, Lee NH, Yang KM. Versatility of the distally-based sural artery fasciocutaneous flap on the lower leg and foot in patients with chronic disease. *Arch Plast Surg*. 2013 May;40(3):220–5. Available from: doi: 10.5999/aps.2013.40.3.220.
22. Kim JT. Two options for perforator flaps in the flank donor site: latissimus dorsi and thoracodorsal perforator flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2005 Mar;115(3):755–63.
23. Kalaskar D, Butler PEM, Ghali Sh, editors. *Textbook of Plastic and Reconstructive Surgery*. OAPEN Library. UCL Press; 2016. 472 p. ISBN: 1910634395, 9781910634394
24. Nakajima H, Fujino T. Island fasciocutaneous flaps of dorsal trunk and their application to myocutaneous flap. *Keio J Med*. 1984 May;33(2):59–82. Available from: DOI <https://doi.org/10.2302/kjm.33.59>.
25. Kim JT. New nomenclature concept of perforator flap. *Br J Plast Surg*. 2005 Jun;58(4):431–40. Available from: DOI: 10.1016/j.bjps.2004.12.009.
26. Morris SF, Tang M, Almutari K, Geddes C, Yang D. The anatomic basis of perforator flaps. *Clin Plast Surg*. 2010 Oct;37(4):553–70, xi. Available from: doi: 10.1016/j.cps.2010.06.006.
27. Jeong JH, Hong JM, Imanishi N, Lee Y, Chang H. Face reconstruction using lateral intercostal artery perforator-based adipofascial free flap. *Arch Plast Surg*. 2014 Jan; 41(3): 50–6. Available from: DOI: 10.5999/aps.2014.41.1.50
28. Yoon TH, Yun IS, Rha DK, Lee WJ. Reconstruction of various perinasal defects using facial artery perforator-based nasolabial island flaps. *Arch Plast Surg*. 2013 Nov;40(6):754–60. Available from: doi: 10.5999/aps.2013.40.6.754.
29. Lazzeri D, Huemer GM, Nicoli F, [et al.] Indications, outcomes, and complications of pedicled propeller perforator flaps for upper body defects: a systematic review. *Arch Plast Surg*. 2013 Jan;40(1):44–50. Available from: doi: 10.5999/aps.2013.40.1.44.
30. Argenta LC. Controlled tissue expansion in reconstructive surgery. *Br J Plast Surg*. 1984 Oct;37(4):520–9. Available from: doi: 10.1016/0007-1226(84)90143-7.
31. Bennet RG, Hirt M. A History of Tissue Expansion. *Dermatol Surg*. 1993 Dec;19(12):1066–1073. Available from: DOI: 10.1111/j.1524-4725.1993.tb01001.x
32. Agrawal K, Agrawal S. Tissue regeneration during tissue expansion and choosing an expander. *Indian J Plast Surg*. 2012;45:7–15. Available from: <http://www.ijps.org/text.asp?2012/45/1/7/96566>
33. Pamplona DC1, Weber HI, Leta FR. Optimization of the use of skin expanders. *Skin Res Technol*. 2014 Nov;20(4):463–72. Available from: doi: 10.1111/srt.12141.
34. Aarabi S, Longaker MT, Gurtner GC. Hypertrophic Scar Formation Following Burns and Trauma: New Approaches to Treatment. *PLoS Med*. 2007 Sep; 4(9): e234. Available from: doi: 10.1371/journal.pmed.0040234.
35. O’Toole G1, MacKenzie D, Buckley MF, Lindeman R, Poole M. A review of therapeutic angiogenesis and consideration of its potential applications to plastic and reconstructive surgery. *Br J Plast Surg*. 2001 Jan;54(1):1–7. Available from: DOI: 10.1054/bjps.2000.3454
36. Hungerford JE, Little CD. Developmental biology of the vascular smooth muscle cell: building a multilayered vessel wall. *J Vasc Res*. 1999 Jan–Feb;36(1):2–27. Available from: DOI: 10.1159/000025622
37. Corvera S, Gealekman O. Adipose tissue angiogenesis: impact on obesity and type-2 diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Mar;1842(3):463–72. Available from: doi: 10.1016/j.bbdis.2013.06.003.
38. Cao Y. Angiogenesis and vascular functions in modulation of obesity, adipose metabolism, and insulin sensitivity. *Cell Metab*. 2013 Oct 1;18(4):478–89. Available from: doi: 10.1016/j.cmet.2013.08.008.
39. Vasculogenesis and Angiogenesis – from Embryonic Development to Regenerative Medicine. Ed. D. Simionescu. In Tech; 2011. Available from: DOI: 10.5772/34615.
40. Ilina O, Friedl P. Mechanisms of collective cell migration at a glance. *J Cell Sci*. 2009 Sep 15;122(Pt 18):3203–8. Available from: doi: 10.1242/jcs.036525.
41. Christiansen JJ1, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis. *Cancer Res*. 2006 Sep 1;66(17):8319–26. Available from: DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0410.
42. Corvera S, Gealekman O. Adipose Tissue Angiogenesis: Impact on Obesity and Type-2 Diabetes *Biochim Biophys Acta*. 2014 Mar;1842(3):463–72. Available from: doi: 10.1016/j.bbdis.2013.06.003.
43. Christiaens V1, Lijnen HR. Angiogenesis and development of adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Apr 29;318(1–2):2–9. Available from: doi: 10.1016/j.mce.2009.08.006.
44. Liu Y, Zang M, Zhu Sh, Chen B, Ding Q. Pre-expanded Paraumbilical Perforator Flap. *Clin Plast Surg*. 2017 Jan 44(1) 99–108. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cps.2016.08.003>
45. Pu LL, Wang C. Future Perspectives of Pre-expanded Perforator Flaps. *Clin Plast Surg*. 2016 13 Oct; 44(1):179–183. Available from: DOI: 10.1016/j.cps.2016.08.009.

46. Wang C, Yang S, Fan J, Ren J, Xu W. [Clinical application of prefabricated super-thin perforator flaps after expansion for the reconstruction of facial and cervical scar]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 2015 Jan; 31:5–10.
47. Wang C, Yang S, Pu LLQ. Pre-expanded Super-Thin Skin Perforator Flaps. 2017 Jan; *Clin Plas Surg*. 44(1):31–40. Available from: DOI10.1016/j.cps.2016.08.008
48. Saint-Cyr M, Wong C, Schaverien M, Mojallal A, Rohrich RJ. The perforasome theory: vascular anatomy and clinical implications. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Nov;124(5):1529–44. Available from: doi: 10.1097/PRS.0b013e3181b98a6c.
49. Song H, Chai J. Pre-expanded Transverse Cervical Artery Perforator Flap. *Clin Plast Surg*. 2017 Jan;44(1):41–47. doi: 10.1016/j.cps.2016.08.002. Available from: DOI: 10.1016/j.cps.2016.08.002.
50. Filho JMT, Cuzzi T, Franco D, Demolirani I, Franco T. Histological and wall thickness assessment of organic capsules formed around smooth and textured tissue expanders in humans. *Rev Bras Cir Plást*. 2012 Apr/June;27(2):179–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1983-51752012000200002>