

Экспериментальное исследование целесообразности периоперационного применения Мексидола для оптимизации приживления васкуляризованного кожно-фасциального лоскута

Н.А. Щудло, Т.Н. Варсегова, М.М. Щудло, Е.Н. Щурова

ФГБУ «Российский научный центр “Восстановительная травматология и ортопедия” им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган

Контактная информация: д.м.н. Щудло Наталья Анатольевна, nshchudlo@mail.ru

С целью определения целесообразности периоперационного применения Мексидола для оптимизации приживления васкуляризованного кожно-фасциального лоскута проведены опыты на крысах, у которых под общей анестезией был выкроен лоскут на основе поверхностной нижней эпигастральной артерии (SIEA). После 90-минутного периода клипирования бедренной артерии у места отхождения SIEA реплантирован. В опытной группе сразу после анестезии и через 2 ч после реплантации лоскута животным вводили Мексидол в дозе 50 мг/кг внутримышечно. Ультразвуковым флоуметром регистрировали объёмную скорость кровотока в артерии, питающей лоскут, после его элевации, в момент снятия клипсы с артерии и на протяжении 10 мин после снятия. Через 12 дней после операции животные эвтаназированы, в режиме макросъёмки получены цифровые изображения наружной и внутренней поверхности лоскутов. Методом компьютерной планиметрии в цифровых изображениях наружной поверхности лоскутов определена площадь дефектов эпидермиса, а при анализе изображений внутренней поверхности – доли сосудистых структур и экстравазаций. Для гистологического исследования и гистоморфометрии иссекали стандартные фрагменты кожи, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином. У животных опытной группы по сравнению с контролем достоверно уменьшена относительная площадь дефектов эпидермиса (в 5,6 раза) и относительная площадь экстравазаций в гиподерме (в 2,1 раза), а толщина эпидермиса и численная плотность придатков кожи достоверно увеличены – в 1,5 и 1,9 раза соответственно. Сделан вывод о клинически значимом ангио- и дермопротективном эффекте периоперационных инъекций Мексидола.

Ключевые слова: васкуляризованный кожно-фасциальный лоскут, флоуметрия, гистоморфометрия, Мексидол.

Введение

Васкуляризованные кожно-фасциальные лоскуты – тканевые комплексы, которые кровоснабжаются за счёт собственной сосудистой ножки – широко применяются в лечении дефектов покровных тканей [2] при повреждениях мирного и военного времени, а также после онкологических операций [3]. Они могут быть либо пересажены (при свободной пластике), либо ротированы

(при несвободной пластике). Качество приживления васкуляризованных лоскутов несомненно зависит от правильности их проектирования, поскольку по мере удаления от сосудистой ножки риск ишемии тканей возрастает. Для выживания лоскута необходимы щадящие хирургические приёмы выделения сосудистой ножки, её транспозиции при несвободной пластике или анастомозировании с сосудами реципиентного ложа

в случаях пересадок. Важно также минимизировать факторы, которые могут вызвать сдавление сосудистой ножки в раннем послеоперационном периоде. В опытных руках процент приживления васкуляризованных лоскутов приближается к 100, однако осложнения в виде частичного некроза встречаются в 7-20% случаев при пересадках и в 20-30% – при транспозициях [20]. Основная причина таких осложнений – синдром ишемии-реперфузии. При формировании и пересадке лоскутов необходимо временное «выключение» кровотока. Аноксия вызывает тканевой ацидоз и множество др. метаболических, функциональных и морфологических изменений. Сужение капилляров, нарушение эндотелиального барьера, секвестрация лейкоцитов, нейтрофильная инфильтрация, накопление свободных радикалов кислорода и протеолитических энзимов приводят к различным формам гибели клеток сосудистого русла и тканей лоскута [16]. «Включение» кровотока в предварительно ишемизированных тканях необходимо для восстановления их жизнеспособности, однако реперфузия в силу механических и метаболических причин может вызвать ещё более выраженные повреждения клеточных и тканевых структур, чем первичная ишемия.

Экспериментальные исследования воздействий, направленных на улучшение приживления различных видов лоскутов, касаются антикоагулянтов, антиоксидантов, противовоспалительных и вазодилаторных средств [8], генной терапии [13, 14], терапии стволовыми клетками [21]. Оптимальный подход, сочетающий комплексный механизм действия, отсутствие побочных эффектов, экономичность и значимый клини-

ческий эффект, не разработан вплоть до настоящего времени.

Мы предположили, что на приживление васкуляризованных лоскутов может значимо повлиять отечественный препарат Мексидол. Доказана его эффективность в коррекции операционного стресса [7] и ремоделировании сосудов при ишемии-реперфузии [5]. При моделировании ишемии кожи установлено его антигипоксическое и антинекротическое действие, обусловленное восстановлением энергетического обеспечения и антиоксидантной защиты [1]. В доступной литературе не обнаружено сведений о возможном влиянии препарата на интраоперационный реперфузионный кровоток в артерии, питающей васкуляризованный кожно-фасциальный лоскут с осевым кровоснабжением, а также состояние эпидермиса в процессе приживления лоскута и эпителизации раны.

Цель исследования – определение целесообразности периоперационного применения Мексидола для оптимизации приживления васкуляризованного кожно-фасциального лоскута на клинически релевантной биологической модели.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 24-х крысах-самцах популяции линий Wistar в возрасте 8-12 мес. массой 380-560 г, полученных и содержавшихся в виварии ФГБУ «РНЦ “ВТО” им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России с соблюдением основных зоогигиенических требований: клетки с подстилом из древесных стружек, температурный режим 20-24°C, искусственно-естественный режим освещения, стандартный корм и питьевая вода *ad libitum*.

Оперативные вмешательства и эвтаназию осуществляли в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения РФ к работе экспериментально-биологических клиник, а также «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей». Крыс оперировали под общей анестезией, которая достигалась внутримышечным введением гидрохлорида ксилазина (8 мг/кг) и тилетамина/золазепам (4 мг/кг). Животные были отобраны в эксперимент случайным образом и распределены на две группы равномерно по возрасту и массе тела. Животным опытной группы (n=14) сразу после анестезии и через 2 ч после операции вводили внутримышечно Мексидол в дозе 50 мг/кг. В контроле (n=10) аналогично вводили эквивалентное количество физ. р-ра.

После подготовки и обработки операционного поля проведено формирование и репозиция васкуляризованного кожно-фасциально-жирового лоскута на основе поверхностной нижней эпигастральной артерии (*superficial inferior epigastric artery*, SIEA). Для его выкраи-

вания использовали анатомические ориентиры: верхняя граница – вдоль нижнего края рёберной дуги, нижняя – равная ей параллельная линия на уровне гребня подвздошной кости, медиальная – параллельно средней линии живота, отступив от неё 0,5 см, латеральная – параллельно медиальной. Площадь шаблона составляла 18 см². Разрез кожи проводили до апоневроза, лоскут включал кожу, подкожную жировую клетчатку и поверхностную фасцию с кожной мышцей (*panniculus carnosus*), а в паховой области – предбрюшинную жировую клетчатку и поверхностный нижний эпигастральный сосудистый пучок. Его выделяли широко (рис. 1а), избегая скелетирования, поскольку только в условиях сохранения адвентиции сосудов ножки лоскута создаются оптимальные условия для его адаптации и интеграции [4]. При 8-12-кратном увеличении операционного микроскопа Zeiss OPMI-6 фирмы «Opton» (Германия) выявляли все перфораторы и латеральные ветви SIEA, их подвергали микрокоагуляции и пересекали, что давало возможность поднять лоскут (рис. 1а).

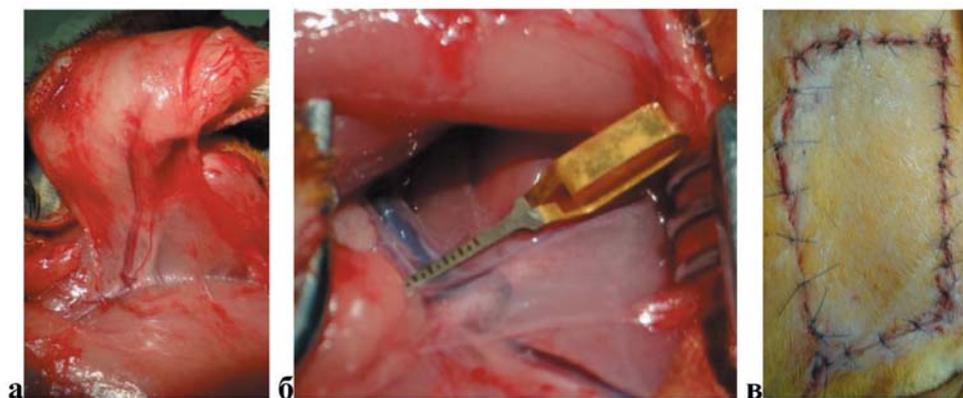


Рис. 1. Этапы эксперимента: а – поднятие лоскута на сосудистой ножке (SIEA и сопровождающая вена), б – клипирование бедренной артерии проксимальнее зоны трифуркации и отхождения SIEA, в – вид лоскута после реплантации.

У 10-ти животных опытной и 10-ти животных контрольной группы после препаровки места отхождения SIEA от бедренной артерии измеряли объёмную скорость кровотока ультразвуковым флоуметром T101 (Transonic Systems Inc., США). Для этого из окружающих тканей и из сосудисто-нервного пучка тщательно выделяли участок бедренной артерии длиной 0,5-0,7 см под операционным микроскопом, помещали артерию в датчик прибора, убеждаясь, что стенка сосуда прилежит ко дну рефлектора. Нанесением на сосуд тёплого физ. р-ра из пространства рефлектора удаляли пузырьки воздуха и в течение нескольких минут проводили флоуметрию. После этого датчик снимали, а на артерию накладывали клипсу, «выключая» кровотоки в лоскуте (рис. 1б). Через 90 мин клипсу снимали и вновь осуществляли регистрацию кровотока. Затем лоскут реплантировали *in situ*, подшивая его нитями 5/0 (рис. 1в). Через 12 дней после операции животных эвтаназируют передозировкой тиопентала.

Для анализа состояния лоскута у всех животных с помощью камеры Sony Cyber-shot DSC-HX100V в режиме макросъёмки получены его полноцветные цифровые изображения, которые переносили в память компьютера и сохраняли с расширением .JPG без сжатия. Наружную поверхность лоскута фотографировали дважды – в день операции (рис. 1в) и после эвтаназии (рис. 2а и 2б), а внутреннюю – только после эвтаназии (рис. 2в и 2г).

Рядом с объектом съёмки помещали эталон длины для геометрической калибровки изображения. В полученных цифровых изображениях измеряли площадь лоскутов через 12 дней после операции, используя принцип компьютерной планиметрии, а также площади дефектов эпидермиса, используя цветовую сегментацию изображений. К дефектам эпидермиса относили проявления поверхностного ишемического некроза кожи (эпидермолизиса), а также немногочисленные мелкие повреждения – экскориаии, связанные с расчё-

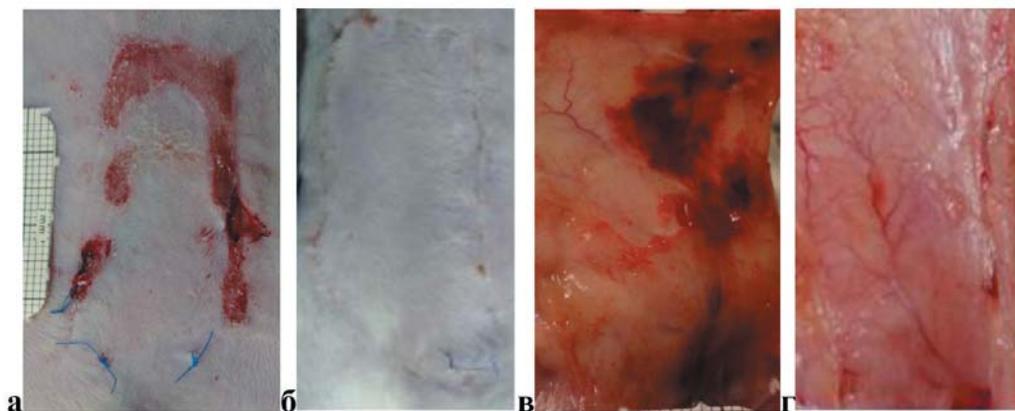


Рис. 2. Наружные (а, б) и внутренние (в, г) поверхности SIEA-лоскутов крыс через 12 дней после операции: а – частичный некроз эпидермиса (Контроль); б – полное приживление лоскута (Мексидол); в – экстравазации на внутренней поверхности лоскута (контроль); г – сосудистые структуры с умеренными нарушениями околососудистого фона (Мексидол).

сыванием лоскута или самостоятельным удалением швов. И эпидермолизис, и эксфолиации отражают выраженность нейрососудистых нарушений, поэтому оценивали суммарную площадь дефектов эпидермиса.

Для оценки состояния внутренней поверхности лоскута его вновь отделяли от апоневроза и собственных фасций мышц живота вместе с аналогичным контралатеральным лоскутом. Из цифровых изображений внутренней поверхности лоскута вырезали зоны интереса по анатомическим ориентирам: белая линия живота, зона бифуркации элементов сосудистого пучка, латеральная и краниальная границы лоскута. Определяли долю сосудистых структур и изменений околососудистого фона (экстравазаций) в процентах от площади зоны интереса методом точко-счётной планиметрии с помощью электронной версии тестовой решетки в графическом редакторе PhotoFiltre.

Для гистологического исследования, которое было проведено у случайно отобранных животных (по 8 из опытной и контрольной групп), иссекали стандартные фрагменты кожи из центра краниальной половины лоскута и её границы с каудальной, фиксировали в расправ-

ленном состоянии в жидкости Буэна и по стандартной методике заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5-7 мкм готовили на санном микротоме фирмы «Reichert» (Германия), окрашивали гематоксилин-эозином. Препараты изучали и оцифровывали их изображения, используя фотомикроскоп Opton-3 (Германия) с АПК «Диа-Морф» (Россия). В программе «Видео-Тест Мастер-Морфология 4.0» в срезах каждого гистологического образца кожи выполнено 35-40 промеров суммарной толщины герминативного и зернистого слоёв эпидермиса – расстояния между эпидермально-дермальной границей и внешней границей наружного слоя клеток-зёрен, а также определена численная плотность придатков кожи в 1 мм².

Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием критериев Пагуровой и Манна-Уитни в компьютерной программе Attestat (разработчик – И.П. Гайдышев).

Результаты исследований

Средние значения объёмной скорости кровотока в артерии, питающей лоскут, до клипирования, через 1,5 ч ишемии в момент снятия клипсы и через 10 мин реперфузии представлены в табл. 1.

Таблица 1
Объёмная скорость кровотока (мл/мин.) в артерии, питающей лоскут (M±σ)

Группа	Исходная (до клипирования артерии)	В 1-ю мин после снятия клипсы	В течение последующих 9 мин наблюдения
Контроль (n=10)	10,35±0,67	11,60±2,08*	10,22±0,97
Мексидол (n=10)	10,35±1,12	11,65±3,33*	10,95±0,89

Примечание: * – статистически значимая разница по сравнению с исходным значением по критерию Пагуровой (p<0,05).

После снятия клипсы с артерии, питающей лоскут, объёмная скорость кровотока в контрольной и опытной группах в среднем была достоверно больше исходной – на 12,1 и 12,6% соответственно ($p < 0,05$). В течение последующих 9 мин параметр стабилизировался на значениях, которые в контрольной группе оказались в среднем на 1,3% меньше исходного показателя ($p > 0,05$), а в опытной группе – на 5,8% больше ($p > 0,05$). Различия между группами по средним показателям объёмной скорости кровотока статистически не значимы.

Через 12 дней после операции (табл. 2) средняя степень контракции лоскутов в опытной группе была на 11,2% меньше, чем в контрольной ($p > 0,05$), а средняя площадь дефектов эпидермиса – в 5,6 раз меньше, чем в контроле ($p = 0,05$). По данным точко-счётной планиметрии внутренней поверхности лоскутов, относительные площади сосудистых структур в опыте и контроле сопоставимы, а доля экстравазаций в опыте в 2,1 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,05$).

Анализ гистологических препаратов показал, что у животных контрольной

группы во всех слоях лоскутов отмечались выраженные изменения. Во многих участках *panniculus carnosus* – признаки частичной денервации: наряду с нормальными мышечными волокнами, имеющими в сечении полигональные контуры, регулярно встречались округлённые атрофичные волокна, волокна с остроугольными профилями, кластеры мышечных ядер. В некоторых участках лоскута выражены признаки дегенерации нервных волокон эпидермальных и паравазальных нервов. В гиподерме нередко участки гиалиноза коллагеновых волокон (рис. 3а) и замещения жировой ткани созревающей грануляционной. Дерма содержала повышенное количество кровеносных сосудов и клеточных элементов, но в некоторых участках выражен отёк и атрофия сосочков дермы, гиповаскуляризация, периваскулярная инфильтрация клетками воспалительного ряда, дегенерация коллагеновых волокон. Уменьшены размеры и численность придатков кожи вплоть до полного отсутствия. В эпидермисе выражены явления гиперкератоза. Отдельные участки гиперпролиферации эпидермиса с явлениями акантоза и гиперграну-

Таблица 2

Количественные клинично-анатомические характеристики лоскутов ($M \pm m$) через 12 суток после операции

Группа/параметр	Контроль (n=10)	Мексидол (n=14)
Средняя степень ($M \pm m$) контракции лоскута, %	17,70±7,88	15,71±3,42
Относительная площадь дефектов эпидермиса, %	18,77±7,07	3,34±1,49*
Доля сосудистых структур в площади внутренней поверхности лоскута, %	16,40±1,92	16,79±1,23
Доля экстравазатов в площади внутренней поверхности лоскута, %	28,80±5,53	14,00±2,48*

Примечание: * – статистически значимое отличие от контроля по критерию Манна-Уитни ($p \leq 0,05$).

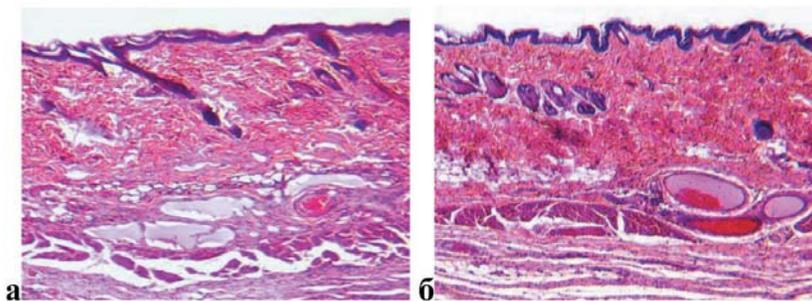


Рис. 3. Фрагменты поперечных парафиновых срезов лоскутов: а – постнекротические изменения сосочкового слоя дермы, практически отсутствуют придатки кожи (контроль); б – сохранность сосочкового слоя дермы и придатков кожи (Мексидол). Фиксация в жидкости Буэна. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х30.

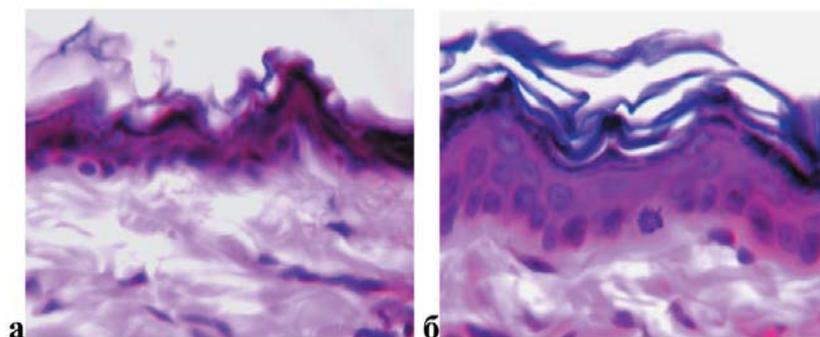


Рис. 4. Фрагменты поперечных парафиновых срезов лоскутов: а – участок с истончением всех слоёв эпидермиса, пикнотические ядра в базальных клетках (контроль), б – нормальная выраженность слоёв эпидермиса, митозы в базальном слое (Мексидол). Фиксация в жидкости Буэна. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х500.

лёза чередовались с зонами нормальной выраженности всех его слоёв, но на значительном протяжении эпидермис был истончён за счёт уменьшения количества клеток в герминативном слое. Клетки базального слоя нередко имели разреженное расположение, во многих обнаруживались пикнотичные ядра (рис. 4а) и практически не встречались фигуры митозов.

В опытной группе денервационные и атрофические изменения тканей лоскутов были менее выражены. В гиподерме реже, чем в контрольной группе, встре-

чались участки замещения жировой ткани созревающей грануляционной. На большем протяжении отмечалась выраженность сосочков дермы (рис. 3б), представительство слоёв эпидермиса соответствовало нормальной коже, в базальном слое и слое шиповатых клеток регулярно встречались фигуры митозов (рис. 4б). По данным морфометрии, средняя суммарная толщина герминативного и зернистого слоёв эпидермиса в опытной группе примерно в 1,5 раза превысила показатели контроля ($p < 0,01$), причём более значительная

Суммарная толщина (Н) герминативного и зернистого слоёв эпидермиса (M±m)

Группа/ Локализация гистологической пробы	Контроль (n=8)	Мексидол (n=8)
Середина краниальной части лоскута	17,05±1,60	24,87±2,82**
Граница краниальной и каудальной половин лоскута	17,67±3,34	26,51±2,19**

Примечание: ** – статистически значимое отличие от контроля по критерию Манна-Уитни ($p < 0,01$).

разница отмечена на границе каудальной и краниальной половин лоскута (табл. 3). Численная плотность придатков кожи в опытной группе превышала сходные значения в контрольной группе в 1,9 раза ($p < 0,05$): среднее значение параметра в контроле – $8,4 \pm 1,5$, а в опыте – $15,7 \pm 2,9$.

Обсуждение результатов

Модель формирования, временно-го клипирования сосудистой ножки и последующей репозиции *in situ* кожно-фасциального лоскута с осевым кровоснабжением на основе поверхностной нижней эпигастральной артерии крыс широко применяется в исследованиях патогенеза синдрома ишемии-реперфузии и разработке методов его профилактики и лечения. Наиболее близкий аналог нашей экспериментальной модели [15] включает 8-часовую ишемию. Поскольку в клинике при плановых пересадках и транспозициях васкуляризованных лоскутов период «выключения» кровотока в лоскуте обычно не превышает 90 мин [16], мы выбрали именно такой период клипирования. Возраст животных выбран на основании сведений о периодизации жизни крыс Wistar относительно периодов постнатального онтогенеза человека [19] и с учётом

разброса среднего возраста пациентов с дефектами покровных тканей в клинических исследованиях.

Для оценки приживления кожно-фасциального лоскута применялся компьютерный анализ его цифровых изображений, который часто используется в публикациях последних лет [11, 14]. Анализ не только наружной, но и внутренней поверхности лоскутов в нашем исследовании позволил повысить информативность метода без существенного увеличения затрат.

Согласно общепринятым представлениям, основная причина полного или частичного некроза васкуляризованных кожно-фасциальных лоскутов – гипоперфузия, вызванная снижением интраоперационного артериального давления. Как свидетельствуют данные литературы, попытки его регуляции инотропными и вазоактивными препаратами дали неоднозначные результаты [11].

Нами ранее [6] было показано, что при одинаковой (1,5-часовой) длительности периода ишемии SIEA-лоскутов у крыс качество их приживления зависит от динамики изменений объёмной скорости кровотока в артерии, кровоснабжающей лоскут. Методом ультразвуковой доплеровской флоуметрии документированы три варианта изменений репер-

фузионного кровотока: гипоперфузия, умеренная гиперперфузия и выраженная транзиторная гиперперфузия. Наилучшие показатели приживления получены при умеренной гиперперфузии. В данном исследовании объёмная скорость кровотока в контроле стабилизировалась на сниженных, по сравнению с исходными, значениях, а у животных, получавших Мексидол, – на умеренно повышенных. Разница опыта и контроля по показателям интраоперационной гемодинамики не подтверждена статистически, однако через 12 дней после операции в группе, получавшей Мексидол, были достоверно уменьшены микроанатомические признаки реперфузионных повреждений питающих лоскут пре- и субфасциальных сосудов, что свидетельствовало об ангиопротективном эффекте препарата. Выраженность и статистическая значимость различий обусловлена не только первой, но и второй инъекцией, выполненной через 2 ч после операции. Схема применения Мексидола, который, как известно, уменьшает агрегацию тромбоцитов, была выбрана с учётом роли этих форменных элементов в реализации молекулярных механизмов реперфузионных повреждений сосудистого русла [18] и динамики их активности после 1,5-часовой ишемии SIEA-лоскутов крыс [12].

От кровотока в лоскуте зависит сохранность сенсорной и симпатической иннервации, а также возможности реиннервации [17]. В наших опытах выраженные денервационные изменения изменения мышечных волокон *panniculus carnosum* и дегенеративные изменения паравазальных и эпидермальных нервов в контроле заставляют предположить их причинную роль в истончении эпидермиса за счёт гибели и снижения

пролиферативной активности кератиноцитов, о чём свидетельствовало практически полное отсутствие фигур митозов в мальпигиевом слое и большое количество клеток с пикнотичными ядрами. Взаимосвязь иннервации эпидермиса с пролиферацией кератиноцитов и толщиной эпидермиса хорошо изучена не только в экспериментах на животных [9], но и в клинических исследованиях [10]: даже после успешной пересадки кожно-фасциальных лоскутов у людей связанная со стойкой денервацией гипотрофия эпидермиса и сальных желёз были основными патологическими изменениями. Эти изменения создают риск изъязвлений кожи лоскутов. В нашем исследовании, несмотря на то, что выборки были малые ($n < 30$), разница между опытной и контрольной группами по относительной площади дефектов эпидермиса, толщине его мальпигиева слоя и численной плотности придатков кожи лоскута оказалась статистически достоверной, что свидетельствовало о клинически значимом отсроченном дермопротективном эффекте периоперационного введения препарата, реализованном не только на сосудистом, но и нейральном уровне.

Выводы

Целесообразность периоперационного двукратного внутримышечного введения Мексидола при формировании, полуторачасовой ишемии, реплантации и реперфузии SIEA-лоскутов у крыс обусловлена тенденцией к стабилизации реперфузионного кровотока, статистически значимым уменьшением микроанатомических проявлений реперфузионных повреждений сосудистого русла, некротических и нейроцифических изменений покровных тканей.

Список литературы

1. *Галенко-Ярошевский В.П., Багметова Е.Н., Фильчукова И.А., Сидельников А.Ю., Попков В.А., Горелашвили А.С., Антелава Н.А., Сукоян Г.В.* Антигипоксическое и антинекротическое действие мексидола при ишемии кожи // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 139. № 2. С. 170-175.
2. *Кутянов Д.И., Родоманова Л.А.* Современные принципы и тенденции использования осевых кровоснабжаемых лоскутов в реконструктивной хирургии конечностей // Травматология и ортопедия России. 2015. Т. 75. № 1. С. 106-145.
3. *Лысов А.А., Кропотов М.А., Бржезовский В.Ж., Бекашев А.Х., Соболевский В.А., Диков Ю.Ю.* Реконструкция комбинированных дефектов свода черепа у больных со злокачественными опухолями волосистой части головы // Клини. и эксп. хир. журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2015. № 4. С. 56-62.
4. *Малиновская И.С., Семичев Е.В., Сеничев Д.Н., Баранова Е.Н., Байтингер В.Ф., Малиновский С.В., Логвинов С.В.* Клинико-морфологические аспекты адаптивно-интегративной реакции несвободного кожно-фасциального пахового лоскута при различных вариантах симпатэктомии сосудистой ножки // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 17-21.
5. *Мухина И.В., Проданец Н.Н., Яковлева Е.И., Рахчеева М.В.* Влияние мексидола на структуру стенки магистральных сосудов в постреперфузионном периоде // Морфология. 2006. Т. 129. № 4. С. 89.
6. *Щудло Н.А., Щурова Е.Н., Щудло М.М., Сбродова Л.И.* Влияние интраоперационных изменений кровотока в артерии, питающей кожно-фасциальный лоскут, на качество его приживления // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т. 14. № 4(56). С. 74-79.
7. *Яцук И.В., Сергеев С.А., Волков Е.В., Молокова О.М., Фишер В.В.* Возможности коррекции операционного стресса посредством дополнительного включения в состав премедикации мексидола // Бюлл. эксп. биологии и медицины. Прил. 1. 2012. С. 145-147.
8. *Gideroglu K., Alagos S., Uygur F., Evinc R., Celikoz B., Bugdayci G.* Effects of neбиволол on skin flap survival: A randomized experimental study in rats // Current Therapeutic Research. 2008. Vol. 69. I. 5. P. 449-458.
9. *Hsieh S.T., Lin W.M.* Modulation of keratinocyte proliferation by skin innervation // J. of Investigative dermatology. 1999. Vol. 113. No. 4. P. 579-586.
10. *Kozarski J., Lalković M., Vesanović S., Stojiljković V.* Circulation, reinnervation and histomorphologic changes in free flaps // Facta universitatis. Series: Medicine and biology. 2008. Vol. 15. No. 3. P. 92-96.
11. *Krammer C.W., Ibrahim R.M., Hansen T.G., Sørensen J.A.* The effects of epinephrine and dobutamine on skin flap viability in rats: a randomized double-blind placebo-controlled study // Plast. reconstr. aesthet. surg. 2015. Vol. 68. No. 1. P. 113-119.
12. *Lian T.S., Compton A., Bowen R.* Establishment of a cutaneous flap animal model to study platelet and leukocyte dynamics after ischemia-reperfusion injury // JAMA facial plast. surg. 2013. Vol. 15. No. 1. P. 47-50.
13. *Liu P.Y., Liu K., Wang X.T., Rieger-Christ K.M., Tang J.B., Summerhayes I.C.* Therapeutic angiogenesis for prefabrication of ischemic flaps with multiple growth factor gene transfers: a study in a rat model // Molecular therapy. 2005. No. 11. 267 p.
14. *Lubiatowski P., Goldman C.K., Gurunluoglu R., Carnevale K., Siemionow M.* Enhancement of epigastric skin flap survival by adenovirus-mediated VEGF gene therapy // Plast. & reconstr. surg. 2002. Vol. 109. No. 6. P. 1986-1993.
15. *Moura T.D., Marques A.A., Bernal S.O., Gagliocca G.D., Gemperli R., Ferreira M.C.* Study of the effect of streptokinase and allopurinol in island skin flaps submitted to prolonged ischemia: experimental study in rats // Rev. Assoc. med. bras. 2009. Vol. 55. No. 5. P. 601-605.
16. *Pereira C.M., Figueiredo M.E., Carvalho R., Catre D., Assuncao J.P.* Anesthesia and surgical microvascular flaps // Rev. Bras. anesthesiol. 2012. Vol. 62. No. 4. P. 563-579.
17. *Ranne J.O., Lahteenmaki P.T., Vaalasti A., Waris T.H., Lindholm T.S.* Adequate blood flow is essential for reinnervation in neurovascular skin flaps // Scand. J. plast. reconstr. hand. surg. 1999. Vol. 33. I.7. P. 7-12.
18. *Rodrigues S.F., Granger D.N.* Role of blood cells in ischaemia-reperfusion induced endothelial barrier failure // Cardiovascular research. 2010. Vol. 87. P. 291-299.
19. *Sengupta P.* The laboratory rat: relating its age with human's // Int. J. Prev. med. 2013. Vol. 4. No. 6. P. 624-630.

20. *Zhao L., Wang Y.B., Qin S.R., Ma X.M., Sun X.J., Wang M.L., Zhong R.G.* Protective effect of hydrogen-rich saline on ischemia/reperfusion injury in rat skin flap // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2013. Vol. 14. No. 5. P. 382-391.
21. *Zhang F.-G., Tang X.-F.* New advances in the mesenchymal stem cells therapy against skin flaps necrosis // *World J. Stem cells.* 2014. Vol. 6. No. 4. P. 491-496.

Experimental study of feasibility of perioperative Mexidol to optimize engraftment vascularized skin and fascial flap

N.A. Schudlo, T.N. Varsegova, M.M. Schudlo, E.N. Schurova

With the aim of establishing the usefulness of perioperative Mexidol injection for optimizing the integration of vascularized skin and fascial flap experiments in rats were performed. After common anesthesia a flap was formed on the basis of the superficial inferior epigastric artery (SIEA). And it was replanted after 90-minute period of femoral artery clipping at the point of SIEA embranchment. In experimental group after anesthesia and in two hours after the flap replantation Mexidol in dose of 50 mg/kg was injected intramuscularly. The volumetric circulation rate was registered immediately after the flap elevation, at the moment of the clip removal from the artery and for 10 minutes after the removal. In 12 days after operation the animals were euthanized. The proportion of epidermis defects (in percentage of the flap area) was determined in the digital images of the flap outside surface using the computer-assisted planimetry, and the proportion of vascular structures and extravasations was determined by analyzing the images of the inside flap surface. For histologic analysis and histomorphometry the standard fragments of flap were excised, paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin. In animals of experimental group in comparison with control the relative area of epidermal defects and extravasations in hypodermal layer were significantly smaller (5.6 and 2.1 times respectively), but the epidermis were significantly thicker (1.5 times) and numerical density of skin appendages were significantly bigger (1.9 times). The conclusion is clinically significant angio- and dermoprotective the effect of perioperative injection of Mexidol.

Key words: vascularized skin and fascial flap, flowmetry, histomorphometry, Mexidol.