

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

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

Реферат

Цель. Выявление взаимосвязи интраоперационных изменений кровотока в артерии, питающей кожно-фасциальный лоскут, с качеством его приживления.

Материал и методы исследования. У 16 крыс на основе поверхностной нижней эпигастральной артерии (SIEA) сформирован лоскут площадью 18 см² и после 90-минутного периода клипирования бедренной артерии у места отхождения SIEA реплантирован. Сразу после элевации лоскута, в момент снятия клипсы с артерии и на протяжении 10 минут после снятия ультразвуковым флоуметром T101 регистрировали объемную скорость кровотока. Через 12 дней после операции животные эвтаназированы. С помощью камеры Sony Cyber-shot DSC-HX100V в режиме макросъемки получены полноцветные цифровые изображения наружной и внутренней поверхностей лоскутов. С применением полуколичественного метода экспертных оценок определена выраженность венозной недостаточности лоскута и некроза его подкожной жировой клетчатки. Методом точко-счетной компьютерной планиметрии в цифровых изображениях наружной поверхности лоскутов определена доля дефектов эпидермиса (в процентах от площади лоскута), а при анализе изображений внутренней поверхности — доли сосудистых структур и экстравазаций.

Результаты исследования. При анализе характера и величины изменения объемной скорости кровотока во время операции документированы три варианта реперфузии: гипоперфузия, умеренная гиперперфузия и выраженная транзиторная гиперперфузия. При втором варианте дефекты эпидермиса, средние оценки выраженности венозной недостаточности и некроза жировой клетчатки, а также доли экстравазаций имели наименьшие значения, а доля сосудистых структур была наибольшей. В первом варианте по сравнению со вторым достоверно выше оценка венозной недостаточности и доля экстравазаций, а в третьем варианте — оценка некроза жировой клетчатки и также доля экстравазаций. Наиболее благоприятные показатели приживления отмечены при втором варианте.

Вывод. Интраоперационное исследование объемной скорости кровотока в артерии, питающей лоскут, позволяет оценить риск развития реперфузионных повреждений его сосудистого русла, венозной недостаточности и некроза подкожной жировой клетчатки.

Ключевые слова: васкуляризованный кожно-фасциальный лоскут, кровоток, флоуметрия.

Введение

Васкуляризованные лоскуты — комплексы кровеносных тканей с осевым кровоснабжением за счет сосудистой ножки, которые могут быть пересажены (свободная пластика) либо ротированы (несвободная пластика) — широко используются в разных областях реконструктивно-восстановительной хирургии для закрытия раневых дефектов. Опытные хирурги достигают приживления васкуляризованных лоскутов в 93–98 % случаев [1, 4]. Залог успеха — щадящие приемы при выделении сосудистой ножки и ее анастомозировании с сосудами реципиентного ложа, а также правильный дизайн, поскольку продленные либо расширенные лоскуты обладают выраженным ишемическим градиентом, возрастающим по мере удаления от ножки.

От 6 до 25 % прижившихся лоскутов требуют вторых операций, связанных с осложнениями [14].

Частичный некроз и другие «малые» осложнения — поверхностный эпидермолизис, венозная недостаточность [5] — травмируют пациента и врача психологически, увеличивают сроки госпитализации и затраты на лечение. Основная причина таких осложнений — синдром ишемии-реперфузии [13].

Формирование и пересадка васкуляризованных лоскутов требует временного выключения кровотока. В условиях аноксии и анаэробного метаболизма происходит увеличение содержания лактата, снижается рН тканей и уровень АТФ, накапливаются провоспалительные медиаторы [9]. Первичное гипоксическое повреждение тканей пропорционально длительности периода ишемии. Включение кровотока в предварительно ишемизированных тканях необходимо для предотвращения их гибели, однако в результате лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий,

активации системы комплемента и высвобождения свободных радикалов кислорода [6] реперфузия может привести к вторичным повреждениям микроциркуляторного русла и усугубить тканевую аноксию.

Один из новых подходов в оценке состояния лоскутов — интраоперационное измерение объемной скорости кровотока непосредственно в кровоснабжающих сосудах — позволяет выявить недостатки анастомозов, адекватно выбрать комитантные вены и таким образом улучшить исходы операций [10]. Однако сведений о влиянии соотношения параметров интраоперационного кровотока на качество приживления лоскутов и выраженность «малых» осложнений в доступной литературе найти не удалось. Они необходимы для развития методов профилактики и превентивного лечения осложнений пластических операций.

Цель исследования — выявление возможной взаимосвязи интраоперационных изменений кровотока в артерии, питающей кожно-фасциальный лоскут, с качеством его приживления.

Материал и методы исследования

Эксперименты выполнены на 16 зрелых крысах-самцах линии Вистар (вес от 460 до 560 г, возраст 1 год). Животные содержались в виварии, оперативные вмешательства и эвтаназию осуществляли в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения Российской Федерации к работе экспериментально-биологических клиник, а также «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей».

В условиях операционной под общей анестезией внутримышечным введением гидрохлорида ксилазина (0,8 mg/100 g) и тилетамина/золазепам (0,4 mg/100 g) проведено формирование и репозиция васкуляризованного кожно-фасциального лоскута на основе поверхностной нижней эпигастральной артерии (SIEA). Для его выкраивания использовали анатомические ориентиры: верхняя граница — вдоль нижнего края реберной дуги, нижняя — равная ей параллельная линия на уровне гребня подвздошной кости, медиальная — параллельно средней линии живота, отступив от нее 0,5 см, латеральная — параллельно медиальной. Разрез кожи проводили до апоневроза, лоскут включал кожу, подкожную жировую клетчатку и поверхностную фасцию, а в паховой области — предбрюшинную жировую клетчатку и поверхностный нижний эпигастральный сосудистый пучок.

Пользуясь 8–12-кратным увеличением 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. После препаровки места отхождения SIEA от бедренной артерии регистрировали объемную скорость кровотока, используя ультразвуковой флоуметр T101 (Transonic Systems Inc., США). Тщательно выделив участок бедренной артерии длиной 0,5–0,7 мм из сосудисто-нервного пучка под операционным микроскопом,

помещали его в датчик прибора, убеждаясь, что стенка сосуда прилежит ко дну рефлектора. Нанесением на сосуд теплого физиологического раствора из пространства рефлектора удаляли пузырьки воздуха и в течение нескольких минут проводили флоуметрию. После этого датчик снимали, а на артерию накладывали клипсу, выключая кровоток в лоскуте. Через 90 минут клипсу снимали и вновь осуществляли регистрацию кровотока в течение 10 минут. Затем лоскут реплантировали *in situ*, подшивая его нитями 5/0. Через 12 дней после операции животные эвтаназированы.

Для анализа состояния лоскута получали его полноцветные цифровые изображения с помощью камеры Sony Cyber-shot DSC-HX100V в режиме макросъемки, переносили в память компьютера и сохраняли с расширением *-jpg* без сжатия. Наружную поверхность лоскута фотографировали дважды — после операции и после эвтаназии, а внутреннюю — только после эвтаназии. Рядом с объектом съемки помещали эталон длины для линейной калибровки изображения по общепринятым принципам. Для оценки состояния внутренней поверхности лоскута его вновь отсепаровывали от апоневроза и собственных фасций мышц живота вместе с аналогичным контрлатеральным лоскутом. По трехбалльной системе полуколичественно оценивали выраженность некроза подкожной жировой клетчатки (0 — нет; 1 балл — умеренно выражен; 2 балла — выражен), сравнивая ее состояние с неоперированной контрлатеральной стороной. Выраженность венозной недостаточности (отек, цианоз, расширение вен) также оценивали по трехбалльной шкале, учитывая выраженность признаков в течение всего периода наблюдения.

Для количественной оценки использовали принцип точко-счетной планиметрии: с помощью электронной версии оригинальной тестовой решетки [2] в графическом редакторе PhotoFiltre в изображении наружной поверхности лоскута определяли долю дефектов эпидермиса в процентах от площади лоскута.

Из электронных изображений внутренней поверхности лоскута вырезали стандартизованные зоны интереса по анатомическим ориентирам: белая линия живота, зона бифуркации элементов сосудистого пучка, латеральная и проксимальная границы лоскута. Определяли долю сосудистых структур и экстравазаций в процентах от площади зоны интереса.

В дооперационном периоде и в конце опыта оценивали состояние периферической крови. Применяли общепринятые унифицированные методики анализа жидкой периферической крови и микроскопии сухих фиксированных и окрашенных по Романовскому–Гимза мазков с дифференцированием различных форм лейкоцитов и подсчетом лейкоцитарной формулы. В качестве референтных значений показателей периферической крови использовали собственные данные, полученные на 30 интактных крысах соответствующего возраста.

Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием критериев Манна–Уитни и Барнарда, значения которых получали в программе Attestat.

Таблица 1

Параметр / группа	До клипирования артерии	В первую минуту после снятия клипсы	В течение последующих 9 минут наблюдения
Группа 1 (n=6)	10,67±0,88	9,00±1,05	8,78±1,17
Группа 2 (n=5)	10,30±0,45**	11,20±0,27	10,80±0,84 ^{***}
Группа 3 (n=5)	10,10±0,82*	13,0±1,58	10,40±0,96 ^{***}

Статистически значимые отличия группы 1 от группы 2: *— p<0,05; ** — p<0,01 и группы 3 от группы 1: ^{***}— p<0,05; ^{****}— p<0,01. Жирный шрифт — статистически значимые отличия от исходного показателя при внутригрупповом сравнении: p<0,05

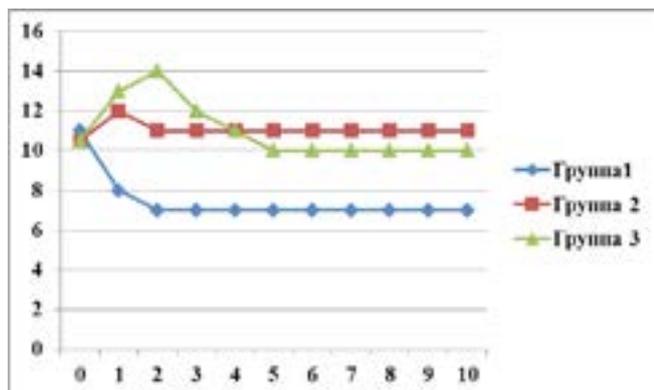


Рис. 1. Примеры динамики изменений объемной скорости кровотока в артерии, кровоснабжающей SIEA-лоскут крыс. Ординаты — усредненные значения объемной скорости кровотока (мл/мин.). Абсциссы — время реперфузии (минуты). За точку «0» принято среднее значение кровотока до клипирования артерии

Результаты исследования

На основании интраоперационных изменений объемной скорости кровотока в артерии, питающей лоскут, по сравнению с исходными показателями, выделены три группы опытов соответственно трем типам восстановления перфузии лоскута.

1. Гипоперфузия (n=6). Исходный кровоток варьировал от 9 до 12 мл/мин. Сразу после снятия клипсы он снижался на 9–33 %. После 2–10 минутного наблюдения у четырех животных остался сниженным на 9–33 % по сравнению с исходным, а у двух вернулся к исходному.

2. Умеренная гиперперфузия (n=5). Исходный кровоток от 10 до 11 мл/мин. После снятия клипсы он увеличивался на 9–15 %. В период от 2 до 10 минут происходила его стабилизация на исходных значениях (у трех животных) или повышенных на 9–10 % по сравнению с исходным.

3. Выраженная транзиторная гиперперфузия (n=5). Исходный кровоток от 10 до 11 мл/мин. После снятия клипсы он увеличивался на 20–36 %. В период от 2 до 10 минут происходила его стабилизация на исходных значениях (у трех животных) или повышенных на 9–10 % по сравнению с исходным.

Средние абсолютные значения кровотока для выделенных групп представлены в таблице 1.

На рис.1 представлены типичные для каждой из групп примеры динамики изменений объемной скорости кровотока на протяжении 10 минут реперфузии.

В ближайшие полчаса после операции цианоз краниальной части лоскута наблюдался у четырех животных. В период от трех суток до конца опыта у 10 животных из 16 наблюдались те или иные признаки венозной недостаточности. Начиная с шести–семи суток, у всех животных происходила эпителизация линии швов, в некоторых ее участках формировались эксориации и признаки удаления животными шовных лигатур. К семи суткам у четырех животных из 16 в эпигастральной части лоскута (наиболее удаленной от начала сосудистой ножки) появились участки эпидермолизиса.

При оценке клинико-анатомического состояния лоскута через 12 суток после операции (таблица 2) установлено, что наибольшая частота опытов с эпидермолизисом наблюдалась в группе 3, а величина дефектов эпидермиса в процентах от площади лоскута — в группе 1, однако отличия не подтверждены статистически. В группах 1 и 3 по сравнению с группой 2 были более выражены явления венозной недостаточности и некроз подкожной жировой клетчатки в паховой части лоскута, причем группа 1 статистически значимо отличалась от группы 2 по средней оценке венозной недостаточности, а группа 3 от группы 2 — по оценке выраженности некроза подкожной жировой клетчатки. Доля видимых сосудистых структур на внутренней стороне лоскута в группах 1 и 3 была меньше, чем в группе 2 (p>0,05), а доля экстравазаций достоверно увеличена.

Выделенные на основании изменений кровотока группы не различались по показателям периферической крови. Однако в опытах с полноценным приживлением кожи через 12 суток после операции содержание эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, а также лейкоцитарная формула не отличались от референтных значений, а в опытах с эпидермолизисом отмечены умеренные нейтрофилия и лимфоцитопения.

Обсуждение результатов

Экспериментальные операции на крысах по формированию и репозиции in situ лоскута на основе поверхностной нижней эпигастральной артерии широко применяются для разработки и доклинических испытаний методов лечения ишемических повреждений покровных тканей. Наиболее близкий аналог нашей экспериментальной модели [8] предусматривает восьмичасовую ишемию. Поскольку при плановых пересадках и транспозициях васку-

Таблица 2

Параметр	Группа 1 (n=6)	Группа 2 (n=5)	Группа 3 (n=5)
Частота эпидермолизиса	1 опыт из 6	1 из 5	2 из 5
Дефекты эпидермиса – % от площади лоскута	11,84±0,12	4,73±0,03	10,39±0,07
Средняя оценка выраженности венозной недостаточности	1,33±0,33*	0,20±0,20	1,20±0,37
Средняя оценка выраженности некроза жировой клетчатки	0,67±0,33	0,20±0,20	1,20±0,20*
Доля сосудистых структур в площади внутренней поверхности лоскута (%)	14,16±0,02	17,40±0,03	15,2±0,02
Доля экстравазаций (%)	36,50±11,32*	11,60±0,04	33,20±0,02**

*— отличие группы от группы 2 (p<0,05); ** — отличие группы от группы 2 (p<0,01).

ляризованных лоскутов в клинике период исключения кровотока обычно не превышает 90 минут [9], нами выбран именно такой период ишемии. При выборе возраста животных мы учитывали данные о периодизации жизни крыс относительно возрастных периодов человека [11], а также то, что в большинстве клинических исследований средний возраст пациентов с дефектами покровных тканей превышает 30 лет. Для клинико-анатомической оценки качества приживления кожно-фасциального лоскута применялся компьютерный анализ его цифровых изображений. Этот метод в последние годы используется в качестве основного, а в некоторых публикациях — единственного метода оценки [7], что свидетельствует об оптимальном соотношении его затратности и информативности. Применение в нашем исследовании режима макросъемки не только наружной, но и внутренней поверхности лоскута позволило объективизировать оценку макроскопических признаков реперфузионных повреждений сосудистого русла и реваскуляризации подкожной клетчатки лоскута.

Как показали результаты, при формировании, полуторачасовой ишемии и репозиции васкуляризованного лоскута на основе поверхностной нижней эпигастральной артерии у зрелых крыс Вистар в 12 случаях из 16 достигнуто полноценное приживление кожи, у четырех в области его проксимальной половины наблюдался эпидермолизис, а у 11 наблюдался некроз подкожной жировой клетчатки разной степени выраженности. С учетом частоты и локализации эпидермолизиса, а также данных анализа крови можно сделать вывод о том, что в данном опыте некроз подкожной жировой клетчатки относился к разряду малых саморазрешающихся осложнений, хотя известны случаи, когда они являются причиной не только эстетических дефектов контурной пластики, но и частичной потери кожного лоскута, а в экстремальных случаях — развития септического состояния [3].

В выполненном исследовании впервые получены данные о взаимосвязи объемной скорости кровотока в артерии, питающей васкуляризованный лоскут, в момент начала его реперфузии с некоторыми по-

казателями его приживления. Установлено, что по характеру и величине изменения объемной скорости кровотока во время операции в данной экспериментальной модели документированы три варианта реперфузии: гипоперфузия, умеренная гиперперфузия и выраженная транзиторная гиперперфузия. Наиболее благоприятным для приживления является второй вариант. Третий вариант — наименее благоприятный, поскольку увеличивает вероятность некроза жировой клетчатки, а по остальным параметрам сопоставим с первым.

Полученные нами результаты согласуются с данными исследования Н. Trauppe et al. [12]: при моделировании ишемии-реперфузии головного мозга экспериментальных животных и снятии клипсы с предварительно пережатой средней мозговой артерии наблюдалась как гипо-, так и гиперперфузия; если период ишемии составлял час и более, гиперперфузия увеличивала очаг ишемического поражения. По мнению Н. Trauppe et al. [12], механизмы формирования гипоперфузии и транзиторной гиперперфузии как наиболее неблагоприятных вариантов динамики кровотока после ишемии можно объяснить различиями градиентов давления в паралитически дилатированных либо спазмированных регионарных сосудах и изменением их CO₂ - реактивности. Как показало выполненное исследование, клинически выраженный цианоз краниальной части лоскута может служить предиктором неблагоприятного варианта реперфузии, хотя этот признак был выражен не у всех животных групп 1 и 3. Учитывая ведущее значение оксидативного стресса в патогенезе синдрома ишемии-реперфузии [6], представляется целесообразным исследование влияния периоперационной антиоксидантной терапии на динамику кровотока в васкуляризованном лоскуте. Ограничение выполненного исследования — малое количество животных и отсутствие гистологического исследования в ранние сроки после операции с оценкой реперфузионных повреждений микроциркуляторного русла и лейкоцитарной инфильтрации. Это не повлияло на основной результат — выявление взаимосвязи выраженности микроанатомических признаков реперфузионных повреждений и клинических признаков

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

венозной недостаточности с направленностью и величиной изменений кровотока. Однако проведение гистологического исследования представляется целесообразным в дальнейшем, поскольку позволит уточнить представления о клеточных механизмах реперфузионных повреждений васкуляризованных кожно-фасциальных лоскутов на клинически релевантной экспериментальной модели.

Литература

1. Шалтакова Г. Ч., Матвеев М. А. Пластика васкуляризованными лоскутами при послеожоговых деформациях кисти // *Вестник травматол. и ортопедии им. Н. Н. Пруорова*. 2009. № 4. С. 58–60.
2. Щудло М. М., Ступина Т. А., Щудло Н. А. Количественный анализ метахромазии суставного хряща в теплепатологии // *Известия Челябин. НЦ (УРО РАН)*. 2004. Вып. 25. С. 17–22.
3. Coban Y. K., Kurutas E. B., Ciralik H. Ischemia-Reperfusion Injury of Adipofascial Tissue: An Experimental Study Evaluating Early Histologic and Biochemical Alterations in Rats // *Mediators of Inflammation*. 2005. Is. 5. P. 304–308.
4. Davison S. P., Clemens M. W., Kochuba A. L. Anatomy of Free Flap Failures: Dissection of a Series // *Scientific Research*. 2013. Vol. 3. № 3. P. 89–95.
5. Hassanpour S. E., Mohammdkhan N., Arasteh E. Is it safe to extract the reverse sural artery flap from the proximal third of the leg? // *Arch. Iran Med*. 2008. Vol. 11. № 2. P. 179–185.
6. Khalil A.A., Aziz F.A., Hall J.C. Reperfusion injury // *Plast. Reconstr. Surg*. 2006. Vol. 117. № 3. P. 1024–1033.
7. Krammer C. V., Ibrahim R. M., Hansen T. G., Sorensen J. A. The effect of epinephrine and dobutamine on skin flap viability in rats: a randomized double-blind placebo-controlled study // *Plast. Reconstr. Surg*. 2015. Vol. 68. № 1. P. 113–119.
8. Moura Td., Marques A. A., Bernal S. O. et al. 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. № 5. P. 601–605.
9. Pereira C. M., Figueiredo M. E., Carvalho R. et al. Anesthesia and surgical microvascular flaps // *Rev. Bras. Anesthesiol*. 2012. Vol. 62. № 4. P. 563–579.
10. Selber J. C., Garvey P. B., Clemens M. W. et al. Prospective Study of Transit Time Flow Volume (TTFV) Measurement for Intraoperative Evaluation and Optimization of Free Flaps // *Plast. Reconstr. Surg*. 2013. Vol. 131. № 2. P. 270–281.
11. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's // *Int. J. Prev. Med*. 2013. Vol. 4. № 6. P. 624–630.
12. Traupe H., Kruse E., Heiss W.-D. Reperfusion of Focal Ischemia of Varying Duration: Postischemic Hyper- and Hypo-Perfusion // *Stroke*. 1982. Vol. 13. № 5. P. 615–622. doi: 10.1161/01.STR.13.5.615.
13. van den Heuvel M.G., Buurman W.A., Bast A., van der Hulst R.R. Review: Ischaemia-reperfusion injury in flap surgery. // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg*. 2009. Vol. 62. №6. P. 721–726.
14. Yuen J.C., Feng Z. Monitoring free flaps using the laser Doppler flowmeter: Five-year experience // *Plast. Reconstr. Surg*. 2000. Vol. 105. №1. P.55–61.

UDK [616.61–008.64]

**Shchudlo N. A., Shchurova E. N.,
Shchudlo M. M., Sbrodova L. I.**

The effect of intraoperative changes in the blood flow in the feeder artery of the fasciocutaneous flap on its engraftment quality (an experimental study)

**Federal State Budgetary Institution “Russian Ilizarov Scientific Center
«Restorative Traumatology and Orthopaedics»
640014, M. Ul’yanova str., 6, Kurgan, Russia
e-mail: nshchudlo@mail.ru**

Abstract

Purpose. To reveal the correlation of blood flow in the artery supplying a fasciocutaneous flap with its engraftment quality.

Materials and Methods. A flap of 18 cm² area was formed in 16 rats on the basis of the superficial inferior epigastric artery (SIEA) and replanted after 90-minute period of femoral artery clipping at the point of SIEA embranchment. The volume blood flow was registered immediately after the flap elevation, at the moment of the clip removal from the artery and for 10 minutes after the removal using T101 ultrasound flowmeter. 12 days later the animals were euthanized. True color digital images of the flap inner and outer surfaces were obtained by Sony Cyber-shot DSC-HX100V camera macro mode. Venous congestion severity of the flap and its subcutaneous fat necrosis were revealed using the semi-quantitative method of expert evaluations. The proportion of epidermis defects (in percentage of the flap area) was determined in the digital images of the flap external surface using the method of point-counting computer-assisted planimetry, and the proportion of vascular structures and extravasations was determined by analyzing the images of the inner surface.

Results. Three variants of reperfusion were documented intraoperatively when analyzing the character and amount of the change in volume blood flow: hypoperfusion, moderate hyperperfusion, and severe transient hyperperfusion. In case of the second variant epidermis defects, the mean values of venous congestion severity and subcutaneous fat necrosis, as well as the proportions of extravasations were the lowest, while the percentage of vascular structures was the highest. The extent of venous congestion and the proportion of extravasations were reliably higher in the first variant in comparison with the second one. The severity of subcutaneous fat necrosis and the percentage of extravasations were higher in the third variant than in the second one. The most favorable rates of engraftment were observed for the second variant.

Conclusion. The intraoperative study of volume blood flow in the artery supplying the flap allows to evaluate the risk of reperfusion injury of its vascular bed, venous congestion, and subcutaneous fat necrosis.

Keywords: vascularized fasciocutaneous flap, blood flow, flowmetry.

References

1. SHaltakova G. CH., Matvev M. A. *Plastika vaskulyarizovannymi loskutami pri posleozhogovyh deformaciyah kisti* // Vestnik travmatol. i ortopedii im. N. N. Priorova. 2009. № 4. S. 58–60 [In Russian].
2. SHCHudlo M. M., Stupina T. A., SHCHudlo N. A. *Kolichestvennyj analiz metahromazii sustavnogo hryashcha v telepatologii* // Izvestiya CHelyabin. NC (URO RAN). 2004. Vyp. 25. S. 17–22 [In Russian].
3. Coban Y.K., Kurutas E.B., Ciralik H. *Ischemia-Reperfusion Injury of Adipofascial Tissue: An Experimental Study Evaluating Early Histologic and Biochemical Alterations in Rats* // Mediators of Inflammation. 2005. I. 5. P. 304-308.
4. Davison S.P., Clemens M.W., Kochuba A.L. *Anatomy of Free Flap Failures: Dissection of a Series* // Scientific Research. 2013. Vol.3. №3. P.89-95.
5. Hassanpour S.E., Mohammadkhah N., Arasteh E. *Is it safe to extract the reverse sural artery flap from the proximal third of the leg?* // Arch Iran Med. 2008. Vol. 11. №2. P. 179-185.
6. Khalil A.A., Aziz F.A., Hall J.C. *Reperfusion injury*. // Plast. Reconstr. Surg. 2006 Vol.117. №3. P.1024-1033.
7. Krammer C.V., Ibrahim R.M., Hansen T.G., Sorensen J.A. *The effect of epinephrine and dobutamine on skin flap viability in rats: a randomized double-blind placebo-controlled study* // Plast. Reconstr. Surg. 2015. Vol.68. №1. P.113-119.
8. Moura Td., Marques A.A., Bernal S.O., Gagliocca G.D. et al. *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. №5. P. 601-605.
9. Pereira C.M., Figueiredo M.E., Carvalho R., Catre D. et al. *Anesthesia and surgical microvascular flaps* // Rev. Bras. Anesthesiol. 2012. V.62. №4. P.563-579.
10. Selber J.C., Garvey P.B., Clemens M.W., Chang E.I. et al. *Prospective Study of Transit Time Flow Volume (TTFV) Measurement for Intraoperative Evaluation and Optimization of Free Flaps* // Plast. Reconstr. Surg. 2013. Vol. 131. №2. P. 270-281.
11. Sengupta P. *The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's* // Int. J. Prev. Med. 2013. Vol. 4. №6. P. 624–630.
12. Traupe H., Kruse E., Heiss W.-D. *Reperfusion of Focal Ischemia of Varying Duration: Postischemic Hyper- and Hypo-Perfusion* // Stroke. 1982. Vol. 13. №5. P.615-622. doi: 10.1161/01.STR.13.5.615
13. van den Heuvel M.G., Buurman W.A., Bast A., van der Hulst R.R. *Review: Ischaemia-reperfusion injury in flap surgery*. // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2009. Vol. 62. №6. P. 721-726.
14. Yuen J.C., Feng Z. *Monitoring free flaps using the laser Doppler flowmeter: Five-year experience*. // Plast. Reconstr. Surg. 2000. Vol. 105. №1. P.55–61.