

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Галиченко Кристина Александровна

**Экспериментальное обоснование применения лазерных технологий
для закрытия дефектов мягких тканей**

3.1.9. Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Блинова Екатерина Валериевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЗАЖИВЛЕНИИ КОЖНЫХ РАН НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1 Исторический экскурс о методах закрытия осложненных и неосложненных ран.....	18
1.2 Молекулярные механизмы, лежащие в основе регенерации мягких тканей ...	20
1.2.1 Биологическая роль гемостаза в этапах восстановления целостности мягких тканей. Первый этап – гемостаз.....	22
1.2.2 Воспалительная реакция в процессе восстановления целостности мягких тканей.....	24
1.2.3 Проллиферативная фаза заживления ран	25
1.2.4 Фаза ремоделирования.....	26
1.3 Современные аспекты реконструктивно-пластических вмешательств при закрытии кожных дефектов	28
1.4 Лазерные технологии в пластической хирургии.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Общий дизайн и план проведения диссертационного исследования	35
2.2 Лабораторные животные. Принципы формирования экспериментальных групп	37
2.3 Характеристика аппарата для лазерного соединения мягких тканей и биологических составов	40
2.4 Методы выполнения экспериментально-хирургического исследования на лабораторных животных.....	42
2.5 Методы морфологического и иммуногистохимического исследования	47
2.6 Методы лабораторного исследования	49
2.7 Статистический анализ полученных экспериментальных данных в диссертационном исследовании	50

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОГО СОЕДИНЕНИЯ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СОСТАВОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОЖНОГО ДЕФЕКТА ЛАБОРАТОРНОЙ КРЫСЫ ПРИ ЛОСКУТНОЙ ПЛАСТИКЕ В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	51
3.1 Результаты использования лазерного соединения тканей при лоскутной пластике на временные и прочностные характеристики ранозаживления	51
3.2 Результаты косметических эффектов по международной шкале Scar	54
3.3 Морфологическая характеристика процессов ранозаживления при лоскутной пластике с применением лазерных технологий	59
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОГО СОЕДИНЕНИЯ С БЕСКОЛЛАГЕНОВЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ СОСТАВОМ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОЖНОГО ДЕФЕКТА ЛАБОРАТОРНОЙ КРЫСЫ ПРИ ЛОСКУТНОЙ ПЛАСТИКЕ В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	68
4.1 Макроморфологическая характеристика состояния рубцовых изменений кожи при пластике встречными лоскутами с использованием лазерного воздействия и биологического состава в хроническом эксперименте.....	68
4.2 Морфологическая характеристика процессов ранозаживления при лоскутной пластике с применением лазерных технологий	76
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРНОГО СОЕДИНЕНИЯ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ БИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА НА СИСТЕМНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ.	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Травмы, в том числе кожные раны, являются серьезным обременением болезней, ежегодно унося жизни 4,4 миллиона человек по всему миру, обуславливая 8 % всех смертей. Методы закрытия ран эволюционировали: на сегодняшний день выбор врачей варьируется от хирургических швов до лазерных соединений.

Исторически сложилось так, что многие исследования использовали лазерные технологии для преодоления недостатков традиционных хирургических методов в медицине. Сегодня лазерные технологии стали неотъемлемой частью жизни современного человека [19, 86]. Спектр направлений медицинского использования уникальных свойств лазерного излучения крайне широкий и лишь увеличивается с каждым годом. В настоящее время с помощью лазерного воздействия рассекают мягкие ткани, коагулируют, герметизируют сосудистые трансплантаты. В пластической хирургии большое значение придают сведению краев раневого дефекта, особенно при лоскутной пластике. Способ соединения краев раны должен быть максимально прост, малотравматичен и обладать удовлетворительными клиническими и косметическими результатами.

При традиционном методе закрытия краев раны происходит повреждение сосудистой стенки иглой, внутрипросветные реакции на инородные тела, вызванные нерассасывающимся шовным материалом, нарушение целостности и функции эндотелия, гиперплазия интимы и, как следствие, стеноз [53]. В сопоставленных краях раны, соединенных шовным материалом, наблюдается более сильная и длительная воспалительная реакция, чем, например, при лазерном сваривании краев раны [1, 12]. В хирургической практике при лоскутной пластике имеется достаточно широкий спектр способов сведения краев раневого дефекта. Основным недостатком традиционных способов закрытия раневого дефекта с помощью хирургического шовного материала, кожных степлеров с

одноразовыми скобами, биоклея на основе цианоакрилатов являются последующие рубцовые изменения на коже пациента. Лазерный шов привлекателен вследствие отказа от шовного материала или ограничения его использования.

Закрытие ран с помощью лазера – это современный бесшовный биофотонный метод хирургического восстановления целостности мягких тканей [85]. Но из-за недостаточной разработки теоретических и клинических аспектов применения лазера для соединения тканей при выполнении оперативных вмешательств в настоящее время их успешная трансляция в реальную клиническую практику невозможна. Открытым остается вопрос о глубине нарушений тканевой гемодинамики и жизнеспособности тканей в различных слоях и участках эпидермиса, дермы, подкожной жировой клетчатки, что обуславливает актуальность настоящего исследования. На фоне изобретения российскими учеными новой аппаратуры на основе диодного лазера и различные виды биоорганических составов, в последние годы в научном сообществе возрос интерес к перспективному методу лазерного воздействия на края раны во время хирургических операций, что также подчеркивает актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В научно-исследовательской лаборатории «Биомедицинские нанотехнологии» Института биомедицинских систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники» под руководством д.т.н., доцента А. Ю. Герасименко был разработан аппарат на основе диодного лазера с обратной температурной связью, работающий при контакте с впервые разработанными различными видами биологических составов (БС).

В России ранее было проведено исследование, где отражены положительные результаты в области соединения краев ран в челюстно-лицевой хирургии, в том числе на слизистых оболочках полостей лабораторных животных, с помощью разработанной лазерной технологии в лаборатории «Биомедицинские нанотехнологии» [18]. Данное экспериментально-хирургическое исследование – первая апробация разработанного лазерного аппарата и БС в челюстно-лицевой хирургии; это первый шаг на пути к внедрению в клиническую практику.

Эффективность ранозаживления посредством воздействия коллоидного раствора наночастиц оксида церия после лоскутной пластики по методу А.А. Лимберга демонстрировалась к.м.н. А. В. Суховым. Ранее было показано, что повышается прочность рубцового соединения и сопровождается однонаправленными косметическими результатами [20].

В настоящее время в Сеченовском Университете (Москва) лазерная технология проходит апробацию при восстановлении кровеносных сосудов и других жизненно важных органов.

Стоит отметить, что в России не проводилось исследований по изучению способа закрытия раны с применением лазерного излучения при лоскутной пластике. За рубежом подобные исследования не привели к значимым результатам, которые могли бы быть использованы в эксперименте или в хирургической практике. Также не удалось обнаружить работ, в которых на большом экспериментальном материале были исследованы преимущества и недостатки лазерных аппаратов и различных видов БС, а также произведена демонстрация лоскутной пластики. Все вышеизложенное послужило стимулом и базой для проведения настоящей работы.

Цель и задачи исследования

Провести сравнительную оценку эффективности соединения мягких тканей при лоскутной пластике с использованием различных видов биологических составов и лазерного воздействия в эксперименте.

Задачи исследования:

1. В остром эксперименте определить эффективность соединения мягких тканей при лоскутной пластике с применением лазерного воздействия с биологическими составами, содержащими и не содержащими коллаген.

2. В остром эксперименте изучить морфологические характеристики области соединения краев раневого дефекта при воздействии лазера и биологических составов.

3. В хроническом эксперименте определить косметический эффект соединения мягких тканей при лоскутной пластике с применением лазерного воздействия с биологическим составом, содержащим сывороточный альбумин (25 масс.%), индоцианин зеленый (0,1 масс.%), одностенные углеродные нанотрубки (0,1 масс.%), воду, а также оценить зрелость рубцового соединения.

4. Определить безопасность лазерного воздействия с использованием различных видов биологических составов при соединении мягких тканей раневого дефекта.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное исследование соединения краев раневого дефекта с применением лазерной установки с длиной волны 810 нм и нанесенных биологических составов (БС) на основе сывороточного альбумина (25 масс.%), индоцианина зеленого (0,1 масс.%), одностенных углеродных нанотрубок (0,1 масс.%), воды; и содержащего сывороточный альбумин (25 масс.%), коллаген (8 масс.%), индоцианин зеленый (0,1 масс.%), одностенные углеродные нанотрубок (0,1 масс.%), воду – при лоскутной пластике по методу А.А. Лимберга.

В остром эксперименте на лабораторных крысах линии Wistar доказано, что лазерное воздействие на края раны с использованием БС на основе сывороточного альбумина (25 масс.%), индоцианина зеленого (0,1 масс.%), одностенных углеродных нанотрубок (0,1 масс.%), воды незначительно уступает по прочности

узловому хирургическому шву на 21-е сутки. Для экспериментальной группы показатель достигал 0,055 МПа, в то время как в контрольной группе – 0,057 МПа. Во второй экспериментальной группе, где встречные лоскуты соединялись с помощью БС, содержащего сывороточный альбумин (25 масс.%), коллаген (8 масс.%), индоцианин зеленый (0,1 масс.%), одностенные углеродные нанотрубки (0,1 масс.%), воду, и лазерного воздействия, прочность соединения составила 0,046 МПа.

Впервые установлено, что на основании полученных результатов острого эксперимента наиболее перспективным для соединения краев раны с использованием лазерного воздействия является БС, содержащий сывороточный альбумин (25 масс.%), индоцианин зеленый (0,1 масс.%), одностенные углеродные нанотрубки (0,1 масс.%), воду, что ассоциируется в эксперименте с формированием более толстого рубца по сравнению с БС, содержащим коллаген (8 масс.%).

Продемонстрировано в сравнительном анализе, что применение инновационной технологии для соединения краев раны при лоскутной пластике с нанесением БС, содержащего сывороточный альбумин (25 масс.%), индоцианин зеленый (0,1 масс.%), одностенные углеродные нанотрубки (0,1 масс.%), воду, воздействует на различные фазы ранозаживления: сокращается воспалительная реакция, ускоряются пролиферация и регенерация тканей.

В работе установлено, что при динамической оценке рубцовых деформаций по международной шкале Scar во все три установленных периода хронического эксперимента использование лазерного воздействия с БС на основе сывороточного альбумина (25 масс.%), индоцианина зеленого (0,1 масс.%), одностенных углеродных нанотрубок (0,1 масс.%), воды формировало нормотрофическую рубцовую ткань с лучшими косметическими характеристиками. Это выражалось в слабой заметности рубца, отсутствии эритемы, телеангиэктазий, диспигментации, следов хирургического вмешательства и локального воспаления, а также в нормотрофической конфигурации умеренно зрелого рубца под волосным покровом в сравнении с

группой контроля и второй экспериментальной группой, где в основе БС содержался коллаген (8 масс.%).

При изучении толщины формирующегося рубцового дефекта на кожном покрове лабораторных животных на 14-е сутки показано, что наименьшая толщина рубца ($0,3 \pm 0,33$ мм) наблюдалась преимущественно в группе, где использовалась лазерная установка с БС, содержащим альбумин (25 масс.%), индоцианин зеленый (0,1 масс.%), одностенные углеродные нанотрубки (0,1 масс.%), воду.

Определено время формирования незрелого рубца на кожном покрове животного – $8,1 \pm 0,7$ суток, что в остром эксперименте является лидирующим показателем в группе с использованием лазерного соединения раны и БС на основе сывороточного альбумина (25 масс.%), индоцианина зеленого (0,1 масс.%), одностенных углеродных нанотрубок (0,1 масс.%), воды.

Подтверждено данными иммуногистохимических реакций, что в отдаленном послеоперационном периоде происходит образование коллагеновых волокон I типа, что является доказательством надежности рубцового соединения. Особенно выражен процесс коллагенообразования на 90-е сутки в экспериментальной группе, где использовалась инновационная лазерная установка с БС на основе сывороточного альбумина (25 масс.%), индоцианина зеленого (0,1 масс.%), одностенных углеродных нанотрубок (0,1 масс.%), воды. Достоверность эффекта статистически установлена ($p < 0,05$), что соответствует сильной иммуногистохимической реакции («+++»). В то же время на этом сроке в группе контроля данная реакция уступает и составляет 2 балла («++»). Отдельно следует подчеркнуть, что именно на 90-е сутки отмечается максимальная плотность кожной раны в микропрепаратах, где использовалось лазерное воздействие.

В результате экспериментально-хирургического исследования применения лазерной установки с длиной волны 810 нм и различных видов БС для соединения краев кожной раны при лоскутной пластике установлено, что методика не

изменяет показатели гемограммы и не влияет на биохимические анализы крови лабораторных животных на 21-е и 90-е сутки.

Разработана научно обоснованная методика воздействия на края раневого дефекта при лоскутной пластике лазерного излучения с $\lambda = 810$ нм и различных рецептур БС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Описанные в работе результаты исследования характеризуются высоким потенциалом практического внедрения. В ходе экспериментов при формировании встречных лоскутов, показаны достоинства и недостатки нового перспективного метода соединения краев раны под действием лазерного пучка с длиной волны 810 нм; подготовлен базис для последующих клинических исследований в пластической и эстетической хирургии. В остром и хроническом эксперименте разработан метод соединения краев мягких тканей с применением лазерных технологий и различных видов БС. Изучена и продемонстрирована прочность на разрыв в области рубцового соединения, визуализирован и оценен косметический эффект по международной шкале Scar, что подтверждается результатами морфологических исследований.

Предложен хирургический метод, позволяющий смоделировать линейный дефект для дальнейшего формирования встречных лоскутов по методу А.А. Лимберга, с предусмотренным нанесением БС для лазерного воздействия. Благодаря анализу непосредственных и отдаленных результатов хирургического эксперимента идентифицированы статистически значимые факторы прогноза ранозаживления после лоскутной пластики, а также установлены значимые эстетические характеристики сформированного рубца после оперативного и лазерного вмешательства.

Полученные результаты о безопасности применения различных видов БС с лазерным воздействием для соединения краев раневого дефекта могут использоваться в будущих научных работах, направленных на совершенствование

методик соединения дефектов мелких и крупных сосудов, полых органов, кожного покрова.

Методология и методы исследования

Методология представленной работы основана на мультидисциплинарном подходе, включающим методы экспериментальной реконструктивной хирургии, биофотоники.

Исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины: проводились отбор и включение лабораторных животных в исследование, формировались референтные группы, выполнялась статистическая обработка результатов.

Эксперимент состоял из двух этапов: первый – острый эксперимент, второй – хронический эксперимент.

Кожный дефект располагался в области холки животных; затем формировали встречные лоскуты, которые соединяли с помощью двух видов БС и последующего лазерного воздействия.

Аппарат на основе диодного лазера и используемые различные виды БС для лазерного соединения краев мягких тканей были предоставлены научно-исследовательской лабораторией «Биомедицинские нанотехнологии» Института биомедицинских систем Национального исследовательского университета «МИЭТ» [97].

БС, использованный в остром эксперименте, состоял из водной дисперсии биополимера бычьего сывороточного альбумина (25 масс.%), коллагена (8 масс.%), индоцианина зеленого (0,1 масс.%), одностенных углеродных нанотрубок (0,1 масс.%), воды. БС, применявшийся в хроническом эксперименте, содержал водную дисперсию биополимера бычьего сывороточного альбумина (25 масс.%), индоцианина зеленого (0,1 масс.%), одностенных углеродных нанотрубок (0,1 масс.%), воды.

В остром эксперименте на 7-е, 14-е, 21-е сутки и в хроническом на 30-е, 60-е, 90-е сутки лабораторных животных выводили из эксперимента под ветеринарным наркозом, оценивали морфологические характеристики ран на окрашенных гематоксилином и эозином препаратах, проводили иммуногистохимическую реакцию на коллагеновые волокна I типа (Coll 1). Косметическую оценку послеоперационных рубцов проводили по международной шкале Scar.

Прочность рубцового соединения на кожном покрове лабораторного животного с нанесенным БС проверяли динамометрически путем определения силы на разрыв с помощью устройства динамометра Ugo Basile (Италия) на 7, 14 и 21-е сутки.

Анализ результатов исследования осуществлялся с привлечением методов сравнительной и описательной статистики. В ходе работы определялись показатели однородности и дисперсии данных. Нормальность распределения устанавливалась путем графических построений и с помощью анализа дисперсии. Для результатов, показавших нормальные распределения, применялись тесты ANOVA (analysis of variance) и Тьюки. Формирование базы данных исследования осуществлялось в программном пакете Microsoft Excel. Для проведения расчетов использовалась программа STATA v.17.0.

Личный вклад автора

До реализации экспериментальной части исследования автор проанализировал источники зарубежной и отечественной литературы по лазерному воздействию на раневые дефекты, биологические составы, механизму и конструкции диодного лазера, на основе которого разработан аппарат с длиной волны 810 нм с адаптивной термостабилизацией. Цели и задачи исследования ставились на основании научных гипотезы и вопроса, сформулированных автором самостоятельно. Исполнитель диссертационной работы собственноручно проводил все экспериментально-хирургические процедуры, осуществлял лазерное

воздействие (работающее в контакте с БС) на края раневого дефекта у лабораторных крыс после лоскутного закрытия встречными лоскутами. Автор ежедневно выполнял мониторинг и оценку динамики ранозаживления, самостоятельно вел фото- и видеофиксацию объектов исследования, создавал их каталогизацию, а также принимал непосредственное участие в подготовке блоков и стекол для окраски микропрепаратов. Автор самостоятельно проанализировал достоверные результаты, на основании которых подготовил рукопись диссертации, включая автореферат научной работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Закрытие встречными лоскутами дефектов кожи с использованием лазерного излучения и биологических составов, содержащих сывороточный альбумин (25 масс.%), одностенные углеродные нанотрубки (0,1 масс.%), с коллагеном и без него, приводит к формированию надежного соединения краев раны при лоскутной пластике к 21-м суткам, сокращает время формирования первичного рубца, незначительно уступающего по прочности узловому шву.

2. Использование биологического состава, включающего сывороточный альбумин (25 масс.%), индоцианин зеленый (0,1 масс.%), одностенные углеродные нанотрубки (0,1 масс.%), воду, при лазерном воздействии для соединения краев раны при лоскутной пластике в отдаленном послеоперационном периоде приводит к формированию зрелого рубцового соединения, содержащего коллагеновые волокна I типа, и превосходит по косметическим характеристикам узловой шов.

3. Применение биологических составов в комплексе с лазерным воздействием при закрытии кожных дефектов с использованием встречных лоскутов не влияет на общие и биохимические показатели крови и мочи.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, пункту 4. Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику; пункту 6. Экспериментальная и клиническая разработка современных высокотехнологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается обширным и внутренне непротиворечивым массивом результатов исследований на лабораторных крысах линии Wistar, использованием в работе испытательного и аналитического оборудования, прошедшего процедуру государственной поверки. Смоделированный кожный дефект с последующим закрытием встречными лоскутами на фоне применения лазерного аппарата и различных видов БС соответствует международной практике доклинических исследований медицинских изделий.

Группы контроля и экспериментальные группы были сформированы из одного вида животных, доставленных из отдела питомника «Андреевка» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства. Их транспортировка, изоляция на карантин и содержание были регламентированы и контролировались в лаборатории кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соблюдены требования международных соглашений и подзаконных актов, регламентирующих использование лабораторных животных, в качестве объектов доклинических испытаний.

Исследование выполнено на достаточном количестве лабораторных животных, что позволяет получить репрезентативные результаты. Анализ результатов исследования соответствовал современному уровню развития статистической науки. В работе использованы непараметрические методы статистической обработки в соответствии с характеристиками вариационных рядов изучаемых показателей.

Базу данных исследования формировали с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel, где же выполняли обработку результатов. Статистический анализ экспериментальных данных осуществлялся в программной среде STATA v.17.0.

Результаты экспериментально-хирургического исследования защищались автором на научно-практических конференциях с международным участием: 24-й Международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке» (17.12.2022, Москва); 25-й Международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке» (16.12.2023, Москва); 26-й Международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке» (23.12.2024, Москва).

Апробация диссертационного исследования проходила на заседании кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), протокол № 6 от 5 июня 2025 года.

Исследования, результаты которых стали основой диссертации, выполнялись в рамках крупного научного проекта при финансовой поддержке Минобрнауки России по соглашению № 075-15-2024-555 от 25.04.2024 «Микроэлектронные технологии формирования мультимасштабных имплантируемых нейроинтерфейсов живых-технических систем для управления передачей болевых сигналов в мозг» и государственного задания (проект FSMR-

2024-0003) «Биоинтегрированная электроника на основе углеродных нанотрубок и графена» Национального исследовательского университета «МИЭТ».

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования учтены при актуализации учебных планов кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 6 работ, из которых 5 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского университета / Перечень ВАК Минобрнауки России, в которых должны публиковаться основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 – материал конференций по теме диссертационного исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы по теме исследования, главу с описанием материалов и методов исследования, главы с результатами исследований, обсуждение и заключение по результатам исследования. Работа иллюстрирована 39 рисунками и 11 таблицами. Список литературы содержит выходные данные 129 работ, из которых 21 работа отечественных и 108 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЗАЖИВЛЕНИИ КОЖНЫХ РАН НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

По результатам исследований, от трех до четырех человек на одну тысячу популяции имеют одну или несколько ран [69]. Рубцовая ткань – это соединительнотканная структура, формирующаяся в месте повреждения. Сто миллионов человек в развитых странах ежегодно получают рубцовые деформации после хирургических вмешательств; более того, пациенты все чаще оценивают косметическое качество рубца как важную часть успеха проведенной операции [129]. Согласно расчетам, ежегодно у ста миллионов человек формируются рубцовые деформации после травм и хирургических вмешательств, и пятнадцать миллионов из них имеют ненормотрофические рубцы с недостаточными косметическими характеристиками [120]. Проблема кожных дефектов затрагивает значительную часть мирового населения, и около 15% пациентов не удовлетворены состоянием рубцовой ткани. Сообщается, что послеоперационные рубцы являются основным источником неудовлетворенности для 91% пациентов, перенесших плановые хирургические процедуры [120]. Повышенное внимание пластических хирургов к проблеме рубцовых образований кожного покрова возникло во второй половине XX века в период научно-технической революции. Стоит отметить, что этому способствовало развитие пластической и реконструктивной хирургии, а также растущее понимание международным сообществом цивилизованных стран важности внешнего вида в жизни человека. Пациенты сообщают о снижении самооценки, послеоперационной стигматизации, тревоге и депрессии [96].

1.1 Исторический экскурс о методах закрытия осложненных и неосложненных ран

Закрытие ран имеет давнюю историю. Около 2000 лет до нашей эры использовались физические методы для закрытия и ускорения заживления кожных ран, в частности, накладывали повязки из ткани с нагретыми лекарственными формами из лечебных трав [32]. С развитием цивилизаций по всему миру методы закрытия ран эволюционировали. Если в Средние века закрытие ран интерпретировалось на основе древних текстов Гиппократов, то для эпохи раннего Нового времени характерен эмпиризм. Это проявлялось в различных областях, от астрономии (Коперник и гелиоцентризм) до физики (Ньютон и гравитация) и анатомии (Везалий и *De Humani Corporis Fabrica*). Хирург Амбруаз Паре и его труды стали воплощением эмпирических достижений в закрытии травматических повреждений кожного покрова [30].

Паре в XVI веке постулировал, что раны без традиционного прижигания заживают намного быстрее, и первым применил лигирование сосудов в ране. Гален заметил, что рана, находящаяся во влажной среде, эпителизируется быстрее, чем высохшая. Почти 19 столетий занял поиск научного подтверждения этому факту: во влажной среде, например, при использовании гидроколлоидных повязок, рана закрывается быстрее, чем при использовании сухой марлевой повязки.

В XIX веке началась плеяда блестящих открытий. Луи Пастер опроверг теорию о самозарождении микроорганизмов. Джозеф Листер во время своего визита в шотландский город Глазго обнаружил, что вода в центре города с примесью фенола от близлежащих заводов была чище, чем вода на окраинах города. Так Листер открыл обработку операционных ран и инструментов карболовой кислотой, что значительно уменьшило послеоперационную летальность.

Роберт Вуд Джонсон настолько вдохновился лекциями Листера в 1876 году, что через десять лет экспериментов с различными веществами представил

медицинскому сообществу антисептическую повязку из хлопчатобумажной марли, пропитанной йодоформом. Теория микробов Пастера и антисептика и асептики Листера ознаменовали новую эру в рациональном закрытии ран, которая к середине XX века привела к следующему большому достижению – антибиотикотерапии в практике закрытия ран [35].

С началом Второй мировой войны у военных хирургов возникла необходимость борьбы с раневыми дефектами, осложненными инфекцией. Результаты гражданской войны в Испании показали, что сульфаниламиды предотвращают развитие раневой инфекции, если использовать препарат как перорально, так и непосредственно в рану. Эта тенденция продержалась недолго. Однако клиническое исследование 1943 года показало, что ни пероральное, ни местное применение сульфаниламидов не влияет на частоту раневой инфекции, а низкая частота инфекций объясняется хирургической техникой [74]. Результаты клинических испытаний Паре и Галена показали, что пенициллин в сочетании с хирургическим вмешательством с большей вероятностью устранял инфекции и приводил к восстановлению раны. Для излечения пациентов требуется как медикаментозная терапия, так и хирургическое вмешательство – синергия, которая остается важной и сегодня («Пока бактериальная инфекция в зоне, окружающей очаг инфекции, не будет контролироваться, другие меры по заживлению раны будут неэффективны») [74]. История закрытия ран – это история хирургии. Современные исследования в области закрытия ран не являются конечной точкой развития этой области. Однако решающее хирургическое значение в закрытии ран дала восстановительная операция – лоскутная пластика, направленная на устранение кожного дефекта.

Кожный дефект – это рана, края которой не могут быть сведены без натяжения. В случаях, когда устранение дефекта путем прямого сопоставления краев невозможно, применяется метод лоскутной пластики. В начале XX века российский хирург Н.И. Пирогов совершил значительный прорыв в области реконструктивной хирургии, разработав ряд методов восстановления кожных дефектов. В 1906 году он впервые применил технику растяжения кожи для

уменьшения дефектов и улучшения функциональных результатов. С тех пор методы использования кожных лоскутов для закрытия дефектов продолжали развиваться и в настоящее время широко применяются в клинической практике для лечения острых травм, новообразований, ожогов, а также ран, сопровождающихся патологиями, которые могут замедлять или нарушать процесс заживления. Это замедление, как правило, является следствием системных патологических изменений, часто связанных с возрастным снижением регенеративной способности или прогрессированием хронических заболеваний, например, сахарного диабета [7, 114]. Необходимо понимать, что пластическая хирургия и косметические процедуры (лазерные методики, дермабразия, наполнители на основе гиалуроновой кислоты, самоинъекции) являются потенциальными источниками рубцовой ткани, в результате повреждения структуры кожного компонента. Однако некоторые косметические и пластические процедуры создают раневой дефект, который стимулирует естественный процесс заживления для достижения желаемого эффекта. Основополагающая роль хирурга в лечении ран у пациентов остается неизменной, сложной и определяющей в профессии.

1.2 Молекулярные механизмы, лежащие в основе регенерации мягких тканей

Регенерация кожных ран – это врожденный иммунный ответ на повреждение тканей, представляющий собой динамическую систему, поддерживаемую множеством скоординированных клеточных реакций, направленных на эффективное восстановление поврежденной ткани (Таблица 1) [31, 125].

Таблица 1 – Фазы ранозаживления в раневом дефекте по модели Сохейла Салахшур Кордестани (2019) [71]

От секунд до часов	От часов до дней	От нескольких дней до нескольких недель	От нескольких недель до нескольких месяцев
Гемостаз	Воспаление	Пролиферация	Ремоделирование
Агрегация тромбоцитов	Раннее накопление нейтрофилов	Миграция фибробластов	Ремоделирование коллагена и межклеточного матрикса
Образование фибриновых пробок	Фагоцитоз	Синтез коллагена	Фенотипический переход миофибробластов из фибробластов
Миграция лейкоцитов	Поздний макрофаг	Восстановление межклеточного матрикса	Формирование рубцовой ткани с прочностью на разрыв до 80% от исходной ткани
Выброс факторов роста и цитокинов	Высвобождение биологически активных регуляторов и протеолитических ферментов	Ангиогенез	Дальнейшее сокращение раны
Гипоксия	Клеточный хемотаксис	Формирование грануляционной ткани	
Вазоконстрикция	Санация раны	Эпителизация	
		Констрикция раны	

Необходимо, чтобы каждая фаза была правильно отрегулирована для перехода от одного этапа к другому и формирования нормотрофической рубцовой ткани. В противном случае длительное заживление раны или чрезмерная реакция организма на травму препятствуют нормальному процессу регенерации и приводят к формированию неэстетичной патологической рубцовой ткани [105].

1.2.1 Биологическая роль гемостаза в этапах восстановления целостности мягких тканей. Первый этап – гемостаз

Заживление ран – сложное, эволюционно сформированное наложение многочисленных генетических, эпигенетических и молекулярных процессов [2, 21, 91, 93, 117]. Процесс восстановления тканей регулируется и протекает упорядоченно в нормальных условиях. Этот пошаговый, регулярный порядок, в котором происходит заживление тканей, включает первый этап – гемостаз. После травмы поврежденные сосуды сужаются, образуется тромб, предотвращающий кровотечение [121]. На первом этапе основную роль играют тромбоциты, в которых активируется коагуляционный каскад [85]. Тромбоциты начинают проявлять свою активность при встрече с сосудистым субэндотелиальным матриксом. Рецепторы тромбоцитов (например, гликопротеин VI) вступают в контакт с фибронектином, коллагеном, фактором фон Виллебранда, способствуя прилипанию к эндотелию. Активированные тромбоциты выделяют аденозиндифосфат (АДФ), который способствует их агрегации и дальнейшему образованию тромба [84]. В скором времени тромбин запускает активацию тромбоцитов, вызывая их конформационные изменения и высвобождение α - и плотных гранул, содержащих биологически активные молекулы [14], которые усиливают коагуляцию (тромбоцитарный фактор роста (PDGF), тромбоцитарный фактор IV и трансформирующий фактор роста β (TGF- β)). Из содержащихся в тромбоцитах плотных телец выделяются вазоактивные амины – гистамин и серотонин [98]. PDGF является хемоаттрактантом для фибробластов и в сочетании с TGF- β стимулирует их митотическую активность, значительно повышая количество фибробластов локально в раневом дефекте [62]. Повышенная проницаемость эндотелия, местное высвобождение простагландина, наличие хемотаксических веществ, таких как факторы комплемента, интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), TGF- β , тромбоцитарный фактор 4 или бактериальные продукты, стимулируют миграцию нейтрофилов [62].

Предполагается, что решающая роль нейтрофилов заключается в фагоцитозе бактерий и тканевых остатков. Полиморфноядерные нейтрофилы – главный резервуар цитокинов на ранних фазах воспаления, особенно TNF- α , который может оказывать существенное влияние на последующий ангиогенез и синтез коллагена [123, 128]. Далее образуется гемостатическая пробка (сгусток, струп) из фибрина, фибронектина, витронектина и тромбоспондина [102], которая закрывает рану и защищает ее от бактериального инфицирования [25]. Тромбоцитарные клетки привлекают иммунные компоненты к месту локального повреждения либо непосредственно, захватывая иммунные клетки в устойчивые фибриновые сгустки, либо высвобождая при дегрануляции хемокины-аттрактанты [117]. Тромбоциты – наиболее многочисленный тип клеточного состава в фазу ранней репарации. «Кровяные пластинки» тормозят бактериальную инвазию, экспрессируя Толл-подобные рецепторы (TLRs) [79, 109], которые регулируют выработку антимикробных пептидов. Однако недостаточное привлечение иммунных клеток, например у мышей с дефицитом TLRs, также препятствует репарации [67]. Таким образом, реакция иммунных клеток должна быть ситуативной, возрастающей, чтобы адекватно реагировать, например, на инфекцию и в то же время эффективно очищаться, позволяя ране разрешиться. После тромбообразования процесс свертывания крови прекращается [59, 60, 87]. Процессы коагуляции завершаются после расщепления фибриногена до высокомолекулярного фибрина. Фибриновый налет – это желтоватый подвижный решетчатый каркас для клеточных структур, активных в стадии воспаления [42]. Клиническое значение гемостатической пробки в ране – остановка кровотечения. В эту стадию возможно секретирование богатого белком экссудата [21].

1.2.2 Воспалительная реакция в процессе восстановления целостности мягких тканей

В этой фазе происходит деградация фибринового сгустка. Важно отметить, что чрезмерное воспаление способствует повреждению тканей и замедляет их заживление, как, например, у мышей с диабетом [81]. В период от 1 часа до 4 суток после повреждения в раневом ложе моноциты под влиянием провоспалительных продуктов тканевого распада дифференцируются в противовоспалительные макрофаги [6]. Хотя принято считать, что макрофаги рекрутируются вслед за нейтрофилами, первоначальная волна моноцитов активируется в ране параллельно с нейтрофилами [68]. Как правило, макрофаги – это основные эффекторные клетки [47]. Они достигают пика инфильтрации раны через 72 часа после травмы у мышей и через 7 дней после травмы у человека [125]. Макрофаги активируются провоспалительными стимулами, такими как липополисахариды и интерферон-гамма (IFN- γ), и способствуют развитию воспаления, выделяя активные формы кислорода (РОС), воспалительные цитокины (например, IL-1, IL-6 и TNF- α) и факторы роста (например, фактор роста эндотелия сосудов VEGF и PDGF) [48]. Макрофаги также экспрессируют проинфламаторные цитокины (IL-4, IL-10, IL-13) и аргиназу – ключевой фактор эффективной репарации ран [80]. Кроме того, они выделяют большое количество факторов роста, способствующих реэпителизации, фиброплазии и ангиогенезу. Исследования показывают, что макрофаги играют решающую роль в стабилизации и ремоделировании кровеносных сосудов у мышей [78]. Таким образом, синхронная активация макрофагов способствует удалению бактерий и провоспалительных клеток, а также стимулирует репаративные процессы, обеспечивающие эффективное заживление раны.

T-клетки представляют собой еще одну популяцию воспалительных клеток, которые инфильтруют рану и имеют критическое значение для заживления. Однако T-клетки могут привлекаться локально для разрешения воспаления [43]. Так, у пожилых мышей и мышей с диабетом наблюдается снижение количества

дендритных эпидермальных Т-клеток и замедленное заживление, в то время как подкожное введение дендритных эпидермальных Т-клеток может восстановить процесс заживления. Более того, удаление Т-клеток задерживает восстановление тканей у мышей [44]. В отличие от макрофагов, количество Т-лимфоцитов достигает максимума через 1 неделю после травмы, что служит связующим звеном для перехода от воспалительной к пролиферативной фазе заживления.

1.2.3 Прролиферативная фаза заживления ран

Прролиферативная фаза длится с 4-го по 12-й день. Именно в этот период происходит восстановление непрерывности тканей. Фибробласты и эндотелиальные клетки являются последними клеточными популяциями, мигрирующими в область заживающей раны [54]. Попадая в рану, рекрутированные фибробласты сначала должны пролиферировать, а затем активироваться, чтобы выполнить свою основную функцию – ремоделирование матриксного синтеза [92]. Фибробласты, выделенные из ран, синтезируют больше коллагена, чем фибробласты из неповрежденных тканей, характеризуются сниженной пролиферативной активностью и способностью к сокращению матрикса. Хотя очевидно, что богатая цитокинами раневая среда играет ключевую роль в этом фенотипическом изменении и активации, точные медиаторы процесса изучены лишь частично [122]. Кроме того, лактат, который постепенно накапливается в раневой среде в значительных концентрациях (~10 ммоль), является мощным регулятором синтеза коллагена через механизм, включающий АДФ-рибозилирование [116]. Фибробласты – это основной тип клеток, ответственный за замещение временного матрикса, богатого фибрином, на грануляционную ткань [76]. Грануляционная ткань служит платформой для миграции и дифференцировки клеток, поддерживая как ангиогенез, так и формирование внеклеточного матрикса. Новые кровеносные сосуды образуются в процессе ангиогенеза для удовлетворения метаболических потребностей активно регенерирующей ткани [118]. Макрофаги продуцируют матриксные

металлопротеиназы (ММР) для деградации плотной фибриновой сети, а также хемотаксические факторы (например, TNF- α , VEGF и TGF- β), стимулирующие миграцию эндотелиальных клеток [34].

1.2.4 Фаза ремоделирования

Фаза ремоделирования является самой продолжительной стадией заживления раны и длится от 21 дня до 1,5 года. Данная фаза характеризуется реорганизацией ранее синтезированного коллагена и сокращением раневого дефекта [126]. Важно отметить, что целостность, структура и архитектоника внеклеточного матрикса в рубце никогда полностью не восстанавливаются до состояния неповрежденной кожи.

Протеогликаны стимулируют формирование зрелых сшитых коллагеновых фибрилл и служат проводником для миграции клеток [45]. Прочность и механическая целостность свежей раны определяются как количеством, так и качеством вновь отложившегося коллагена. Следует подчеркнуть, что в неповрежденной коже человека коллагеновый состав представлен на 80% коллагеном I типа и на 10% – коллагеном III типа. В отличие от этого, грануляционная ткань состоит из эмбриоассоциированного коллагена III типа (около 30%), ассоциированного с эмбриональным периодом, и лишь на 10% из коллагена I типа [127]. В течение фазы ремоделирования коллаген III типа постепенно замещается коллагеном I типа. Параллельно происходит стремительное повышение прочности формирующегося рубца на разрыв [103]. Вновь синтезированные коллагеновые волокна перестраиваются, сшиваются и выравниваются по линиям механического натяжения. При этом рубцовая ткань достигает лишь до 80% от прочности неповрежденной кожи. Коллагеновые фибриллы в поврежденной дерме формируют мелкие параллельные пучки, в то время как в неповрежденной коже они имеют сложную плетеную ориентацию [58]. Матриксные металлопротеиназы (ММР) регулируют баланс между деградацией и синтезом коллагена, контролируя последовательные изменения во

межклеточном матриксе. Эти коллагеназы расщепляют нативные спиралевидные коллагены на протяжении всего периода восстановления раны [36]. Доказано, что миофибробласты содержат α -гладкомышечный актин (α -SMA), что обуславливает их способность создавать сильные сократительные силы и формировать фокальные адгезии [113].

Была выдвинута гипотеза, что α -гладкомышечный актин (α -SMA), экспрессируемый в миофибробластах, критически важен для их формирования и функционирования. Однако дальнейшие исследования показали, что α -SMA не является необходимым для формирования и функционирования миофибробластов и закрытия ран, поскольку γ -гладкомышечный актин и скелетный α -актин могут функционально компенсировать его отсутствие в миофибробластах. Иными словами, у мышей с нокаутом гена *Acta2*, кодирующего α -SMA, заживление ран происходит нормально без явных нарушений сократительной функции фибробластов [66, 99, 124]. Во внеклеточном матриксе происходит постоянный оборот коллагена как в заживающей ране, так и при нормальном гомеостазе тканей. Коллагенолиз осуществляется благодаря активности коллагеназ из класса матриксных металлопротеиназ (ММП), которые требуют активации. Как синтез, так и деградация коллагена строго контролируются цитокинами и факторами роста. Некоторые факторы влияют на оба аспекта ремоделирования коллагена. Например, TGF- β увеличивает транскрипцию нового коллагена и одновременно снижает его деградацию, стимулируя синтез ингибиторов металлопротеиназ. Этот баланс между отложением и разрушением коллагена в конечном итоге определяет прочность и целостность раны. В норме фазы заживления раны имеют определенную продолжительность. Любое отклонение от этих сроков может привести к нарушению процесса и образованию хронической раны или патологического рубца.

1.3 Современные аспекты реконструктивно-пластических вмешательств при закрытии кожных дефектов

Раневой дефект – это повреждение живых тканей [8], вызванное травмой, хирургическим вмешательством или факторами риска, характеризующееся нарушением целостности кожного покрова и повреждением нижележащих тканей или органов. Раневой дефект проявляется внешним или внутренним нарушением архитектоники внеклеточного матрикса и эпителия, а также потерей барьерной функции кожи с возможным поражением нижележащих структур: сосудов, нервов, мышц, фасций, связок, костей. Данная модель – раневой дефект – была выбрана неслучайно в силу социальной значимости проблемы кожных дефектов после хирургических вмешательств. Зрелые рубцы могут оказывать значительное физическое и психологическое воздействие на пациента, в связи с чем пациенты все больше уделяют внимание эстетическому результату рубца после реабилитации.

Закрытие ран начинается с оценки их этиологии и коррекции системных факторов. Задачей врача-пластического хирурга является устранение различных раневых дефектов. Сформированная соединительнотканная структура на месте закрытого дефекта может оказывать значительное физическое и психологическое воздействие на пациента, при этом пациенты все больше обеспокоены эстетическим видом рубца в послеоперационном периоде. Особенно важно обеспечить контролируемое соединение краев раневого дефекта с минимальным последующим дискомфортом для пациента. Для эффективного закрытия раневого дефекта и достижения положительного результата необходимо прервать последовательность патологических изменений и устранить этиологию возникновения раны. Не подлежит сомнению, что радикальное лечение основного заболевания обеспечивает оптимальное заживление ран [101]. Стоит отметить, что эффективным способом закрытия кожной раны является ее первичное закрытие. Данный способ обеспечивает реэпителизацию и сводит к минимуму формирование патологических рубцов. Во многих случаях наблюдается

абсолютный или относительный дефицит мягких тканей, что требует восполнения кожного дефекта. Оптимальным вариантом в таких ситуациях является лоскутная пластика – так называемый кожно-пластический метод закрытия раны. Например, такой хирургический метод, как пластика встречными лоскутами (лоскут по А.А. Лимбергу; в русской литературе этот метод также принято называть пластикой встречными треугольными лоскутами), улучшает косметические характеристики и подвижность стянутых ожоговых рубцов, но не подходит для незрелых гипертрофических рубцов [101]. Пластика местными тканями обладает рядом преимуществ. Неоспоримо, что выбор метода закрытия кожного дефекта определяется степенью дефицита мягких тканей и локализацией самого дефекта. Необходимость выбора данного способа сведения краев раны связана с длительным, иногда недопустимо долгим самостоятельным заживлением раневых дефектов, а также наличием раневой поверхности площадью более 50 см². Следует учитывать параметры хирургического первичного закрытия раны для формирования рубца с оптимальными характеристиками в послеоперационном периоде. К таким параметрам относятся: сохранность кровоснабжения краев раны, минимальное давление и воздействие шовного материала на края раны, удержание краев раневого дефекта в положении полного смыкания в послеоперационном периоде. Хирургу также необходимо учитывать направление линий Лангера при закрытии раны для благоприятного прогноза заживления. В настоящее время изучены десятки способов хирургического закрытия кожных дефектов. Показаниями для пластического закрытия раны считаются обширные посттравматические скальпированные раны. Сегодня проблема анаэробной инфекции занимает особое место в гнойной хирургии, и обширные раневые дефекты после хирургического лечения анаэробной неклостридиальной флегмоны также являются показанием для пластического метода. Кроме того, осложненные формы рожи, краш-синдрома, трофических язв при венозной патологии, раневые дефекты в зонах с низкой функциональной активностью – во всех этих случаях пластический метод является оптимальным способом закрытия раны благодаря отсутствию натяжения ее краев [16]. Понятное и логичное обоснование пластики

встречными лоскутами дал выдающийся специалист в области местной пластической хирургии, заслуженный деятель науки РСФСР, д.м.н., профессор А.А. Лимберг [4]. В ходе операции предполагается создание линейного разреза по всей длине рубцовой ткани или кожного дефекта, подлежащего устранению (например, иссечение рубца или закрытие раневого дефекта). Затем формируются равнобедренные разрезы, которые проводятся от концов первоначального разреза в противоположные стороны под равными углами, создавая Z-образную конфигурацию. Увеличение угла, под которым выполнены эти разрезы, позволяет достичь большего удлинения ткани при пластике.

В результате разрезов формируются два противоположных лоскута в форме равнобедренных треугольников, которые затем приподнимаются (в том числе включая освобождение от более глубокого фиброзного рубца) и перемещаются относительно друг друга, после чего вновь устанавливаются так, чтобы их вершины теперь располагались у противоположного основания противоположного треугольника. После перемещения лоскуты фиксируются хирургическим шовным материалом. Лоскут представляет собой единый комплекс ткани с автономным кровоснабжением, который перемещается из одной анатомической области в другую. При планировании операции необходимо учитывать особенности васкуляризации треугольных лоскутов. Чем меньше линейные размеры лоскута, тем более сохранным остается его кровоснабжение. Кроме того, правильно спланированная пластика является динамичной и физиологичной, обеспечивая улучшение косметических характеристик закрытого раневого дефекта во всех аспектах. Пластика встречными лоскутами также позволяет сохранить минимально поврежденные ткани, что способствует созданию плавного перехода от нормальной кожи к рубцу, делая его менее заметным. Данный метод снижает натяжение за счет мобилизации боковых тканей и создает новое поперечное натяжение в благоприятном направлении, которое со временем улучшается – это представляет собой обратный принцип расширения тканей. Несомненно, данный метод является ценным инструментом в хирургической ревизии рубцов и сведении краев раневого дефекта. Первый

пример применения этого метода был описан О. Бергером в 1887 году [27]. Концепция пластики встречными лоскутами проста и гениальна: она позволяет иссекать гипертрофические рубцы, корректировать вдавленные рубцы, а также разделять обширные рубцовые участки под натяжением, обеспечивая их созревание в более благоприятных условиях. Внимательное соблюдение технических принципов минимизирует трудности при закрытии раневых дефектов и рубцовых деформаций на всех типах тканей. Таким образом, выбор метода кожной пластики определяется формой, локализацией и глубиной кожного дефекта. Использование кожной лоскутной пластики, по сравнению с самостоятельным заживлением, позволяет сократить число послеоперационных осложнений, улучшить косметический результат и восстановить опорную функцию пораженной области в короткие сроки, что способствует быстрой физической и социальной реабилитации пациента. Сложность и многогранность процесса сведения краев ран остается серьезной проблемой, требующей всестороннего изучения.

1.4 Лазерные технологии в пластической хирургии

Перспектива качественного и быстрого сведения краев ран в хирургической практике способствует улучшению качества жизни пациента и обеспечивает оптимальное восстановление после операционных вмешательств. Изучение и разработка новых методов сведения краев раны представляют собой важную социальную и медицинскую задачу. Рационально подобранный метод лоскутной пластики при закрытии раневого дефекта в сочетании с БС, выполняющими стимулирующую функцию, играет важную роль в процессе заживления.

Наиболее фоторезистентный тип белка в БС – бычий сывороточный альбумин, добавление которого увеличивает адгезию мягких тканей и, следовательно, повышает их прочность на разрыв после лазерного воздействия. Альбумин относительно дешев, широко доступен и входит в состав многих БС [29, 37, 41, 89, 110]. Стоит отметить, что при лазерном воздействии на сосудистую

стенку альбумин благодаря своим связывающим свойствам может уменьшать воспаление и снижать вероятность тромбообразования в области соединения. Благодаря длительному сроку годности БС может производиться в больших объемах [90]. БС на основе бычьего сывороточного альбумина может заменять традиционное сопоставление краев операционной раны хирургическими швами, однако не всегда обеспечивает аналогичную прочность лазерных швов в послеоперационном периоде по сравнению с обычными швами [51]. Нивелировать данный недостаток возможно путем добавления углеродных нанотрубок [14], которые способствуют быстрому формированию соединительной ткани и повышению ее прочности под воздействием лазерного излучения [50, 64, 108, 115].

Технологическое обоснование метода лазерного воздействия на ткани было впервые разработано в 1980-х годах Патриком Абергелом [104].

Экспериментальные исследования с применением лазерных технологий предполагают новую концепцию оптимизации способов закрытия раневых дефектов, что позволит эффективно регулировать процессы тканевой регенерации. Создание нового метода с нанесением на кожный покров биоинертных покрытий с последующим лазерным воздействием существенно изменит ключевые характеристики хирургического шовного материала, приблизив его к современным усовершенствованным методам закрытия ран. Это, без сомнения, представляет собой сложную задачу, требующую глубокой проработки. Основные трудности заключаются в выборе оптимальных экспериментальных условий, например, типа кожного дефекта, которые позволили бы обеспечить высокую воспроизводимость экспериментального метода.

Преимущества лазерного соединения заключаются в возможности исключения хирургических швов. Однако следует отметить, что данные технологии характеризуются недостаточной прочностью на разрыв для полной замены шовного материала и дополнительно ограничены быстрой резорбцией [37, 89]. Биоклей может применяться в качестве временного герметика и гемостатика. Цианоакрилатные клеи демонстрируют достаточную прочность на разрыв, но их

использование ограничено из-за токсичности [41], риска аллергических реакций, анафилаксии [114], а также свойством немедленной полимеризации, что исключает возможность точного хирургического нанесения. Тем не менее в пластической хирургии широко распространены биоклеи на основе мономерного химического соединения 2-октилцианокрилата. Их применяют на уже сшитые края раны, где биоклей образует гибкую защитную непроницаемую пленку. Эта пленка предотвращает расхождение краев раневого дефекта и создает барьер для проникновения вторичной инфекции.

Так же необходимо понимать, что лазерные методы бесконтактны, поэтому риск попадания инфекции в рану минимален. В конечном итоге это может привести к улучшению качества жизни пациентов, например отсутствию необходимости посещать амбулаторию для снятия хирургического шовного материала, и сокращению расходов как на госпитализацию, так и на амбулаторную практику. Пациент может чувствовать себя более комфортно на бытовом уровне, может принимать душевые процедуры и без опасения задевать, нарушать данную область, так как на поверхности не имеется шовного материала, и нужда в обработке краев раны не нужна. Метод соединяет края раны, которые трудно или невозможно зашить с помощью стандартных методов наложения швов. Особенно важно это в офтальмологии, где хирургические швы, выступая в качестве инородного тела, могут вызывать воспалительную реакцию, травмировать биологических тканей и образование рубцов [2]. Врачи-пластические хирурги выполняют оперативные вмешательства на мягких тканях лица и шеи с требованием оптимального ранозаживления и минимальным риском патологического рубцевания. Любая техника, позволяющая получить более контролируемое сведение краев тканей, будет выгодна [19]. При использовании лазерного воздействия уменьшаются технические требования, а также сокращается время операционного вмешательства. Первичное закрытие раневого дефекта при помощи шовного материала никогда не бывает герметичным: расстояния между хирургическими швами и отверстия от игл. В большинстве случаев это происходит субклинически, то есть не приводит к неблагоприятным

последствиям. Лазерная технология актуальна в сосудистой хирургии для ограничения кровотечения, герметизации сосудистых трансплантатов, желудочно-кишечного тракта. В урологии, например, для пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Лазерное излучение на края раны открывает широкие перспективы для улучшения соединения тканей во всех областях хирургии. Оно не заменит традиционные хирургические швы во всех областях, однако позволит решить многие существующие проблемы восстановления тканей, включая большую легкость и скорость, улучшение водонепроницаемости, снижение травматизма и воспалительной реакции тканей. В ближайшие несколько лет лазерная сварка краев раневого дефекта станет предпочтительным методом выбора для все большего числа хирургов при закрытии дефекта. Лазерная технология в сочетании с другими хирургическими манипуляциями обеспечит точный контроль над тканями, который, как мы полагаем, станет отличительной чертой хирургии в XXI веке.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Закрытие дефектов мягких тканей – это сложный, многоэтапный процесс восстановления архитектоники целостности поврежденных мягких тканей.

2.1 Общий дизайн и план проведения диссертационного исследования

Экспериментально-хирургическое исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины и включало несколько этапов: проведение и обзор литературных источников, формирование концепции диссертационного исследования, постановка цели и задач, выбор методов исследования, отбор и включение лабораторных животных в эксперименты, формирование референтных групп, статистическая обработка результатов, формирование положений и выводов диссертации (Рисунок 1).

В экспериментально-хирургическое исследование вовлекались 72 лабораторные крысы (самцы) линии Wistar с массой тела 200–250 г, разделявшиеся на группы по 9 особей в каждой, которым моделировался кожный дефект с последующим закрытием встречными лоскутами мягких тканей по А.А. Лимбергу с применением шовного материала и лазерного излучения в связке с разными БС.

Научной базой для практических исследований и экспериментов стала кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Разрешение для использования лабораторных животных (мелких грызунов) исполнителем было получено от уполномоченного органа организации, в которой выполнялось диссертационное исследование. Одобрение экспериментального протокола в локальном этическом комитете ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет, г. Москва) также было

получено (протокол заседания № 15-24 от 06.06.2024; исполнитель – Галиченко Кристина Александровна).

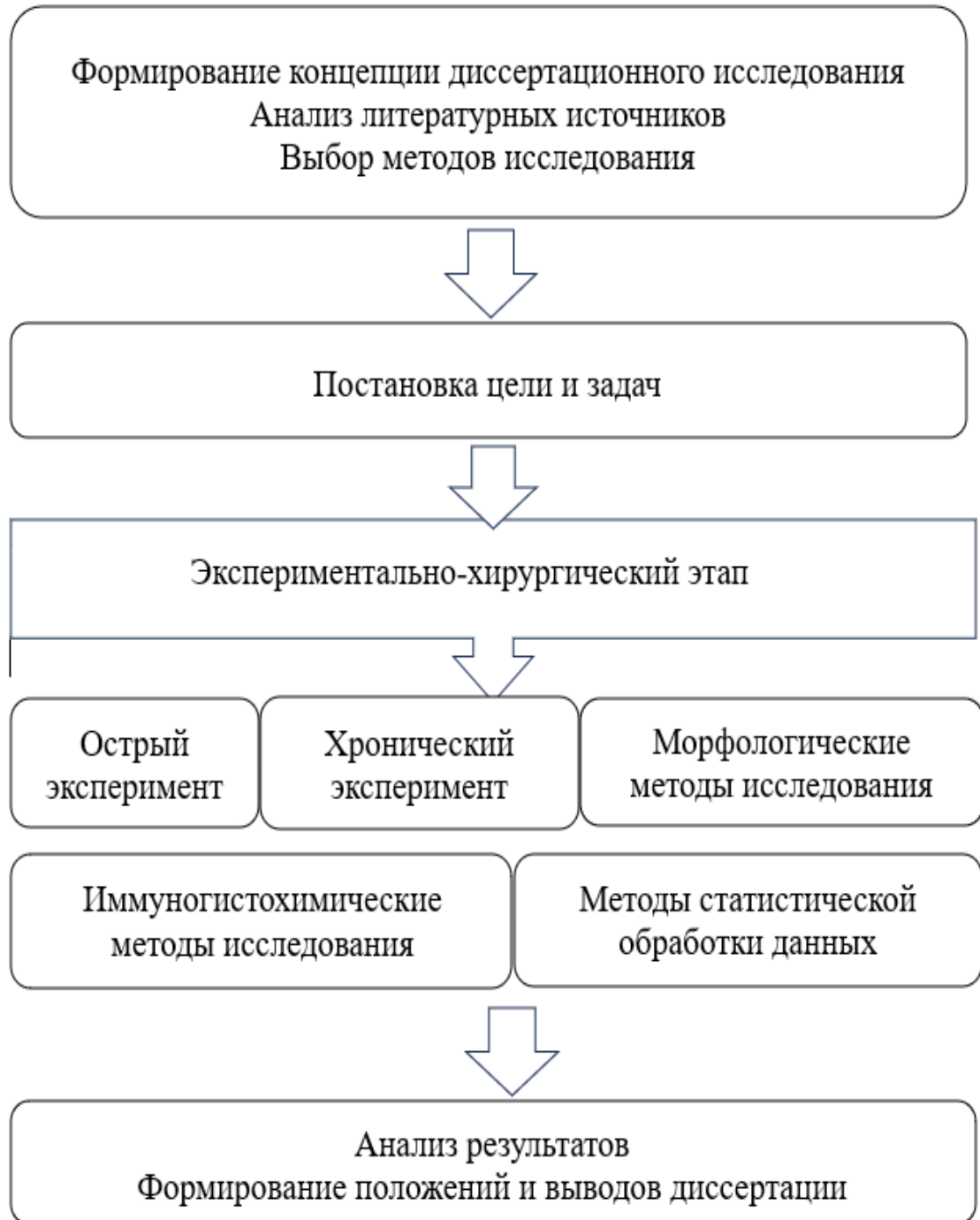


Рисунок 1 – План и дизайн настоящего экспериментально-хирургического исследования (пояснения в тексте)

2.2 Лабораторные животные. Принципы формирования экспериментальных групп

В экспериментально-хирургическое исследование вовлекались 72 лабораторные крысы (самцы) линии Wistar с массой тела 200–250 г, полученных в филиале питомника «Андреевка» ФГБУ «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России.

Выбор лабораторных крыс линии Wistar обуславливался удобством их использования при моделировании раневых дефектов [3].

Работа с лабораторными животными осуществлялась в строгом соответствии с положениями международных соглашений российских законов и подзаконных актов, регулирующих этическое обращение с лабораторными животными в ходе доклинических испытаний. В том числе:

1) Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (в действующей редакции);

2) Федерального закона № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (в действующей редакции);

3) Приказа Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 224 от 19.07.2007 «О санитарно-эпидемиологических экспертизах, обследованиях, исследованиях, испытаниях и токсикологических, гигиенических и иных видах оценок» (в действующей редакции);

4) Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» (в действующей редакции);

5) ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Национальный стандарт Российской Федерации) в действующей редакции;

6) ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (Межгосударственный стандарт, соответствующий

Guidelines for accommodation and care of animals. Species-specific provisions for laboratory rodents and rabbits) в действующей редакции;

7) Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (1964 год; в действующей редакции);

8) Интегрированного дополнения к Руководству по надлежащей клинической практике ICH E6(R1), E6(R2) (9.11.2016);

9) Директивы Совета ЕС от 24 ноября 1986 г. о сближении законов, постановлений и административных положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (86/609/ЕЕС) с актуальными изменениями и дополнениями.

После получения лабораторных животных из питомника они находились на 14-дневном карантине, а затем брались в эксперименты.

Содержание, уход и кормление лабораторных животных проводились с соблюдением требований национального регулятора и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Во время эксперимента лабораторные животные содержались в контролируемых условиях с увлажнением 40–70%, где обеспечивались ступени плавного перехода день и ночь, температуру поддерживали на уровне 21–26°C. Содержались лабораторные животные в чистоте и порядке в ветеринарных пластиковых клетках с доступом к разрешенному корму по стандартизированному рецепту «Лабораторкорм», производимому в г. Москве. В качестве подстилочного материала применялась стружка деревьев лиственных пород, смену подстилки производили 2 раза в неделю.

Манипуляции, сопровождающиеся болью, выполнялись под общим обезболиванием с применением препаратов ZOLETIL 100 (VIRBAC, Франция) и ксилазина (Interchemie werken «De Adelaar» B.V., Нидерланды).

Все животные были разделены в зависимости от вида экспериментального воздействия на 4 группы по 9 особей в каждой в соответствии со сроками

выведения на 7-е, 14-е, 21-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки для получения репрезентативных результатов (Таблица 2).

Маркировка животных осуществлялась перманентным маркером в области хвоста.

Таблица 2 – Описание и ранжирование животных

Наименование секции и сумма особей	Экскреция	Оценочный показатель
Интактная группа/9	7,14,21, 30,60,90	Временной Толщина и прочность рубцового соединения Микро-, макроморфокартина Шкала Scar
Контрольная группа. Использование хирургического шовного материала при лоскутной пластике/9	7,14,21, 30,60,90	
Экспериментальная группа. Использование лазерных технологий, БС без добавления коллагена при лоскутной пластике/9	7,14,21, 30,60,90	
Экспериментальная группа. Использование лазерных технологий, БС с добавлением коллагена при лоскутной пластике/9	7,14,21	

После выполнения экспериментально-хирургических манипуляций на фоне применения лазерных технологий с различными видами БС при лоскутной пластике по А.А. Лимбергу лабораторных животных транспортировали из операционной комнаты в виварий и формировали в отдельные клетки R2-2 для ежедневного контроля за состоянием и благополучием постоперационных животных.

Согласно плану эксперимента в практическом протоколе выделялись 7-е, 14-е, 21-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки. В эти временные промежутки в каждой экспериментальной группе животных выводили по 3 особи случайным образом под ингаляционным наркозом изофлураном (США), для этого использовалась специализированная камера CO₂.

2.3 Характеристика аппарата для лазерного соединения мягких тканей и биологических составов

В рамках работы использовалось устройство для лазерного соединения краев мягких тканей на основе диодного лазера. Аппарат предоставлялся научно-исследовательской лабораторией «Биомедицинские нанотехнологии» Института биомедицинских систем Национального исследовательского университета «МИЭТ» (Рисунок 2) [97].

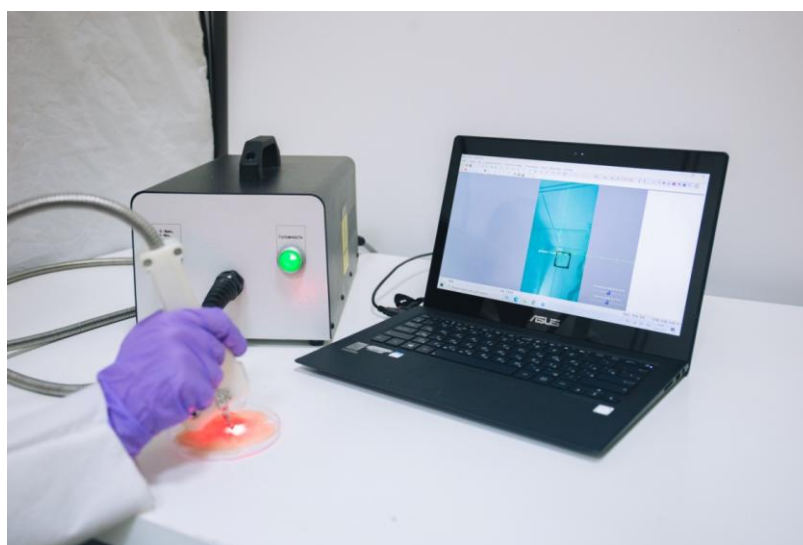


Рисунок 2 – Внешний вид аппарата для лазерного соединения мягких тканей (фотография использована с разрешения А.Ю. Герасименко)¹

Формирование шва осуществлялось в условиях непрерывного облучения, при мощности излучения до 4 Вт и постоянной длине волны – 810 нм. В процессе соединения тканей (Рисунок 3). Локальный нагрев свариваемой области активно контролировался пропорционально-интегрально-дифференциальным регулятором по сигналу с матричного инфракрасного датчика, что обеспечивает не превышение температуры 50°C на поверхностях свариваемых краев ран.

Лазерное облучение краев раны (Рисунок 4) осуществлялось с применением двух видов биологического состава [13] (Таблица 3), содержащих индоцианин

¹ Автор выражает благодарность А.Ю. Герасименко за предоставление аппарата.

зеленый, повышающий оптическую плотность [55] для поглощения тепловой энергии и обеспечение температурно-активируемой адгезии [7, 8, 10].

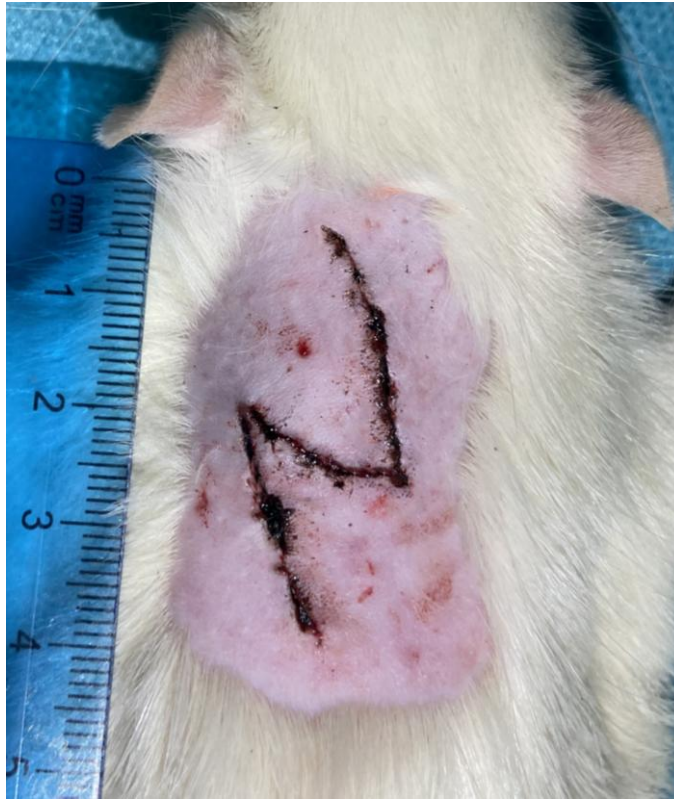


Рисунок 3 – Фотофиксация операционной области через 1 минуту после окончания операции и воздействия лазерного излучения на края раневого дефекта

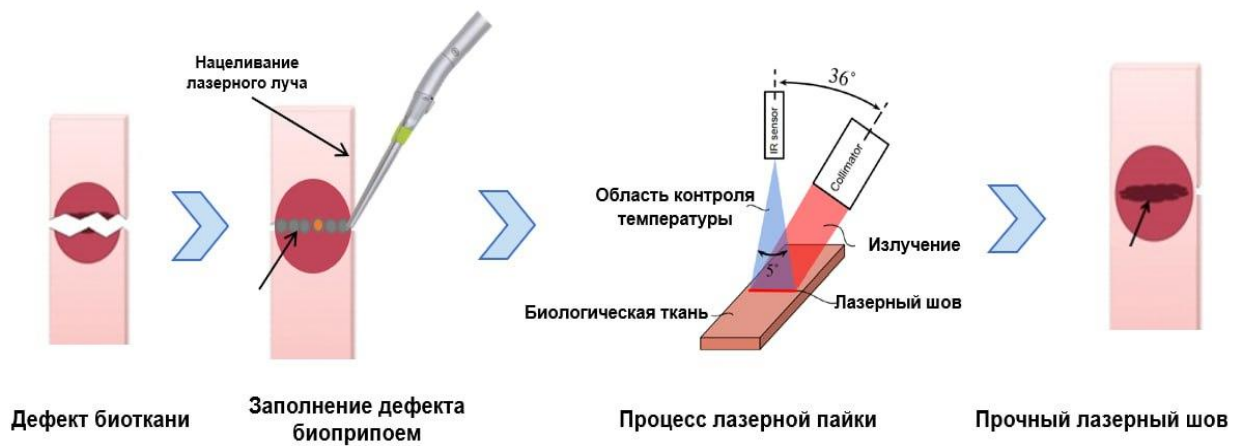


Рисунок 4 – Схематичное изображение процесса лазерного соединения мягких тканей

Таблица 3 – Характеристики БС, использовавшихся для острого и хронического эксперимента

Характеристика		Значение	
Эксперимент		Острый	Хронический
Обозначение БС		БС-К	БС-0
Содержание компонентов, масс. %	Альбумин бычий сывороточный	25	25
	Коллаген	8	-
	Индоцианин зеленый	0,1	0,1
	одностенные углеродные нанотрубки	0,1	0,1
	Вода	Остальное	Остальное
Разработчик/поставщик		НИЛ БМН	

БС эффективно поглощает лазерное излучение с длиной волны 810 нм, поэтому он используется в качестве фотоусиливающего вещества при облучении лазером в ближней инфракрасной области с формированием локального фототермического эффекта, ограниченного участком окрашенной зеленой ткани. Возможность высокой концентрации световой энергии в небольших объемах позволяет избирательно влиять на мягкую ткань и регулировать степень воздействия от коагуляции тканей до испарения [97].

2.4 Методы выполнения экспериментально-хирургического исследования на лабораторных животных

В соответствии с задачами диссертационного исследования использован метод закрытия кожного дефекта мягких тканей встречными лоскутами по А.А. Лимбергу с использованием БС и лазерного воздействия в сравнении с узловым швом.

Все хирургические манипуляции проводились с обеспечением асептических и антисептических мер в лаборатории кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Перед проведением хирургической операции у лабораторных животных ограничивали доступ к корму за 12 часов. Лабораторные животные взвешивались на высокоточных электронных весах премиум-класса VM512M (ООО «Современные технологии», Россия). После наркотизации животные бережно помещались на подогреваемую до 25 °С хирургическую изотермическую подушку Deltaphase (Rothacher Medical GmbH, Швейцария) на многофункциональном ветеринарном столе VETBOT-71.1300 (Россия).

Лабораторное животное укладывали на живот, конечности фиксировались к операционному столу медицинским пластырем. Выполнялось наблюдение за состоянием роговицы, чтобы предупредить ее высыхание; следовательно, в глазную щель закапывали глазные капли «Систейн ультра» («АЛКОН», Швейцария).

В зоне хирургических манипуляций на холке животных шерсть выстригали остроконечными ножницами, триммером сбривали подшерсток, дополнительно удаляли мелкие волоски анатомическим пинцетом. Операционную область обрабатывали тупфером, смоченным 70% раствором этилового спирта (Рисунок 5 А). Перманентным маркером наносили на кожный покров предполагаемый кожный дефект размером 1,5 см × 0,3 мм (Рисунок 5 Б). Для формирования встречных лоскутов на очищенную от волосяного покрова кожу перманентным маркером наносили линию предполагаемой рубцовой ткани длиной 2 см, зону иссекали и производили разметку Z-образной формы (Рисунок 5 В). Образующие Z-образные углы составляли 60° (Рисунок 5 Г). Лоскут приподнимали у самого края тонким 115 мм микрохирургическим анатомическим пинцетом Aescular (B. Braun, Германия) для лучшей диссекции и отслаивали лоскут от поверхностной фасции (Рисунок 5 Д). Далее проводили обмен встречных лоскутов на новом для них положении (Рисунок 5 Е) [7, 20]. В дальнейшем, после обмена встречных лоскутов, меньшая диагональ по обоим концам увеличится на 36,5 %, тогда как большая диагональ уменьшится на тот же процент.

В группе контроля, края ран соединялись узловыми швами хирургической нитью Пролен 6/0 (Ethicon, Johnson & Johnson, США) с промежутком 5 мм. Швы

снимались на 7-е сутки (Рисунок 5 Ж). После закрытия раны обрабатывали антисептиком – водным раствором хлоргексидина; стоит отметить, что в исследуемой экспериментальной группе с применением лазерных технологий постоперационная обработка антисептиком не проводилась.

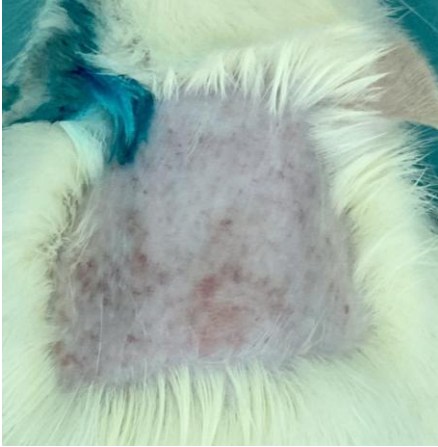
В экспериментальной группе после сопоставления углов встречных лоскутов были наложены временные адаптационные узловы швы перед выполнением лазерного воздействия с БС (Рисунок 5 З). Далее инъекционной иглой размером 18 G × 1 1/2 (длина иглы 300 мм) на новом положении встречных лоскутов наносили на их края разные виды БС и облучали лазерным пучком (Рисунок 5 И). Время воздействия составляло менее 60 секунд на точку с интервалом 2 мм (Рисунок 6).

Ежедневное наблюдение за животными проводилось в течение запланированных сроков, сопоставимо с дизайном исследования. Также выполнялась визуальная оценка ранозаживления операционной раны с использованием фотокамеры iPhone 15 Pro (Apple Inc., США).

Ежедневно проводили измерение площади раны с помощью электронного штангенциркуля АТТ-7015 («Актаком», Россия), температуры тела и массы.

На 7-е, 14-е, 21-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки по 3 животных, выбранных случайным образом из каждой группы, выводились из исследования в специализированной камере CO₂, заполнявшейся парами изофлурана.

А



Б



В



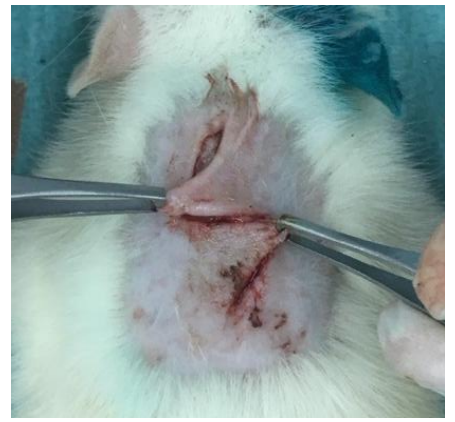
Г



Д



Е



Ж



З



И



Рисунок 5 – Оперативные манипуляции в экспериментальном исследовании
(описание в тексте)

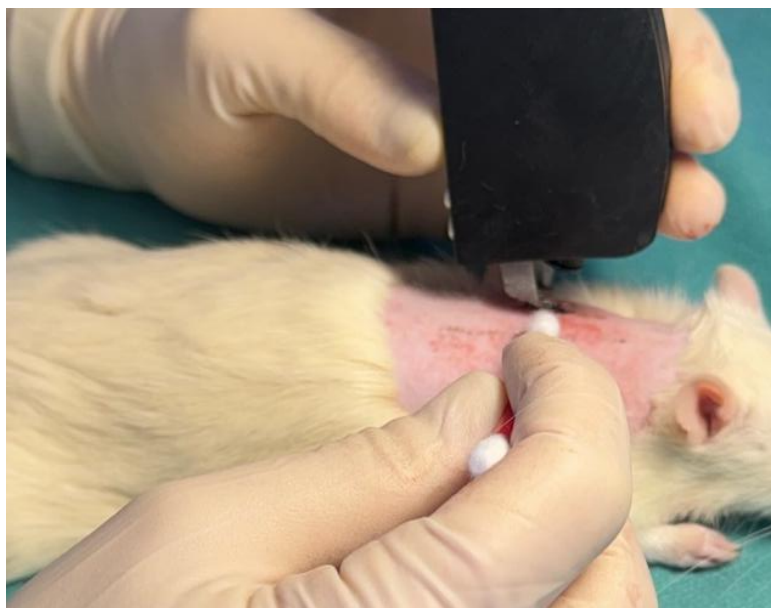


Рисунок 6 – Лазерное излучение в процессе.

Для определения и оценки прочности сформированного лазерного шва и кожного соединения на разрыв на 7-е, 14-е, 21-е сутки использовали динамометрическую систему на базе аппарата динамометра Ugo Basile (Италия) (Рисунок 7).

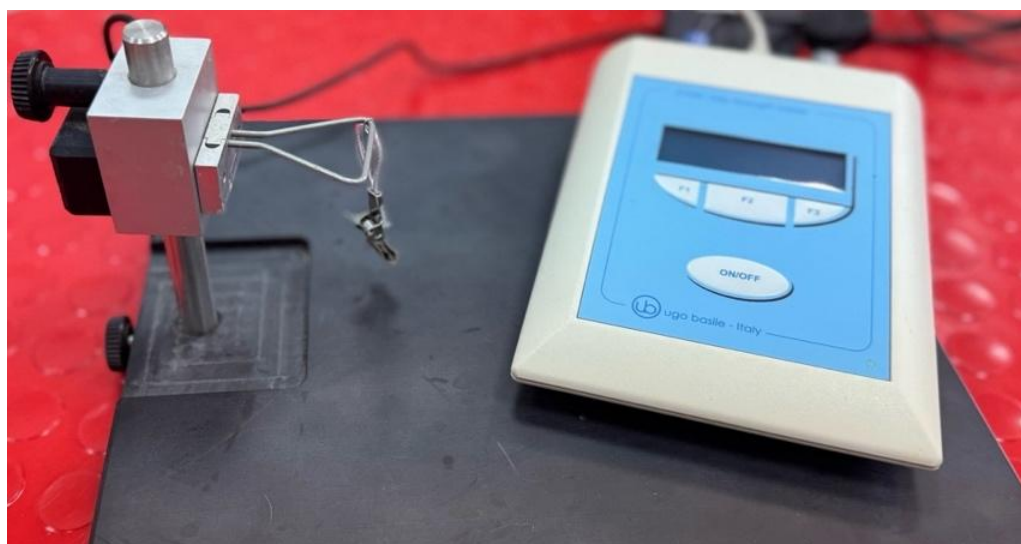


Рисунок 7 – Динамометр Ugo Basile, использовавшийся для оценки прочностных характеристик у фиксированных гистологических материалов

Косметические характеристики соединения краев раны классифицировались на 21-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки в соответствии с международной шкалой Scar

(Таблица 4) в ходе изучения стандартизированных фотографических изображений постоперационной области.

Таблица 4 – Критерии оценки рубцов после пластики встречными лоскутами по международной шкале Scar

Параметр	№	Оценочный показатель	Баллы
Экспансия рубцового соединения	1	Отсутствует/едва заметный	0
	2	Тонкие черты рубца	1
	3	Посредственная экспансия, приметное при детальном осмотре	2
	4	Умеренная, очевидная экспансия	2
	5	Критическая экспансия	4
Эритема	1	Не имеется	0
	2	Наличие светло-розовой окраски, могут наблюдаться единичные телеангиэктазии	1
	3	Наличие красной окраски, может наблюдаться большое количество телеангиэктазий	2
	4	Наличие фиолетовой или темно-красной окраски	3
Диспигментация	1	Не имеется	0
	2	Имеется	1
Стигмы шовного материала/Лазерного соединения	1	Отсутствуют	0
	2	Присутствуют	1
Гипертрофия/ Атрофия	1	Незначительная: ощутимая при пальпации, слабо различимая гипертрофия или атрофия	1
	2	Ослабленная: явно заметная гипертрофия или атрофия	2
	3	Критическая: значительная гипертрофия или атрофия или патологическая экспансия грубой волокнистой соединительной ткани	3

Шкала характеризуется ключевыми показателями оценки рубцовых изменений, включая цвет, рельеф, структуру и область сопоставления краев раны.

2.5 Методы морфологического и иммуногистохимического исследования

Были проведены гистологические и иммуногистохимические исследования образцов ткани, полученных от лабораторных животных из контрольной и экспериментальной групп.

В ходе аутопсии лабораторных животных производился забор комплекса кожного дефекта до фасциального слоя. Подкожные фасции отделяли

тупоконечными ножницами по уровню кожного разреза. Фиксация забранного материала проводилась путём погружения в 10 % раствор нейтрального забуференного формалина HistoSafe («Эргопродакшн», Россия).

Полученные фрагменты подвергались обработке в автомате гистологической проводки тканей карусельного типа STP-120 (Thermo-Fisher Scientific, США). Полученные в результате парафинизированные блоки выдерживались в отдельной комнате на протяжении 48 часов, затем использовались для получения гистологических срезов. Микропрепараты толщиной 3–4 мкм, включающие все слои кожной раны, изготавливали на ротационном моторизованном полуавтоматическом микротоме HM340E (Microm Laborgeräte GmbH, Германия).

Один из четырех полученных биоптатов окрашивался гематоксилином и эозином, остальные три передавались на иммуногистохимические исследования.

Окрашивание срезов гематоксилином и эозином проводили с помощью автоматизированного гистостейнера HistosafeInfiltra («Некстэлидженс», Россия). Гистологические срезы на предметных стеклах (Citotest, Китай) заключали монтирующей средой «Витрогель» («Биовитрум», Россия) под покровные стекла (Citotest, Китай).

Гистологические микропрепараты изучали в световом микроскоп OLYMPUS-CX31 (Olympus, Япония), снабженный цифровой фотокамерой. Далее изображения обрабатывали в программе QuPath (США).

Состояния волокнистого компонента определялось модифицированным методом иммуногистохимией (ИГХ) с использованием термозависимого ретривера эпитопов и первичных антител к коллагену I типа (Coll I) (clone ab138492; 1:400; Abcam, США).

Гистологические срезы ран, полученные на этапах (30, 60 и 90-е сутки), изготавливались методами, описанными выше. Один срез из каждой серии окрашивали первичными антителами, два других использовали как положительный и отрицательный контроли.

Микропрепараты окрашивались на коллаген I типа (Coll I) в коричневый цвет различной интенсивности (от светло-коричневого до темно-коричневого).

Подсчет экспрессии Coll I в гистологических препаратах проводили при увеличении $\times 200$ с использованием микроскопа с цифровым выходом и программного обеспечения Leica Application Suite (LAS) Version 4.9.0 в сочетании с программой ImageJ.

Данные в картах индексирования (конвертация JPG в проценты или пиксели; трансформация изображения из цветного 24-битного режима RGB в режим 256 gray scale) в совокупности с размерами площади и оптической плотности (интенсивности окрашивания) переводили в относительные условные единицы (баллы), где «-» – отсутствие; «+» – слабая экспрессия (0–0,3 Pх; 1 балл); «++» – умеренная (0,3–0,6 Pх; 2 балла); «+++» – выраженная ($>0,6$ Pх; 3 балла).

2.6 Методы лабораторного исследования

В ходе экспериментально-хирургического острого эксперимента проводили контроль и мониторинг клинико-лабораторного состояния животных.

Забор крови выполняли в одно и то же время суток, натощак. Проводили общий и биохимический анализ крови на автоматическом анализаторе – ветеринарном гематологическом анализаторе 3-diff с открытой системой Mindray BC-2800 Vet (Китай), а также на экспресс-анализаторе Dri Chem NX500 i (Fujifilm, Япония) с использованием специализированных реагентов в сыворотке крови без признаков гемолиза. Для эксперимента отбирали венозную кровь у крыс в стерильные промаркированные пластиковые пробирки. Для получения сыворотки кровь обрабатывали на протяжении 15 мин. при 3000 об/мин в центрифуге DLAB DM0412 (Китай).

Для получения плазмы предварительно в пробирку добавляли антикоагулянт (гепарин натрия, цитрат натрия или 2% раствор ЭДТА). Полученную плазму переносили во вторичные стерильные промаркированные пробирки, которые затем загружали в ветеринарный гематологический анализатор 3-diff с открытой системой Mindray BC-2800 Vet.

Для сбора мочи крыс помещали в специальные метаболические клетки на 5 часов. В нижний отсек клетки помещали стеклянную колбу, куда собирали мочу. Для анализа использовали тест-полоски Uriscan: их погружали в образец мочи на 5 секунд, а через 3 минуты сравнивали окрашивание реagentных зон со стандартной цветовой шкалой на упаковке. Остатки мочи переливали в стерильные промаркированные пробирки и центрифугировали при 200 об/мин в течение 10 минут.

2.7 Статистический анализ полученных экспериментальных данных в диссертационном исследовании

Анализ результатов исследования осуществлялся с привлечением методов сравнительной и описательной статистики. В рамках исследования были выделены показатели однородности и дисперсии данных. Для вычисления нормальности распределения использовались графические построения и анализ дисперсии. Выборка результатов, продемонстрировавшая нормальное распределение, формировалась с помощью тестов ANOVA (*analysis of variance*) и Тьюки. Для формирования базы данных исследования применялся программный пакет *Microsoft Excel*. Для проведения расчётов использовалась программа *STATA v.17.0*.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОГО СОЕДИНЕНИЯ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СОСТАВОВ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОЖНОГО ДЕФЕКТА ЛАБОРАТОРНОЙ КРЫСЫ ПРИ ЛОСКУТНОЙ ПЛАСТИКЕ В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Данная глава диссертационного исследования посвящена изучению динамики, сроков ранозаживления, прочностных характеристик в области дефекта, косметических эффектов и морфологической картины процессов заживления на фоне применения лазерного излучения с различными видами БС при лоскутной пластике встречными лоскутами в условиях острого эксперимента.

3.1 Результаты использования лазерного соединения тканей при лоскутной пластике на временные и прочностные характеристики ранозаживления

В ходе проведенного исследования были получены следующие результаты. В контрольной группе животных, которым кожный дефект закрывали встречными лоскутами с использованием узлового шва, время формирования незрелого рубца составило $14 \pm 1,2$ суток.

Также данный показатель рассматривался в двух различных условиях, позволивших провести сравнение. Так, при использовании лазерного воздействия и БС-К он составлял $11,1 \pm 0,7$ суток. В случае БС-0 отмечалось заметное различие: заживление происходило быстрее, за $8,1 \pm 0,7$ суток (Рисунок 8).

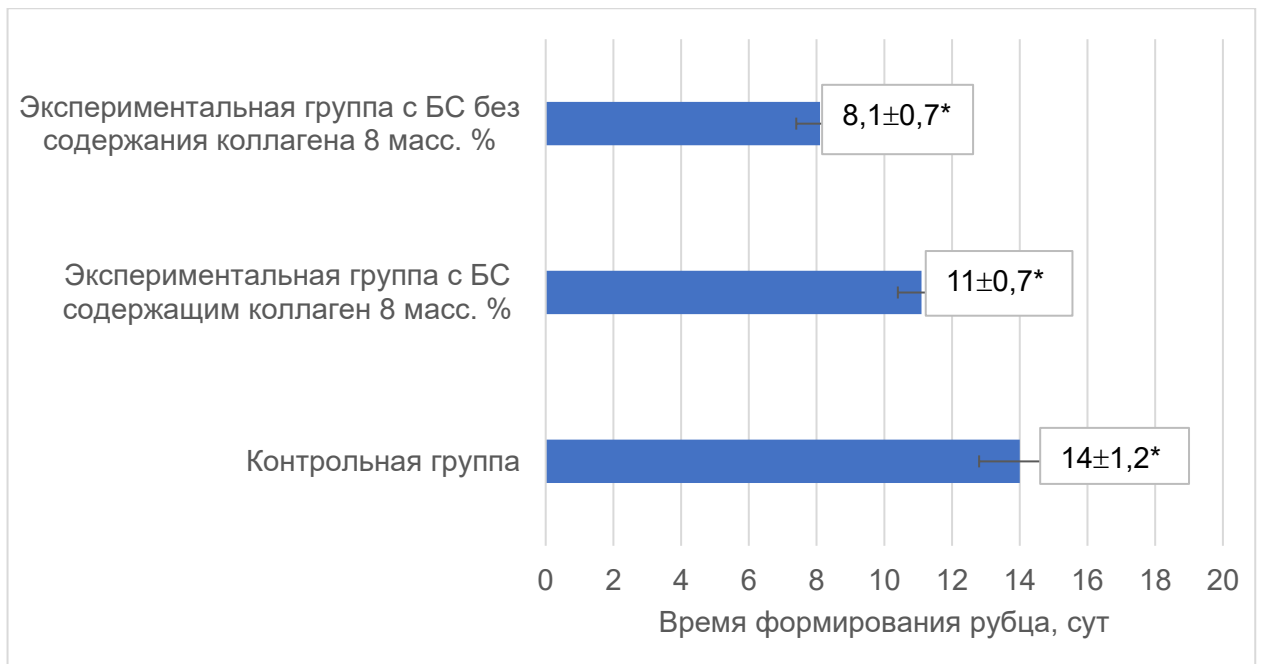


Рисунок 8 – Время формирования рубца в остром эксперименте при пластике встречными лоскутами на фоне лазерного воздействия и различными видами БС:
* $p < 0,05$ достоверность различий при сравнении с контролем (одномерный дисперсионный анализ, критерий Манна-Уитни)

На 14-е сутки было проведено измерение толщины сформировавшегося рубца с помощью миллиметрового планшета.

Установлено, что в контрольной группе толщина сформировавшегося рубца составила $0,9 \pm 0,8$ мм.

В отличие от группы контроля, в экспериментальной группе с БС-К, значение составляло $0,7 \pm 0,33$ мм.

Тогда как в экспериментальной группе с БС-0, толщина рубца составила $0,3 \pm 0,33$ мм.

Результаты измерения прочности на разрыв кожного соединения на 7, 14 и 21-е сутки показаны на Рисунке 9.

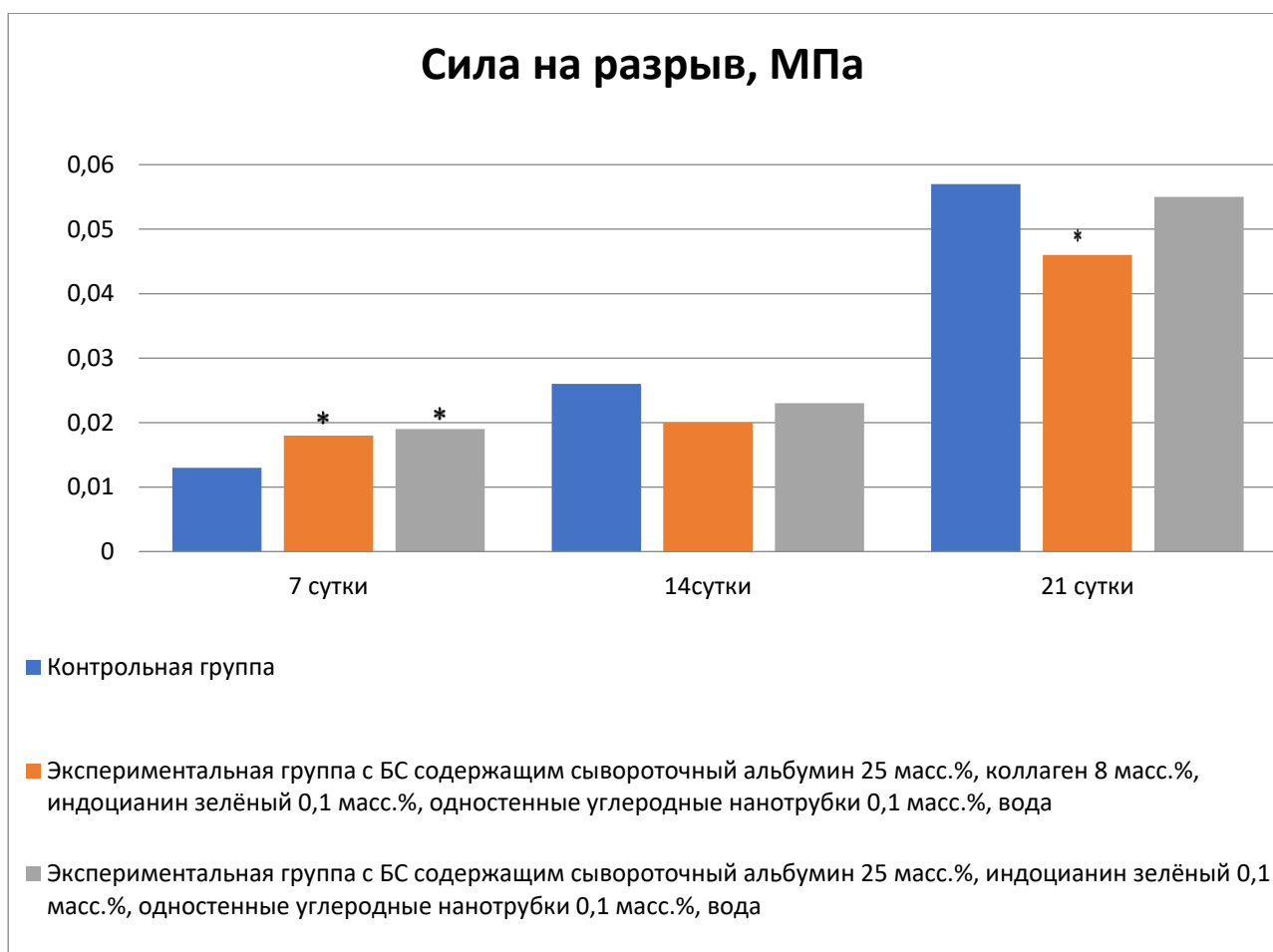


Рисунок 9 – Результаты определения [10] прочности рубцового соединения на 7, 14, 21 сутки: * $p < 0,05$ достоверность различий при сравнении с контролем (одномерный дисперсионный анализ, ANOVA, критерий Тьюки)

На 7-е сутки в группах животных были выявлены следующие данные. В группе контроля показатель прочности на разрыв кожного соединения в среднем составлял 0,013 МПа. В экспериментальной группе животных, у которых применялся БС-К, включавший лазерное воздействие, значение показателя увеличивалось до 0,018 МПа ($p = 0,001$ при сравнении с группой контроля животных). В экспериментальной группе животных, у которых встречные лоскуты соединялись с помощью БС-0 и лазерного воздействия, прочность на разрыв составляла 0,019 МПа.

На 14-е сутки было показано, что сила на разрыв при лазерном соединении незначительно уступала традиционному шву. В группе контроля прочность на разрыв кожного соединения составила 0,026 МПа.

В экспериментальной группе животных, у которых встречные лоскуты соединялись с помощью БС-К, данный показатель составил 0,02 МПа.

Особенно важно, что в группе животных, у которых раны соединялись с помощью БС-0, прочность на разрыв составила 0,023 МПа.

На 21-е сутки наблюдался одновременный рост прочности соединения во всех группах, связанный с естественными процессами ранозаживления.

У животных в контрольной группе прочность на разрыв составила 0,057 МПа.

В экспериментальной группе животных, у которых встречные лоскуты соединялись с помощью БС-К и включавшего лазерное воздействие, данный показатель был равен 0,046 МПа.

В экспериментальной группе животных, у которых встречные лоскуты соединялись с помощью БС-0 и включавшего лазерное воздействие, прочность на разрыв составила 0,055 МПа.

Таким образом, применение лазерного воздействия с БС-0 приводило к сокращению времени формирования первичного рубца, повышению прочности и уменьшению толщины сформировавшегося рубцового соединения по сравнению с группой контроля и второй экспериментальной группой.

3.2 Результаты косметических эффектов по международной шкале Scar

В контрольной группе животных на 7-е сутки была выявлена следующая макроморфологическая картина: края раны из-за влияния отёка были гиперемированы и утолщены. Также отмечался незначительный прозрачный экссудат без запаха. В области вершины встречного лоскута наблюдался диастаз краев раны 1–2 мм после снятия узловых швов. На протяжении рубцового соединения наблюдался струп темно-коричневого цвета. Пальпировалось чрезмерное натяжение тканей.

Установлено, что в экспериментальной группе животных, у которых встречные лоскуты соединялись с помощью БС-К и включавшего лазерное

воздействие, раны на всем протяжении были прикрыты утолщенным зеленым струпом. Окраска струпа была обусловлена тем, что в БС добавлен краситель индоцианин зеленый. Видимых изменений в окружающих тканях не наблюдалось. Рана характеризовалась гладкой, блестящей, гиперемированной поверхностью, без струпа.

Тогда как в экспериментальной группе животных, у которых встречные лоскуты соединялись с помощью БС-0 с использованием лазерного воздействия, струп визуализировался более тонким, без признаков присоединения инфекции и расхождения лазерных швов. Отмечалась линейность кожного соединения. Также присутствовал рост единичных волосяных фолликулов в зоне рубца и окружающих тканей. 50% площади раны была покрыта зеленым струпом, 50% площади раны освобождалась от фибриновой корки.

На 14-е сутки (Рисунок 10) у контрольной группы животных выделялась следующая картина. Отмечался дефект: протяжённый, втянутый, западающий, вдавленный, багрово-красного цвета. В области снятых швов наблюдались телеангиоэктазии и неровная поверхность рубца. Уровень протяженности рубцового соединения по отношению к близлежащим тканям ниже. Очерченность выражена. Консистенция плотная. На месте рубцовых изменений рост единичных волосяных фолликулов не наблюдался. Форма рубцового соединения практически не изменилась по сравнению с предыдущим сроком наблюдения. На всем протяжении рубцового соединения не наблюдалось фибриновой корки. Как видно, следы от шовного материала присутствовали.

Важно отметить, чтобы исключить дополнительное влияние внешних факторов, во всех экспериментальных группах особое внимание уделялось краям раны. Везде они были ровно и линейно сопоставлены друг с другом.

Тогда как в экспериментальной группе животных, у которых встречные лоскуты соединялись с помощью БС-К и включавшего лазерное воздействие, рубцовое соединение имело светло-розовый цвет и западающую форму с эритематозными изменениями в месте временных хирургических адаптационных швов. На всем протяжении рубцового соединения не наблюдалось фибриновой

корки. Уровень протяженности рубцового соединения по отношению к близлежащим тканям ниже. Очерченность выражена. Консистенция мягкая. На разных участках рубцового соединения визуализировался подкожный пигмент, так как в БС был добавлен индоцианин зеленый.

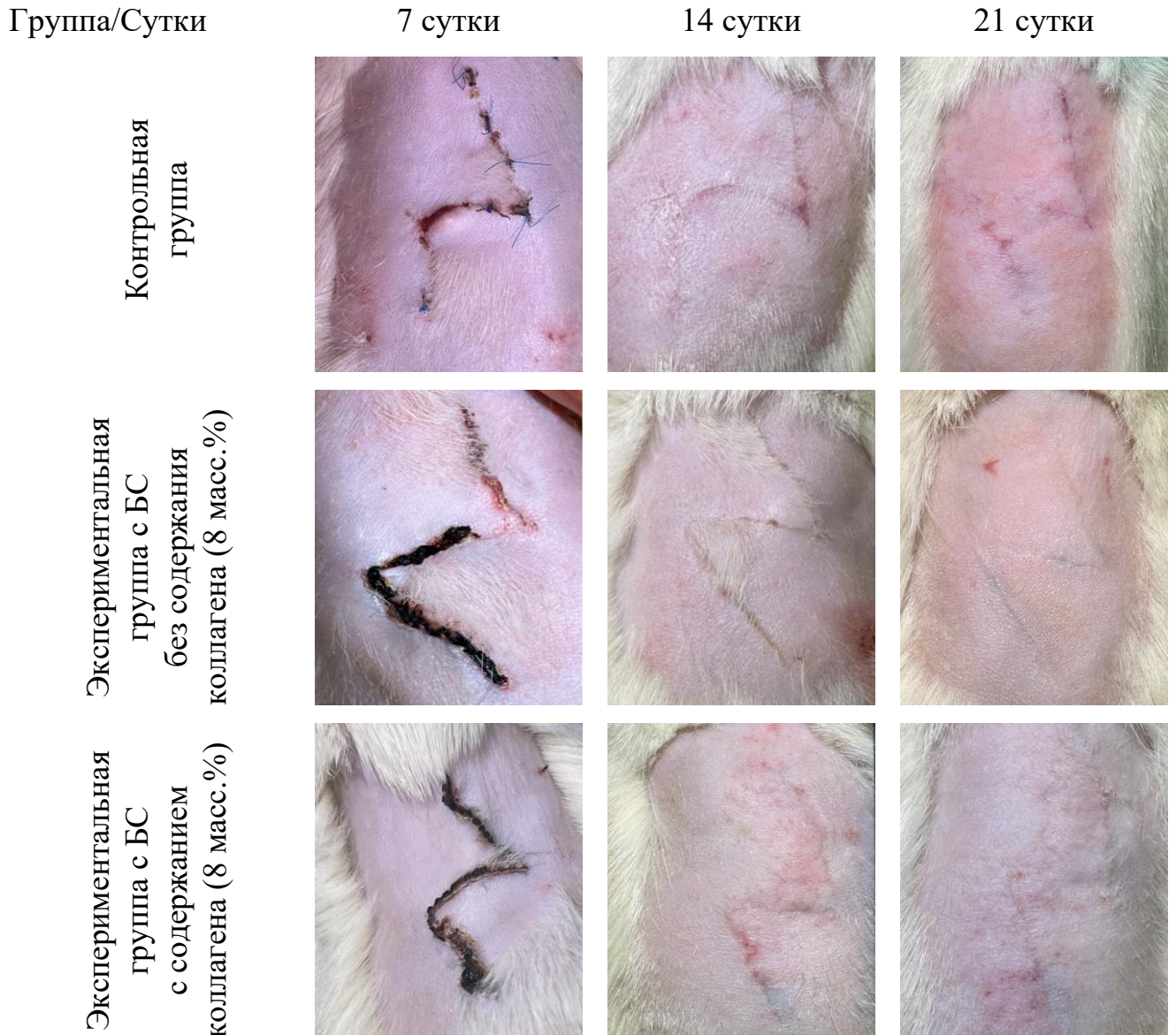


Рисунок 10 – Макроморфологическая характеристика ран при пластике встречными лоскутами с использованием различных видов БС на фоне применения лазерного излучения на разные сутки [9]

Также в экспериментальной группе животных, у которых встречные лоскуты соединялись с помощью БС-0, включавшего лазерное воздействие, рубцовое соединение имело гладкую поверхность, нормотрофическую форму,

наличие волосяных фолликулов и отсутствие признаков телеангиэктазий в зоне соединения рубца. На всем протяжении рубцового соединения не наблюдалось фибриновой корки. Уровень протяженности рубцового соединения по отношению к близлежащим тканям на уровне. Очерченность выражена. Консистенция мягкая.

На 21-е сутки в контрольной группе в ходе наблюдения послеоперационный рубец характеризовался следующими признаками: признаки воспаления отсутствовали, сам рубец чётко выражен, поверхность гладкая. Плотность ткани можно описать как умеренную. Рубцовое соединение с выраженной очерченностью и плотной консистенцией, следы от шовного материала визуализируются. Уровень протяжённости рубцового соединения по отношению к ближайшим тканям ниже. Незрелый рубец с неровной поверхностью.

В экспериментальной группе, в которой встречные лоскуты соединялись с помощью БС-К, включавшего лазерное воздействие, наблюдались иные признаки: рубцовые деформации не визуализировались, отсутствовали следы эритемы, при пальпации области раны очаговые уплотнения не определялись. Консистенция — мягкая. Уровень протяжённости и очерченность мало отличались от описанных выше. На разных участках рубцового соединения визуализировался подкожный зелёный пигмент, обусловленный добавлением красителя в БС.

В экспериментальной группе животных, у которых использовался БС-0 и лазерное воздействие, было выявлено: в области лазерного шва признаков воспаления не было, визуализировались многочисленные волосяные фолликулы. Форма рубца под волосяным покровом — нормотрофическая. Во время пальпации области раны очаговые уплотнения не определялись. Протяжённость рубцового соединения по отношению к ближайшим тканям — на уровне. Очерченность выражена. Консистенция мягкая. На разных участках рубцового соединения визуализировался подкожный зелёный пигмент, обусловленный составом БС.

Стоит отметить, что применение лазерного воздействия с БС-0, сопровождалось оптимальными косметическими характеристиками в виде отсутствия стигм от хирургического вмешательства, без признаков воспаления, с

нормотрофической формой рубца под волосяным покровом по сравнению с группой контроля и второй экспериментальной группой.

Качество послеоперационных рубцов имеет существенное субъективное значение, в связи с чем для пластического хирурга большое значение имеют не только технические аспекты закрытия раневых дефектов во время операции, но и косметический эффект в дальнейшем.

Для интегральной оценки косметических характеристик рубца на 21-е сутки в исследовании была использована международная шкала Scar [64]. С её помощью была выявлена следующая разница: в экспериментальной группе с БС-0 и включавшим лазерное воздействие сумма составила 3 балла, для узлового соединения при лоскутной пластике встречными лоскутами результат был 8 баллов, при лазерном соединении в экспериментальной группе животных с БС-К показатель был 6 баллов (Рисунок 11).

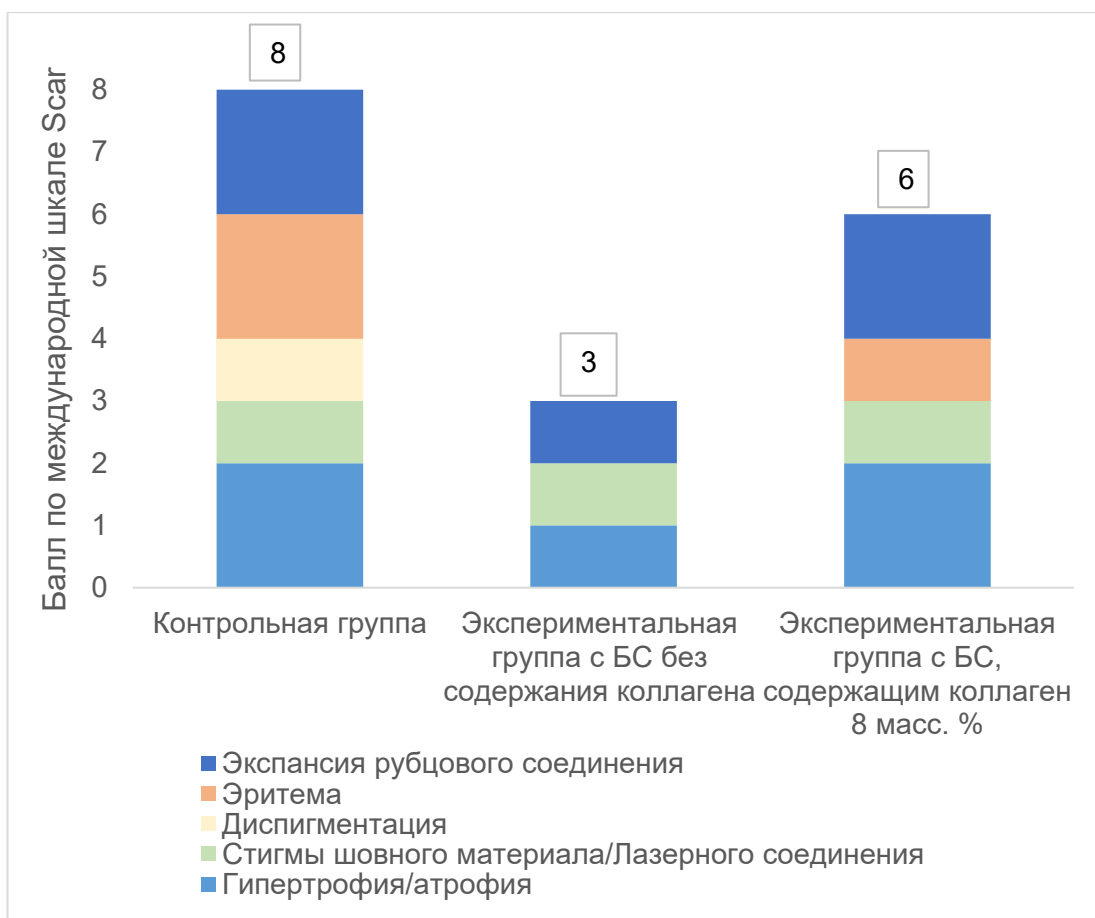


Рисунок 11 – Критерии оценки рубцов после пластики встречными лоскутами на 21-е сутки по международной шкале Scar

Можно сделать вывод, что после применения лазерного воздействия с БС-0 наблюдались более оптимальные косметические характеристики. Для оценки и подтверждения выводов использовалась динамическая оценка по международной шкале Scar.

3.3 Морфологическая характеристика процессов ранозаживления при лоскутной пластике с применением лазерных технологий

В микропрепаратах на 7-е сутки выявили зоны дефектов с дискретной пролиферацией многослойного плоского ороговевающего эпителия. Местами на раневой поверхности можно было обнаружить клеточный детрит, особенно вблизи краев эпидермиса (струп). В проекции пограничной гренц-зоны и сосочкового слоя дермы отмечали единичные нейтрофилы, эозинофилы и мононуклеарные клетки, преимущественно лимфоциты и макрофаги, а также элементы грануляционной ткани; редукцию капилляров и фибробластов. Также наблюдали разрастание волокнистой соединительной ткани (незрелый рубец).

Кроме того, были обнаружены фокусы коагуляционного некроза (след от хирургического шва, выполненного при помощи хирургической нити) в эпидермисе и дерме. В некоторых образцах наблюдалось частичное заполнение щели плотным фибрином, а в других – фиброзирующей грануляционной тканью при повышенном количестве фибробластов и минимальной инфильтрацией иммунными клетками (Рисунок 12).

На 7-е сутки в микропрепаратах, взятых после пластики встречными лоскутами и соединённых различными видами БС под воздействием лазерного излучения, на гистологическом исследовании было обнаружено сходство с интактной кожей: признаком сходства была крайне похожая пролиферативная активность многослойного плоского ороговевающего эпителия. Коагулированный фибрин покрывал раневую поверхность и проникал в более глубокие слои соединительной ткани.

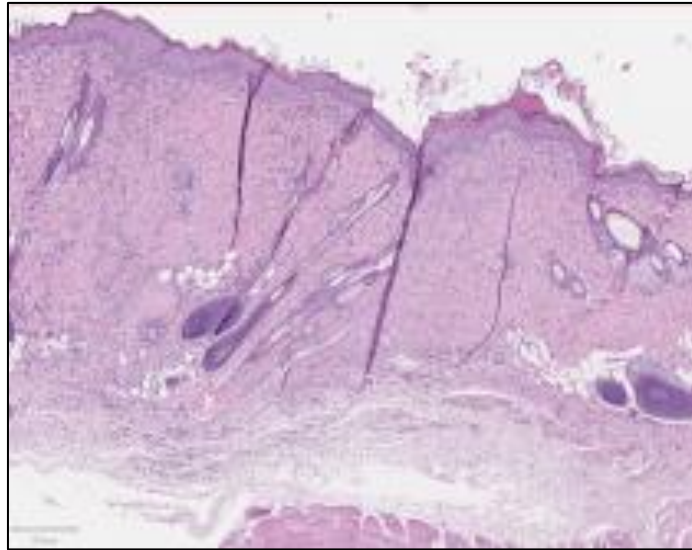


Рисунок 12 – Кожа после пластики встречными лоскутами, выполненной при помощи соединения краев раны однорядными узловыми швами на 7-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Рыхло расположенные коллагеновые волокна с хаотичной ориентацией располагались непосредственно под струпом. Также они были окружены веретеновидными фибробластами. Рядом с ними отмечались клетки воспалительного инфильтрата, представленные макрофагами и лимфоцитами. Многочисленные волосяные фолликулы, созревающие в разной степени и расположенные в более глубоких слоях в созревающей грануляционной ткани, были показателем высокого регенераторного потенциала. В сосочковом слое кожи количество нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов было меньше, чем в образцах кожи экспериментальной группы, где пластика проводилась встречными лоскутами, а края раны соединялись однорядными узловыми швами. Некротические зоны обнаружены не были (Рисунок 13).

Различия морфологической картины между микропрепаратами кожи контрольной группы и экспериментальных групп с различными видами БС также выявили в сетчатом слое дермы. Обнаружено большое количество новообразованных капилляров и мелких сосудов, диффузное распространение фибробластов и мелких коллагеновых волокон.

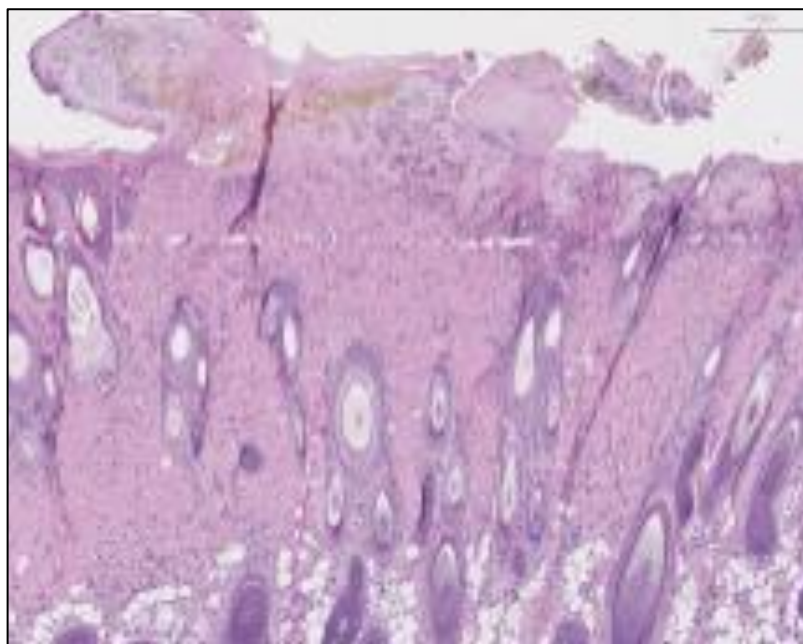


Рисунок 13 – Кожа после пластики встречными лоскутами, соединенная БС-К, под воздействием лазерного излучения на 7-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Особенно указанные признаки преобладали в очагах, обработанных лазерным излучением (Рисунок 14).

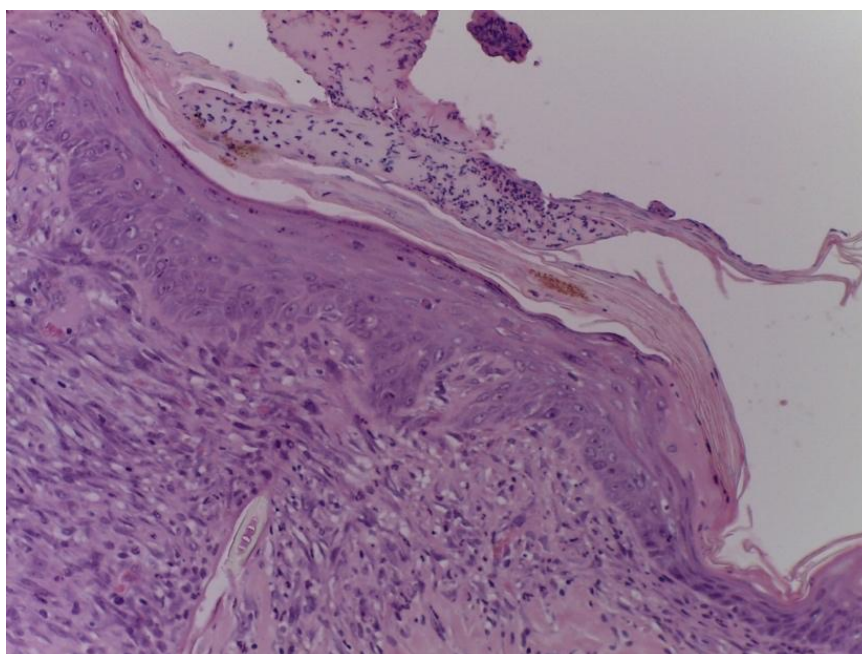


Рисунок 14 – Кожа после пластики встречными лоскутами, соединенная БС-0, под воздействием лазерного излучения на 7-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

На 14-е сутки в контрольной и экспериментальных группах была выявлена значительная регенерация, вплоть до практически полного восстановления соединительной ткани. Степень эпителизации составила до 2/3 поверхности: незрелые кератиноциты без чёткого деления на слои, но с базальной мембраной (Рисунок 15).

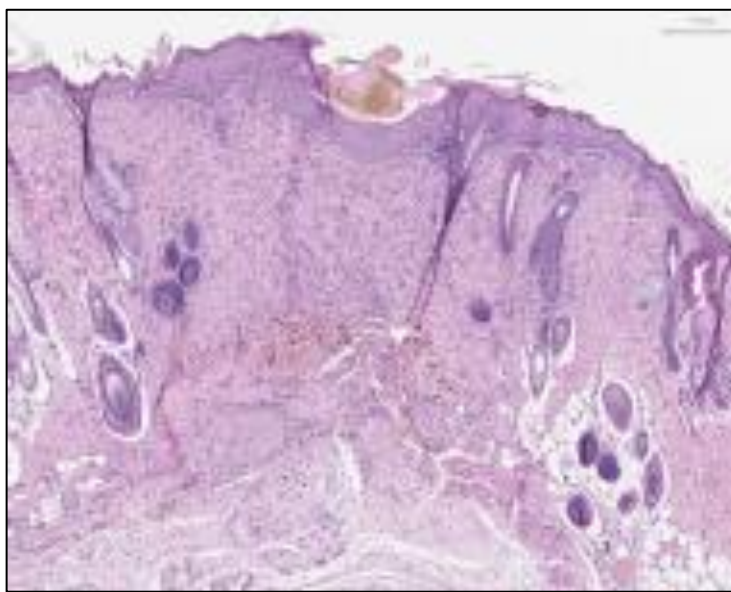


Рисунок 15 – Кожа после пластики встречными лоскутами, выполненной при помощи соединения краев раны однорядными узловыми швами на 14-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

На 14-е сутки многослойный плоский ороговевающий эпителий в контрольной группе был менее дифференцирован, чем в экспериментальных группах.

Во всех слоях дермы контрольной группы были заметны кровеносные сосуды. Содержание клеток фибробластического ряда, расположенных параллельно раневой поверхности, было умеренным. На линии сопоставления краёв дефекта поверхностный слой дермы был замещён незрелой рубцовой тканью, кожные придатки отсутствовали. Зонально можно было обнаружить лимфоциты и макрофаги, а также элементы грануляционной ткани (Рисунок 16).

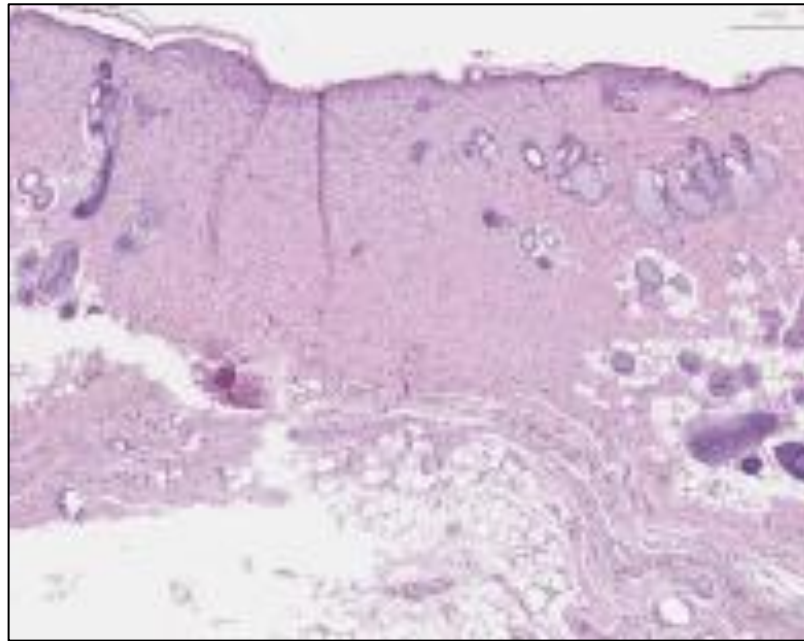


Рисунок 16 – Кожа после пластики встречными лоскутами, соединенная БС-К, под воздействием лазерного излучения на 14-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

В сосочковом и сетчатом слоях дермы экспериментальных групп обнаружили большее количество фибробластов с выраженными овальными ядрами, что указывает на интенсивную активность этих клеток. Объем рубцовой ткани увеличился в субэпителиальном слое. Отмечались признаки формирования рубцовой ткани. Такой вывод можно было сделать, изучив тонкие коллагеновые волокна, расположенные преимущественно параллельно поверхности эпидермиса. В микропрепаратах экспериментальной группы с БС-0 коллагеновые волокна были менее структурированы. Признаками этого стали отсутствие оптического преломления и характерная структура коллагеновых волокон (Рисунок 17).

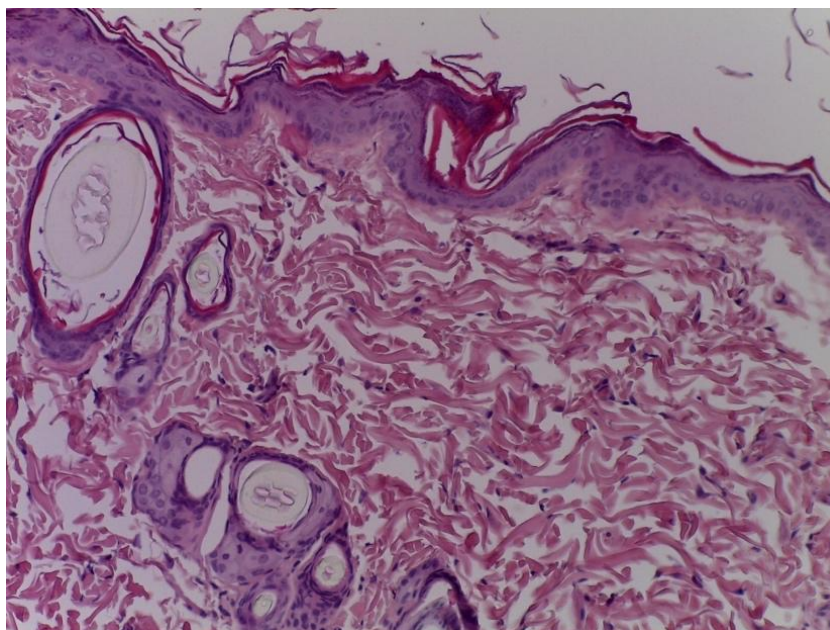


Рисунок 17 – Кожа после пластики встречными лоскутами, соединенная БС-0, под воздействием лазерного излучения на 14-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

На 21-е сутки в микропрепаратах кожи всех исследуемых групп выявили полную регенерацию не только эпидермиса, но и практически всех слоёв дермы (Рисунок 18).

Многослойный плоский ороговевающий эпителий в контрольной группе характеризовался умеренным гиперкератозом. Кератиноциты были стратифицированы по слоям; базальный слой хорошо идентифицирован и лежал на базальной мембране. Регенерация сосочкового слоя дермы была полной в большинстве случаев наблюдения. Лишь у 2 животных его заменила созревающая рубцовая ткань, в которой сохранилась слабая периваскулярная и диффузная лимфомакрофагальная инфильтрация (Рисунок 19).

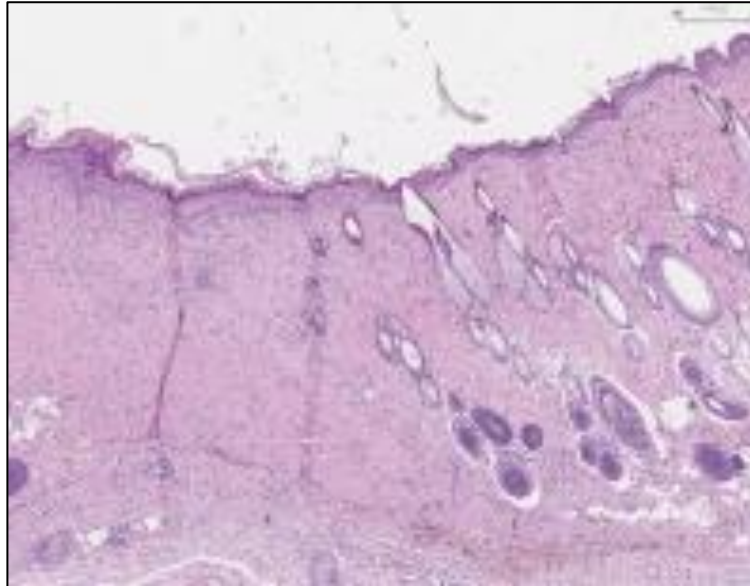


Рисунок 18 – Кожа после пластики встречными лоскутами, выполненной при помощи соединения краев раны однорядными узловыми швами на 21-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

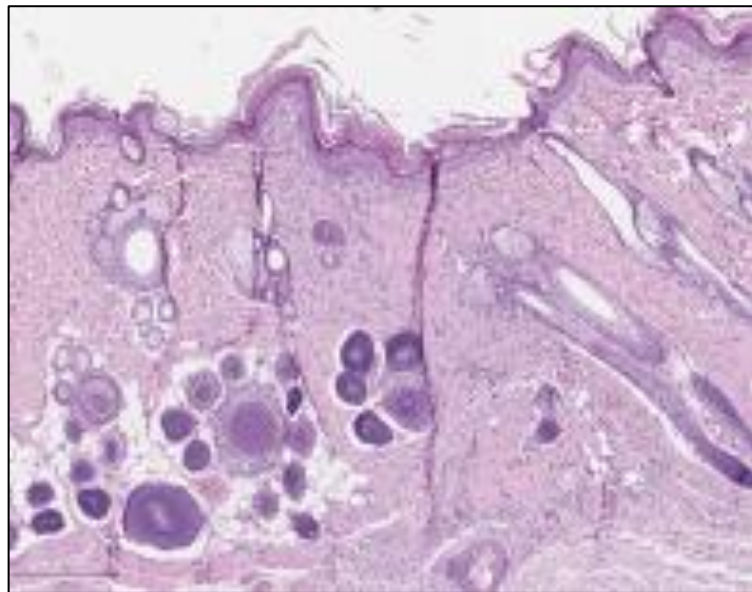


Рисунок 19 – Кожа после пластики встречными лоскутами, соединенная БС-К, под воздействием лазерного излучения на 21-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

В слоях дермы экспериментальной группы содержались многочисленные волосяные фолликулы, кровеносные сосуды и много клеток фибробластического ряда. В этом микропрепарате также отмечалась их параллельная ориентация к раневой поверхности. В интактных участках ткани и в области хирургического шва доля фибробластов была одинаковой. Отмечались признаки формирования

рубцовой ткани — параллельно поверхности эпидермиса в большинстве случаев наблюдались переплетающиеся коллагеновые волокна. Из данных волокон образовывалась плотная волокнистая соединительная ткань. Основываясь на микропрепаратах, в экспериментальной группе с БС-0 наблюдалась положительная динамика ранозаживления и более выраженные косметические эффекты. У коллагеновых волокон отмечалась более высокая структурированность. Единично были отмечены лимфоциты и макрофаги (Рисунок 20).

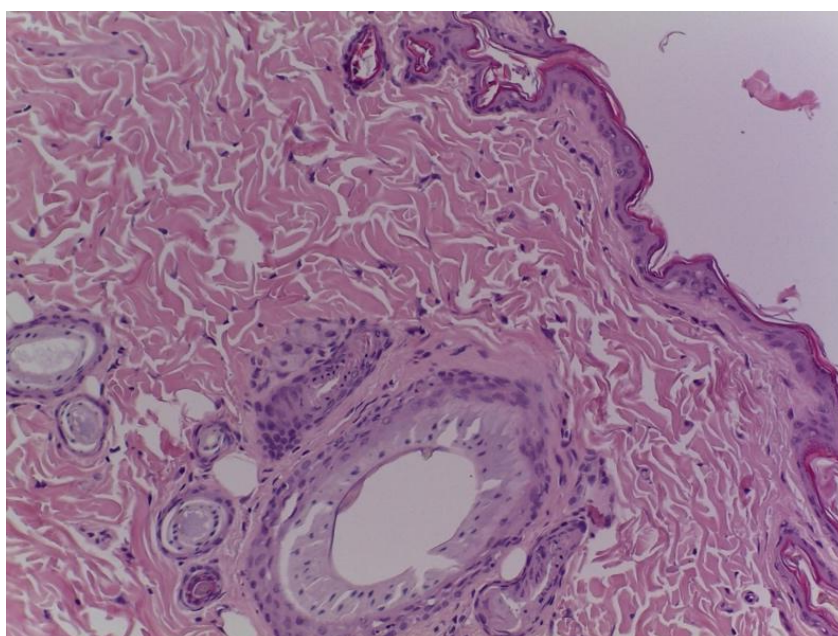


Рисунок 20 – Кожа после пластики встречными лоскутами, соединенная БС-0, под воздействием лазерного излучения на 7-е сутки. Окрасивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что использование лазерного излучения в комплексе с БС-0, нанесенным на область дефекта, приводит к прочностным характеристикам, способным конкурировать с группой контроля, и может сопровождаться улучшенными косметическими характеристиками в виде отсутствия патологических признаков рубцовой ткани.

Таким образом, на основании полученных результатов острого эксперимента наиболее перспективным для соединения краев раны с использованием лазерного воздействия является БС-0. В связи с этим на

следующем этапе в хроническом эксперименте было принято решение использовать данный БС.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОГО СОЕДИНЕНИЯ С БЕСКОЛЛАГЕНОВЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ СОСТАВОМ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОЖНОГО ДЕФЕКТА ЛАБОРАТОРНОЙ КРЫСЫ ПРИ ЛОСКУТНОЙ ПЛАСТИКЕ В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Данная глава диссертационного исследования описывает макро- и микроморфологическую картину ранозаживления на фоне применения лазерного излучения с БС-0 при лоскутной пластике встречными лоскутами на 30-е, 60-е и 90-е сутки в хроническом эксперименте.

4.1 Макроморфологическая характеристика состояния рубцовых изменений кожи при пластике встречными лоскутами с использованием лазерного воздействия и биологического состава в хроническом эксперименте

На 30-е сутки в контрольной и экспериментальных группах наблюдалась следующая картина. В контрольной группе животных (Рисунок 21) отмечалось незрелое бледно-розовое рубцовое соединение. Оно характеризовалось неровной поверхностью с выраженными отчётливыми контурами, рубец был вдавлен на всём протяжении в подлежащие ткани. От хирургического шовного материала остались следы и гиперемированные участки. Заметны нарушения макрорельефа. При пальпации отмечалась умеренно плотная консистенция. Окружающие ткани не подверглись изменениям, но ткани, затронутые хирургическим вмешательством, сохраняли признаки чрезмерного натяжения.

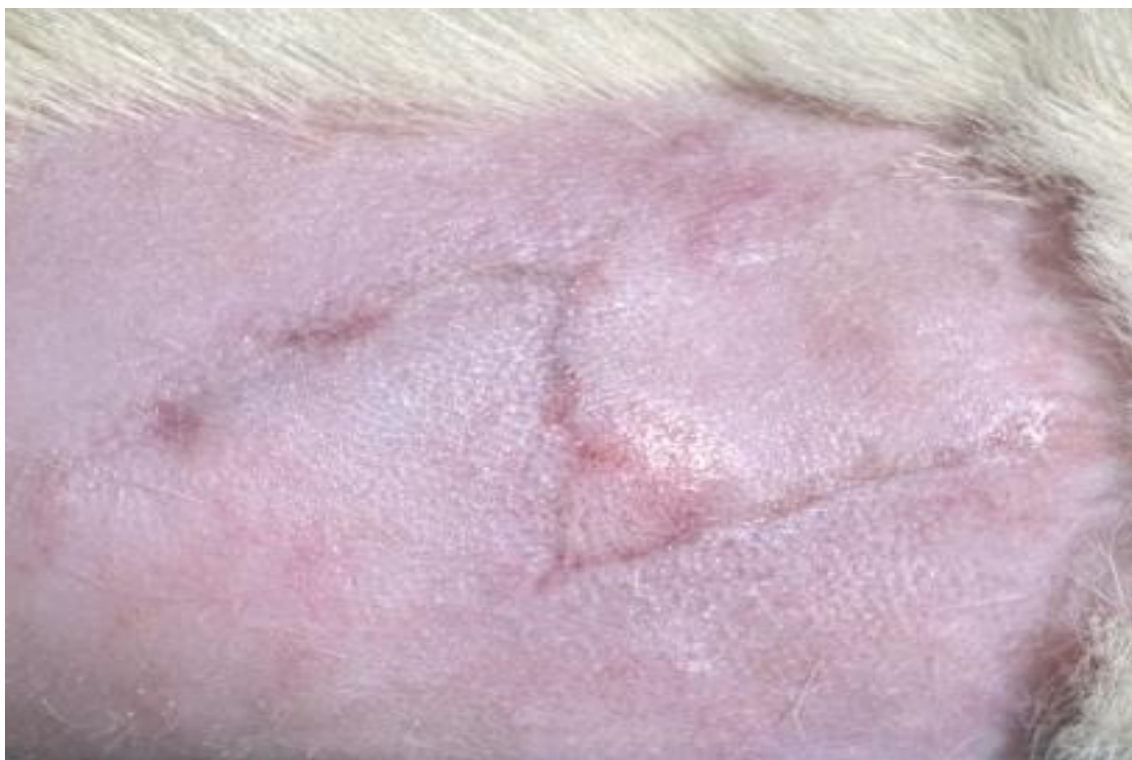


Рисунок 21 – Макроморфологическая характеристика закрытия дефекта при лоскутной пластике встречными лоскутами с использованием хирургического шовного материала на фоне применения лазерного излучения у контрольной группы на 30 сутки

В экспериментальной группе с использованием лазерного излучения с БС-0 (Рисунок 22) наблюдались следующие признаки: светлая, гладкая зона рубцового соединения с ровной поверхностью. Признаки гиперемии и присоединения инфекции отсутствовали. По сравнению с контрольной группой отмечалась положительная тенденция: не было вдавления незрелого рубца в подлежащие ткани, при пальпации отмечалась менее плотная консистенция, очерченность была менее выраженной. Признаков экспансии за рамки повреждённого кожного покрова обнаружено не было. Сам рубец был нормотрофическим, линейным. Рубцовых тяжей и массивов не наблюдалось. Признаки патологического роста отсутствовали. Состояние окружающих тканей не изменено.



Рисунок 22 – Макроморфологическая характеристика закрытия дефекта при лоскутной пластике встречными лоскутами с использованием БС-0 на фоне применения лазерного излучения у экспериментальной группы на 30 сутки

На 60-е сутки (Рисунок 23) рубцовая зона снова была изучена. В контрольной группе визуально определялся бледно-розовый умеренно зрелый протяжённый рубец. Рубец также можно было охарактеризовать как атрофичный, с более западающим рельефом, неправильной формы. Рубцовое соединение обладало неровной и бугристой поверхностью. При осмотре и ближайшем рассмотрении были заметны вдавления в подлежащие ткани, выраженная очерченность. При пальпации определялась упругая консистенция.



Рисунок 23 – Макроморфологическая характеристика закрытия дефекта при лоскутной пластике встречными лоскутами с использованием хирургического шовного материала на фоне применения лазерного излучения у контрольной группы на 60 сутки

По сравнению с группой контроля в экспериментальной группе с использованием лазерного излучения и БС-0 (Рисунок 24) края раны почти не визуализировались. Рубец не выступал за пределы кожного покрова и был умеренно зрелым, с гладкой поверхностью и нормотрофической формы. Определялась правильная линейная конфигурация. Очерченность, в отличие от контрольной группы, была менее выраженной, а при детальном осмотре — слабо заметна. При пальпации была выявлена упругая консистенция.



Рисунок 24 – Макроморфологическая характеристика закрытия дефекта при лоскутной пластике встречными лоскутами с использованием БС-0 на фоне применения лазерного излучения у экспериментальной группы на 60 сутки

На 90-е сутки (Рисунок 25) в группе контроля послеоперационный рубец визуализировался, был умеренно зрелым и имел бледную окраску, гладкую поверхность и умеренную плотность ткани. Рубец можно было классифицировать как нормотрофический. Рельеф, расположенный над слоем окружающей неповреждённой кожи, был заметным. Поверхность рубцового соединения, не выходящая за пределы кожи, была неровной. Очерченность, заметная только при детальном рассмотрении, была слабо выражена. При пальпации определялась мягкая консистенция. Внешние патологические характеристики и свойства, характерные для умеренно зрелого рубца, не имели признаков динамического преобразования.



Рисунок 25 – Макроморфологическая характеристика закрытия дефекта при лоскутной пластике встречными лоскутами с использованием хирургического шовного материала на фоне применения лазерного излучения у контрольной группы на 90 сутки

В рамках сравнения стоит выделить, что в экспериментальной группе с использованием лазерного излучения с БС-0 (Рисунок 26), в отличие от приведённых выше данных контрольной группы, следы рубцовой ткани были куда менее заметны, пальпаторно определяемых очагов уплотнения не было. Также важным и заметным отличием стали многочисленные волосяные фолликулы, визуально определяемые в области лазерного шва. Подкожный зелёный пигмент отсутствовал. Динамическое преобразование внешних патологических характеристик и свойств умеренно зрелого рубца также не наблюдалось.

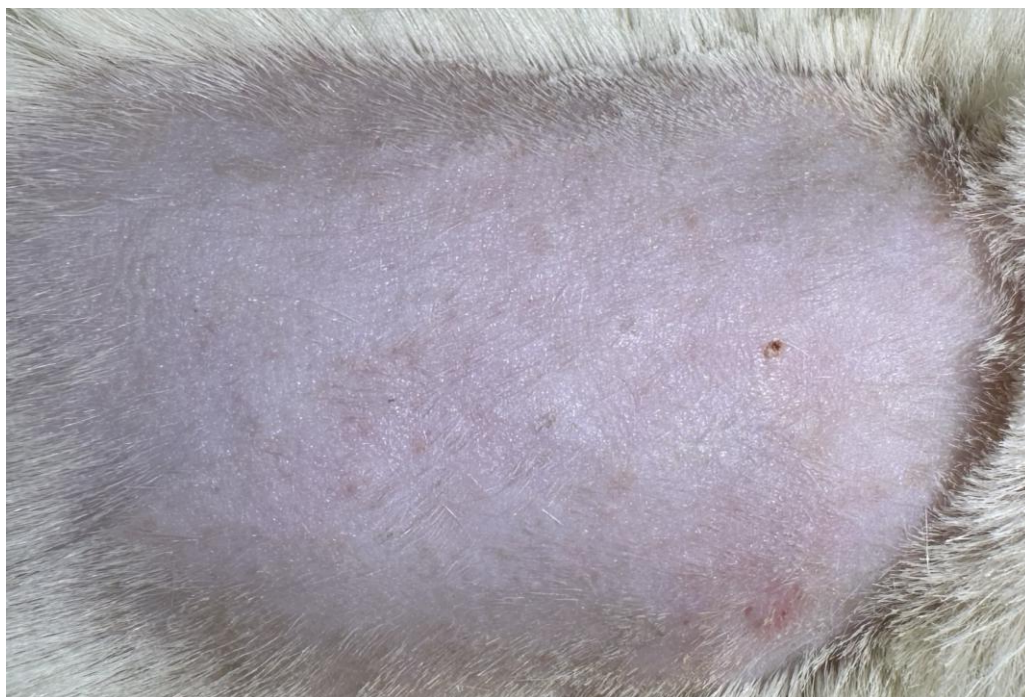


Рисунок 26 – Макроморфологическая характеристика закрытия дефекта при лоскутной пластике встречными лоскутами с использованием БС-0 на фоне применения лазерного излучения у экспериментальной группы на 90 сутки

Учитывая эти данные, можно сделать вывод, что применение лазерного воздействия с БС-0 сопровождается оптимальными косметическими характеристиками. Рубцовая ткань заметна слабо, нет эритемы, телеангиэктазий, диспигментаций, стигм от хирургического вмешательства. Также важно отметить отсутствие локального воспаления. Сам рубец, умеренно зрелый, с нормотрофической конфигурацией, находится под волосяным покровом.

В настоящем диссертационном исследовании по международной шкале Scar, приведённой для интегральной оценки косметических характеристик рубцового соединения на 30-е сутки, можно выделить следующие показатели. В группе с узловым соединением при лоскутной пластике результат составил 7 баллов, а при лазерном соединении в экспериментальной группе животных с БС-0 — 2 балла (Рисунок 27).

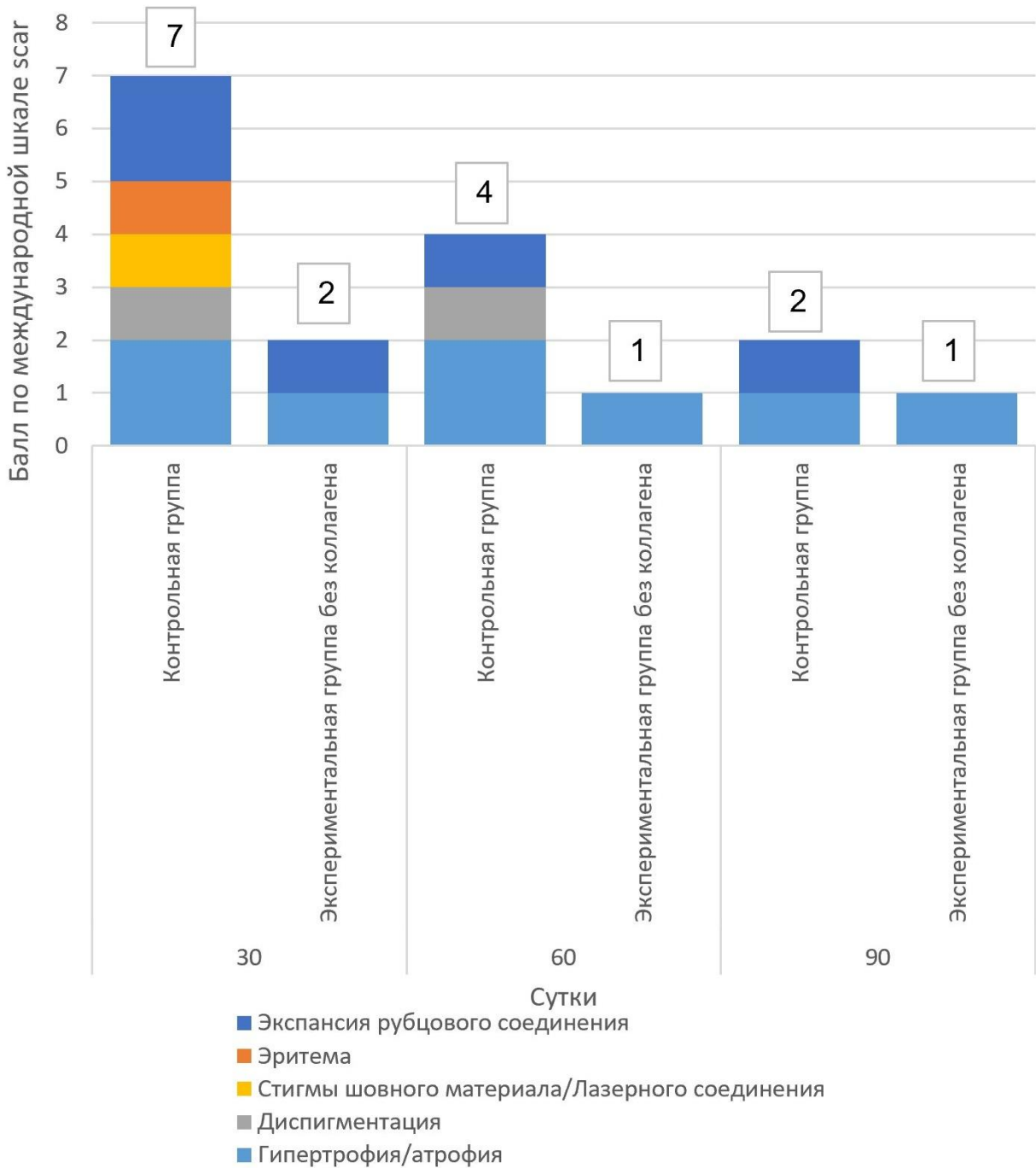


Рисунок 27 – Оценка состояния рубцовой ткани на 30-е, 60-е, 90-е сутки по международной шкале Scar [10]

При использовании этой же шкалы для оценки состояния рубцовой ткани на 60-е сутки суммарный балл для группы контроля составил 4 балла. В экспериментальной группе животных с БС-0 — 1 балл.

На 90-е сутки, при оценке состояния рубцовой ткани тем же методом, суммарный балл для группы контроля при лоскутной пластике встречными

лоскутами составил 2 балла. В экспериментальной группе при лазерном соединении с БС-0 — 1 балл.

Таким образом, опираясь на эти данные, становится ясно, что применение лазерного воздействия с БС-0 сопровождалось оптимальными косметическими характеристиками в сравнении с группой контроля. Преимущество лазерного воздействия с БС-0 отмечается во все три установленных периода в эксперименте. Данные подтверждены динамической оценкой по международной шкале Scar.

4.2 Морфологическая характеристика процессов ранозаживления при лоскутной пластике с применением лазерных технологий

В микропрепаратах и контрольной, и экспериментальной группы на 30-е, 60-е и 90-е сутки наблюдали полное восстановление эпидермиса и дермы (Рисунок 28).

В динамике отчетливо прослеживаются признаки регенерации кожного дефекта в обеих группах. При этом микроскопически при использовании гистологического метода окраски гематоксилином и эозином трудно оценить степень выраженности стадийности регенеративного потенциала структур кожи, особенно в патологическом состоянии. В связи с чем для определения степени коллагенообразования в области кожной раны в различных условиях и на разных сроках была дополнительно проведена иммуногистохимическая реакция (см. ниже).

На всех сроках эксперимента (30-е, 60-е, 90-е сутки) не отмечалось дефекта многослойного плоского ороговевающего эпителия. В обоих слоях дермы обнаруживались признаки завершённой регенерации, её выраженным признаком были коллагеновые волокна, ориентированные параллельно раневой поверхности.

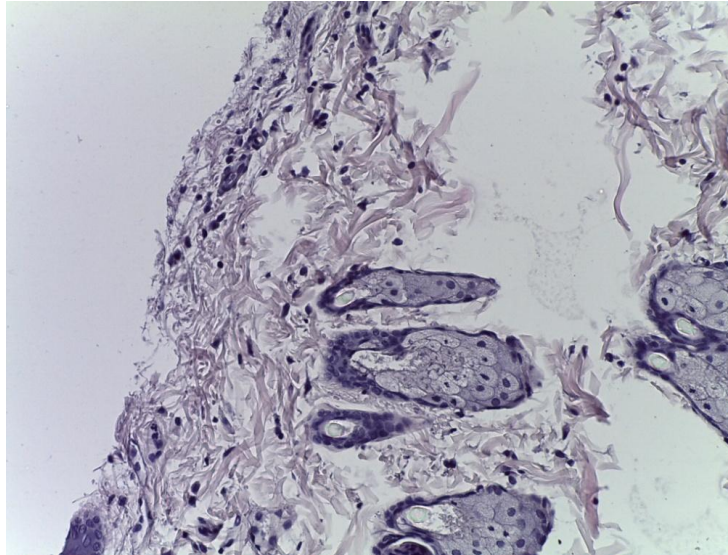


Рисунок 28 – Кожа после пластики встречными лоскутами, выполненной при помощи соединения краев раны однорядными узловыми швами на 30-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

Также отмечались многочисленные кровеносные сосуды и волосяные фолликулы. Лимфоциты и макрофаги были обнаружены в единичном количестве (Рисунки 29–39).

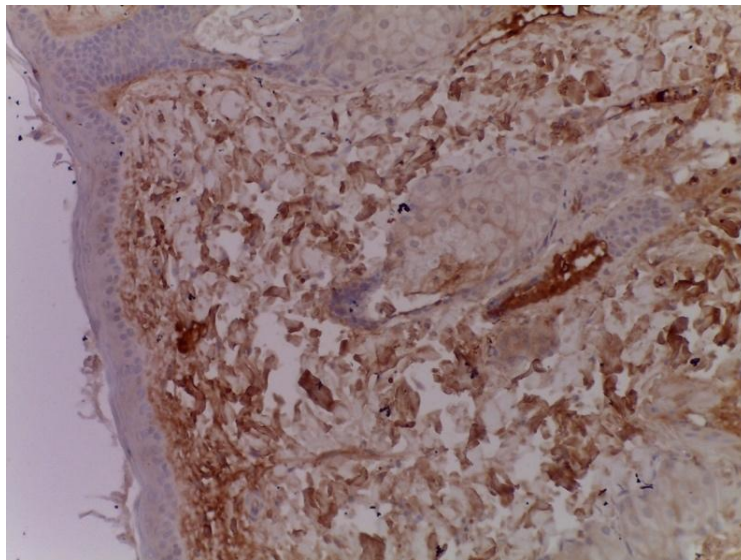


Рисунок 29 – Кожа после пластики встречными лоскутами, выполненной при помощи соединения краев раны однорядными узловыми швами на 30-е сутки. Иммуногистохимическое окрашивание на Collagen I типа, увеличение $\times 200$

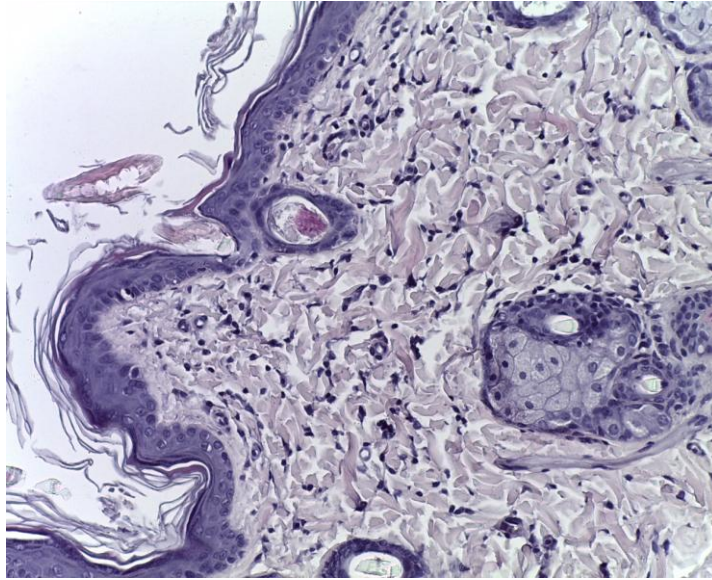


Рисунок 30 – Кожа после пластики встречными лоскутами, соединенными БС-0 под воздействием лазерного излучения на 30-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

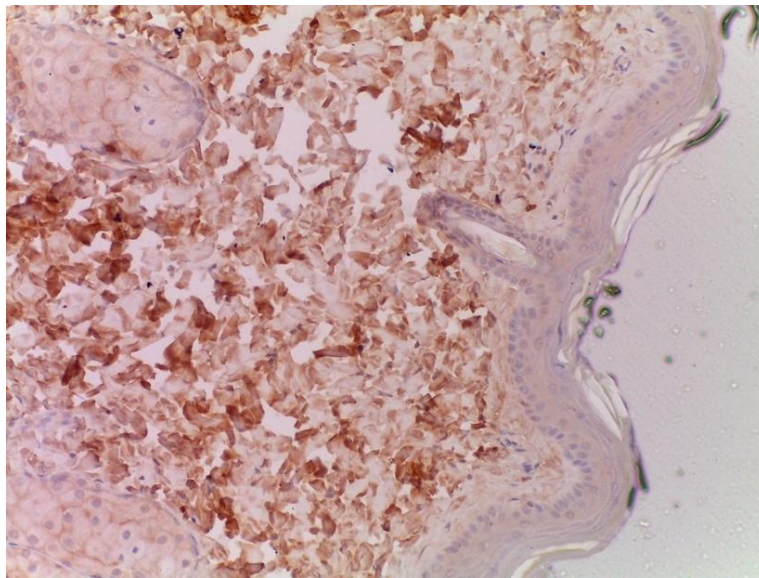


Рисунок 31 – Кожа после пластики встречными лоскутами, соединенными БС-0 под воздействием лазерного излучения на 30-е сутки. Иммуногистохимическое окрашивание на Collagen I типа, увеличение $\times 200$

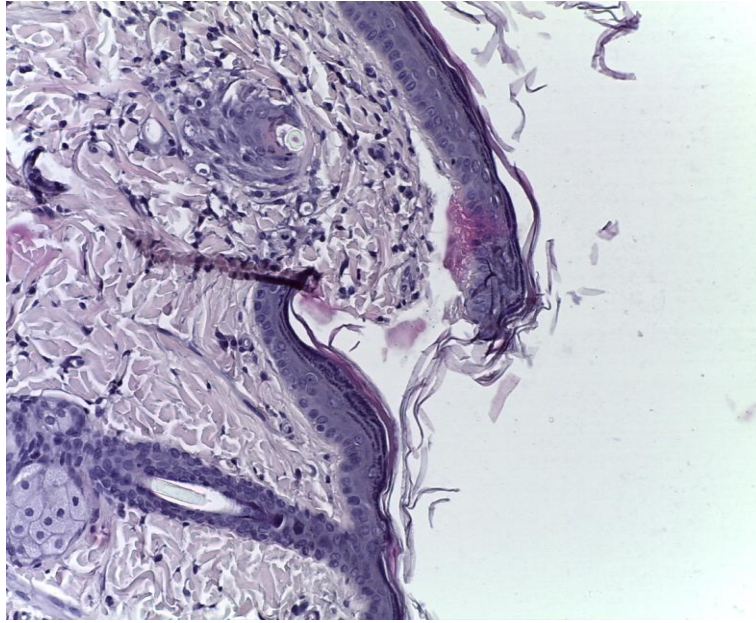


Рисунок 32 – Кожа после пластики встречными лоскутами, выполненной при помощи соединения краев раны однорядными узловыми швами на 60-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

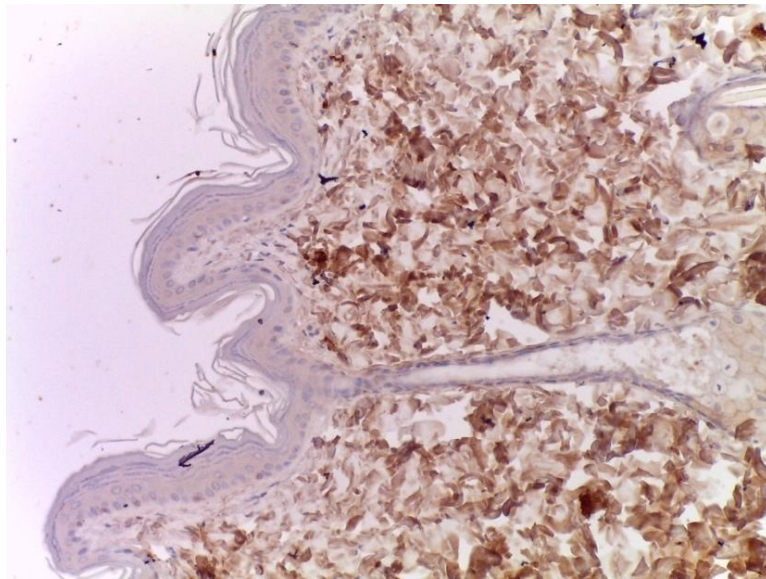


Рисунок 33 – Кожа после пластики встречными лоскутами, выполненной при помощи соединения краев раны однорядными узловыми швами на 60-е сутки. Иммуногистохимическое окрашивание на Collagen I типа, увеличение $\times 200$

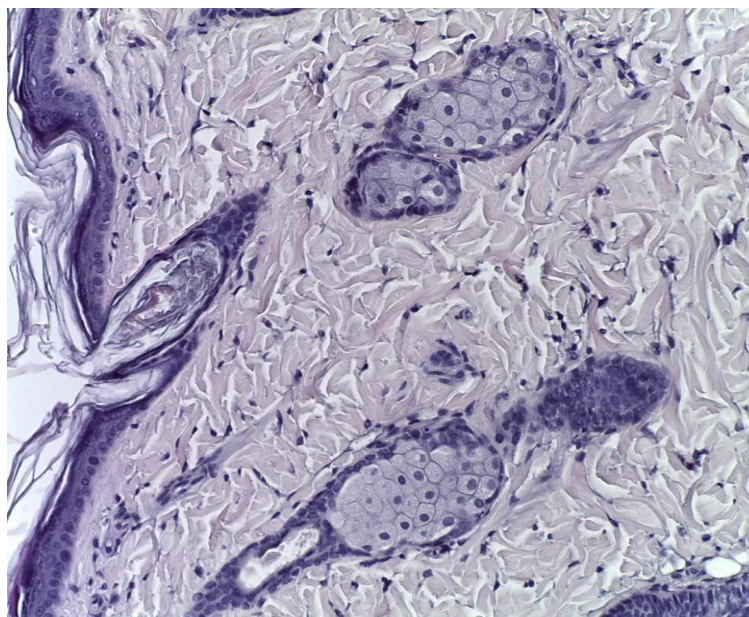


Рисунок 34 – Кожа после пластики встречными лоскутами, соединенными БС-0 под воздействием лазерного излучения на 60-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

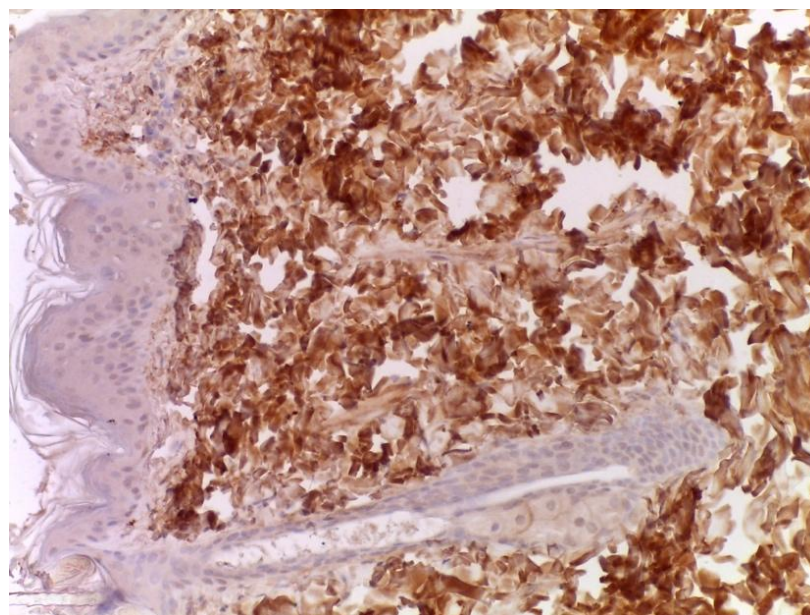


Рисунок 35 – Кожа после пластики встречными лоскутами, соединенными БС-0 под воздействием лазерного излучения на 60-е сутки. Иммуногистохимическое окрашивание на Collagen I типа, увеличение $\times 200$

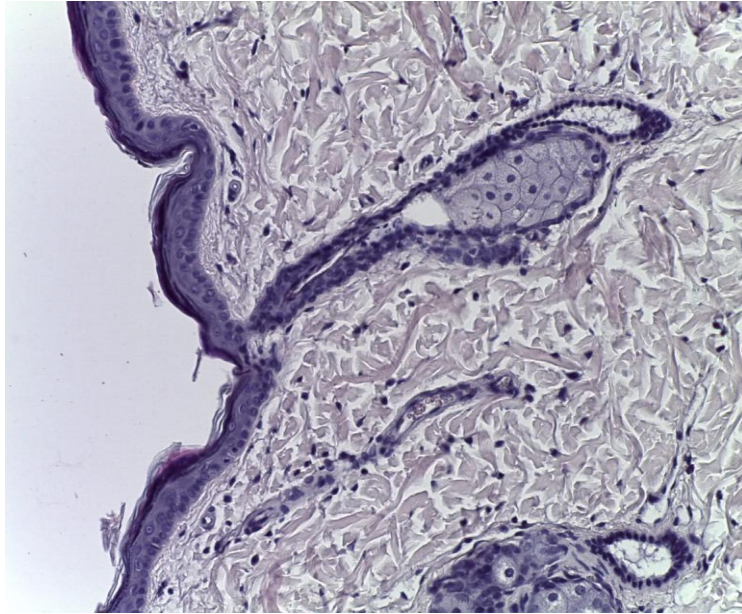


Рисунок 36 – Кожа после пластики встречными лоскутами, выполненной при помощи соединения краев раны однорядными узловыми швами на 90-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

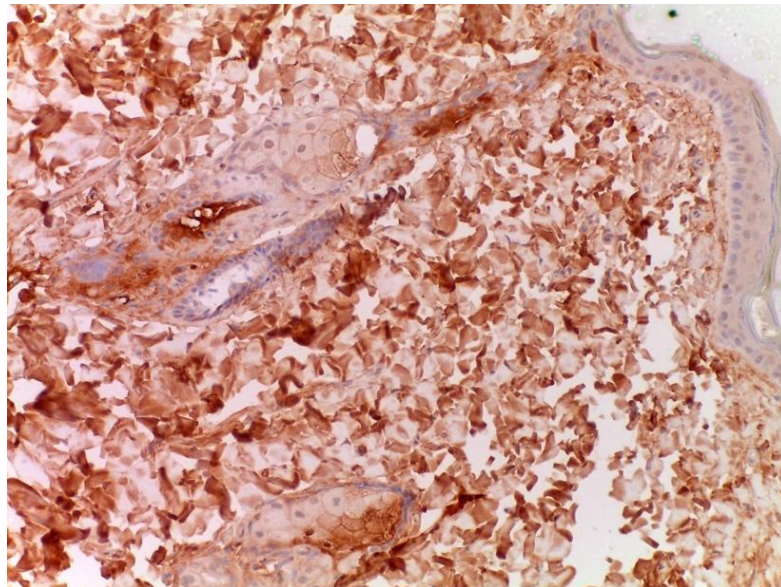


Рисунок 37 – Кожа после пластики встречными лоскутами, выполненной при помощи соединения краев раны однорядными узловыми швами на 90-е сутки. Иммуногистохимическое окрашивание на Collagen I типа, увеличение $\times 200$

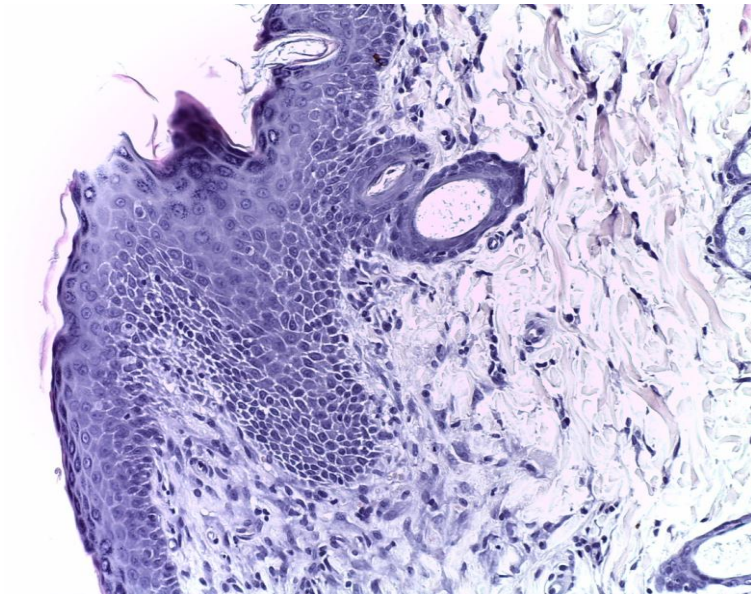


Рисунок 38 – Кожа после пластики встречными лоскутами, соединенными БС-0 под воздействием лазерного излучения на 90-е сутки. Окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

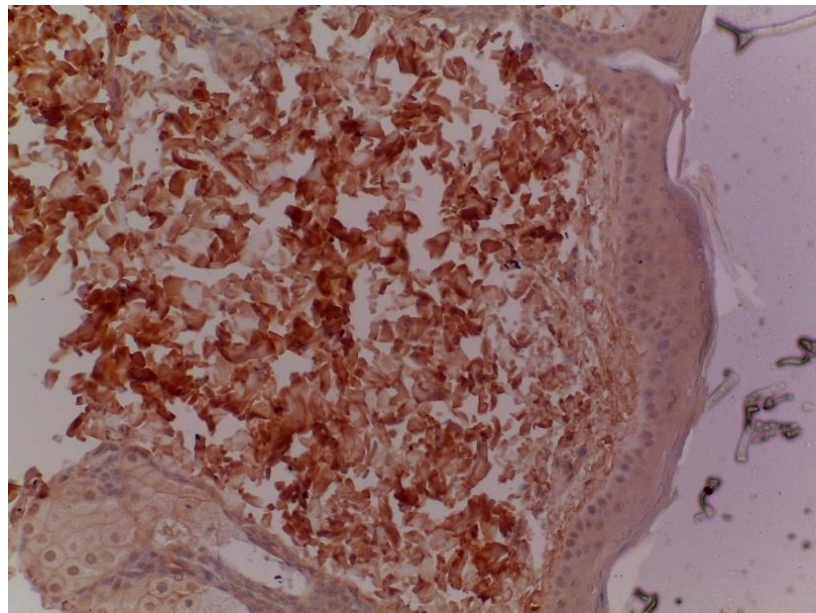


Рисунок 39 – Кожа после пластики встречными лоскутами, соединенными БС-0 под воздействием лазерного излучения на 90-е сутки. Иммуногистохимическое окрашивание на Collagen I типа, увеличение $\times 200$

Незначительные визуальные дистрофические изменения сосудистого компонента и воспалительной реакции отмечались в самом конце наблюдения, лишь на 30-е сутки. Но на 90-е сутки кожа имела практически нормальное гистологическое строение.

При иммуногистохимическом исследовании кожной раны на коллаген I типа (Coll. I) обнаружены позитивные реакции, степень интенсивности которых отличалась в зависимости от условий, группы и сроков. Обращает на себя внимание статистически значимая разница в степени иммунной экспрессии Coll. I и его распределения в структурах кожного лоскута.

В изучаемых гистологических микропрепаратах отмечается увеличение интенсивности окрашивания на коллаген I типа (Coll. I) в динамике. Особенно это выражено в экспериментальной группе, в которой применялась лазерная установка с нанесённым БС. В данном случае явно прослеживается формирование рубцовой ткани, представленное опережающим коллагенообразованием.

Неравномерность интенсивности окрашивания отмечалась во всех срезах. В экспериментальных группах наблюдалось более плотное окрашивание. Одновременно с этим в контрольной группе распределение Coll. I было более рыхлым и диффузным, что также указывает на активность коллагенообразования.

В экспериментальной группе, где применялось лазерное воздействие и БС, на 30-е сутки статистически достоверно ($p < 0,05$) отмечалась «+» иммунопозитивная реакция на Coll. I. Аналогичная картина наблюдалась на этом сроке и в группе контроля, но она, как указано выше, демонстрировала меньшую плотность.

На 60-е сутки отчетливо и статистически достоверно ($p < 0,05$) прослеживалось опережение интенсивности и плотности иммунопозитивной реакции Coll. I в экспериментальной группе практически в два раза, что соответствовало «++». В группе контроля реакция была умеренной («+»).

Наиболее выраженный процесс коллагенообразования наблюдался на 90-е сутки в рамках экспериментальной группы. Его достоверность статистически подтверждена ($p < 0,05$). Данный показатель соответствует сильной иммуногистохимической реакции («+++»). В то же время на этом сроке в группе контроля данная реакция уступала и составляла 2 балла («++»). Отдельно следует подчеркнуть, что именно на 90-е сутки отмечалась максимальная плотность кожной раны в микропрепаратах экспериментальной группы (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты иммуногистохимического исследования волокнистого компонента кожной раны изучаемых групп на Coll. I

Маркеры	30 сутки	60 сутки	90 сутки
Контрольная группа	+	+	++
Экспериментальная группа с БС-0	+	++	+++

На основании выполненных исследований сформировано следующее заключение. При использовании лазерных технологий для соединения кожного дефекта с использованием БС-0 на фоне лоскутной пластики встречными лоскутами восстановление целостности кожного покрова не только достигается быстрее, но и обладает более выраженными косметическими характеристиками по сравнению с группой контроля, в которой применялся традиционный хирургический шовный материал.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРНОГО СОЕДИНЕНИЯ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ БИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА НА СИСТЕМНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Данная глава диссертационного исследования описывает влияние лазерного воздействия с различными видами БС на гематологические и биохимические показатели крови и мочи на 21-е и 90-е сутки.

В ходе проведенного исследования были получены следующие результаты.

На 21-е сутки при исследовании общеклинических (Таблица 6), биохимических (Таблица 7) показателей крови и мочи (Таблица 8) у лабораторных животных после проведения лазерного воздействия с БС-К и БС-0 воспалительных и интоксикационных изменений крови не регистрировали.

Таблица 6 – Влияние лазерного воздействия и различных видов БС при лоскутной пластике на гематологические показатели крови лабораторных крыс на 21 сутки ($M \pm m$; $n=72$)

Показатель	Единица измерения	Экспериментальная группа. БС без добавления коллагена	Экспериментальная группа. БС с коллагеном	Контрольная группа
Лейкоциты	$*10^9 / \text{л}$	$6,01 \pm 0,1$	$6,09 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,9$
Лимфоциты	%	64 ± 4	63 ± 9	61 ± 4
МІD (эозинофилы, моноциты)	%	$5,6 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,7$
Гранулоциты	%	31 ± 2	32 ± 2	31 ± 2
Эритроциты	$*10^{12} / \text{л}$	$7,7 \pm 0,6$	$7,7 \pm 0,9$	$7,7 \pm 0,7$
Гемоглобин	г/л	151 ± 11	148 ± 10	149 ± 9
Тромбоциты	$*10^9 / \text{л}$	577 ± 15	577 ± 14	576 ± 12

Таблица 7 – Влияние лазерного воздействия и различных видов БС при лоскутной пластике на биохимические показатели крови лабораторных крыс на 21 сутки ($M \pm m$; $n=72$)

Показатель	Единица измерения	Экспериментальная группа. БС без добавления коллагена	Экспериментальная группа. БС с коллагена	Контрольная группа
Аланинаминотрансфераза	Е/л	70 ± 1	69 ± 1	$67,9 \pm 1$
Аспартатаминотрансфераза	Е/л	58 ± 3	59 ± 2	57 ± 2
Лактатдегидрогеназа	Е/л	435 ± 102	435 ± 102	434 ± 100
Креатинкиназа	Е/л	191 ± 29	190 ± 27	195 ± 30
Билирубин общий	мг/мл	$1,7 \pm 0,10$	$1,9 \pm 0,11$	$1,6 \pm 0,10$
Щелочная фосфатаза	Е/л	332 ± 10	330 ± 10	331 ± 10
Креатинин	мг/мл	$0,49 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,01$
Мочевина	ммоль/л	$7,1 \pm 0,10$	$8,1 \pm 0,11$	$7,1 \pm 0,11$
Общий белок	г/л	$69 \pm 0,6$	$68 \pm 0,7$	$67 \pm 0,6$
Альбумин	г/л	$29 \pm 0,4$	$30 \pm 0,5$	$28 \pm 0,4$
Глобулины	г/л	$41 \pm 0,5$	$40 \pm 0,5$	$42 \pm 0,6$
Альбумин – глобулиновый коэффициент	-	$0,63 \pm 0,01$	$0,61 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,02$
Холестерин общий	ммоль/л	$1,8 \pm 0,03$	$1,9 \pm 0,02$	$1,7 \pm 0,01$
Общие липиды	г/л	$1,5 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,06$	$1,4 \pm 0,05$
Глюкоза	ммоль/л	$4,4 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,9$
Калий	ммоль/л	$1,9 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1$	$1,11 \pm 0,1$

Таблица 8 – Анализ мочи у лабораторных крыс на 21 сутки после лазерного воздействия и различных видов БС при лоскутной пластике

Дни введения	Экспериментальная группа. БС без добавления коллагена	Экспериментальная группа. БС с коллагеном	Контрольная группа
Диурез за 4 часа, $M \pm m$	$1,1 \pm 0,04$	$1,1 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,06$
(Me(Q1;Q2))			
Кровь, Rbc/ μ L	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)

Продолжение Таблицы 8

Билирубин, мг/100 мл	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Уробилиноген, мг/100 мл	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Кетон, мг/100 мл	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Белок, мг/100 мл	0,0 (0,0;10,0)	0,0 (0,0;10,0)	0,0 (0,0;10,0)
Нитриты	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Глюкоза, мг/100 мл	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
pH	7,0 (6,0;7,0)	7,0 (6,0;7,0)	7,0 (6,0;7,0)
Относительная плотность	1,025 (1,025;1,030)	1,024 (1,025;1,030)	1,024 (1,025;1,030)
Лейкоциты, в 1 мкл	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Аскорбиновая кислота, мг/100 мл	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)

На 90-е сутки при исследовании общеклинических (Таблица 9), биохимических (Таблица 10) показателей крови и мочи (Таблица 11) у лабораторных животных после проведения лазерного воздействия с БС-0 воспалительных и интоксикационных изменений крови не регистрировали.

Таблица 9 – Влияние лазерного воздействия с БС-0 при лоскутной пластике на гематологические показатели крови лабораторных крыс на 90 сутки ($M \pm m$; $n=72$)

Показатель	Единица измерения	Экспериментальная группа БС без добавления коллагена	Контрольная группа
Лейкоциты	$*10^9/\text{л}$	$6,1 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,9$
Лимфоциты	%	64 ± 5	61 ± 5
МID (эозинофилы, моноциты)	%	$5,6 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,7$
Гранулоциты	%	31 ± 7	32 ± 2
Эритроциты	$*10^{12}/\text{л}$	$7,6 \pm 0,8$	$7,3 \pm 0,3$
Гемоглобин	г/л	150 ± 8	140 ± 9
Тромбоциты	$*10^9/\text{л}$	572 ± 13	572 ± 11

Таблица 10 – Влияние лазерного воздействия с БС-0 при лоскутной пластике на биохимические показатели крови лабораторных крыс на 90 сутки ($M \pm m$; $n=72$)

Показатель	Единица измерения	Экспериментальная группа. БС без добавления коллагена	Контрольная группа
Аланинаминотрансфераза	Е/л	71 ± 0	$69,0 \pm 3$
Аспартатаминотрансфераза	Е/л	59 ± 2	54 ± 3
Лактатдегидрогеназа	Е/л	431 ± 101	432 ± 101
Креатинкиназа	Е/л	190 ± 28	193 ± 31
Билирубин общий	мг/мл	$1,6 \pm 0,19$	$1,4 \pm 0,10$
Щелочная фосфатаза	Е/л	330 ± 18	333 ± 12
Креатинин	мг/мл	$0,47 \pm 0,9$	$0,51 \pm 0,1$
Мочевина	ммоль/л	$7,7 \pm 0,99$	$7,2 \pm 0,12$
Общий белок	г/л	$70 \pm 0,1$	$68 \pm 0,4$
Альбумин	г/л	$30 \pm 0,1$	$29 \pm 0,1$
Глобулины	г/л	$42 \pm 0,9$	44 ± 1
Альбумин – глобулиновый коэффициент	-	$0,62 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,2$
Холестерин общий	ммоль/л	$1,9 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$
Общие липиды	г/л	$1,6 \pm 1$	$1,2 \pm 0,01$
Глюкоза	ммоль/л	$4,7 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,1$
Калий	ммоль/л	$1,8 \pm 0,2$	$1,11 \pm 0,0$

Таблица 11 – Анализ мочи у лабораторных крыс на 90 сутки после лазерного воздействия и с БС-0 при лоскутной пластике

Дни введения	Экспериментальная группа. БС без добавления коллагена	Контрольная группа
Диурез за 4 часа, $M \pm m$	$1,1 \pm 0,04$	$1,2 \pm 0,09$
	($Me(Q1;Q2)$)	
Кровь, Rbc/ μ L	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Билирубин, мг/100 мл	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Уробилиноген, мг/100 мл	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Кетон, мг/100 мл	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Белок, мг/100 мл	0,0 (0,0;10,0)	0,0 (0,0;10,0)
Нитриты	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Глюкоза, мг/100 мл	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
pH	7,0 (6,0;7,0)	7,0 (6,0;7,0)
Относительная плотность	1,025 (1,025;1,030)	1,021 (1,025;1,030)
Лейкоциты, в 1 мкл	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)
Аскорбиновая кислота, мг/100 мл	0,0 (0,0;0,0)	0,0 (0,0;0,0)

Показатели из приведённых таблиц демонстрируют, что экспериментально-хирургическое исследование с использованием лазерной технологии и нескольких видов БС на фоне лоскутной пластики встречными треугольными лоскутами не оказывает негативного влияния на гематологические и биохимические показатели крови и мочи лабораторных крыс, так как показатели экспериментальных групп не отличались от показателей животных контрольной группы и находились в пределах физиологической нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Закрытие кожных дефектов с использованием лоскутной пластики является одним из распространенных методов и имеет важное практическое значение как для пластической хирургии, так и для удовлетворенности пациентов в послеоперационном периоде. Действительно, ни одна хирургическая специальность не может обойтись без реконструктивно-пластических вмешательств, основанных на методах пластической хирургии. Автор отмечает, что повседневная практика в пластической и эстетической хирургии многократно доказывает: благополучное закрытие и заживление раневых дефектов играет важную роль и вносит заметный вклад в успех любого оперативного вмешательства. Важно подчеркнуть, что если в ходе операции у пациента возникает дефект кожного покрова, то по завершении хирургического вмешательства он должен быть полностью пластически замещен и устранен. В пластической хирургии дефекты кожных покровов рассматриваются как нарушение целостности кожи. Имеющаяся рана, активно гранулирующая поверхность, рубцовые деформации, патологические дефекты кожи, включая опухолевые новообразования и невусы, обозначаются как потенциально возможный дефект кожи.

В настоящее время в хирургической практике обширно применяются следующие методы соединения краев ран: использование хирургического шовного материала, кожных степлеров с одноразовыми скобами, биоклеев на основе цианоакрилатов и других аналогичных средств. Однако традиционные методы соединения краев ран сопряжены с рядом трудностей: происходит травматизация сосудистой стенки вследствие инвазии хирургической иглы, наблюдается более длительная локальная воспалительная реакция, а также сохраняется риск присоединения вторичной инфекции. Кроме того, перечисленные методы оставляют рубцовые деформации на кожном покрове пациента.

Изучение и разработка новых методов сведения краев раны является важной социальной и медицинской задачей, направленной на преодоление недостатков традиционных хирургических подходов. Одним из перспективных направлений в ее решении является применение лазерных технологий и биосовместимых субстанций (БС), которые увеличивают оптическую плотность тканей для более эффективного поглощения тепловой энергии и обеспечения температурно-активируемой адгезии краев раны.

В настоящее время с помощью лазерного излучения рассекают мягкие ткани, выполняют коагуляцию и герметизацию сосудистых трансплантатов. В пластической хирургии большое значение имеет сведение краев раневого дефекта, особенно при лоскутной пластике. Метод соединения краев раны должен быть максимально простым, малотравматичным, обеспечивать удовлетворительные клинические и косметические результаты и способствовать восстановлению естественной защитной функции кожного покрова.

Лазерное воздействие на края раневого дефекта с использованием биосовместимых субстанций (БС) при лоскутной пластике является перспективным экспериментально-хирургическим методом, разработанным в качестве альтернативы применению хирургического шовного материала в условиях операционной. По сравнению с традиционным швом, наложенным при помощи хирургической нити, лазерное излучение менее травматично, не обладает иммуногенными свойствами, обеспечивает немедленную водонепроницаемую герметичность и оптимальное заживление раны. В ходе лазерного воздействия энергия диодного лазера преобразуется в тепло эндогенными хромофорами ткани или экзогенно внесенными хромофорами в составе БС, что вызывает денатурацию белков и последующее сведение краев раны.

Концепция использования и выполнения лазерных швов в хирургии особенно полезна в случаях, когда желательна немедленная водонепроницаемая герметизация. Случаи, когда это применимо: лазерное излучение на дефект твердой мозговой оболочки после резекции злокачественного новообразования [90], восстановление после травм пищевода [51], выполнения сосудистого

анастомоза [108], исключение внутрипросветных воспалительных или аллергических реакций.

В данном диссертационном исследовании рассматривалась сравнительная оценка эффективности соединения мягких тканей при лоскутной пластике с применением лазерного воздействия и различных видов биосовместимых субстанций (БС). Определялись прочность рубцового соединения, косметический эффект и морфологическая характеристика исследуемой области на демонстрационной лабораторной модели – крысах линии Wistar – в различные установленные сроки эксперимента.

Большое значение имеет состав и характеристики БС, так как воздействие лазерного излучения вызывает нагрев БС, а нагрев ткани происходит за счет теплопроводности. Этот эффект позволяет избежать перегрева и некроза окружающих тканей, что приводит к увеличению прочности на разрыв соединения и уменьшению рубцевания в области лазерного воздействия. Поэтому под руководством А.Ю. Герасименко команда разработчиков-инженеров из НИЛ БМН предложила и предоставила два вида БС. Первый БС-К. Второй состав БС-0. Стоит обратить внимание, что БС обладает высоким оптическим поглощением в области 810 нм, в связи с чем использовался в качестве фотоусиливающего вещества в экспериментах.

В последние годы технология лазерного излучения постепенно вошла в практику различных областей экспериментальной медицины, преимущественно в сосудистую хирургию [28], отоларингологию [82], урологию и гинекологию [100], травматологию [111], неврологию [52], офтальмологию [46], а также в общую хирургию, включая исследования на желчном пузыре [72], кишечнике и мочеточнике [119], пищеводе [77]. Однако такие проблемы, как дополнительное термическое повреждение мягких тканей вокруг краев раневого дефекта, низкая прочность анастомозов (лазерных швов) и высокая индивидуальная изменчивость воспалительной реакции, ограничивают применение лазерного воздействия [75, 88]. Стоит обратить внимание, что, несмотря на доказанную эффективность лазерного применения в медицине, оно не гарантирует долгосрочных результатов

заживления раны. Например, ткани человека, такие как сухожилия и мениски, склонны к вторичным разрывам во время последующей реабилитации, что побудило ученых заняться разработкой антибактериальных повязок [75] или БС, как в случае с российскими коллегами-разработчиками.

Установлено, что в процессе успешного заживления раневого дефекта преимущественную роль играет первичное заживление, которое традиционно достигается с помощью хирургического шовного материала. Однако этот способ неизбежно приводит к таким критическим проблемам, как острое патологическое воспаление, фибрирование и вторичное натяжение. Техника лазерного воздействия с применением БС на края раны предусматривает бесконтактное сведение краев дефекта в различных типах тканей организма. Для пациентов хирургического профиля развитие данного перспективного метода может устранить необходимость в снятии шовного материала и ускорить послеоперационное заживление раны.

Чрезвычайно интересное пилотное клиническое исследование было опубликовано израильскими коллегами [110]. В нем приняли участие десять пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию. Из четырех хирургических доступов на брюшной полости у каждого пациента два разреза были закрыты традиционным шовным материалом, а два – с помощью лазерных технологий. Лазерные швы обладали эстетическими и водонепроницаемыми характеристиками, а также оптимальным ранозаживлением без патологических выделений и вторичного инфицирования. Настоящее исследование подтвердило, что применение лазерных технологий для закрытия дефектов кожного покрова у человека с контролируемой температурой клинически осуществимо, а полученные результаты были эквивалентны результатам стандартного традиционного узлового шва.

Также в проведенных ранее исследованиях результаты показали, что лазерное воздействие было опробовано в различных областях хирургии для восстановления кровеносных сосудов, нервов, сухожилий, кожи, желчевыводящих путей и роговицы. В контексте этих исследований преимущества процедуры

лазерного излучения по сравнению со стандартными швами с использованием шовного материала включают сокращение времени операции, гемостатичность, снижение реакции на инородное тело и, как следствие, уменьшение воспалительной реакции, более быстрое заживление и повышенную способность индуцировать регенерацию тканей на 20–30% [24], а также лучшую защиту от инфекций.

В экспериментальных исследованиях российские ученые А.Ю. Герасименко, Е.А. Морозовой и соавт. [97] на кроликах-шиншиллах продемонстрировали заживление линейных дефектов кожных покровов без образования фиброзных рубцов по сравнению с хирургическим шовным материалом. Иммуногистохимический анализ подтвердил отсутствие миофибробластов в области шва, которые экспрессируют α -SMA и продуцируют коллаген.

Гипотеза настоящего диссертационного исследования была построена таким образом, чтобы предложить перспективный метод сведения краев раневого дефекта при лоскутной пластике с применением лазерных технологий и БС-К и БС-0 в остром и хроническом экспериментах.

Исследование было выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины: отбор и включение лабораторных животных в исследование, формирование референтных групп, статистическая обработка результатов.

Различные виды БС и аппарат были любезно предоставлены инженерами-разработчиками из НИЛ БМН.

Эксперимент состоял из двух этапов: первый – острый и второй – хронический. Объектом исследований являлись самцы лабораторных крыс линии Wistar весом 200–250 г в количестве 72 особей, полученные из филиала питомника «Андреевка» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России. Представленные виды и линии лабораторных животных определены как модели согласно руководству по доклиническому изучению под редакцией А.В. Миронова (2016 год). Стоит отметить, что в отличие от свиньи и человека ранозаживление у двурезцовых млекопитающих характеризуется

уменьшением раневого дефекта на 2-й и 3-й стадиях, а также контракцией границ раны вследствие дифференцировки фибробластов в миофибробласты.

Кожный дефект располагался на холке лабораторного животного, затем формировали встречные лоскуты по А.А. Лимбергу, которые соединяли с использованием двух видов БС и последующего воздействия лазерного пучка. Используемый в остром эксперименте БС-К. В хронических экспериментах второй БС-0. Формирование шва осуществлялось в условиях непрерывного облучения, при мощности излучения до 4 Вт и постоянной длине волны – 810 нм.

В экспериментах в разные временные промежутки лабораторных животных выводили из эксперимента под ветеринарным наркозом (на 7-е, 14-е и 21-е сутки в остром, на 30-е, 60-е и 90-е в хроническом). После этого оценивали прочность на разрыв. Участок кожи квадратной формы размером 1×1 см, содержащий рубцовый фрагмент, фиксировали в специальных браншах динамометрического прибора и подвергали перпендикулярному растяжению до разрыва. Данная методика позволяет измерить силу, необходимую для разрыва исследуемого участка, включающего рубцовую ткань, в направлении, перпендикулярном продольной оси рубца. В качестве референсного значения использовали показатель прочности неизмененного кожного покрова у живого объекта исследования.

Также проводили морфологическую характеристику ран с окрашиванием гематоксилином и эозином и иммуногистохимическое исследование на коллагеновые волокна I типа. Косметическую оценку послеоперационного рубца выполняли на 21-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки по международной шкале Scar.

Анализ результатов исследования осуществлялся с привлечением методов сравнительной и описательной статистики. В процессе работы рассчитывались несколько показателей: показатели однородности и дисперсии данных. С помощью графических построений и анализа дисперсии определялась нормальность распределения. Для выборки результатов, показавшей нормальные распределения, использовались тесты ANOVA (analysis of variance) и Тьюки. База данных исследования формировалась в программном пакете Microsoft Excel. Для проведения расчетов использовалась программа STATA v.17.0.

В результате экспериментально-хирургического исследования изучено в сравнительном аспекте закрытие кожного дефекта встречными лоскутами по А.А. Лимбергу с применением лазерного излучения с различными видами БС.

Более того, в нашем эксперименте было показано, что использование БС-0 в остром и хроническом экспериментах продемонстрировало наибольшую перспективу и результативность.

На основании полученных результатов в остром эксперименте было показано, что при лоскутной пластике встречными лоскутами применение лазерного воздействия с БС-0 превосходило вторую экспериментальную группу (где в БС был включен коллаген 8 масс.%) и группу контроля по сокращению времени формирования первичного рубца ($8,1 \pm 0,7$ суток). Также установлено, что в экспериментальной группе с БС-0 толщина сформировавшегося рубца на 14-е сутки была наиболее оптимальной по сравнению с другими группами. Данный показатель составлял $0,3 \pm 0,33$ мм.

В рамках наблюдения было отмечено, что на 7-е сутки при снятии швов прочность на разрыв кожного соединения в контрольной группе превосходила экспериментальную группу, где встречные лоскуты соединялись с помощью БС-К – (0,018 МПа). Однако при межгрупповом сравнении экспериментальных групп было доказано, что БС, не содержащий коллаген (8 масс.%), обладает лучшими прочностными характеристиками рубцового соединения. На 14-е сутки установлено, что прочность на разрыв при лазерном соединении незначительно уступала традиционному хирургическому шву: в группе контроля – 0,026 МПа, в экспериментальной группе с БС, содержащим коллаген (8 масс.%) – 0,02 МПа, в то время как в экспериментальной группе без коллагена (8 масс.%) – 0,023 МПа. Доказано, что на 21-е сутки показатели прочности соединения достигли пика и наибольшей эффективности в экспериментальной группе, где БС не содержал коллаген (8 масс.%) – 0,055 МПа, в то время как группа контроля (0,057 МПа) и вторая экспериментальная группа (0,046 МПа) уступали.

При изучении макроморфологической картины на 7-е, 14-е и 21-е сутки в экспериментальной группе также доказана оптимальная эффективность лазерного

соединения с применением БС-0, на фоне лоскутной пластики, что выражалось в оптимальных косметических характеристиках: слабой заметности рубцовой ткани, отсутствии эритемы, телеангиэктазий, диспигментаций, стигм от хирургического вмешательства и локального воспаления, а также нормотрофической конфигурации умеренно зрелого рубца под волосяным покровом.

Также доказано, что применение лазерного воздействия с БС-0, сопровождалось оптимальными косметическими характеристиками по данным динамической оценки по международной шкале Scar по сравнению с группой контроля и второй экспериментальной группой на 21-е сутки острого эксперимента.

На основании полученных результатов острого эксперимента наиболее перспективным для соединения краев раны с использованием лазерного воздействия является БС-0. В связи с этим на следующем этапе в хроническом эксперименте было принято решение использовать данный БС.

В хроническом эксперименте на 30-е, 60-е и 90-е сутки доказано, что в макроморфологической картине ранозаживления на фоне применения лазерного излучения с БС-0 при лоскутной пластике встречными лоскутами превосходит группу контроля по критерию оптимальных косметических характеристик: слабой заметности рубцовой ткани, отсутствия эритемы, телеангиэктазий, диспигментаций, стигм от хирургического вмешательства и локального воспаления, а также нормотрофической конфигурации умеренно зрелого рубца под волосяным покровом. Также установлено, что лидирующая экспериментальная группа получила 1 балл по международной шкале Scar при динамической оценке по сравнению с группой контроля на всех трех установленных сроках хронического эксперимента.

На основании выполненных экспериментально-хирургических исследований на лабораторных животных линии Wistar может быть сформировано заключение. При использовании лазерных технологий для соединения кожного дефекта с использованием БС-0 на фоне лоскутной пластики встречными

лоскутами становится возможным достичь удовлетворительного восстановления целостности кожного покрова с более оптимальными показателями и характеристиками, чем при использовании хирургического шовного материала. Отдельно стоит отметить косметические характеристики, которые при применении лазерного излучения с БС-0 на края кожной раны не уступают по косметическим характеристикам показателям группы контроля. Таким образом, данная методика является перспективным методом соединения кожных ран в пластической/эстетической хирургии.

Проведенное диссертационное исследование, основанное на модели сведения краев раневого дефекта кожного покрова у крыс линии Wistar при лоскутной пластике встречными лоскутами по А.А. Лимбергу с применением лазерного излучения с различными видами БС в сравнении с хирургическим шовным материалом, позволило установить, что лазерное воздействие на края раны по времени заживления операционной раны сопоставимо с хирургическим шовным материалом, не уступает по прочности узловому шву и сокращает толщину формирующегося рубца, улучшая косметические характеристики послеоперационного рубца. Использование лазерной технологии с БС-0 для соединения краев раны подтвердило эти преимущества.

Важным результатом диссертационного исследования стала разработка нового перспективного метода сведения краев раневого дефекта с применением лазерного излучения и БС при лоскутной пластике встречными лоскутами по А.А. Лимбергу.

Быстрое и качественное восстановление целостности тканей и качественное соединение раневых краев имеют ключевое значение в хирургической практике и во всей клинической медицине. Благодаря улучшению оснащенности и новым подходам к восстановительной, регенеративной и реконструктивной хирургии предложенная методика позволит совершить технологический прорыв в данной области. Но важно помнить, что невысокая доступность высокотехнологичной медицинской помощи и широкое распространение и частоту раневых процессов в популяции, независимо от уровня экономического развития государства,

вызывают необходимость поиска безопасных и экономически эффективных способов восстановления органов и тканей.

В данном диссертационном исследовании продемонстрирован потенциал соединения кожного дефекта после реконструктивных вмешательств с применением техники закрытия дефекта встречными лоскутами посредством лазерной технологии и БС. Существенное значение имела практическая демонстрация оптимальной методики лазерного воздействия на рубцовую зону, в частности, на дальнейшее формирование и регенераторные процессы, а также оценка прочности соединения и характеристика косметических результатов. Полученные результаты открывают перспективы для разработки технологии лазерного воздействия с БС при дефектах кожного покрова в пластической и эстетической хирургии. Новые данные достоверно свидетельствуют об эффективности и безопасности применения лазерного воздействия с БС на края раны после кожной пластики встречными лоскутами.

ВЫВОДЫ

1. Закрытие дефектов кожи встречными лоскутами с использованием лазерного излучения и биологических составов приводит к формированию надежного соединения краев раны к 21-м суткам, сокращает сроки образования первичного рубца до 21-х суток и по прочности не уступает узловому шву.

2. В остром эксперименте закрытие встречными лоскутами дефектов кожи с использованием лазерного излучения с БС, содержащим сывороточный альбумин (25 масс.%), коллаген (8 масс.%), индоцианин зеленый (0,1 масс.%), одностенные углеродные нанотрубки (0,1 масс.%), воду, уступает БС, содержащим сывороточный альбумин (25 масс.%), индоцианин зеленый (0,1 масс.%), одностенные углеродные нанотрубки (0,1 масс.%), воду. Это проявляется в более длительном времени заживления формирующейся рубцовой ткани – $8,1 \pm 0,7$ суток, худших косметических характеристиках послеоперационного рубца (3 балла по международной шкале Scar) и меньшей прочности рубцового соединения – 0,055 МПа.

3. В хроническом эксперименте использование лазерного излучения с БС, содержащим сывороточный альбумин (25 масс.%), индоцианин зеленый (0,1 масс.%), одностенные углеродные нанотрубки (0,1 масс.%) и воду, превосходило группу контроля. Это сопровождалось оптимальными косметическими характеристиками: рубцовая ткань была слабо заметна, отсутствовали эритема, телеангиэктазии, диспигментации, стигмы хирургического вмешательства и признаки локального воспаления. Рубец имел нормотрофическую конфигурацию, умеренную степень зрелости и располагался под волосным покровом. Динамическая оценка по международной шкале Scar также подтверждала оптимальные косметические результаты.

4. Применение лазерного воздействия с БС, содержащим сывороточный альбумин (25 масс.%), индоцианин зеленый (0,1 масс.%), одностенные углеродные нанотрубки (0,1 масс.%), воду, приводило к повышению прочности и меньшей толщины сформировавшегося рубцового соединения.

5. Использование лазерного воздействия с различными видами БС не сопровождается системными воспалительными реакциями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диссертационные исследования ранозаживляющего действия после оптимального сведения краев раны при лоскутной пластике с применением лазерных технологий и БС могут быть продолжены и реализованы в рамках последующих исследований в клинической практике врача-хирурга.

2. Новый метод лазерного излучения с БС, содержащим сывороточный альбумин (25 масс.%), коллаген (8 масс.%), индоцианин зеленый (0,1 масс.%), одностенные углеродные нанотрубки (0,1 масс.%) и воду, может быть использован для сведения краев раневого дефекта, при лоскутной пластике в хирургии.

Благодарность

Автор выражает глубокую и искреннюю благодарность доктору технических наук, профессору Института биомедицинских систем, начальнику научно-исследовательской лаборатории «Биомедицинские нанотехнологии» Герасименко Александру Юрьевичу, а также научному сотруднику Сучковой Виктории Викторовне за всестороннюю поддержку при подготовке данной работы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БС – биологический состав

ИГХ – иммуногистохимия

Масс.% – массовый процент

НИЛ БМН – Научно-исследовательская лаборатория «Биомедицинские нанотехнологии» Института биомедицинских систем Национального исследовательского университета «МИЭТ»

ФГБУН – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов, А.Е. Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия / А.Е. Белоусов. – Санкт-Петербург : ГИППОКРАТ, 1998. – 744 с.
2. Влияние топического применения наночастиц оксида церия на регенерацию тканей в эксперименте / К.А. Галиченко, А.В. Сухов, С.П. Тимошкин [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 96–100. – doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-5-96-100.
3. Гущин, Я.А. Сравнительная морфология кожи человека и лабораторных животных (краткое сообщение) / Я.А. Гущин, М.А. Ковалева // Лабораторные животные для научных исследований. – 2019. – № 2. – С. 6.
4. Золтан, Я. Пересадка кожи : перевод с венгерского / Я. Золтан. – Будапешт: Изд-во «Академии наук Венгрии», 1984. – 304 с.
5. Иванова, Т.Е. Лазеры в хирургии : учеб.-метод. пособие / Т.Е. Иванова, С.А. Жидков. – Минск : БГМУ, 2008. – 32 с.
6. Игрункова, А.В. Морфологическое обоснование эффективности воздействия NO-содержащих газовых потоков и донора оксида азота – ДНКЖ для стимуляции раневого заживления : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.03.02 / Игрункова Александра Валерьевна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2021. – 173 с.
7. Изучение процессов заживления послеоперационной раны при Z-образной пластике кожи в эксперименте на фоне применения церийсодержащего соединения N-ацетил-6-аминогексановой кислоты / К.А. Галиченко, Е.В. Блинова, Е.А. Симакина [и др.] // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2022. – Т. 6, № 3. – С. 5–11. – doi: 10.17116/operhirurg202260315.
8. Изучение ранозаживляющей активности церий-содержащего соединения N-ацетил-6-аминогексановой кислоты при сахарном диабете 2 типа / Е.В. Блинова,

А.В. Сухов, И.Н. Сорокваша [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № S2. – С. 75–76.

9. Изучение эффективности лазерного соединения в комплексе с биологическими составами для восстановления кожного дефекта в лоскутной пластике в остром эксперименте / К.А. Галиченко, У.А. Покидько, С.П. Тимошкин [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2025. – Т. 27, № 4. – С. 42–47. – doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2025-27-4-42-47.

10. Изучение эффективности лазерного соединения с биологическим составом в восстановлении кожного дефекта при лоскутной пластике/ К.А. Галиченко, У.А. Покидько, С.В. Цветков [и др.] // Хирург. – 2025. – № 5-6(207). – С. 52–60.

11. Исследование механических свойств биосовместимых объемных нанокompозитов, изготовленных лазерным методом / И.В. Андреева, В.Н. Баграташвили, Л.П. Ичкитидзе [и др.] // Медицинская техника. – 2009. – № 6. – С. 1–9.

12. Нельга, И.О. Рубцовые изменения кожи: методы лечения и профилактики / И.О. Нельга, Я.А. Петинати, С.Б. Ткаченко // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. – № 1. – С. 19–23.

13. Патент № 2636222 С1 Российская Федерация, МПК А61L 27/44, В82У 40/00. Биоприпой для лазерной сварки биологических тканей : № 2016150636 : заявл. 22.12.2016 : опубл. 21.11.2017 / Л. П. Ичкитидзе, В. М. Подгаецкий, С. В. Селищев [и др.] ; заявитель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский университет "Московский институт электронной техники".

14. Пахомов, Д.В. Фармакологические подходы к активации регенерации мягких тканей при сахарном диабете : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.3.6. / Пахомов Дмитрий Владимирович; [Место защиты: ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»]. – Саранск, 2021. – 124 с.

15. Раков, Э.Г. Нанотрубки и фуллерены : уч. пособие / Э.Г. Раков. – Москва : Университетская книга, Логос, 2006. – 376 с.

16. Современные принципы лечения гнойных ран: [учебное пособие для слушателей факультета подготовки врачей и ординаторов по специальности "Хирургия"] / С.Я. Ивануса, П.Н. Зубарев, Б.В. Рисман, О.А. Литвинов ; Военно-медицинская академия, Кафедра общей хирургии. – Санкт-Петербург : Онли-Пресс, сор. 2017. – 37 с.
17. Современные тенденции в лечении хронической венозной недостаточности / В.Б. Михневич, В.А. Янушко, Д.В. Турлюк, Д.В. Исачкин // Кардиология в Беларуси. – 2014. – Т. 32, № 1. – С. 128–138.
18. Сорокина, Е.А. Применение лазерных технологий для соединения краёв раны мягких тканей челюстно-лицевой области : экспериментальное исследование : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.7. / Сорокина Елена Александровна ; [Место защиты : ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.36]. – Москва, 2025. – 163 с.
19. Сравнительная оценка эффективности соединения тканей при лоскутной пластике с применением лазера. (Экспериментальное исследование) / К.А. Галиченко, Д.И. Рябкин, В.В. Сучкова [и др.] // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2024. – Т. 8, № 2. – С. 5–11. – doi: 10.17116/operhirurg202480215.
20. Сухов, А.В. Оптимизация заживления операционных ран после реконструктивных вмешательств на коже в эксперименте : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.9. / Сухов Андрей Владимирович; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.28]. – Москва, 2023. – 137 с.
21. Хэмм, Р.Л. Раны. Диагностика и лечение : атлас-справочник / Роуз Л. Хэмм ; перевод с английского по редакцией В. А. Митиша, Ю. С. Пасхаловой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 529 с.

22. Albumin-genipin solder for laser tissue repair / A. Lauto, L.J. Foster, L. Ferris [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 2004. – Vol. 35, № 2. – P. 140–145.
23. An anaphylactic reaction to topical fibrin glue / H. Mitsuata, Y. Horiguchi, J. Saitoh [et al.] // *Anesthesiology.* – 1994. – Vol. 81, № 4. – P. 1074–1077.
24. Applications of lasers in dermatology / G. Lask, R.P. Abergel, R.M. Dwyer [et al.] // *Optical and Laser Technology in Medicine.* – SPIE, 1986. – Vol. 605. – P. 42–44.
25. Baron, J.M. Optimal support of wound healing: new insights / J.M. Baron, M. Glatz, E. Proksch // *Dermatology.* – 2020. – Vol. 236. – P. 593–600.
26. Bass, L.S. Laser tissue welding: a comprehensive review of current and future clinical applications / L.S. Bass, M.R. Treat // *Lasers Surg. Med.* – 1995. – Vol. 17, № 4. – P. 315–349.
27. Berger, P. Autoplastie par dédoublement de la palmure et échange des lambeaux / P. Berger // *Chirurgie orthopédique* / P. Berger, S. Banzet (eds). – Paris: Steinheil, 1904.
28. Biological effects of laser welding on vascular healing / R.A. White, R.P. Abergel, R. Lyons [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 1986. – Vol. 6, № 2. – P. 137–141.
29. Bonding surgical incisions using a temperature-controlled laser system based on a single infrared fiber / I. Gabay, I. Barequet, D. Varssano [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2013. – Vol. 18, № 11. – P. 111416. – doi: 10.1117/1.JBO.18.11.111416.
30. Brocke, T. The History of Wound Healing / T. Brocke, J. Barr // *Surg. Clin. North Am.* – 2020. – Vol. 100, № 4. – P. 787–806. – doi: 10.1016/j.suc.2020.04.004.
31. Broughton, G. Wound healing: an overview / G. Broughton, J.E. Janis, C.E. Attinger // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 117, № 7 Suppl. – P. 1e–S–32e–S. – doi: 10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9.
32. Brunnicardi, F. *Schwartz's principles of surgery* / F. Brunnicardi. – Eleventh Edition. – McGraw-Hill, 2019. – 1712 p.
33. Byrd, B.D. Absorption properties of alternative chromophores for use in laser tissue soldering applications / B.D. Byrd, D.L. Heintzelman, K.M. McNally-Heintzelman // *Biomed. Sci. Instrum.* – 2003. – Vol. 39. – P. 6–11.
34. Cañedo-Dorantes, L. Skin acute wound healing: a comprehensive review / L. Cañedo-Dorantes, M. Cañedo-Ayala // *Int. J. Inflamm.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 2–15.

35. Chevallier-Jussiau, N. Henry Toussaint et Louis Pasteur. Une rivalité pour un vaccin [Henry Toussaint and Louis Pasteur. Rivalry over a vaccine] / N. Chevallier-Jussiau // *Hist. Sci. Med.* – 2010. – Vol. 44, № 1. – P. 55–64.
36. Clinical relevance of elastin in the structure and function of skin / L. Baumann, E.F. Bernstein, A.S. Weiss [et al.] // *Aesthet. Surg. J. Open Forum.* – 2021. – Vol. 3, № 3. – P. ojab019. – doi: 10.1093/asjof/ojab019.
37. Closure of skin incisions by laser-welding with a combination of two near-infrared diode lasers: preliminary study for determination of optimal parameters / L. Hu, Z. Lu, B. Wang [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2011. – Vol. 16. – P. 038001. – doi: 10.1117/1.3552648.
38. Comparative in vitro study of tissue welding using a 808 nm diode laser and a Ho:YAG laser / B. Ott, B.J. Zuger, D. Erni [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2001. – Vol. 16, № 4. – P. 260–266.
39. Comparative study of biological glues: cryoprecipitate glue, two-component fibrin sealant, and “French” glue / S. Basu, C.P. Marini, F.G. Bauman [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. – Vol. 60, № 5. – P. 1255–1262.
40. Comparison of two fibrin glues in anastomoses and skin closure / W. Park, W.H. Kim, C.H. Lee [et al.] // *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.* – 2002. – Vol. 49, № 7. – P. 385–389.
41. Corneal cut closure using temperature-controlled CO₂ laser soldering system / K. Tal, E. Strassmann, N. Loya [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1367–1371. – doi: 10.1007/s10103-015-1737-2.
42. Cruz, F.F. The potential of mesenchymal stem cell therapy for chronic lung disease / F.F. Cruz, P.R.M. Rocco // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 31–39. – doi: 10.1080/17476348.2020.1679628.
43. Cutting edge: Regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing / A. Nosbaum, N. Prevel, H.A. Truong [et al.] // *J. Immunol.* – 2016. – Vol. 196, № 5. – P. 2010–2014. – doi: 10.4049/jimmunol.1502139.
44. Dendritic epidermal T cells facilitate wound healing in diabetic mice / Z. Liu, Y. Xu, L. Chen [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 2375–2384.

45. Diller, R.B. The role of the extracellular matrix (ECM) in wound healing: a review / R.B. Diller, A.J. Tabor // *Biomimetics (Basel)*. – 2022. – Vol. 7, № 3. – P. 87. – DOI: 10.3390/biomimetics7030087.
46. Dogra, P.N. Laser welding of vesicovaginal fistula / P.N. Dogra, G. Nabi // *Int. Urogynecol. J.* – 2001. – Vol. 12. – P. 69–70.
47. Dose-dependent modulation effects of bioactive glass particles on macrophages and diabetic wound healing / W. Xie, X. Fu, F. Tang [et al.] // *J. Mater. Chem. B.* – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. 940–952. – DOI: 10.1039/c8tb02938e.
48. Du Cheyne, C. The complex tie between macrophages and angiogenesis / C. Du Cheyne, H. Tay, W. De Spiegelaere // *Anat. Histol. Embryol.* – 2019. – Vol. 49. – P. 585–596. – doi: 10.1111/ahe.12518.
49. Dye-enhanced laser tissue welding / R.S. Chuck, M.C. Oz, T.M. Delohery [et al.] // *Laser Surg. Med.* – 1989. – Vol. 9. – P. 471–477.
50. Emerging concepts of laser-activated nanoparticles for tissue bonding / P. Matteini, F. Ratto, F. Rossi, R. Pini // *J. Biomed. Opt.* – 2012. – Vol. 17. – P. 010701.
51. Esophageal incisions repair by CO₂ laser soldering / B.I. Nageris, Z. Zilker, M. Zilker [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2004. – Vol. 131, № 6. – P. 856–859. – doi: 10.1016/j.otohns.2004.08.002.
52. Evaluation of the use of the argon laser in repairing rat and primate nerves / E.E. Almquist, A. Nachemson, D. Auth [et al.] // *J. Hand Surg. Am.* – 1984. – Vol. 9, № 6. – P. 792–799.
53. Experimental study on the healing process following laser welding of the cornea / F. Rossi, R. Pini, L. Menabuoni [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2005. – Vol. 10. – P. 024004. – doi: 10.1117/1.1900703.
54. Fibroblasts – the cellular choreographers of wound healing / S. Knoedler, S. Broichhausen, R. Guo [et al.] // *Front. Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1233800. – doi: 10.3389/fimmu.2023.1233800.
55. Gerasimenko, A.Y. Laser structuring of carbon nanotubes in the albumin matrix for the creation of composite biostructures / A.Y. Gerasimenko, O.E. Glukhova, G.V. Savostyanov // *J. Biomed. Opt.* – 2017. – Vol. 22, № 6. – P. 065003.

56. Gold nanorods as new nanochromophores for photothermal therapies / F. Ratto, P. Matteini, S. Centi [et al.] // *J. Biophotonics*. – 2011. – Vol. 4. – P. 64–73.
57. Gomes, D.F. Overview on the Evolution of Laser Welding of Vascular and Nervous Tissues / D.F. Gomes, I. Galvana, M.A. Ramos Loja // *Appl. Sci.* – 2019. – Vol. 9. – P. 2157.
58. Grubbs, H. Wound physiology / H. Grubbs, B. Manna // In: *StatPearls* [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
59. Guillamat-Prats, R. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration / R. Guillamat-Prats // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 7. – P. 1729. – doi: 10.3390/cells10071729.
60. Guo, H. Effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles in lung diseases: current status and future perspectives / H. Guo, Y. Su, F. Deng // *Stem Cell Rev. Rep.* – 2021. – Vol. 17, № 2. – P. 440–458. – doi: 10.1007/s12015-020-10085-8.
61. Hoffman, G.T. Biodegradable synthetic polymer scaffolds for reinforcement of albumin protein solders used for laser-assisted tissue repair / G.T. Hoffman, E.C. Soller, K.M. McNally-Heintzelman // *Biomed. Sci. Instrum.* – 2002. – Vol. 38. – P. 53–58.
62. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes suppress dermal fibroblasts–myofibroblasts transition via inhibiting the TGF- β 1/Smad 2/3 signaling pathway / J. Hu, Y. Chen, Y. Huang, Y. Su // *Exp. Mol. Pathol.* – 2020. – Vol. 115. – P. 104468.
63. Hybrid nanocomposite films for laser-activated tissue bonding / P. Matteini, F. Ratto, F. Rossi [et al.] // *J. Biophotonics*. – 2012. – Vol. 5. – P. 868–877.
64. Idriss, N. Scar assessment scales: a dermatologic overview / N. Idriss, H.I. Maibach // *Skin Res. Technol.* – 2009. – Vol. 15, № 1. – P. 1–5. – doi: 10.1111/j.1600-0846.2008.00327.x.
65. Immediate tight sealing of skin incisions using an innovative temperature-controlled laser soldering device / D. Simhon, M. Halpern, T. Brosh [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 245, № 2. – P. 206–213.

66. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets / J. Larouche, S. Sheoran, K. Maruyama, M.M. Martino // *Adv. Wound Care.* – 2018. – Vol. 7. – P. 209–231. – doi: 10.1089/wound.2017.0761.
67. Impaired wound healing with defective expression of chemokines and recruitment of myeloid cells in TLR3-deficient mice / Q. Lin, D. Fang, J. Fang [et al.] // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186. – P. 3710–3717. – doi: 10.4049/jimmunol.1003007.
68. In vivo imaging reveals a pioneer wave of monocyte recruitment into mouse skin wounds / M.P. Rodero, F. Licata, L. Poupel [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – P. e115508. – doi: 10.1371/journal.pone.0108212.
69. Jorgensen, S.F. Meeting the challenges of wound care in Danish home care / S.F. Jorgensen, R. Nygaard, J. Posnett // *J. Wound Care.* – 2013. – Vol. 22, № 10. – P. 540–545. – doi:10.12968/jowc.2013.22.10.540.
70. Katzir, A. Fiber optics in surgery / A. Katzir // *Biophotonics Int.* – 2008. – № 1. – P. 37–39.
71. Kordestani, S.S. *Atlas of Wound Healing. A Tissue Regeneration Approach* / S.S. Kordestani. – Publisher: Elsevier, 2019.
72. Laser assisted fusion of the rat stomach: Preliminary studies / D.T. Dempsey, D. Showers, P. Valente [et al.] // *J. Surg. Res.* – 1990. – Vol. 48, № 3. – P. 223–229.
73. Leggat, P.A. Toxicity of cyanoacrylate adhesives and their occupational impacts for dental staff / P.A. Leggat, U. Kedjarune, D.R. Smith // *Ind. Health.* – 2004. – Vol. 42, № 2. – P. 207–211. – DOI: 10.2486/indhealth.42.207.
74. Lesch, J.E. *The first miracle drugs: how the sulfa drugs transformed medicine* / J.E. Lesch. – New York: Oxford University Press, 2007. – 388 p.
75. Lessons learned from laser tissue soldering and fibrin glue pyeloplasty in an in vivo porcine model / D. Barrieras, P.P. Reddy, G.A. McLorie [et al.] // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 164, № 3. – P. 1106–1110.
76. Li, J. Pathophysiology of acute wound healing / J. Li, J. Chen, R. Kirsner // *Clin. Dermatol.* – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 9–18. – doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.007.

77. Li, Z.R. Sutureless end-to-end bowel anastomosis in rabbit using low-power CO₂ laser / Z.R. Li, Y.L. Chi, R.C. Ke // *World J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 6, № 4. – P. 557.
78. Live imaging of wound angiogenesis reveals macrophage orchestrated vessel sprouting and regression / D.B. Gurevich, C.E. Severn, C. Twomey [et al.] // *EMBO J.* – 2018. – Vol. 37, № 13. – P. e97786. – doi: 10.15252/embj.201797786.
79. LL-37 triggers antimicrobial activity in human platelets / F.J. Sánchez-Peña, M.L. Romero-Tlalolini, H. Torres-Aguilar [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 2816. – doi: 10.3390/ijms24032816.
80. Local arginase 1 activity is required for cutaneous wound healing / L. Campbell, C.R. Saville, P.J. Murray [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133, № 10. – P. 2461–2470. – doi: 10.1038/jid.2013.164.
81. Macrophage-mediated inflammation in normal and diabetic wound healing / A.E. Boniakowski, A.S. Kimball, B.N. Jacobs [et al.] // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 199, № 1. – P. 17–24. – doi: 10.4049/jimmunol.1700223.
82. McKennan, K.X. “Tissue welding” with the argon laser in middle ear surgery / K.X. McKennan // *Laryngoscope.* – 1990. – Vol. 100, № 11. – P. 1143–1145
83. McNally, K.M. Laser tissue welding / K.M. McNally // *Biomedical Photonics Handbook* / T. Vo-Dinh (ed.). – Boca Raton: CRC Press, 2003. – P. 45.
84. Mesenchymal stem cells cultured in serum-free medium ameliorate experimental peritoneal fibrosis / K. Nagasaki, A. Nakashima, R. Tamura [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 203. – doi: 10.1186/s13287-021-02273-1.
85. Microvesicles derived from human umbilical cord mesenchyme promote M2 macrophage polarization and ameliorate renal fibrosis following partial nephrectomy via hepatocyte growth factor / T. Du, G. Ju, J. Zhou [et al.] // *Hum. Cell.* – 2021. – Vol. 34, № 4. – P. 1103–1113. – doi: 10.1007/s13577-021-00525-z.
86. Mistry, Y.A. Evaluation of laser tissue welding and laser-tissue soldering for mucosal and vascular repair / Y.A. Mistry, S.S. Natarajan, S.A. Ahuja // *Ann. Maxillofac. Surg.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 35–41. – doi: 10.4103/ams.ams_147_17.

87. Mitogen-activated protein kinases mediate adventitial fibroblast activation and neointima formation via GATA4/Cyclin D1 axis / J. Chen, J.Q. Wei, M.N. Hong [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2023. – Vol. 38, № 3. – P. 527–538. – doi: 10.1007/s10557-023-07428-1.
88. Ninan, N. Wound healing in urology / N. Ninan, S. Thomas, Y. Grohens // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2015. – Vol. 82. – P. 93–105.
89. NIR laser tissue welding of in vitro porcine cornea and sclera tissue / H.E. Savage, R.K. Halder, U. Kartazayeu [et al.] // *Lasers Surg. Med.* – 2004. – Vol. 35. – P. 293–303. – doi: 10.1002/lsm.20094.
90. Novel laser tissue-soldering technique for dural reconstruction / Z. Gil, A. Shaham, T. Vasilyev [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2005. – Vol. 103, № 1. – P. 87–91. – doi: 10.3171/jns.2005.103.1.0087.
91. Novel trends in application of stem cells in skin wound healing / M. Kucharzewski, E. Rojczyk, K. Wilemska-Kucharzewska [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 843. – P. 307–315. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.12.012.
92. Nyström, A. Matrix molecules and skin biology / A. Nyström, I. Bruckner-Tuderman // *Seminars in Cell & Developmental Biology.* – 2019. – Vol. 89. – P. 136–146.
93. Optimising platelet secretomes to deliver robust tissue-specific regeneration / D. Scully, P. Sfyri, H.N. Wilkinson [et al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2020. – Vol. 14. – P. 82–98. – doi: 10.1002/term.2965.
94. Porcine skin damage thresholds for 0.6 to 9.5 cm beam diameters from 1070-nm continuous-wave infrared laser radiation / R. Vincelette, G. Noojin, C. Harbert [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2014. – Vol. 19. – P. 035007.
95. Preservation of endothelial integrity and function in experimental vascular anastomosis with non-penetrating clips / C. Zeebregts, J. van den Dungen, H. Buikema [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2001. – Vol. 88, № 9. – P. 1201–1208.
96. Psychological consequences of pediatric burns from a child and family perspective: a review of the empirical literature / A. Bakker, K.J. Maertens, M.J. Van

- Son, N.E. Van Loey // *Clin. Psychol. Rev.* – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 361–371. – doi: 10.1016/j.cpr.2012.12.006.
97. Reconstruction of Soft Biological Tissues Using Laser Soldering Technology with Temperature Control and Biopolymer Nanocomposites / A.Y. Gerasimenko, E.A. Morozova, D.I. Ryabkin [et al.] // *Bioengineering.* – 2022. – Vol. 9. – P. 238. – doi: 10.3390/bioengineering9060238.
98. Rousselle, P. Re-epithelialization of adult skin wounds: cellular mechanisms and therapeutic strategies / P. Rousselle, F. Braye, G. Dayan // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2019. – Vol. 146. – P. 344–365. – doi:10.1016/j.addr.2018.06.019.
99. Salminen, A. The plasticity of fibroblasts: a forgotten player in the aging process / A. Salminen // *Ageing Res. Rev.* – 2023. – Vol. 89. – P. 101995. – doi: 10.1016/j.arr.2023.101995.
100. Schellhas, H.F. Laser surgery in gynecology / H.F. Schellhas // *The Biomedical Laser: Technology and Clinical Applications.* – New York: Springer, 1981. – P. 99–106.
101. Sherris, D.A. Management of scar contractures, hypertrophic scars, and keloids / D.A. Sherris, W.F. Larrabee Jr., C.S. Murakami // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 1995. – Vol. 28, № 5. – P. 1057–1068.
102. Sierra, C. The physiology of hemostasis / C. Sierra, M. Moreno, J.C. García-Ruiz // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2022. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. S1–S2. – doi: 10.1097/MBC.0000000000001099.
103. Singh, D. Regulation of collagen I and collagen III in tissue injury and regeneration / D. Singh, V. Rai, D.K. Agrawal // *Cardiol. Cardiovasc. Med.* – 2023. – Vol. 7, № 1. – P. 5–16. – doi: 10.26502/fccm.92920302.
104. Skin closure by Nd:YAG laser welding / R.P. Abergel, R.F. Lyons, R.A. White [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1986. – Vol. 14, № 5. – P. 810–814.
105. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts / H. Sorg, D.J. Tilkorn, S. Hager [et al.] // *Eur. Surg. Res.* – 2017. – Vol. 58, № 1–2. – P. 81–94. – doi:10.1159/000454919.

106. Sorg, B.S. Preliminary biocompatibility experiment of polymer films for laser-assisted tissue welding / B.S. Sorg, A.J. Welch // *Lasers Surg. Med.* – 2003. – Vol. 32, № 3. – P. 215–223.
107. Suter, V.G.A. A randomized controlled trial comparing surgical excisional biopsies using CO₂ laser, Er:YAG laser and scalpel / V.G.A. Suter, H.J. Altermatt, M.M. Bornstein // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2020. – Vol. 49. – P. 99–106.
108. Suture-free laser-assisted vessel repair using CO₂ laser and liquid albumin solder / I.C. Wolf-de Jonge, M. Heger, J. van Marle [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2008. – Vol. 13, № 4. – P. 044032. – doi: 10.1117/1.2953531.
109. Tang, Y.Q. Antimicrobial peptides from human platelets / Y.Q. Tang, M.R. Yeaman, M.E. Selsted // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70, № 12. – P. 6524–6533. – doi: 10.1128/IAI.70.12.6524-6533.2002.
110. Temperature-controlled laser-soldering system and its clinical application for bonding skin incisions / D. Simhon, I. Gabay, G. Shpolyansky [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2015. – Vol. 20, № 12. – P. 128002. – doi: 10.1117/1.JBO.20.12.128002.
111. The effect of low-level Nd:YAG laser energy on adult articular cartilage in vitro / J.M. Spivak, D.A. Grande, A. Ben-Yishay [et al.] // *Arthroscopy.* – 1992. – Vol. 8, № 1. – P. 36–43.
112. The effect of pulse duration, power and energy of fractional Er:YAG laser for transdermal delivery of differently sized FITC dextrans / B. Zorec, D. Skrabelj, M. Marincek [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2017. – Vol. 516. – P. 204–213.
113. The effects of mechanical force on fibroblast behavior in cutaneous injury / C.E. Berry, M. Downer Jr., A.G. Morgan [et al.] // *Front. Surg.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1167067. – doi: 10.3389/fsurg.2023.1167067.
114. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a systematic review / M. Olsson, K. Järbrink, U. Divakar [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2019. – Vol. 27. – P. 114–125.
115. The study of the interaction mechanism between bovine serum albumin and single-walled carbon nanotubes depending on their diameter and concentration in solid nanocomposites by vibrational spectroscopy / A.Y. Gerasimenko, G.N. Ten, D.I.

- Ryabkin [et al.] // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2020. – Vol. 227. – P. 117682. – doi: 10.1016/j.saa.2019.117682.
116. The wound environment as a regulator of fibroblast phenotype / M.C. Regan, S.J. Kirk, H.L. Wasserkrug, A. Barbul // *J. Surg. Res.* – 1991. – Vol. 50, № 5. – P. 442–448. – doi: 10.1016/0022-4804(91)90022-E.
117. Therapeutic applications of mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis / S. Yang, P. Liu, Y. Jiang [et al.] // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 639657.
118. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing / A.P. Veith, K. Henderson, A. Spencer [et al.] // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2019. – Vol. 146. – P. 97–125. – doi:10.1016/j.addr.2018.09.010.
119. Tissue anastomosis using a KTP laser: An experimental study / S. Gurer, T. Gurpinar, I.E. Gurer [et al.] // *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* – 1996. – Vol. 5, № 6. – P. 521–527.
120. Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures / S. Monstrey, E. Middelkoop, J.J. Vranckx [et al.] // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2014. – Vol. 67, № 8. – P. 1017–1025. – doi: 10.1016/j.bjps.2014.04.011.
121. Velnar T. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms / T. Velnar, T. Bailey, V. Smrkolj // *J. Int. Med. Res.* – 2009. – Vol. 37. – P. 1528–1542. – doi:10.1177/1473230009 03700531.
122. Wallace, H.A. Wound healing phases / H.A. Wallace, B.M. Basehore, P.M. Zito // In: *StatPearls [Internet]*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
123. Wang, J. Neutrophils in tissue injury and repair / J. Wang // *Cell and tissue research.* – 2018. – Vol. 371, № 3. – P. 531–539.
124. Whole animal knockout of smooth muscle alpha-actin does not alter excisional wound healing or the fibroblast-to-myofibroblast transition / J.J. Tomasek, C.J. Haaksma, R.J. Schwartz, E.W. Howard // *Wound Repair Regen.* – 2013. – Vol. 21. – P. 166–176. – doi: 10.1111/wrr.12001.

125. Wilkinson, H.N. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes / H.N. Wilkinson, M.J. Hardman // *Open Biol.* – 2020. – Vol. 10, № 9. – P. 200223. – doi: 10.1098/rsob.200223.
126. Wound Care Made Incredibly Easy! – First UK Edition / J. Vuolo. – Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – 283 p. – ISBN 9781901831061. – Рец. на кн.: // *Nurs. Stand.* – 2010. – Vol. 24, № 23. – P. 31. – doi: 10.7748/ns2010.02.24.23.31.b1017.
127. Wound healing: a cellular perspective / M. Rodrigues, N. Kosaric, C.A. Bonham, G.C. Gurtner // *Physiol. Rev.* – 2019. – Vol. 99, № 1. – P. 665–706. – doi: 10.1152/physrev.00067.2017.
128. Xue, M. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring / M. Xue, C.J. Jackson // *Advances in wound care.* – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 119–136.
129. Young, V.L. Insights into patient and clinician concerns about scar appearance: semiquantitative structured surveys / V.L. Young, J. Hutchison // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2009. – Vol. 124, № 1. – P. 256–265. – doi:10.1097/PRS.0b013e3181a80747.