

Экспериментальное моделирование язвенно-некротической стадии критической ишемии нижних конечностей

© Б.С. СУКОВАТЫХ, Э.Э. ФЕЙЗИЕВ, А.С. БЕЛОУС, Е.В. ТРУБНИКОВА,
М.Б. СУКОВАТЫХ, А.Ю. ОРЛОВА

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. До настоящего времени не создана экспериментальная модель язвенно-некротической стадии критической ишемии конечности.

Цель. Разработка способа моделирования язвенно-некротической стадии критической ишемии нижних конечностей.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 120 крысах - самцах линии «Wistar», разделенных на 4 группы по 30 особей в каждой. В первой группе (интактной) определяли уровень микроциркуляции в мышцах задней конечности. Во второй группе (ложнооперированной) моделирование ишемии не производили, а выделяли сосудисто-нервный пучок бедра и ушивали рану. В третьей группе (сравнения) моделирование хронической ишемии мышц голени производили путем удаления бедренной, подколенной, передней и задней большеберцовых артерий. В четвертой группе (опытной) для моделирования хронической критической ишемии мышц голени удаляли бедренную, подколенную, переднюю и заднюю большеберцовые артерии и вены, повреждали периферический нерв.

В послеоперационном периоде проводили наблюдение за динамикой симптомов ишемии конечности. Животных выводили из эксперимента по 10 особей в каждой группе путем передозировки наркоза на 10-е, 21-е и 28-е сутки. Перед выведением определяли уровень микроциркуляции при помощи лазерной доплеровской флоуметрии. Для изучения морфологической картины на тех же сроках в третьей и четвертой группах иссекали ишемизированную икроножную мышцу голени и проводили стандартное гистологическое исследование.

Результаты. Трофические расстройства у животных третьей группы развились в 13,3%, а в опытной группе – у 100%. В опытной группе уровень микроциркуляции на всех сроках был достоверно меньше чем в группе сравнения: на 10-е и на 21-е в 1,3 раза, на 28-е сутки в 1,2 раза, а площадь мышечного некроза больше на тех же сутках на 21,2%, на 8,2% и на 6,8%.

Заключение. Разработанная экспериментальная модель соответствует язвенно-некротической стадии критической ишемии у человека.

Ключевые слова: критическая ишемия; конечности; язвенно-некротическая стадия; экспериментальная модель

Experimental Modeling of the Ultra-Necrotic Stage of Critical Ischemia of the Lower Limbs

© B.S. SUKOVATYKH, E.E. FEYZIEV, A.S. BELOUS, E.V. TRUBNIKOVA,
M.B. SUKOVATYKH, A.YU. ORLOVA

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

Objective. So far, no experimental model of the necrotic ulcerative stage of critical limb ischemia has been created.

Aim. Development of a method for modeling the necrotic ulcerative stage of critical lower limb ischemia.

Materials and methods. The experimental study was carried out on 120 rats - males of the "Wistar" line, divided into 4 groups of 30 animals each. In the first group (intact), the level of microcirculation in the muscles of the hind limb was determined. In the second (sham-operated) group, ischemia was not simulated, but the neurovascular bundle of the thigh was isolated and the wound was sutured. In the third group (comparison), the modeling of chronic ischemia of the leg muscles was performed by removing the femoral, popliteal, anterior and posterior tibial arteries. In the fourth (experimental) group, to simulate chronic critical ischemia of the leg muscles, the femoral, popliteal, anterior and posterior tibial arteries and veins were removed, and the peripheral nerve was damaged.

In the postoperative period, the dynamics of symptoms of limb ischemia was monitored. Animals were taken out of the experiment, 10 animals in each group by an overdose of anesthesia on the 10th, 21st and 28th days. Before hatching, the level of microcirculation was determined using laser Doppler flowmetry. To study the morphological picture at the same time in the third and fourth groups, the ischemic gastrocnemius muscle of the leg was excised and a standard histological examination was performed.

Results. Trophic disorders in animals of the third group developed in 13.3%, and in the experimental group - in 100%. In the experimental group, the level of microcirculation at all periods was significantly less than in the comparison group: on the 10th and 21st by 1.3 times, on the 28th day by 1.2 times, and the area of muscle necrosis was greater by the same days by 21.2%, by 8.2% and by 6.8%.

Conclusion. The developed experimental model corresponds to the necrotic ulcerative stage of critical ischemia in humans.

Keywords: critical ischemia; limbs; ulcerative necrotic stage; experimental model

Критическая ишемия нижних конечностей имеет тенденцию к неуклонному росту. Если в 20 веке она регистрировалась у 500 человек на 100 тыс населения, то в 21 веке – у 1000 человек, т.е. имеет место двукратный рост патологии [1]. Прямые реконструктивные операции на артериях нижних конечностей возможны лишь у 75-80% пациентов, что обусловлено многоэтажным поражением и отсутствием воспринимающего русла. В 20-25% случаев применяются консервативное лечение и методы непрямого ревазуляризации: введение клеток костного мозга в ишемизированную конечность, поясничная симпатэктомия, ревазуляризирующая остеотрпанация [2]. Изучение эффективности лекарственных средств и непрямого ревазуляризации проводится на экспериментальных моделях критической ишемии.

В литературе описан ряд способов моделирования острой и хронической ишемии конечности. В порядке агрессивности модели целесообразно выстроить следующим образом.

Наиболее простым является моделирование хронической ишемии конечностей путем наложения на подвздошную артерию кетгутовой нити в виде спирали с сужением просвета сосуда на $\frac{1}{2}$ диаметра. Хроническая ишемия возникает постепенно в результате набухания кетгутовой нити, что приводит к дальнейшему сужению просвета сосуда [3]. Развития критической ишемии не возникает, т.к. кетгутовая лигатура рассасывается в течение 2-3 недель и кровоток восстанавливается.

Для изучения влияния аутологических клеток костного мозга на течение хронической ишемии зарубежными авторами предложена модель ишемии путем перевязки бифуркации бедренной артерии. Кровоток прекращался по поверхностной и по глубокой артерии бедра. Развивалась хроническая ишемия нижней конечности, при экспериментальном лечении которой было установлено, что наибольшей эффективностью обладают моноклеарные клетки костного мозга [4].

Более агрессивная модель была создана путем наложения четырех лигатур на магистральные артерии и вены животных. Для прекращения артериального кровотока лигатуры накладывались на подвздошную, бедренную и подколенную артерии, а для затруднения венозного оттока – на бедренную вену. Между лигатурами иссекалась и удалялась бедренная артерия. Применение данной модели позволяет получить клиническую картину хронической ишемии третьей стадии: конечность выключалась из передвижения, кожные покровы становились бледные и холодные. Однако ишемический отек и трофические расстройства не возникали [5].

Для лечения трофических язв артериального происхождения была разработана экспериментальная модель, сочетающая создание ишемии задней конечности животного путем лигирования подвздошной артерии и нанесением 2-3 кожных ран на стопе. Хроническая

ишемия в этом случае развивалась в легкой степени и раны быстро заживали [6].

Более агрессивной является модель с перекрытием кровотока путем наложения лигатур на артерии 1-го и 2-го порядка от наружной подвздошной до подколенной артерии и на бедренной артерии ниже бифуркации [7]. У экспериментальных животных развивалась клиника хронической ишемии конечности III стадии, но трофические расстройства отсутствовали из-за компенсации кровотока по «*vasa vasorum*».

Ранее в нашей клинике для изучения влияния различных фармакологических препаратов и аутоклеток костного мозга на течение хронической ишемии конечности предложена резекционная модель, суть которой заключалась в иссечении бедренной, подколенной и начальных отделов передней и задней большеберцовых артерий. Отходящие от артерий коллатерали первого порядка пересекали и лигировали [8]. Модель позволяла воспроизвести критическую хроническую ишемию мышц голени. Однако трофические расстройства развивались редко.

Преимуществами представленных моделей являлась возможность в условиях эксперимента изучать эффективность различных лекарственных препаратов на течение хронической ишемии конечности II - III стадии, а недостатком – отсутствие возможности создать хроническую ишемию IV стадии.

В патогенезе язвенно-некротической стадии критической ишемии особенно у больных сахарным диабетом кроме обструкции артериального русла большое значение имеет компенсаторное замедление оттока крови по венам нижних конечностей с развитием ишемического отека и ишемической нейропатии. Из клинической практики хорошо известно, что трофические расстройства мягких тканей развиваются при декомпенсации артериального и венозного кровотока, нарушении иннервации конечности. Поэтому целесообразно при моделировании критической ишемии вызывать не только нарушение артериального притока, но и замедление венозного оттока и периферическую нейропатию конечности.

Цель

Разработка способа моделирования язвенно-некротической стадии критической ишемии нижних конечностей.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено на 120 крысах - самцах линии «Wistar», разделенных на 4 группы по 30 особей в каждой. Исследование выполнено в соответствии с правилами проведения экспериментальных исследований на животных (Страсбург, 1986).

В первой группе (интактной) определяли уровень микроциркуляции в мышцах задней конечности. Во второй группе (ложнооперированной) выполняли раз-

Таблица 1. Характеристика клинической картины хронической ишемии**Table 1.** Characteristics of the clinical picture of chronic ischemia

Симптомы экспериментальной ишемии конечности / Experimental symptoms limb ischemia	Группа 3 (сравнения) / Group 3 (comparisons)		Группа 4 (опытная) / Group 4 (experimental)	
	n=30	%	n=30	%
Ограниченное участие конечности в передвижении / Limited limb involvement in motion	27	90	30	100
«Перебегающая хромота» / "Intermittent claudication"	26	86,6	30	100
Гиперемия кожи конечности / Hyperemia of the limb skin	19	63,3	28	93,3*
Сухая гангрена пальцев, части стопы / Dry gangrene of the toes, parts of the foot	2	6,6	21	70*
Ишемический некроз / Ischemic necrosis	1	3,3	17	56,6*
Ишемический отек / Ischemic edema	1	3,3	30	100*

Примечания: * - $p < 0.05$ по сравнению с третьей группой

Note: * - $p < 0.05$ compared to the third group

рез кожи вдоль бедра по внутренней поверхности с выделением сосудисто-нервного пучка бедра и ушивание раны непрерывным швом. В третьей группе (сравнения) моделирование хронической ишемии мышц голени производили путем удаления бедренной, подколенной, передней и задней большеберцовых артерий. В четвертой группе (опытной) для моделирования хронической критической ишемии мышц голени удаляли бедренную, подколенную, переднюю и заднюю большеберцовые артерии и вены, повреждали периферический нерв.

В опытной группе животное погружалось в наркоз внутривенным введением хлоралгидрата 300 мг/кг массы. Разрез выполняли от паховой складки до стопы по внутренней поверхности конечности. Вначале выделяли на всем протяжении бедренную, подколенную и берцовые артерии. Все отходящие коллатеральные ветви пересекали и лигировали. Иссекали бедренную, подколенную и берцовые артерии. Аналогичным образом выделяли бедренную, подколенную и берцовые вены. Впадающие коллатерали пересекали и лигировали. Удаляли магистральные вены конечности. Обнажали седалищный нерв и проводили его пересечение [9]. В послеоперационном периоде проводили наблюдение за динамикой симптомов ишемии

конечности. Животных выводили из эксперимента по 10 особей в каждой группе путем передозировки наркотика хлоралгидрата на 10-е, 21-е и 28-е сутки. Перед выведением на тех же сроках определяли уровень микроциркуляции при помощи лазерной доплеровской флоуметрии. Значения микроциркуляции выражали в перфузионных единицах (ПЕ). Подробная методика определения уровня перфузии тканей изложена в предшествующей работе [10].

Для изучения морфологической картины на тех же сроках в третьей и четвертой группах иссекали ишемизированную икроножную мышцу голени и проводили стандартное гистологическое исследование.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Microsoft Excel 2010. Достоверность отличий между показателями групп оценивали по критерию Манна-Уитни и Пирсона. При статистической обработке данных рассчитывали среднее значение, величину стандартного отклонения. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

В первой и второй группах клинических признаков ишемии конечности не было.

Таблица 2. Динамика перфузии в мышцах голени ($M \pm m$) в перфузионных единицах**Table 2.** Dynamics of perfusion in the leg muscles ($M \pm m$) in perfusion units

Группа животных / Group of animals	10 сутки / 10 day (n=10)	21 сутки / 21 day (n=10)	28 сутки / 28 day (n=10)
Интактная / Intact	528,6±11,4	531,6±12,08	533,4±11
Ложнооперированная / Falsely operated	521,4±11,46	523±13,79	524,1±15,1
Сравнения / Comparisons	213,6±7,53*	320,9±3,7*	376,7±10,68*
Опытная / Experienced	160,5±3,28* **	249,1±7,31* **	302,9±6,46* **

Примечания: * - $p > 0,05$ в сравнении с интактной и ложно оперированной группами животных; ** - $p > 0,05$ при сопоставлении с группой сравнения

Note: * - $p > 0,05$ in comparison with intact and sham-operated groups of animals; ** - $p > 0,05$ when compared with a comparison group

Таблица 3. Динамика площади некроза (%)
Table 3. Dynamics of the area of necrosis (%)

Группы животных / Animal groups	10 сутки / 10 day	21 сутки / 21 day	28 сутки / 28 day
Сравнения / Comparisons	27,5±6	11±2,5	8,5±1,5
Опытная / Experienced	48,7±8*	19,2±4,1*	15,3±2,7*

Примечания: * - $p < 0.05$ при сопоставлении с группой сравнения

Note: * - $p < 0.05$ when compared with a comparison group

Сравнительная характеристика клинической картины ишемии конечности в третьей и четвертой группах представлена в таблице 1.

Сразу после проведения эксперимента у животных в третьей группе развивалась острая ишемия: конечность выключалась из передвижения, кожные покровы становились бледные и холодные. Через 3-5 суток в третьей группе острая ишемия переходила в хроническую. Животное начинало наступать на оперированную конечность, развивалась перемежающаяся хромота, исчезали бледность, а похолодание сменялось гиперемией кожных покровов. Трофические расстройства в виде ишемических некрозов, отека и гангрены пальцев стопы развивались лишь у 13,3%.

У животных в четвертой группе острая ишемия сопровождалась развитием отека стопы и голени и отсутствием болевой чувствительности на оперированной конечности. Через 3-5 суток у всех животных появлялись симптомы язвенно-некротической стадии критической ишемии: нарастающий отек конечности, ишемические некрозы, трофические язвы, сухая гангрена пальцев стопы.

Динамика перфузии мышц голени в группах экспериментальных животных представлена в таблице 2.

В интактной группе отмечены незначительные колебания уровня перфузии. В группе ложнооперированных животных среднее значение уровня микроциркуляции в мышцах голени на всех сроках не имело достоверных отличий от показателей в группе интактных животных. В группе сравнения перфузия ишемизированных мышц голени была достоверно ниже, чем в группе интактных и ложно оперированных животных: на 10-е сутки - в 2,5 раза, на 21-е сутки - в 1,7 раза и на 28-е сутки - в 1,4 раза. В опытной группе перфузия ишемизированных тканей была достоверно ниже не только значений интактной и группы ложнооперированных животных но и группы сравнения: на 10-е сутки в 1,3 раза, на 21-е в 1,3 раза, на 28-е сутки в 1,2 раза.

Динамика площади некроза в икроножной мышце представлена в таблице 3.

В опытной группе площадь некроза в ишемизированной икроножной мышце была больше, чем в группе сравнения на 10-е сутки на 21,2%, на 21-е сутки - на 8,2% и на 28-е сутки - на 6,8% ($p < 0,05$).

Динамика морфологической картины в ишемизированной икроножной мышце голени у животных третьей группы была следующая. На 10-е сутки в участ-

ках некроза клетки воспалительного ряда нейтрофилы и лимфоциты преобладали над клетками гистиоцитарного ряда – макрофагами и фибробластами, что свидетельствовало о наличии тяжелого воспалительного процесса. На 21-е сутки начиналось замещение погибших мышечных волокон грануляционной тканью. Клетки гистиоцитарного ряда начинали преобладать над клетками воспалительного ряда. На 28-е сутки интенсивность репаративного процесса увеличивалась за счет регенерирующих миобластов, участки некроза замещались элементами соединительной ткани.

В опытной группе на всех сроках эксперимента некротические и воспалительные изменения были более выраженными. На 10-е сутки очаги некроза были полностью инфильтрированы нейтрофилами и лимфоцитами, клеток репаративного ряда не обнаруживалось. На 21-е сутки на фоне участков некроза, инфильтрированных клетками воспаления, начали появляться единичные клетки репаративного ряда. На 28-е сутки в участках некроза мышечной ткани клетки воспалительного ряда преобладали над клетками репаративного ряда.

Заключение

Полученные результаты позволяют констатировать, что предлагаемая нами модель критической ишемии конечности у крыс является максимально приближенной к таковой у человека при язвенно-некротической стадии облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Это позволяет рекомендовать данную модель к использованию, как наиболее перспективную для оценки возможных способов коррекции данной патологии.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Курского государственного медицинского университета. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей медицинского назначения авторы не получили.

Одобрение комитета по этике

Положительное заключение на экспериментально-клиническое исследование регионального этического комитета Курского государственного медицинского университета получено 04.04.2019 года, протокол №2.

Список литературы

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М: Медицина. 2019; 89.
2. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н., Нерсесян Е.Г., Исаев А.А., Деев Р.В. *Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямого ревааскуляризации и генотерапии*. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(1):29-36.
3. Шевцов Ю.Н., Колесников С.А., Денисов И.В. Патент № 99125157 Российская Федерация. Способ моделирования хронической ишемии нижних конечностей у экспериментальных животных №99125157/14. Курский государственный медицинский университет заявл. 30.11.1999.
4. Lawall H, Bramlage P, Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. *Thromb Haemost*. 2010;103(4): 696–709.
5. Воронов Д.А., Гавриленко А.В., Бочков Н.П. Стимуляция ангиогенеза в улучшении результатов хирургического лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: экспериментальное обоснование и эффективность клинического применения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;2(3):45–49.
6. Waterman RS, Betancourt AM Treating chronic pain with mesenchymal stem cells: A therapeutic approach worthy of continued investigation. *J. Stem. Cell Res. Ther*. 2011;2:001. doi:10.4172/2157-7633.S2-001.
7. Козель А.И., Фокин А.А., Кононов О.Г., Алехин Д.И., Гиниатуллин Ф.Р., Астахова Л.В., Игнат'ева Е.Н. Патент № 2210816 Российская Федерация. Способ моделирования ишемии конечности №2001129850/14. Челябинский институт лазерной хирургии заявл. 11.05.2001.
8. Орлова А.Ю., Суковатых Б.С., Артюшкова Е.Б., Гордов М.Ю. Патент № 2556606 Российская Федерация. Способ лечения хронической ишемии конечности в эксперименте №2014113802/14. Курский государственный университет заявл. 04.08.2014.
9. Фейзиев Э.Э., Белоус А.С., Суковатых Б.С., Трубникова Е.В. Патент № 2734158 Российская Федерация. Способ моделирования критической ишемии нижних конечностей у экспериментальных животных - крыс № 2020111315. Курский государственный университет заявл. 18.03.2020.
10. Суковатых Б.С., Артюшкова Е.Б., Орлова А.Ю., Гордов М.Ю., Артюшкова Е.В., Полякова О.В. Фармакологическое лечение экспериментальной критической ишемии конечностей. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017;(1):57-63. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2017-1/10>

Информация об авторах

1. Суковатых Борис Семенович - д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии Курского государственного медицинского университета, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
2. Фейзиев Эльвин Эйнулла оглы - соискатель кафедры общей хирургии, e-mail: elvin251546@gmail.com
3. Белоус Александр Сергеевич - к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Генетика» Курского государственного университета, e-mail: a.s.belous@mail.ru
4. Трубникова Елана Владимировна - д.б.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией «Генетика» Курского государственного университета, e-mail: tr_e@list.ru
5. Суковатых Михаил Борисович - к.м.н., доцент кафедры общей хирургии Курского государственного медицинского университета, e-mail: SukovatykhMB@kursksmu.net,
6. Орлова Анжелика Юрьевна - к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии Курского государственного медицинского университета, e-mail: anzhelika_orlova@bk.ru

Цитировать:

Суковатых Б.С., Фейзиев Э.Э., Белоус А.С., Трубникова Е.В., Суковатых М.Б., Орлова А.Ю. Экспериментальное моделирование язвенно-некротической стадии критической ишемии нижних конечностей. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2021; 14: 2: 107-111. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-107-111.

To cite this article:

Sukovatykh B.S., Feyziev E.E., Belous A.S., Trubnikova E.V., Sukovatykh M.B., Orlova A.Yu. *Experimental Modeling of the Ultra-Necrotic Stage of Critical Ischemia of the Lower Limbs*. *Journal of experimental and clinical surgery* 2021; 14: 2: 107-111. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-2-107-111.

References

1. *Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zabolevaniy arterii nizhnikh konechnostei*. M: Meditsina. 2019; 89.
2. Chervyakov YuV, Staroverov IN, Vlasenko ON, Nersesyan EG, Isaev AA, Deev RV. Long-term results of treatment of patients with chronic lower limb ischemia by methods of indirect revascularization and gene therapy. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2016;22(1):29-36. (in Russ.).
3. Shevtsov YuN, Kolesnikov SA, Denisov IV. Patent № 99125157 Rossiiskaya Federatsiya. Sposob modelirovaniya khronicheskoi ishemii nizhnikh konechnostei u eksperimental'nykh zhivotnykh №99125157/14. Kurskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet zayavl. 30.11.1999.
4. Lawall H, Bramlage P, Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. *Thromb Haemost*. 2010;103(4): 696–709.
5. Voronov DA, Gavrilenko AV, Bochkov NP. Stimulation of angiogenesis in improving the results of surgical treatment of patients with chronic ischemia of the lower extremities: experimental justification and effectiveness of clinical use. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya*. 2009; 2 (3): 45–49. (in Russ.).
6. Waterman RS, Betancourt AM Treating chronic pain with mesenchymal stem cells: A therapeutic approach worthy of continued investigation. *J. Stem. Cell Res. Ther*. 2011;2:001. doi:10.4172/2157-7633.S2-001.
7. Kozel' AI, Fokin AA, Kononov OG, Alekhin DI, Giniatullin FR, Astakhova LV, Ignat'eva EN. Patent № 2210816 Rossiiskaya Federatsiya. Sposob modelirovaniya ishemii konechnosti №2001129850/14. Chelyabinskii institut lazernoi khirurgii zayavl. 11.05.2001.
8. Orlova AYU, Sukovatykh BS, Artyushkova EB, Gordov MYU. Patent № 2556606 Rossiiskaya Federatsiya. Sposob lecheniya khronicheskoi ishemii konechnosti v eksperimente №2014113802/14. Kurskii gosudarstvennyi universitet zayavl. 04.08.2014.
9. Feiziev EE, Belous AS, Sukovatykh BS, Trubnikova EV. Patent № 2734158 Rossiiskaya Federatsiya. Sposob modelirovaniya kriticheskoi ishemii nizhnikh konechnostei u eksperimental'nykh zhivotnykh - kryс № 2020111315. Kurskii gosudarstvennyi universitet zayavl. 18.03.2020.
10. Sukovatykh BS, Artyushkova EB, Orlova AY, Gordov MY, Artyushkova EV, Polyakova OV. Pharmacological treatment of experimental critical limb ischemia. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2017;(1):57-63. (in Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2017-1/10>.

Information about the Authors

1. Boris Semenovich Sukovatykh - M.D., Prof. Head Department of General Surgery, Kursk State Medical University, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
2. Elvin Eynulla Feyziev oglu - applicant for the Department of General Surgery, e-mail: elvin251546@gmail.com
3. Alexander Sergeevich Belous - Ph.D., Senior Researcher, Research Laboratory "Genetics" Kursk State University, e-mail: a.s.belous@mail.ru
4. Elana Vladimirovna Trubnikova - M.D., Head of the Research Laboratory "Genetics" Kursk State University, e-mail: tr_e@list.ru
5. Mikhail Borisovich Sukovatykh - Ph.D., Associate Professor of the Department of General Surgery, Kursk State Medical University, e-mail: SukovatykhMB@kursksmu.net,
6. Anzhelika Yurievna Orlova - Ph.D., Assistant of the Department of General Surgery, Kursk State Medical University, e-mail: anzhelika_orlova@bk.ru