

ЩУДЛО Н. А., ЩУРОВА Е. Н.,
ВАРСЕГОВА Т. Н., ЩУДЛО М. М.

Влияние васкуляризации межангиосомной зоны продленного кожно-фасциального лоскута на качество его приживления без фармакологических воздействий и в условиях антигипоксической тканевой терапии

*Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия»
им. акад. Г. А. Илизарова» Минздрава России
640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6
e-mail: nshchudlo@mail.ru*

Реферат

У 24 крыс сформирован кожно-фасциальный лоскут на основе а. epigastrica superficialis (SIEA), продленный в краниальную сторону, и после 90-минутного клипирования бедренной артерии у места отхождения SIEA реплантирован. Мексидол вводили внутримышечно за 30 (O1) либо 60 (O2) минут до операции с повторной инъекцией через 2 часа после нее, контроль (К) – аналогичные инъекции физиологического раствора. Методы: ультразвуковая флоуметрия, компьютерная планиметрия изображений наружной и внутренней поверхностей лоскутов, иммуногистохимия, гистоморфометрия. Через 12 дней после операции в O1 и O2 доля дефектов эпидермиса в площади лоскута меньше, чем в К. Сосудистый рисунок в межангиосомной зоне свидетельствовал о преобладании интусусцептивного механизма ангиогенеза в O2, что обусловило повышенную в сравнении с плацебо и O1 капилляризацию сосудистых сплетений кожи, лучшую сохранность ее придатков и подкожной жировой клетчатки.

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

Введение

Пересадка или транспозиция кожно-фасциальных лоскутов с осевым кровоснабжением применяются в разных областях хирургии для замещения дефектов покровных тканей. Теоретическая основа направления – концепция ангиосома [12, 3], разработанная в результате исследований сосудистой системы человека и позвоночных животных.

Ангиосомы — артериальные сети определенных анатомических территорий - связаны анастомотическими артериями малого калибра; венозные территории также соединены мелкими бесклапанными венами. При больших раневых дефектах необходимая площадь лоскута может превысить территорию ангиосома. Малый калибр межтерриториальных сосудов создает риск ишемического некроза продленной части, который в процессе элевации лоскута усугубляется спазмом сосудов ножки, десимпатизацией микроциркуляторного русла, развитием ишемических повреждений и постишемического реперфузионного синдрома [13]. Спазм влияет на микрогемодинамику анатомически перфузируемой и продленной частей лоскута по-разному: реактивная дилатация артериол перфузируемой части восстанавливает микроциркуляцию, в продленной же части

реакция не развивается, что считается основной причиной некроза [16]. По данным других авторов, межангиосомные анастомозы тоже могут подвергаться дилатации и влиять на кровоток, повышая или снижая его [14]. Дилатация межангиосомных анастомозов стимулируется в хирургически отсроченных лоскутах [11] при частичном пересечении сосудистых связей за несколько дней или недель до пересадки; по данным последних лет, этот процесс сопровождается и образованием новых сосудов [7]. Другие методы профилактики и лечения ишемических повреждений тканей — применение ангиогенных факторов роста [9] либо физиотерапевтических воздействий, усиливающих ангиогенез [10]. Новые возможности противоишемической терапии открывает применение производных 3 — оксипиридина с доказанной антиоксидантной и антигипоксической активностью [1,2]. Сведений о влиянии ангиогенной или антигипоксической терапии на структурную перестройку межангиосомных анастомозов в доступной литературе найти не удалось.

Цель исследования — сравнительный анализ влияния васкуляризации межангиосомной зоны продленного кожно-фасциального лоскута на каче-

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ство его приживления без фармакологических воздействий и в условиях антигипоксической тканевой терапии.

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 24 крысах линии Вистар (пол мужской, вес 380 — 560 г, возраст 8 — 12 месяцев) в соответствии с требованиями МЗ РФ к работе экспериментально-биологических клиник. Под общим обезболиванием внутримышечным введением гидрохлорида ксилазина (0,8 мг на 100 г веса тела) и тилетамина/золазепам (0,4 мг на 100 г веса тела) проведена элевация и репозиция продленного васкуляризованного кожно-фасциального лоскута размерами 3х6 см на основе поверхностной нижней эпигастральной артерии (SIEA) по ранее описанной [4] методике, которая включала моделирование 90 — минутной ишемии лоскута временным пережатием питающей артерии тарированной микроклипсой. Ангиосом SIEA занимал каудальную половину лоскута; краниальная половина относилась к территории *a.thoracica lateralis*, но после выделения лоскута не кровоснабжалась ею. В двух опытных подгруппах (O1 и O2 — по n=7) за 30 и 60 минут до операции и через два часа после нее в мышцы конечностей контрлатеральной стороны вводили мексидол из расчета 5 мг на 100 г веса животного. Контрольной группе (К, n=10) вводили эквивалентное количество физиологического раствора. После препаровки места отхождения SIEA от бедренной артерии ультразвуковым флоуметром T101 (Transonic Systems Inc., США) измеряли объемную скорость кровотока (ОСК) — до формирования лоскута и в течение 10 минут после снятия клипсы. С учетом изменений ОСК опыты классифицировали по типам восстановления перфузии [4]: гипоперфузия (тип 1), умеренная гиперперфузия (тип 2), выраженная транзиторная гиперперфузия (тип 3). Через 12 дней после операции животные выведены из опыта летальной дозой тиопентала. Методом компьютерного анализа масштабированных цифровых фотографий определены площади лоскутов, индекс дефектов эпидермиса (в процентах от площади лоскута), а при анализе изображений внутренней поверхности лоскута — доля сосудистых структур в площади межангиосомной зоны.

Для гистологического исследования иссекали фрагменты кожи из межангиосомной и ангиосомной зон лоскута, фиксировали в жидкости Буэна и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм готовили на санном микротоме фирмы «Reichert» (Австрия), окрашивали гематоксилином и эозином. Ставили иммуногистохимические реакции: срезы помещали на стекла с адгезивным покрытием (поли-L-лизин) и определяли экспрессию белков *ki-67* (маркера пролиферации) и *vWF* (маркера эндотелиоцитов 36B11) согласно протоколу фирмы-производителя (Novocastra, Великобритания) с использованием систем визуализации Novolink Polymer. Препараты изучали, используя фотомикроскоп Opton — 3 (Германия) с АПК «ДиаМорф» (Россия). Гистоморфометрию выполняли в программе «ВидеоТест Мастер-Морфология, 4.0». Статобработку проводили в компьютерной программе Attestat [1].

Результаты исследования

Измерения ОСК не выявили межгрупповых различий по абсолютным средним показателям. Диапазон относительных значений в процентах от исходного в подгруппе O1 был больше контроля (табл.1) за счет более выраженной гипо- и гиперперфузии. В O2 опытов с гипоперфузией не было, поэтому диапазон отклонений от исходного значения кровотока уменьшен, средняя относительная ОСК через 10 минут после снятия клипсы была достоверно больше, чем в контроле (+10,3 % против – 1,1 %).

Через 12 дней после операции диапазон изменений площади лоскута относительно шаблона в опытных подгруппах был меньше, чем в контроле (табл.2). Процентная доля дефектов эпидермиса в площади лоскута в подгруппе O1 была в 7 раз меньше, чем в контроле, а в подгруппе O2 в 4 раза меньше по сравнению с контролем ($p < 0,05$), различия между O1 и O2 статистически незначимы. При интравитальной микроскопии внутренней поверхности покровов брюшной стенки животных контрольной группы (рис.1а) в межангиосомной зоне лоскута по сравнению с аналогичным контрлатеральным участком выражено дилатационное ремоделирование и перекалбровка анастомотических сосудов. Многие из них имели характерный штопорообразный ход и тонкие ответвления первого, второго и третьего порядков.

Объемная скорость кровотока (мл/мин.) в артерии, питающей лоскут

Таблица 1

Группы \ параметры	Абсолютные значения ($M \pm \sigma$)			Диапазон относительных значений в % от исходного (min–max)	
	Исходное	В первую минуту после снятия клипсы	В течение последующих 9 минут наблюдения	В первую минуту после снятия клипсы	В течение последующих 9 минут наблюдения
Контроль	10,35 \pm 0,67	11,60* \pm 2,08	10,22 \pm 0,97	–18,2–36,4	–17,1–11,1
O1	10,70 \pm 0,62	11,80* \pm 2,20	10,90 \pm 1,86	–27,3–53,8	–36,3–38,5
O2	10,0 \pm 0,32	11,50* \pm 0,39	11,00 \pm 0,32	0–30,0	0–22,2!

* — статистически значимая разница по сравнению с исходным значением соответствующей группы ($p < 0,05$); ! — достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$).

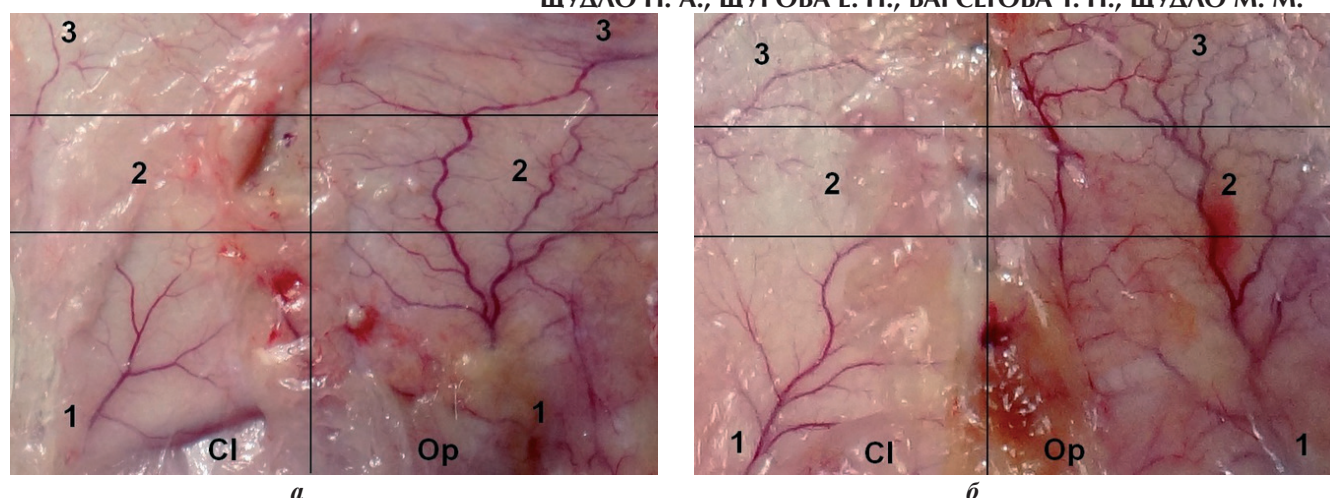


Рис. 1. Интравитальная микроскопия фасциальной поверхности кожно-фасциального комплекса передней брюшной стенки через 12 дней после формирования и реплантации унилатерального продленного SIEA-лоскута: Op — оперированная, Cl — контрлатеральная сторона. 1 — территория поверхностных внутренних эпигастральных сосудов, 2 — межангиосомный участок, 3 — территория латеральных грудных сосудов; а — эксперимент с успешно прижившимся лоскутом контрольной группы, б — эксперимент подгруппы O2.

Клинико-анатомические характеристики лоскутов

Таблица 2

Параметры/группы	Контроль	Опыт 1	Опыт 2
Диапазон изменений площади лоскута относительно шаблона (min–max, %)	–59,2–+19,5	–48,7–+5,2	–27,9–+7,3
Доля дефектов эпидермиса в площади лоскута (M±m, %)	13,72±9,17	1,86±0,96*	3,14±1,89*
Доля пре-и субфасциальных сосудов в площади межангиосомной зоны (M±m, %)	25,5±2,15	46,71±3,64*!	37,43±3,47*

* — статистически значимое отличие от контроля; ! — отличия опытных групп (p<0,05).

Гистоморфометрические показатели капилляризации лоскутов (M±m)

Таблица 3

Параметр	Контроль		Опыт 1		Опыт 2	
	А	М	А	М	А	М
Численная плотность (в 1 мм ² площади среза)						
Капилляров гиподермы	113,85±9,23		151,79*±14,73		174,35*!±12,31	
Капилляров дермы	34,87±5,13		35,90*±5,13		56,41*!±7,18	
Численная плотность (в 1 мм длины среза)						
Сосочков дермы	4,37±0,28		6,29**±0,35	4,37±0,25	5,81**±0,23	4,91±0,34

Статистически значимые отличия опытных групп от контроля: * — p≤0,05; ** — p≤0,001. Отличия опытных групп: ! — p<0,05; !! — p<0,001. Жирный шрифт — достоверные различия ангиосомных (А) и межангиосомных (М) участков лоскутов (p<0,05).

Средние диаметры сосудов субдермального сплетения в межангиосомной зоне (M±m)

Таблица 4

Группа	артерии	артериолы	капилляры	венулы	вены
Контроль	133,3±8,1	52,8±2,2	13,3±0,5	55,2±1,9	161,4±10,0
Опыт 1	130,1±10,9	49,6±2,7	11,6±0,5*	54,0±2,1	237,2±18,5*
Опыт 2	127,7±9,8	50,5±2,2	14,6±0,4*!	55,0±2,4	145,3±6,9*

Статистически значимые отличия опытных групп от контроля: * — p≤0,05.

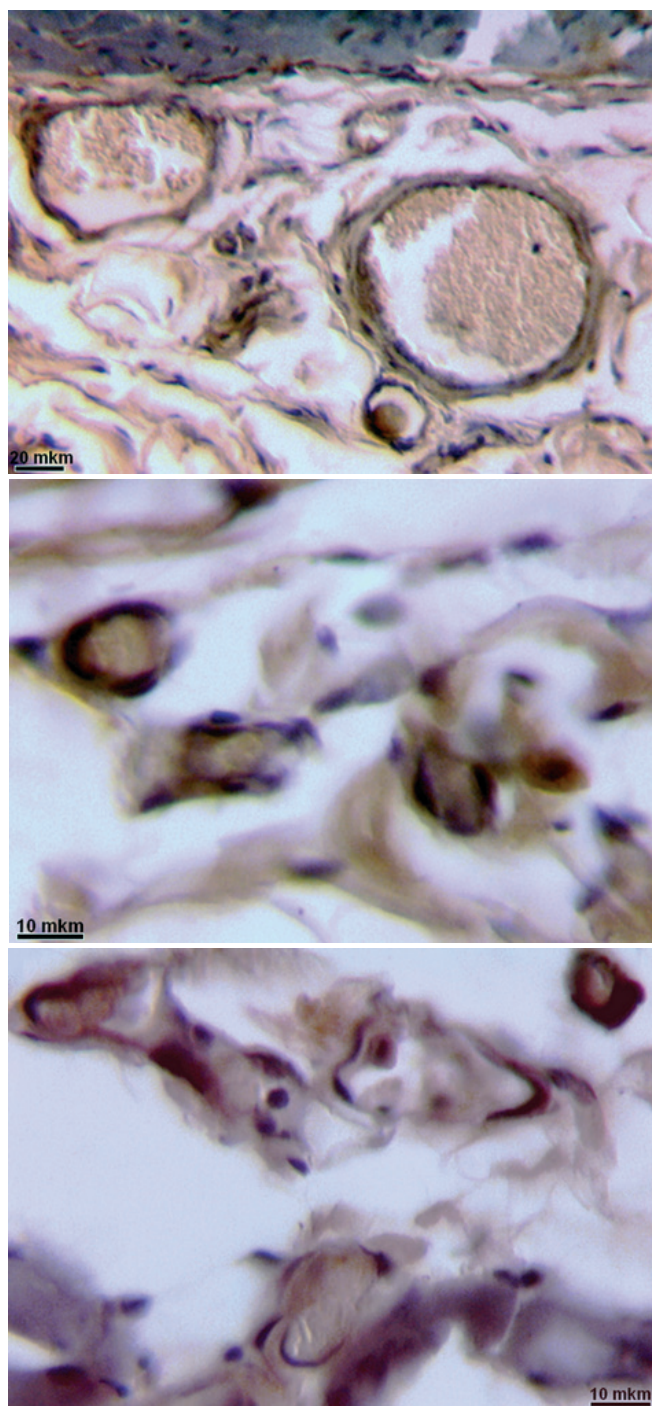


Рис. 2. Сосуды субдермального сплетения в поперечных парафиновых срезах реплантированных лоскутов крыс подгрупп О1 (*а, б*) и О2 (*в*). Иммуногистохимическая реакция с маркером эндотелиоцитов (36В11). Об. 16, ок. 12,5 (*а*), об. 40, ок. 12,5 (*б, в*)

В экспериментах с частичным некрозом продленной части сосудистые структуры выявлялись менее отчетливо и в меньшем количестве. Подгруппа О2 отличалась от контрольной более выраженной элонгацией сосудов ножки лоскута и их интенсивным бифуркационным ветвлением (рис.1б). Сосудистый рисунок в подгруппе О1 в некоторых опытах напоминал контроль, а в некоторых О2. Средняя доля сосудистых структур в межангиосомной зоне (табл. 2) в О1 была достоверно больше контроля на 83,2 %, а в О2 – на 46,8 %. Разница О1 и О2 составляет 19,7 % ($p < 0,05$).

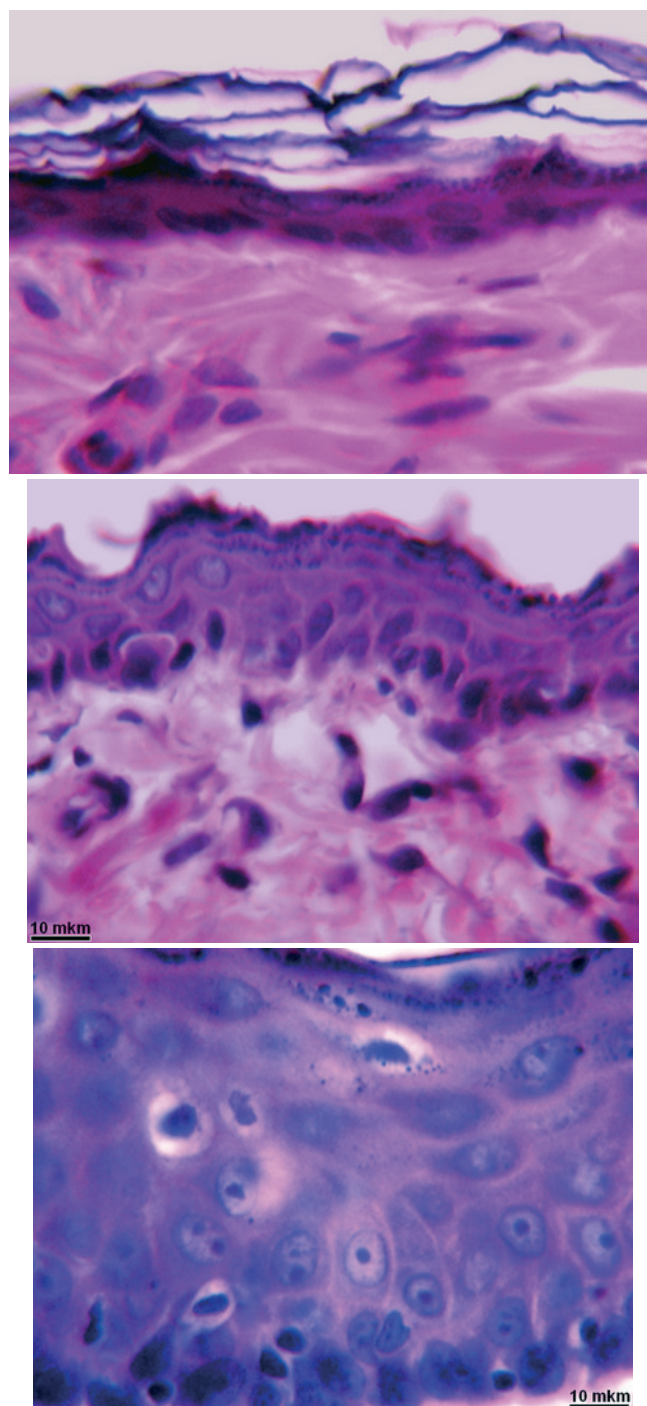


Рис. 3. Фрагменты поперечных парафиновых срезов кожи лоскутов животных контрольной группы (*а*) и подгруппы О1 (*б, в*). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40, ок. 12,5.

При гистоморфометрическом анализе установлено, что численная плотность капилляров гиподермы и дермы (табл.3) в опытных подгруппах достоверно больше контроля: в О1 – на 33,1 % и 3 %, а в О2 – на 53,1 % и 62 % соответственно. О2 достоверно превосходит О1: по капилляризации гиподермы – на 14,9 %, дермы – на 57 %. Численная плотность капилляров гиподермы и дермы в ангиосомной и межангиосомной зонах лоскутов не отличалась, поэтому в таблице 3 представлена объединенными столбцами. Различия между участками лоскута по показателю «количество сосочков дермы в 1 мм длины среза» в контроле

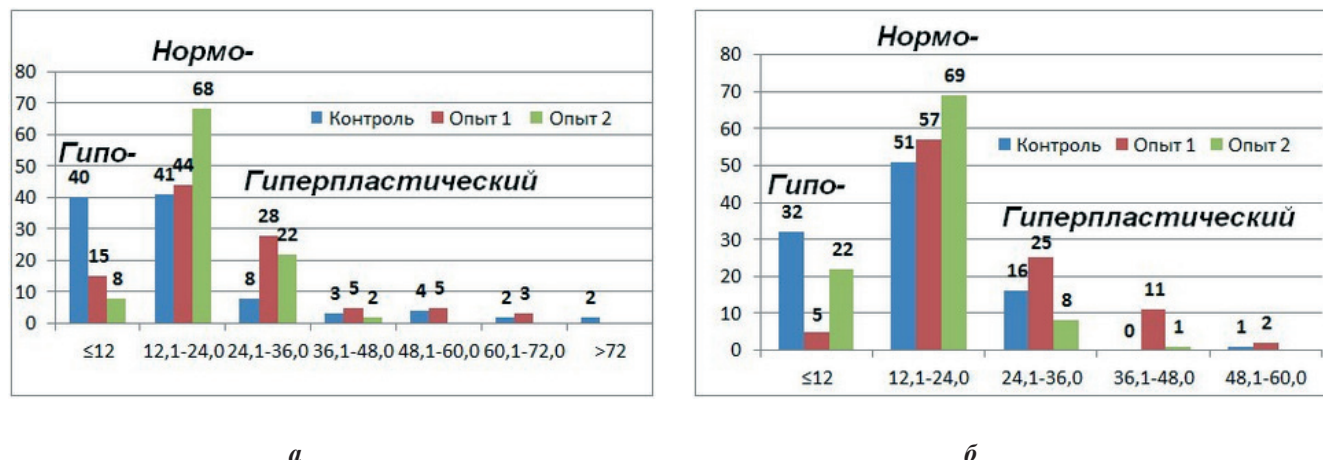


Рис. 4. Частотное распределение промеров толщины эпидермиса в ангиосомной (а) и межангиосомной (б) зонах лоскута: абсциссы — размерные диапазоны (мкм), ординаты — частота диапазонов в процентах

также отсутствовали. В опытных подгруппах ангиосомная зона содержала достоверно больше сосочков дермы, чем межангиосомная: в О1 — на 43,9 %, в О2 — на 18 %. По этому показателю межангиосомной зоны подгруппы достоверно не различались.

Средние диаметры артерий, артериол и венул субдермального сплетения межангиосомной зоны (табл.4) были сопоставимы, однако капилляры по сравнению с контролем имели достоверно меньший средний диаметр в О1 — на 12,8 % и достоверно больший в О2 — на 9,8 %.

Средние диаметры вен в О1 были больше контроля на 47,0 %, а в О2 — меньше контроля на 10 % ($p < 0,05$). Для вен субдермального сплетения в О1 характерно состояние полнокровия (рис. 2а). Капилляры с прерывистой эндотелиальной выстилкой и признаками ее ремоделирования (рис. 2б и в), а также $ki-67$ — позитивные клетки в составе капилляров чаще встречались в опытных подгруппах.

Состояние эпидермиса в разных участках ангиосомной и межангиосомной зон существенно различалось (рис. 3). Нормопластический эпидермис характеризовался однорядным строением базального слоя; одним–двумя слоями шиповатых и до трех сло-

ев зернистых клеток (рис.3 б), фигуры митоза и ядра, экспрессирующие $ki-67$, встречались в основном в базальном слое. При гипопластическом состоянии, ассоциированном с атрофией сосочков дермы, наряду с истончением слоев кератиноцитов (рис. 3 а) отмечалось появление пикнотических ядер, в том числе в базальном слое. Гиперплазия (постпролиферационный акантоз) отличалась утолщением шиповатого слоя, повышением частоты встречаемости митотических фигур (рис. 3 в) и $ki-67$ -позитивных ядер.

Гистограммы распределения частоты промеров эпидермиса (рис. 4) свидетельствуют, что контрольная группа характеризуется наибольшим представительством гипотрофичного эпидермиса (первый класс), в подгруппе О1 значительны доли умеренно гипертрофичного эпидермиса (третий класс), а в подгруппе О2 представительство нормопластического эпидермиса (второй класс) выше, чем в К и О1 как в ангиосомной, так и в межангиосомной зонах. Средняя толщина эпидермиса (табл. 5) достоверно больше в группе О1, чем в К и в О2, значения К и О2 сопоставимы. Участки гиперплазии эпидермиса располагались, как правило, над зонами утолщения и фиброзного замещения дермы.

Гистоморфометрические показатели капилляризации лоскутов ($M \pm m$)

Таблица 3

Параметр	Контроль		Опыт 1		Опыт 2	
	А	М	А	М	А	М
Толщина (мкм)						
клеточной части эпидермиса	18,61±0,57	16,35±0,42	24,04**±0,57		19,88!!±0,37	16,15!!±0,30
дермы	543,43±7,38		548,56±5,30		472,0***!!±7,84	
гиподермы	200,69±3,40		214,40*±4,30		240,14***!!±3,65	
Численная плотность (в 1 мм² площади среза)						
Придатки в кожи	16,69±1,95		25,00*±3,64	20,29*±2,52	29,8*!!±2,56	4,91±0,34

Статистически значимые отличия опытных групп от контроля: * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,001$. Отличия опытных групп: ! — $p < 0,05$; !! — $p < 0,001$. Жирный шрифт – достоверные различия ангиосомных (А) и межангиосомных (М) участков лоскутов ($p < 0,05$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наименьшие изменения дермы отмечались в О2, соответственно средняя ее толщина в О2 достоверно меньше, чем в К и в О1 (на 13,1 и 14,0 % соответственно). В К наиболее выражены признаки некроза и фиброзного замещения гиподермы, а ее толщина достоверно меньше, чем в опытных подгруппах, - на 6,5 % и 19,4 % соответственно. Численная плотность придатков кожи в О2 на 78,6 % больше, чем в К, при этом достоверная разница показателя в ангиосомной и межангиосомной зонах в этих группах отсутствует. В О1 показатель достоверно больше, чем в К, но достоверно меньше, чем в О2. Разница между ангиосомной и межангиосомной зонами по численной плотности придатков кожи в О1 достоверна и составляет 23,2 %.

Обсуждение результатов

Основные задачи экспериментальных исследований в реконструктивно-восстановительной микрохирургии – разработка способов прогнозирования исходов операций, а также воздействий, направленных на снижение ишемических осложнений. Структурные и функциональные нарушения микроциркуляторного русла (гипоперфузия отдельных его участков и реперфузия ишемически поврежденных сосудов) [15], опосредованные дефицитом эндогенных антиоксидантов, вазоконстрикцией и гиперкоагуляцией [6], являются основной причиной полного или частичного некроза лоскутов с осевым кровоснабжением. Доказанные механизмы действия мексидола на метаболизм, гемодинамику и реологические свойства крови [1, 2] дали основания для исследований влияния препарата на периоперационный кровоток в артерии, питающей лоскут, а также на микроанатомические и гистологические характеристики его васкуляризации и приживления в двухангиосомной экспериментальной модели.

По данным литературы, в опытах на собаках установлено, что после часового периода ишемии в артерии, питающей эпигастральный лоскут, кровоток повышался в несколько раз по сравнению с исходным, что свидетельствовало о развитии постокклюзионной реактивной гиперемии [11] — нормальной адаптационной реакции сосудистого русла. В нашей модели при полуторачасовой ишемии и реперфузии эпигастрального лоскута у крыс динамика реперфузионного кровотока варьировала. Только во второй опытной подгруппе с введением мексидола за 60 минут до операции не было опытов с гипоперфузией, преобладала умеренная гиперперфузия, причем диапазон колебаний относительно исходного значения был уменьшен по сравнению с контролем и первой опытной подгруппой.

Биомикроскопическое исследование межангиосомной зоны прижившегося реплантированного лоскута показало, что в сравнении с аналогичным контрлатеральным участком покровных тканей брюшной стенки ее сосудистый рисунок был усилен во всех группах. В условиях применения мексидола повышена доля пре- и субфасциальных сосудистых структур в площади межангиосомной зоны, а также капилляризация субдермального и субпапиллярного

сплетений. Количество сосочков (а значит и капилляров папиллярного сплетения) в ангиосомной зоне превышало контроль в обеих опытных подгруппах, но в межангиосомной зоне не имело достоверных отличий от него. В выполненном исследовании не использовались реакции со специфическими маркерами ангиогенеза, однако о протекании этого процесса свидетельствуют не только морфометрические показатели, но и наличие капилляров с признаками ремоделирования эндотелиальной выстилки и экспрессии ki —67 в эндотелиоцитах. Известно, что формирование новых сосудов на основе предсуществующих сосудистых сетей (ангиогенез) включает несколько этапов: ангиогенные стимулы (тканевая гипоксия либо повышенный кровоток), эндотелиальный спраутинг, ветвление и элонгация, формирование просветов и анастомозов, созревание сосудов [8]. Альтернативный спраутинговому механизм ангиогенеза – интуссусцептивный рост (продольное расщепление существующих сосудов), который обеспечивает более быструю арборизацию капиллярных сплетений с изменением размера, расположения и формы капиллярных сегментов для оптимизации пре- и посткапиллярного кровотока [5]. Отмеченные в нашем исследовании различия сосудистого рисунка межангиосомной зоны в контрольной и опытных подгруппах, по-видимому, обусловлены преобладанием разных механизмов ангиогенеза: в контроле – спраутинга, а во второй опытной подгруппе – интуссусцепции, о чем свидетельствует большое количество бифуркаций и ячеистое строение сосудистой сети. В первой опытной подгруппе эти механизмы сочетались, и доля пре- и субфасциальных сосудистых структур в площади ангиосомной зоны была наибольшей, что предопределило усиление капилляризации гиподермы, наименьший некротический индекс эпидермиса и наименьшую выраженность его гипоплазии, а также более высокую, чем в контроле численную плотность придатков кожи. Незначительно превышающая контроль численная плотность капилляров дермы в первой опытной подгруппе обусловила больший средний диаметр и полнокровие вен гиподермы, что наряду со сниженным средним диаметром капилляров указывало на повышенный артерио-венозный сброс и нарушения кровотока в сосудах обменного типа. Наибольшая выраженность постпролиферативного акантоза в участках недостаточной капилляризации и фиброзных изменений дермы была выявлена именно в первой опытной подгруппе. Такие изменения несовместимы с нормальной функцией кожи, хотя гиперплазия эпидермиса повышает его регенеративные свойства.

Наблюдавшаяся во второй опытной подгруппе умеренная постокклюзионная гиперемия предопределяла оптимальные условия для ревазуляризации и выживания глубоких структур кожи. Об этом свидетельствуют наибольшие капилляризация субдермального и субпапиллярного сплетений, численная плотность придатков кожи и наибольшая толщина гиподермы, связанная с сохранностью жировой ткани. Кроме того во второй опытной подгруппе был повышен средний диаметр капилляров

субдермального сплетения, а признаков венозного полнокровия выявлено не было, наблюдалась наименьшая вариативность толщины и наибольшая доля нормопластического эпидермиса — как в ангиосомной, так и в межангиосомной зонах.

Таким образом, периоперационная тканевая антигипоксическая терапия обладает модулирующим влия-

нием не только на реперфузионный кровоток, но и на структурные перестройки пре- и субфасциальных сосудов, а также капилляризацию субдермального и субпапиллярного сплетений кожи в межангиосомных зонах продленных кожно-фасциальных лоскутов, что предопределяет ее ангиогенный и дермопротективный эффекты.

Литература

1. Верткин А.Л. Эффективная тканевая противоишемическая терапия сосудистых заболеваний головного мозга различного генеза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. Т.15, №2. С.69—78.
2. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС.- М., 1995. —272 с.
3. Новиков Ю. В., Фомин А. А., Першаков Д. Р. Новый взгляд на ангиосомную теорию с точки зрения микроциркуляции // Тромбоз, гемостаз и реология. 2015. №2(62). С. 76—80.
4. Шудло Н.А., Шурова Е.Н., Шудло М.М., Сбродова Л.И. Влияние интраоперационных изменений кровотока в артерии, питающей кожно-фасциальный лоскут, на качество его приживления (экспериментальное исследование) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2015. Том 14, № 4 (56). С. 74—79.
5. Djonov V., Baum O., Burri P.H. Vascular remodeling by intussusceptive angiogenesis // Cell and Tissue Research, 2003. V.314, I.1. P.107—117.
6. Freitas F.A., Piccinato C.E., Cherri J., Marchesan W.G. Effects of pentoxifylline and heparin on reperfusion injury island skin flaps in rats exposed to tobacco // J. Surg. Res. 2010. 164 (1): 139—45. doi: 10.1016/j.jss. 2010.05.028.
7. Ghali S., Butler P.E., Tepper O.M., Gurtner G.C. Vascular delay revisited // Plast.Reconstr. Surg., 2007. V.119, №6. P. 1735—1744.
8. Logsdon E. A., Finley S.D., Popel A.S., Mac Gabhann F. A systems biology view of blood vessel growth and remodelling // J. Cell. Mol. Med. Vol 18, No 8, 2014 pp. 1491—1508.
9. Lubiowski P., Goldman C.K., Gurunluoglu R.,

- Carnevale K. et al. Enhancement of Epigastric Skin Flap Survival by Adenovirus-Mediated VEGF Gene Therapy // Plastic and Reconstructive Surgery, 2002. V.109, №6. P.1986—1993.
10. Myttermayr R., Hartinger J., Antonic V., Meinel A. et al. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) minimizes ischemic tissue necrosis irrespective of application time and promotes tissue revascularization by stimulating angiogenesis // Ann. Surg. 2011. V.253, №5. P. 1024—1032.
11. Reus W., Schlenker J. Comparison of Blood Flow after Warm and Cool Ischemia in Island Flaps: Latissimus Dorsi Myocutaneous and Epigastric Flaps in the Dog //Annals of Plastic Surgery, 1983. V.10, I.2. P.130—134.
12. Taylor G.I., Minabe T. The angiosomes of the mammals and other vertebrates // Plast. Reconstr. Surg. 1992. Vol. 89, №2. P. 181—215.
13. Thornton J.F., Gosman A.A. Skin Grafts and Skin Substitutes and Principles of Flaps // Selected Readings in Plastic Surgery. 2004. V.10, I. 1. P.22—28.
14. Toshiharu M., Katsumata S., Ogo K., Taylor G.I. The function of “choke vessels” to the blood flow: angiographic and laser flow-graphic study on the rat flap model // Wound repair and regeneration. 2004. V.12, I.2. P. A15.
15. Toutain C., Brouchet L., Raymond-Letron I., Vicendo P., Bergès H. et al.. Prevention of skin flap necrosis by estradiol involves reperfusion of a protected vascular network // Circulation Research, American Heart Association. 2009. V.104, №2. P.245—254.
16. Wettstein R., Wessendorf R., Sckell A., Leuning M. et al. The effect of pedicle artery vasospasm on microhemodynamics in anatomically perfused and extended skin flap tissue// Ann. Plast. Surg. 2000. V.45, №2. P.155—161.

UDK [591.413-003.93:[616.5+616.75]-089.843-073.43-092.9]

**Shchudlo N. A., Shchurova E. N.,
Varsegova T. N., Shchudlo M. M.**

The impact of vascularization of interangiosomic zone in extended fasciocutaneous flap on its survival quality without pharmacological remedies and in conditions of antihypoxic tissue therapy

**FSBI «RISC “RTO”», Kurgan
e-mail: nshchudlo@mail.ru**

Abstract

A flap on the basis of the superficial inferior epigastric artery (SIEA) extended cranially was formed in 24 rats and replanted after 90-minute femoral artery clipping at the point of SIEA embranchment. Mexidol was injected intramuscularly 30 or 60 minutes before the operation with repeated injection in 2 hours after it (E1 or E2 groups). Control (C) - injections of physiological solution. Methods: ultrasound flowmetry, computer-assisted planimetry of digital images of outer and inner flaps surfaces, histomorphometry, immunohistochemistry. 12 days after surgery in E1 and E2 the per cent area of epidermal defects significantly smaller than in C. The vascular pattern in inter-angiosome zone provide evidence that in E2 the intussusceptive mechanism of angiogenesis was predominant, resulting in increased in comparison with placebo and E2 capillarity of skin vascular plexuses, better liability of skin appendages and hypodermal fat tissue.

Keywords: vascularized fasciocutaneous flap, mexidol, flowmetry, angiogenesis.

References

1. Vertkin A.L. *Jeffektivnaja tkanevaja protivoischemicheskaja terapija sosudistyh zabolevanij golovnog mozga razlichnogo geneza* // *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2016. T.15, №2. S.69—78. [In Russian].
2. Djumaev K.M., Voronina T.A., Smirnov L.D. *Antioksidanty v profilaktike i terapii patologij CNS.-M.*, 1995. —272 s. [In Russian].
3. Novikov Ju. V. , Fomin A. A., Pershakov D. R. *Novyj vzgljad na angiosomnuju teoriju s točki zrenija mikrocirkuljacii* // *Tromboz, gemostaz i reologija*. 2015. №2(62). S.76—80. [In Russian].
4. Shchudlo N.A., Shchurova E.N., Shchudlo M.M., Sbrodova L.I. *Vlijanie intraoperacionnyh izmenenij krvotoka v arterii, pitajushhej kozhno-fascial'nyj loskut, na kachestvo ego prizhivlenija (jeksperimental'noe issledovanie)* // *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*, 2015. Tom 14, № 4 (56). S. 74 — 79. [In Russian].
5. Djonov V., Baum O., Burri P.H. *Vascular remodeling by intussusceptive angiogenesis* // *Cell and Tissue Research*, 2003. V.314, I.1. P.107—117.
6. Freitas F.A., Piccinato C.E., Cherri J., Marchesan W.G. *Effects of pentoxifylline and heparin on reperfusion injury island skin flaps in rats exposed to tobacco* // *J. Surg. Res*. 2010. 164 (1): 139—45. doi: 10.1016/j.jss. 2010.05.028.
7. Ghali S., Butler P.E., Tepper O.M., Gurtner G.C. *Vascular delay revisited* // *Plast.Reconstr. Surg.*, 2007. V.119, №6. P. 1735—1744.
8. Logsdon E. A., Finley S.D., Popel A.S., Mac Gabhann F. *A systems biology view of blood vessel growth and remodelling* // *J. Cell. Mol. Med*. Vol 18, No 8, 2014 pp. 1491—1508.
9. Lubiatowski P., Goldman C.K., Gurunluoglu R., Carnevale K. et al. *Enhancement of Epigastric Skin Flap Survival by Adenovirus-Mediated VEGF Gene Therapy* // *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2002. V.109, №6. P.1986-1993.
10. Myttermayr R., Hartinger J., Antonic V., Meinel A. et al. *Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) minimizes ischemic tissue necrosis irrespective of application time and promotes tissue revascularization by stimulating angiogenesis* // *Ann. Surg*. 2011. V.253, №5. P. 1024—1032.
11. Reus W., Schlenker J. *Comparison of Blood Flow after Warm and Cool Ischemia in Island Flaps: Latissimus Dorsi Myocutaneous and Epigastric Flaps in the Dog* // *Annals of Plastic Surgery*, 1983. V.10, I.2. P.130—134.
12. Taylor G.I., Minabe T. *The angiosomes of the mammals and other vertebrates* // *Plast. Reconstr. Surg*. 1992. Vol. 89, №2. P. 181—215.
13. Thornton J.F., Gosman A.A. *Skin Grafts and Skin Substitutes and Principles of Flaps* // *Selected Readings in Plastic Surgery*. 2004. V.10, I. 1. P.22—28.
14. Toshiharu M., Katsumata S., Ogo K., Taylor G.I. *The function of “choke vessels” to the blood flow: angiographic and laser flow-graphic study on the rat flap model* // *Wound repair and regeneration*. 2004. V.12, I.2. P. A15.
15. Toutain C., Brouchet L., Raymond-Letron I., Vicendo P., Bergès H. et al. *Prevention of skin flap necrosis by estradiol involves reperfusion of a protected vascular network* // *Circulation Research, American Heart Association*. 2009. V.104, №2. P.245—254.
16. Wettstein R., Wessendorf R., Sckell A., Leuning M. et al. *The effect of pedicle artery vasospasm on microhemodynamics in anatomically perfused and extended skin flap tissue* // *Ann. Plast. Surg*. 2000. V.45, №2. P.155—161.