

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



Сорокина Елена Александровна

**Применение лазерных технологий для соединения краёв
раны мягких тканей челюстно-лицевой области
(экспериментальное исследование)**

3.1.7. Стоматология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Морозова Елена Анатольевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ РАССЕЧЕННЫХ ТКАНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Способы соединения биологических мягких тканей.....	15
1.2 Применение лазеров для сварки биологических тканей.....	35
1.3 Припои для лазерной сварки биологических тканей.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Дизайн экспериментального исследования.....	47
2.2 Эксперимент №1. Изучение регенерации кожи холки лабораторных животных после лазерной сварки краев раны с использованием биоприпоя.....	51
2.2.1 Распределение животных по группам исследования.....	51
2.2.2 Методика лазерной сварки краев раны кожи холки экспериментальных животных с использованием биоприпоя.....	52
2.3 Эксперимент №2. Изучение регенерации слизистой оболочки рта лабораторных животных после лазерной сварки краев раны с использованием биоприпоя.....	56
2.3.1 Распределение животных по группам исследования.....	56
2.3.2 Методика лазерной сварки краев раны слизистой оболочки рта экспериментальных животных с использованием биоприпоя.....	57
2.4 Оценка течения раневого процесса в зоне лазерной сварки мягких тканей лабораторных животных.....	61
2.5 Гистологический метод исследования.....	64
2.6 Иммуногистохимический метод исследования.....	66
2.7 Характеристика биоприпоев для соединения краев раны с помощью лазерного излучения.....	67

2.8 Лазерная система для сваривания биологических тканей с длиной волны 970 нм.....	69
2.9 Статистические методы обработки материала.....	73
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	74
3.1 Эксперимент №1. Результаты исследования регенерации кожи холки кроликов после лазерной сварки с использованием биоприпоя.....	74
3.1.1 Результаты оценки течения раневого процесса на коже после лазерной сварки с использованием биоприпоя.....	74
3.1.2 Результаты гистологического исследования регенерации кожи холки кроликов в динамике.....	80
3.1.3 Результаты иммуногистохимического исследования кожи кролика в динамике.....	91
3.2 Эксперимент №2. Результаты экспериментального исследования регенерации слизистой оболочки рта кроликов после лазерной сварки с использованием биоприпоя.....	93
3.2.1 Результаты оценки течения раневого процесса на слизистой оболочке рта после лазерной сварки с использованием биоприпоя.....	93
3.2.2 Результаты гистологического исследования регенерации слизистой оболочки рта кроликов в динамике.....	102
3.2.3 Результаты иммуногистохимического исследования слизистой оболочки рта кролика в динамике.....	113
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	126
ВЫВОДЫ.....	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность проекта связана с тем, что в настоящее время заболевания полости рта занимают одно из ведущих мест по распространенности среди болезней человека, а стоматологическая помощь является одним из массовых видов медицинского обслуживания. В связи с этим растет количество хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области. Выбор техники наложения швов, шовного материала при выполнении операций является актуальной проблемой и напрямую связан с качеством оказываемой стоматологической помощи населению. Эта проблема определяется состоянием здоровья пациентов, а также необходимостью оптимизации репаративного процесса после выполнения операций на мягких тканях челюстно-лицевой области [20; 98; 103; 126; 142; 173].

Лазерная медицина является одним из приоритетов современной медицины. Созданная новая аппаратура, способствуя развитию новых направлений исследований в области лазерной медицины, позволила изучать механизмы взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями [102; 166; 208]. Лазерная сварка обеспечивает ряд преимуществ относительно традиционных методов соединения биологических тканей (с использованием хирургических шовных материалов, например, иглы и нити): в частности, герметичность и стерильность раны, сосудистый анастомоз, практически незаметные рубцы на местах швов, быстрое соединение тканей. Выбор шовного материала приобретает все большее значение, особенно при операциях в челюстно-лицевой области, что связано с развитием тенденции к эстетическим моментам операций. Шовный материал влияет не только на формирование рубца, но и на течение репаративного процесса, поэтому проблема выбора оптимального способа для

восстановления тканей и изучения течения репаративного процесса челюстно-лицевой области (ЧЛО) является актуальной [22; 24; 76; 84; 89; 103; 126; 142].

Многие исследователи подчеркивают, что диодный лазер обладает высоким уровнем безопасности, вследствие чего его можно применять в ЧЛО, не опасаясь при этом повредить мягкие ткани. Исследователи большое значение придают точности и отсутствию нежелательных эффектов [36].

Для ускорения заживляющих процессов и лучшего сцепления краев раны совместно с устройствами (лазерами) для лазерного соединения рассеченных тканей используют специальные лазерные припои, включающие в себя биологические материалы. Примером таких материалов могут служить такие белки, как альбумин, фиброген и коллаген. Лазерное сваривание тканей с использованием биоприпоев особенно эффективно при восстановлении целостности мелких кровеносных сосудов, нервных волокон, семенных протоков и др. Вместе с тем, устройства, использующие такие биоприпои, не всегда обеспечивают достаточную прочность на разрыв оперированных биотканей. Поэтому существует необходимость применения для лазерного сваривания рассеченных тканей – нанобиоприпоев, обладающих высокими свойствами сцепления краев раны и максимальным поглощением длины волны генерации используемого лазера, что позволяет получать необходимый прогрев свариваемой ткани, не допуская перегрева смежной здоровой биоткани [15; 128; 136; 181; 228; 229].

Предложен способ приготовления биоприпоя для лазерной сварки на основе биологического материала альбумина и наполнителя из однослойных углеродных нанотрубок и медицинского красителя индоцианина зеленого. Биоприпой, представляющий собой наноматериал, является биосовместимым [78; 132; 177; 220; 227].

Достоинствами биоприпоя для лазерной сварки, полученного предложенным способом, являются его высокая эффективность, достигнутая благодаря высокой прочности на разрыв лазерного шва, низкое содержание

углеродных нанотрубок, низкая энергетическая нагрузка лазерного излучения на свариваемые ткани и высокая скорость процесса сварки. Предложенный биоприпой перспективен для применения как в традиционных хирургических процедурах, так и в сложных случаях, где важны снижение травмирования и герметизация шва. Таким образом, реализовано техническое решение задачи, поставленной в настоящем изобретении.

Поэтому разработка метода соединения краев раны мягких тканей, способствующего регенерации кожи и слизистой оболочки рта в зоне раневых дефектов, является актуальной задачей для хирургического лечения пациентов со стоматологическими заболеваниями [11; 73; 98]. В связи с этим представляет интерес провести сравнительный анализ применения биоприпоя на основе бычьего сывороточного альбумина, одностенных углеродных нанотрубок и излучения диодного лазера с длиной волны 970 нм для лазерной сварки мягких тканей челюстно-лицевой области в условиях эксперимента.

Степень разработанности темы исследования

Соединение краев раны является актуальной задачей, так как большое значение имеет не только герметичность шва, предупреждение воспаления и некроза, но и эстетичность послеоперационного рубца, особенно при операциях в челюстно-лицевой области [22; 76; 103; 126; 142]. На сегодняшний день не создано универсального метода решения этой задачи, который бы удовлетворял всем требованиям и не обладал ограничениями по его применению.

Для соединения краев ран было разработано множество методов. К ним относятся: хирургический шов (с помощью нитей), механический шов (с помощью скрепочного материала), клеевое соединение (с помощью синтетических клеевых композиций), электрическая сварка тканей, ультразвуковая сварка тканей, лазерная сварка тканей [84; 103; 108].

В литературе показаны положительные и отрицательные стороны разработанных методов соединения краев ран при оперативных вмешательствах, но несмотря на значительное количество методов, метод, который удовлетворял бы всем требованиям, пока не удалось получить [1; 5; 34; 38; 72; 73; 103; 126; 142; 148; 191; 225; 230; 234; 235; 255].

Поэтому разработка методов соединения краев ран, способствующих герметичности шва, регенерации и образованию эстетического рубца в челюстно-лицевой области при хирургических вмешательствах, является актуальной задачей для хирургического лечения пациентов со стоматологическими заболеваниями.

Достижение наилучшего регенеративного и эстетического эффекта целесообразно при использовании бесшовного метода соединения краев послеоперационных ран. Обоснованием для выполнения научного исследования является необходимость исследования возможности закрытия дефекта мягких тканей челюстно-лицевой области методом лазерной сварки биологических тканей с помощью биоприпоя и лазерного излучения.

Цель и задачи исследования

Цель:

Повышение эффективности хирургического лечения стоматологических пациентов путем экспериментальной разработки лазерного шва мягких тканей челюстно-лицевой области с применением лазерного излучения и биоприпоя.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ эффективности применения разных биоприпоев на основе бычьего сывороточного альбумина, индоцианина зеленого и одностенных углеродных нанотрубок в сочетании с излучением лазерной

установки с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией и хирургического шва для соединения краев ран кожи эксперименте *in vivo*.

2. Провести сравнительный анализ эффективности применения биоприпоя на основе бычьего сывороточного альбумина, индоцианина зеленого, одностенных углеродных нанотрубок, коллагена I типа в сочетании с излучением лазерной установки с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией и хирургического шва для соединения краев ран слизистой оболочки рта эксперименте *in vivo*.

3. Изучить и определить в сравнительном аспекте различия регенерации мягких тканей после соединения краев ран мягких тканей с помощью биоприпоев в сочетании с лазерным излучением и хирургического шва по данным гистологического метода исследования.

4. По данным иммуногистохимического метода исследования выявить количество миофибробластов после эпителизации ран мягких тканей в зависимости от методики соединения их краев.

Научная новизна

В работе впервые получены данные сравнительного анализа эффективности применения в эксперименте *in vivo* лазерного и хирургического шва для соединения краев раны кожи и слизистой оболочки рта.

Впервые выявлено более благоприятное течение послеоперационного периода в случае применения лазерного шва: менее выражены боль, отек, гиперемия, в более короткие сроки наступала эпителизация.

Впервые установлено, что биоприпой на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА), индоцианина зеленого (ИЦЗ), одностенных углеродных нанотрубок (ОУНТ) и коллагена I типа (КIт) при соединении краев ран кожи и слизистой оболочки рта с помощью лазерной установки с длиной волны 970 нм с

адаптивной термостабилизацией способствует дополнительной адгезии тканей, гистологическая оценка репаративного процесса выявила отличия заживления в области лазерного шва в динамике.

Впервые установлено, что добавление одностенных углеродных нанотрубок в биоприпой при соединении краев ран на коже и слизистой оболочке рта способствует повышению прочности соединению краев раны.

Впервые сравнительный анализ показал, что при лазерной сварке мягких тканей менее выражена воспалительная реакция. За счет стимуляции неогенеза происходит ранняя активация пролиферации фибробластов, увеличение плотности сосудов и ускорение регенерации тканей.

Впервые получены данные иммуногистохимических реакций и выявлена умеренная экспрессия в фибробластах и гладких миоцитах сосудистой стенки при лазерной сварке тканей с помощью биоприпоев на основе бычьего БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КІт и лазерного излучения с длиной волны 970 нм.

Впервые научно обоснована разработанная методика лазерной сварки раны кожи и слизистой оболочки рта с помощью биоприпоия и лазерного излучения.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенных экспериментов и полученных результатов *in vivo*, гистологических и иммуногистохимических методов исследования изучена динамика процессов регенерации кожи и слизистой оболочки рта после соединения краев ран с помощью методики лазерной сварки тканей с использованием лазерной установки с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией и биоприпоия: на основе БСА, ИЦЗ и ОУНТ на коже; на основе БСА, ИЦЗ, ОУНТ и КІт на слизистой оболочке рта.

Полученные данные демонстрируют эффективность лазерной сварки при соединении краев ран с использованием лазерного излучения с длиной волны 970

нм и биоприпоя на основе БСА, ИЦЗ и ОУНТ на коже и биоприпоя на основе БСА, ИЦЗ, ОУНТ и КІт на слизистой оболочке рта лабораторных животных, что дает основание к рекомендации метода для клинических испытаний.

Полученные результаты могут быть использованы для дальнейшего клинического исследования и последующего внедрения в практическое здравоохранение, что будет способствовать эффективности хирургического лечения пациентов со стоматологическими заболеваниями с целью ускорения процессов регенерации и формирования эстетических рубцов.

Материалы диссертации могут быть использованы для образовательного процесса у студентов стоматологических институтов медицинских университетов, а также в программах последипломного обучения врачей по специальностям «Стоматология хирургическая» и «Челюстно-лицевая хирургия».

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины, является результатом экспериментального исследования, выполненного на лабораторных животных *in vivo*. Объектом экспериментального исследования явились 24 кролика породы Шиншилла. У животных на коже холки и слизистой оболочке рта делали разрезы длиной 1 см. Раны на коже ушивали: хирургическим швом нитью Пролен 5.0; с помощью лазерной сварки тканей и биоприпоя на основе БСА, ИЦЗ; с помощью лазерной сварки тканей и биоприпоя на основе БСА, ИЦЗ и ОУНТ. Раны на слизистой оболочке раны ушивали: хирургическим швом нитью Пролен 5.0; с помощью лазерной сварки тканей и биоприпоя на основе БСА, ИЦЗ, ОУНТ и КІт и нити Пролен 5.0. В диссертационном исследовании использовали гистологический и иммуногистохимический методы исследования. Статистическую обработку

полученных результатов проводили с помощью современных методов на основе абсолютных значений, полученных в экспериментальных исследованиях.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная методика лазерной сварки краев раны кожи и слизистой оболочки рта с использованием биоприпоев на основе бычьего сывороточного альбумина, индоцианина зеленого, одностенных углеродных нанотрубок, коллагена I типа в сочетании с излучением лазерной установки с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией в эксперименте более эффективна, чем применение хирургического шва: отмечается более герметичное соединение краев раны и более благоприятное течение послеоперационного периода.

2. Данные гистологического исследования свидетельствуют о том, что оптимальной методикой соединения краев раны кожи и слизистой оболочки рта является лазерная сварка тканей, так как при этом происходит ускорение регенерации тканей за счет стимуляции неогенеза, ранней активации пролиферации фибробластов и увеличения плотности сосудов.

3. По данным иммуногистохимического исследования лазерная сварка краев раны кожи и слизистой оболочки рта способствует формированию более эластичного и эстетичного шва, чем хирургический шов, так как при этом количество миофибробластов минимальное и выявлена умеренная экспрессия в фибробластах и гладких миоцитах сосудистой стенки.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология, отрасли науки: медицинские науки, пунктам 8 и 9 направлений исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности определяется достаточным объемом экспериментального материала, приемлемым дизайном исследования. Полученные данные, обработанные с помощью сертифицированных методов исследования и современного оборудования, использованы для формирования основных научных положений. В работе использованы современные методики математической обработки количественных результатов, проведена статистическая обработка с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.00 для Windows (GraphPad Software, США).

Основные положения работы изложены и обсуждены: на Научно-практической конференции студенческого научного общества с международным участием «Мечниковские чтения» (Санкт-Петербург, 2019 г.); на Межвузовской конференции «Актуальные вопросы стоматологии» (Москва, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, 2022 г.); на VI Всероссийском конкурсе молодых ученых и студентов на лучший научный доклад в области стоматологии и челюстно-лицевой хирургии (Москва, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 30.03.2022 г.); на Научно-практической конференции с международным участием «Паринские чтения 2022. Инновации в

прогнозировании, диагностике, лечении и медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией черепно-челюстно-лицевой области и шеи», посвященной памяти профессора, Заслуженного деятеля науки Республики Беларусь О.П. Чудакова (Минск, 2022 г.); на VI Научно-практической конференции (Кировский государственный медицинский университет, дистанционно на платформе Pruffme, 13-14 мая 2022 г.); на Всероссийском стоматологическом форуме (Москва, 2023 г.); на Научно-практической конференции с международным участием «Лазерная медицина в России: прошлое, настоящее, будущее» посвящённой 100-летию Олега Ксенофоновича Скобелкина (Москва, РУДН, 16.06.2023 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), состоявшемся 10.03.2025 года (протокол № 11).

Личный вклад автора

Автором был проведен тщательный анализ отечественной и иностранной литературы, на основании которого определено научное направление данной работы, написан обзор литературы, сформулированы цель и задачи исследования, составлен дизайн исследования, определены методы исследования. Автор принимала непосредственное участие в проведении экспериментальной части исследования по созданию экспериментальной модели линейных ран на коже и слизистой оболочки рта у 24 экспериментальных животных (кроликов); в соединении краев ран с помощью хирургического шва и лазерной сварки тканей с помощью биоприпоя и излучения диодного лазера с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией. Автором были получены биоптаты кожи и слизистой оболочки из области созданного дефекта для выполнения

гистологической и иммуногистохимической оценки эффективности исследуемых материалов. Автором проведено обобщение полученных данных и их последующая статистическая обработка.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 6 работ, из них 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в системе базы данных Scopus; 3 публикации в материалах всероссийских и международных конференций (тезисы).

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Диссертация содержит 163 машинописных страниц, 18 таблиц, 74 рисунка. Список литературы включает 258 литературных источников, из них 120 отечественных и 138 иностранных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ РАССЕЧЕННЫХ ТКАНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Способы соединения биологических мягких тканей

В настоящее время, как и много веков назад, универсальным способом соединения краев раны является хирургический шов с помощью иглы и нити. При этом большое значение имеет не только герметичность шва, предупреждение воспаления и некроза, но и функционально-эстетический аспект формирующегося рубца, особенно при операциях в челюстно-лицевой области как в эстетически значимой зоне [22; 24; 76; 84; 89; 103; 126; 142].

При хирургических операциях, несмотря на их разнообразие, на сегодня для соединения краев ран используется ряд способов: хирургический шов, механический шов (с помощью скрепочного материала), клеевое соединение (с помощью синтетических клеевых композиций), электрическая сварка тканей, ультразвуковая сварка тканей, лазерная сварка тканей.

Хирургический шов

Традиционным способом соединения или сближения краев рассеченных биологических тканей является хирургический шов, подразумевающий использование иглы и шовного материала, прикрепленного к игле. Существует широкий спектр хирургических нитей для наложения швов. Шовный материал классифицируется по различным критериям. При классификации шовного материала учитываются три основных признака: способность к биодеградации, структура нити и сырье, из которого изготовлена шовная нить [84; 103; 108].

По способности к биодеструкции нити подразделяются на: рассасывающиеся, условно рассасывающиеся, не рассасывающиеся.

Рассасывающиеся нити подразделяются на абсорбируемые и резорбируемые. К резорбируемым относят: «Кетгут», «Коллаген» (изготовлен из сырья животного происхождения), «Окцелон», «Кацелон», «Римин» (нити на основе модифицированной целлюлозы). Процесс разрушения резорбируемого материала происходит за счет воздействия на него ферментов и фагоцитарного воздействия со стороны организма [3; 98].

К абсорбируемым относятся синтетические нити: «Викрил», «Полисорб», «Дексон», «Монокрил», «Максон», «Полидиоксанон» (на основе полиглекапрона), полиуретан, сухожильные нити. Разрушение абсорбируемых нитей происходит за счет гидролитического воздействия тканей организма [72; 150; 230; 235].

«Кетгут» - шовный материал натурального происхождения, состоит из высокоочищенного коллагена, сроки рассасывания непрогнозируемые [35; 40], обладает выраженными антигенными свойствами, может вызвать аллергическую реакцию [45] и реакцию отторжения со стороны тканей [111; 191], при ушивании медленно заживающих ран может приводить к расхождению краев и инфицированию ран [3; 84; 102], при ушивании кожи ведет к образованию грубых рубцов [167]. «Коллаген», «Окцелон», «Кацелон», «Римин» и другие нити натурального происхождения не нашли широкого применения на практике из-за высокой цены и выраженных антигенных свойств [25; 44]. «Дексон» - синтетический материал, псевдомонофиламент, имеет низкую капиллярность, однако быстро теряет прочность в тканях, увеличиваясь в объеме во влажной среде, что приводит к снижению прочности узла [25; 44; 45; 56; 63; 116; 243]. «Викрил» - синтетический полифиламентный материал, имеет низкую капиллярность, однако теряет прочность в тканях через 3 суток до 30%. К его недостаткам относятся: низкая прочность узла, влагопоглощение, невозможность использования при ушивании длительно заживающих ран и ран на коже,

материал обладает фитильностью и может способствовать инфицированию раны [30; 34; 38]. «Максон», «Монокрил» «Моносин» - синтетические монофиламентные нити, в тканях вызывают минимальную воспалительную реакцию, преимуществом нити является сохранение высокой прочности на 10 сутки до 95%. Ряд авторов рекомендует «Максон» при пластике губ, операциях на голове и шее, в общей хирургии [31; 45; 47; 92; 103; 122; 144], однако недостатком является жесткость нитей, поэтому они могут прорезать ткани [154].

Условно рассасывающиеся нити подразделяются на натуральные («Шелк») и синтетические («Капрон», «Нейлон»).

«Шелк» - натуральный шовный материал, медленно рассасывающийся, хорошо завязывается в прочный узел, недостаток - имеет выраженную воспалительную реакцию, высокую капиллярность, может вызвать нагноение в ране [8; 22; 56; 103; 142]. «Нейлон» - синтетический монофиламентный шовный материал, вызывает минимальную реакцию тканей, отсутствие капиллярности и фитильности [142; 225; 255], материал не способен рассасываться и в течении времени, инкапсулируется [161].

Нерассасывающиеся нити подразделяются на: полиэфиры («Мерсилен», «Дакрон», «Лавсан», «Суржидак», «Тикрон»); полиолефины («Пролен», «Суржипро», «Суржилен», «Полипропилен»); фторполимеры («Фторлин», «PTFE», «Фторэст», «Гортекс», «Фторлон»); металлические (проволока стальная, хромовоникелевая, платиновая и др., скобки); лен, хлопок, конский волос.

К нерассасывающимся материалам относятся материалы на основе полиэфиров, полиолефинов, фторполимеров, металла. Их отличает отсутствие биодegradации, но сохраняясь длительное время в тканях, такие материалы способны вызвать воспалительный процесс. Несмотря на этот факт, хирурги активно используют нерассасывающиеся материалы: они представлены в большом количестве, незаменимы при протезировании тканей, долго могут находиться в ране, что немаловажно для длительно заживающих тканей и на тканях, испытывающих натяжение после операции, всегда можно подобрать нить

для специфических областей. Полиэфирные, полифиламентные нити очень прочные, более инертные, чем полиамиды, вызывают минимальную тканевую реакцию, но применение этих нитей ограничивается, так как полипропилены выигрывают у них по всем критериям, также при затягивании нити в узел с помощью инструментов может потеряться прочность, и они могут порваться [103; 191].

«Мерсилен» - синтетический шовный материал, обладает высоким сопротивлением при прохождении через ткани, хорошо завязывается в узел и имеет высокую надежность узла. «Лавсан» - синтетический шовный материал, является биологически инертным по отношению к тканям, имеет минимальную реакцию тканей и высокую прочность, инкапсулируется фиброзной соединительной тканью. Не рекомендуется использовать для ушивания инфицированных ран, так как при этом возможно прогрессирование гнойного процесса [10; 86]. «Полипропилен» - синтетический шовный, биоэнергетный материал, легко проходит через ткани. Обладает высокой прочностью и надежностью в узле, реакция тканей минимальная, отсутствует фитильность и капиллярность [153; 164]. Недостатком является его жесткость, надежность узла может теряться из-за легкости скольжения нити сквозь ткани, поэтому требуется наложение большого количества узлов, а это делает дополнительную травму на ткани [30; 142]. «Пролен» - синтетический шовный материал, нить отличается гладкой поверхностью, небольшим коэффициентом трения, хорошей биосовместимостью, прочностью, надежностью узлов, эластичностью [66; 205], имеет ограничения по применению из-за его нерассасываемости [168; 234]. «Суржипро» - синтетический шовный материал, отличается гладкой поверхностью, небольшим коэффициентом трения и высокой эластичностью, обладает минимальной реакцией ткани, быстро инкапсулируется, не теряет своей прочности на всем протяжении нахождения в ткани [64; 86; 257], также имеет ограничения по применению из-за его нерассасываемости и высокой стоимости. «Гортекс» - синтетический материал, монофиламентная нить, гибкая, прочная,

отсутствуют фитильный и капиллярный эффекты, при прохождении через ткани полностью заполняет собой раневой канал и сокращает кровопотерю и время до гемостаза, легко затягивается в прочный узел, однако высокая стоимость ограничивает ее использование [46; 142; 174; 203].

Шовные материалы, изготовленные из металла, имеют ограниченное применение в хирургии, к ним относятся: лигатуры, скобки из стальной проволоки. Металлическая проволока - неабсорбируемый синтетический монофиламентный шовный материал, обладает высокой прочностью на разрыв, вызывает минимальную реакцию тканей, используется для сшивания грудины при торакотомии. Разработанная в России нихромовая проволока используется в полостной хирургии для наложения шва при операциях на желудочно-кишечном тракте [88]. В пластической хирургии, косметологии и дерматовенерологии используется шовный материал из золота для армирования и/или подтяжки кожи лица и тела, который не имеет пирогенных и антигенных свойств, вызывает незначительную тканевую реакцию при имплантации, стимулирует неоколлагенез и ангиогенез [243].

По структуре нити шовный материал подразделяют на: монофиламентные, полифиламентные, псевдомонофиламентные.

Монофиламентная нить представляет собой нить с гладкой поверхностью и однородной структурой в сечении: «Пролен», «Гортекс», «Суржипро», «Эталон», «Дермалон», «Максон», «Нейлон», «Максон» и др. Для них характерны отсутствие «пилящих» и «фитильных» свойств, однако из-за малого коэффициента трения узлы могут развязываться, что снижает надежность швов [73; 142; 234]. Полифиламентная нить состоит из нескольких нитей, подразделяется на крученую нить и плетеные нити: «Кетгут», «Полисорб», «Полигликоид», «Этибонд» и др. Данные нити имеют хорошие манипуляционные качества (мягкие, гибкие), легко завязываются и надежны в узле, но из-за присущих им «пилящих» и «фитильных» свойств, а также из-за влагопоглощательной способности и капиллярности увеличивается риск

инфицирования тканей, что может приводить к развитию воспалительных осложнений в ране [3]. Псевдополифиламентные (комбинированные) нити – это крученые и плетеные нити, покрытые полимерными материалами: «Викрил», «Евромид», «Дексон», «Полисорб», «Суржидак» и др., минимально травмирующие ткани, однако существует вероятность рассасывания наружной оболочки с утратой скрепляющих свойств, что является для них недостатком [126].

Механический шов

В последнее время все большее распространение получает механический шов с использованием скрепочногo материала на различных органах и тканях. Такой шов значительно облегчает технику операций [13], при этом достигается высокая надежность соединения тканей за счет использования специальных аппаратов и различных форм скрепок. Скобки изготавливаются из сплава титана, так как титан - наиболее инертный металл и не дает «бликов» при компьютерной томографии. Скобочный шов подразумевает использование П-образной скобки и специального аппарата, при прошивании ткани П-образная скобка с помощью сшивающего степлера сгибается в В-образную и прочно соединяет ткани. При наложении шва наиболее широко используют двойной скобочный шов, когда скобки расположены в 2 ряда в шахматном порядке (в эндоскопии - в 3 ряда). Однако жесткость и высокая память металла могут травмировать ткани, кроме того, нерассасывающиеся скрепки требуют удаления, что может занимать больше времени, чем снятие шва [1; 5].

Скобки из рассасывающегося материала состоят из абсорбируемого сополимера полилактида и полигликолида, теряют свою прочность на 60% в течение 14 дней, период полураспада составляет 10 дней. Они обладают меньшей реакцией тканей, по сравнению с подкожным швом или скобками из

нержавеющей стали. Рассасывающиеся скобки для ушивания тканей, наложения анастомозов, лигирования (клипирования) сосудов, бронхов, протоков, ушивания апоневроза, кожи, широко применяются в таких областях, как акушерство и гинекология, при операциях на паренхиматозных органах [1; 120].

Клеевой метод соединения биологических тканей

Соединение краев ран может быть достигнуто с помощью тканевых адгезивов: лейкопластыря, клея, герметика. Как альтернатива шовным материалам тканевые адгезивы являются перспективным и востребованным направлением на сегодня. Аппликационные самофиксирующиеся средства на рану применяются в виде фиксирующего и покровного элемента, сформированного на основе липких лент, пленок, пластырей. Сведение краев раны достигается наложением на рану лейкопластыря или другого материала с клейким покрытием, края раны сопоставляются и фиксируются поперек раны полосками лейкопластыря шириной 1-2 см. Данный способ применяется для сопоставления краев поверхностных ран на коже [23; 93]. Широко применяются пластыри стрипы в пластической хирургии, при блефаропластике [28; 29; 49]. В последние годы для сопоставления краев раны используют атравматический стягивающий пластырь-молнию «Атразип». Пластырь состоит из 2 полос гипоаллергенной самоклеящейся ткани. Для наложения пластыря сначала края раны сводят руками, затем наклеивают обе полоски пластыря и соединяют их друг с другом застежкой-«молнией». Такое соединение создает хорошую адаптацию краев кожи, благодаря мелкопористой поверхности «Атразипа» рана обеспечивается естественной вентиляцией и дренированием, что благотворно влияет на косметический результат [93].

В последнее время все больше внимания уделяется возможности бесшовного соединения тканей при хирургических операциях с помощью

медицинского клея. Проводятся испытания по применению клеев в различных областях медицины. Медицинские клеи, применяющиеся в хирургии, подразделяются на несколько групп по своему химическому составу: синтетические клеи, биологические клеи [18; 23]. Медицинский клей должен соответствовать основным требованиям, применяемым к медицинским изделиям: обладать высокими биоадгезивными свойствами, аутостерильностью, не иметь местного и общего токсического, аллергического действия, обладать биосовместимостью и биodeградируемостью, не препятствовать формированию соединительнотканного рубца и регенерации тканей [18]. Однако основные технологические проблемы при создании клеев связаны с тем, что клей должен скреплять не просто влажные ткани, а обильно васкуляризированные [12; 23; 112].

Синтетические клеи изготавливаются на основе сложных эфиров альфа-цианокриловой кислоты, таких как бутилцианакрилат, сульфакрилат, эпоксидные, на основе желатина, полиэтиленгликолевые, полиуретановые, на основе акриловых латексов (латексный тканевой клей последнего поколения) [19].

Полусинтетические клеи на основе натриевой соли ампициллина применяются в виде инъекций. Биологический кожный клей «Дермабонд» местного применения изготовлен на основе 2-Октилцианокрилата, в комбинации с внутрикожным швом применяется для закрытия и защиты хирургических ран на коже, края которых могут быть легко сопоставлены. При нанесении на кожу жидкий биологический клей имеет вязкость больше, чем у воды, полимеризуется в течение нескольких минут и образует пластичный водонепроницаемый барьер, который блокирует проникновение микроорганизмов, вызывающих местные инфекционные процессы. «Дермабонд» может применяться в сочетании, но не вместо внутрикожных швов, при этом ускоряется процесс заживления раны, отмечены положительные косметические результаты. Биологический клей предназначен для местного применения и служит для закрытия хирургических ран, включая проколы при малоинвазивных вмешательствах, в эстетической хирургии [87; 101; 117; 254].

Эпоксидные клеи используют для соединения кости, они хорошо клеят костную ткань, но не годятся для соединения мягких тканей, их полимеризации мешает даже минимальное количество влаги. Клеи на основе желатин-резорцин-формальдегида надежно соединяют ткани, быстро рассасываются, однако редко применяются, что связано с раздражающим действием формальдегида на ткани, ингредиенты надо смешивать и нагревать, что удлиняет время ушивания раны и создает значительные неудобства во время работы [216]. В связи с этим состав клея на основе желатин-резорцин-формальдегида по поводу безопасности применения был изменен, часть формальдегида заменили на менее токсичный глутаровый альдегид. Обновленный состав клея в эксперименте на лабораторных животных показал хорошие результаты, по данным гистологических исследований отсутствовали критические повреждения легочной ткани кроликов. Однако глутаровый альдегид относится к токсическим веществам, он заменяет лишь часть формальдегида, поэтому из соображений безопасности не получили одобрение FDA на использование. Данный клей доступен только в Соединенных Штатах Америки и имеет разрешение FDA на применение в качестве дополнения к стандартным методам гемостаза как шовный материал при хирургических операциях на крупных сосудах, при операциях на толстой кишке, в пластической хирургии [18; 123; 139; 164; 182; 206; 244; 252].

Цианакрилатный клей обладает биodeградируемостью и высокими адгезивными свойствами, быстро полимеризуется, хорошо склеивает ткани во влажной среде, позволяет значительно уменьшить частоту послеоперационных осложнений и в большинстве ситуаций помогает избежать выполнения оперативных вмешательств в несколько этапов, успешно применяется в сосудистой хирургии, дерматологии для закрытия ран [160; 190; 224; 247]. Российские синтетические клеи в большинстве чаще изготавливаются на цианакрилатной основе. К недостаткам можно отнести низкие механические свойства швов по сравнению с хирургическими швами; вероятность возникновения воспалительных реакций и цитотоксичности, связанных с

образованием потенциально токсичных побочных продуктов (цианоацетата и формальдегида); образование на поверхности раны жесткой пленки при избытке клея, склеивания окружающих тканей [18; 151; 159; 163; 175; 188; 248; 250].

Синтетические клеи на основе полиэтиленгликоля применяются в хирургических операциях для обеспечения герметичности швов. Клеи как правило состоят из двух компонентов, которые смешиваются непосредственно перед использованием. При воздействии сине-зеленого света происходит реакция полимеризации между акрилатными группами, клей разлагается в результате гидролиза, не оказывает общего и местного токсического действия, обеспечивает хорошую адгезию к тканям. Клей имеет ограничения при использовании на тканях организма и не применяется для остановки кровотечений из-за трудностей фотоактивации; также немаловажным недостатком является возможность увеличения от первоначального объема на 50%, что потенциально может оказывать давление на нерв; время полимеризации (более 10 мин) является неудобным для работы хирурга [18]. Комбинированное использование полиэтиленгликоля с сополимером молочной и гликолевой кислот в абдоминальной хирургии доказало свою высокую антиадгезивную активность, такая комбинация компонентов способствует снижению цитотоксичности, пролонгированной резорбции, умеренным антиангиогенным и выраженным антиадгезивным свойствам.

Одним из последних был разработан клей нового поколения на основе акриловых латексов – латексный тканевой клей. Он характеризуется высокой биосовместимостью, гидрофильностью, адгезивностью, гемостатическим эффектом, отсутствием токсичности, устойчивостью к инфекции и быстрой полимеризацией (2-4 мин). По данным экспериментально-клинической хирургии не вызывает выраженной воспалительной реакции в тканях, не уменьшая количества накладываемых узловых швов, способствует формированию эстетичного рубца [28; 62; 77; 153].

Биологические клеи

Биологические клеи состоят из природных материалов, таких как фибрин, гамма-глобулин, смесь фибриногена с тромбином и другие. Биологические клеи содержат в своем составе природные белки, что может быть связано с риском возникновения аллергических реакций и переноса инфекции. Однако применение биологических клеев при сложных операциях в сердечно-сосудистой хирургии более предпочтительно, так как медицинские клеи обладают высокой биосовместимостью и эластичностью по сравнению с синтетическими клеями. В последнее время интерес к этому виду клея возрастает, проводится много научных исследований по применению фибриновых клеев в различных областях оперативной хирургии. По данным ряда исследователей выявлено очевидное преимущество использования биологических клеев по сравнению со стандартными хирургическими швами. Принцип работы фибринового клея схож с биохимической реакцией последней стадии свертывания крови. Фибриновый клей получают из сыворотки крови человека или крупного рогатого скота [18; 58; 65; 70; 91; 136; 153; 165; 172; 209; 244; 258].

Технический прогресс не стоит на месте, постоянные научно-экспериментальные исследования в области тканевых адгезивов позволили получить на сегодня биологические клеи с хорошими характеристиками. Фибриновые клеи зарекомендовали себя с положительной стороны, их готовят смешивая два основных компонента - фибрин и тромбин - на поверхности раны, XIII Фактор стимулирует связывание клея, а аптотинин препятствует образованию рубцов. Во время операции фибриновый клей позволяет хирургу получить ряд преимуществ – быструю и прочную адгезию мягких тканей, гемостатический эффект, в послеоперационном периоде стимуляцию неспецифического иммунитета, ускорение процессов заживления, при этом биодеградация фибринового клея происходит без образования токсичных

продуктов. Фибриновые клеи используются при восстановительных операциях нервных тканей, желудочно-кишечного тракта и в офтальмологической хирургии. Несмотря на ряд положительных качеств, фибриновые клеи имеют некоторые недостатки, которые ограничивают их применение: во-первых, регрессия клея происходит в течение короткого интервала времени, во-вторых, высокая стоимость и возможность передачи патогенных агентов через кровь доноров; в-третьих, невысокая адгезионно-когезионная прочность и относительно низкие механические свойства, особенно в присутствии влаги; также к недостаткам можно отнести тот факт, что фибриновый клей состоит из нескольких компонентов, которые необходимо наносить последовательно с помощью специальных устройств, например, шприцов [18; 129; 130; 207; 209; 232; 244].

Помимо фибрина, для изготовления биологических клеев используются составы на основе желатина, коллагена и полисахаридов (хитозана, альгината, гипераина и хондраитин сульфата). Коллагеновый клей состоит из коллагенсвязывающего клеящего белка мидий и специфического гликозаминогликана. Экспериментально доказано, что клей специфически связывается с коллагеном I типа и регулирует фибрилlogenез, ускоряет регенерацию раны за счет эффективной реэпителизации, неоваскуляризации и быстрого синтеза коллагена и может способствовать ускорению скорости заживления и предотвращения образования рубцов [17; 18; 33; 214].

«Биоглю» - биологический клей, состоит из 2 компонентов – водного раствора очищенного бычьего сывороточного альбумина (БСА) и глутаральдегида. Полимеризация биоклея «Биоглю» происходит в первые 20-30 секунд после смешивания и оканчивается через 2 мин, достигая максимальной прочности. Процесс полимеризации заключается в следующем: при смешивании компонентов в наконечнике молекулы глутаральдегида связывают молекулы БСА друг с другом, во время нанесения на рану биоконплекс связывается с тканевыми белками и образуется эластичный механический изолирующий слой, не зависящий от механизма свертывания крови [141; 156]. По данным

экспериментальных исследований на животных было выявлено, что спустя 2 года на гистологических срезах область, заполненная биоклеем, замещается органической тканью. «Биоглю» предназначен для герметизации хирургических швов (предотвращает протекание жидкостей или воздуха), для склеивания тканей между собой, для укрепления хрупких тканей. Применяется в сердечно-сосудистой хирургии (протезирование клапанов, аортокоронарное шунтирование), операциях на периферических артериях, в нейрохирургии, торакальной хирургии, урологии, операциях на паренхиматозных органах и др. [141; 210; 221].

«Клипдент», биологический клей ВладМива, состоит из очищенного сывороточного альбумина и глутаральдегида, при смешивании компонентов клея образуется пластичный и высокопрочный биополимер, который при нанесении в рану превращается в гибкий гидрогель и формируется прочный эластичный механический изолирующий слой. Биоклей при рассасывании полностью замещается органической тканью. «Клипдент» используется как самостоятельно, так и в качестве дополнения к традиционным средствам при хирургическом восстановлении тканей, нашел свое применение в стоматологии при лечении хронического пародонтита [48; 75; 79].

Использование медицинского клея как альтернативы шовным материалам приводит к менее прочному соединению краев раны, но к полной герметизации шва, так как клеевые соединения не отличаются значительной проницаемостью. Преимуществом является соединение разреза без повреждения его краев. Клеевые композиции находят широкое применение в современной хирургии при таких оперативных методах, как лапароскопия (при операциях на внутренних органах), при роботизированной хирургии, а также при операциях на печени и легких, при которых повреждения, связанные с проколом иглой, могут приводить к серьезным проблемам. Биологические клеи, несмотря на положительные качества при оценке склеивающих способностей, уступают синтетическим [28].

Ультразвуковой метод соединения биологических тканей

Применение в хирургии ультразвуковой низкочастотной аппаратуры является одним из интенсивно развивающихся направлений. Наши ученые из МГТУ имени Н.Э. Баумана во главе с академиком Г.А. Николаевым и профессором В.И. Лоциловым внесли значительный вклад в развитие этого направления. Впервые в мире были разработаны методы ультразвуковой резки, расслоения, сварки, наплавки для различных областей медицины [60; 111].

Ультразвуковая сварка тканей применяется при хирургических операциях на костной ткани: для соединения фрагментов костной ткани, при переломах, для заполнения костных дефектов, для «наваривания» суставных концов. Метод позволяет прочно связывать фрагменты кости, не нарушая естественных процессов регенерации. Процесс ультразвуковой сварки представляет собой сложный комплекс физико-химических процессов. Вибрирующий инструмент-волновод представляет собой импульсный источник колебательной энергии, мощность которого прямо пропорциональна квадрату амплитуды смещения. Колеблющийся с ультразвуковой частотой торец инструмента-волновода, введенный в среду у поверхности кости, создает кавитацию, акустические течения, переменное давление (физико-химические явления, характерные для ультразвуковой акустики), что обеспечивает проникновение в костную ткань специального клея «Циакрина» (на основе эфира цианакриловой кислоты) с последующим образованием биохимических связей и полимеризацией [32; 106]. В результате образуется твердый сварной шов, причем без существенного нагрева тканей. Полученный шов с помощью ультразвуковой сварки следует рассматривать как временный, он удерживает биологические ткани на период естественных процессов их регенерации, что создает условия для образования костной мозоли. Таким же образом осуществляется и ультразвуковое «наваривание» костных тканей с целью восстановления их целостности. Жидкий

этилацианакрилат (клеящая основа) смешивается с костной стружкой и другими компонентами. Полученная смесь наносится на костные поверхности и подвергается воздействию ультразвуковых колебаний, которые способствуют увеличению напряженности диффузионных, химических и осмотических процессов, в результате происходит ускорение полимеризации специального клея «Циаркрина» в костной ткани с образованием твердого сварного шва [21; 37; 111].

Ультразвуковая сварка мягких биологических тканей осуществляется без использования дополнительного материала или клея. При правильном выборе параметров режима ультразвуковых колебаний и методов их введения в область соединения тканей получается сварной шов, способный к последующей регенерации. Сваривание тканей образуется за счет протекания сложных физико-химических процессов, приводящих к коагуляции белков-коллагенов ткани. Плотно соединенные края биоткани подвергаются воздействию ультразвуковых колебаний, что приводит к разрушению ее клеточной структуры в месте сварки, в результате чего происходит перемешивание биомассы и создание временного соединения, которое постепенно замещается живыми клетками. Обработку ультразвуком резаных ран используют при склеивании и герметизации швов, это предотвращает попадание микрофлоры между хирургическим клеем и биотканью, кроме того, способствует ускорению полимеризации самого клея. Ультразвуковая сварка используется при сварке мягких тканей с костью – на месте соединения не образуется рубцов и шрамов [106; 111]. Ультразвуковые медицинские аппараты, позволяющие проводить сварку биологических тканей, техника и технология выполнения сварки, помимо своих традиционных областей использования, открывают принципиально новые перспективы для травматологии, ортопедии, хирургии, стоматологии (дуговое напыление под «золото» зубных коронок в контролируемой среде), офтальмологии, рефлексотерапии и других направлений медицины [21; 37; 80; 111].

Электрический метод соединения биологических тканей

Электрический метод соединения мягких тканей – это способ соединения мягких тканей при хирургическом вмешательстве с помощью высокочастотного электрического тока.

Идея разработки способа электрической сварки мягких тканей принадлежит академику Борису Патону. Под его руководством в 1993 году инженеры Института электросварки имени Е.О. Патона совместно с хирургами Института клинической и экспериментальной хирургии провели экспериментальные исследования на животных и подтвердили принципиальную возможность получения сварного соединения мягких тканей способом биполярной коагуляции. Впервые хирургические операции на мягких тканях лабораторных животных с применением электросварки были проведены в 1997 году, первые эксперименты по сварке тканей человека с использованием сварочно-медицинского оборудования, разработанного и изготовленного в Институте электросварки, были начаты в 1998 году [77].

Процесс электрической сварки тканей мягких тканей состоит из следующих этапов: слои ткани для соединения накладывают друг на друга поверхностными слоями; затем хирург сжимает свариваемый участок ткани с помощью электродов сварочного инструмента и включается электрический ток; после выполнения программой процесса сварки и отключения энергии захваченная ткань освобождается, а процесс повторяется до полного закрытия раны. Образование сварного шва основано на эффекте электротермической денатурации белковых молекул, за счет воздействия электрического тока небольшого напряжения частично разрушаются клеточные мембраны, в результате выделяется белковая жидкость. За счет коагуляции белка ткани свариваются (слипаются), затем постепенно происходит морфологическое восстановление структуры ткани, поэтому рубца на прооперированном органе не остается. Чтобы восстановление

органа проходило быстро и вероятность осложнений была наименьшей, тепловой нагрев тканей должен быть минимальным, но достаточным для образования тканевого соединения. В связи с этим требования к управлению процессом сварки значительно повышаются. Для решения данной задачи хирургу в управлении процессом сварки создана система автоматического управления, температура в зоне сварки не превышает 60-70 °С [57].

Аппарат для электрической сварки биологических тканей может быть в виде щипцов, на концах которых располагаются проводящие контакты, с помощью которых соединяемые ткани зажимаются, затем по ним подаётся электрический ток, и в месте контакта образуется точечное соединение ткани. Последовательные точечные соединения формируют сварной шов [77; 137]. Аппарат для сварки мягких тканей может быть представлен источником питания и управляющим компьютером, с помощью которого можно контролировать процесс сварки, выставляя параметры сварки к конкретным свойствам соединяемых тканей.

Способ электрической сварки биологических тканей без использования дополнительных проводящих контактов используется для приваривания металлических стентов к кровеносным сосудам. Стент располагают внутри сосуда так, чтобы образовалась небольшая складка сосуда. С двух концов стент контактирует с сосудом, к стенту и к сосуду в зоне из контакта прикрепляются электроды разной полярности. При прохождении электрического тока, в самом узком месте контакта проводников (стента и ткани кровеносного сосуда) выделяется большое количество тепловой энергии, белки биологической ткани денатурируют и присоединяются к окружающему объекту. В результате в области контакта металлического стента с сосудом возникает прочное соединение. Биологическая ткань при нагреве разрушается, в процессе восстанавливается с образованием рубца [78; 105; 119; 120; 137; 236].

Метод электрической сварки тканей, в отличие от других методов соединения биологических тканей в хирургии, не требует шовного материала,

скоб, клипс и сшивающих аппаратов, что экономически выгодно. Использование сварочных инструментов (аппаратов) в сравнении с традиционными методами наложения швов позволяет ускорить выполнение хирургической операции в среднем на 20-40 мин и сократить потерю крови на 60%, в месте сварного шва достигается полная герметизация соединения и обеспечивается асептичность. Электросварка особенно важна при использовании с эндоскопическими и лапароскопическими методами, так как взаимно усиливает такие преимущества данных методов, как надежность, малую травматичность и малоинвазивность [90]. Применение электрической сварки биологических тканей обеспечивает получение тонкого ровного шва, не деформирующего орган и не уменьшающего просвет полых органов. Этот способ сварки нашел применение в таких направлениях, как абдоминальная хирургия, торакальная хирургия, сосудистая хирургия, отоларингология, офтальмология, пульмонология, нейрохирургия, гинекология, проктология, маммология, урология [54; 61; 113; 133].

Лазерный метод соединения биологических тканей

Соединение рассеченных тканей – это необходимый процесс многих оперативных вмешательств. Как правило, для сшивания краев ран используют нити и иглы, изготовленные из различных материалов, металлические скрепки, различные медицинские клеи, ультразвуковые аппараты или инструменты. В послеоперационном периоде значительную техническую сложность представляет собой такой вид соединения тканей, как анастомоз – сшивание стенок трубчатых органов (сосуды, кишки) или нервов. В таких случаях очень важна герметичность шва, высокая устойчивость к механическим нагрузкам, для нервов - минимальная травма в зоне анастомоза. Для соединения краев ран могут успешно применяться лазеры [114].

Лазерная сварка (пайка) биологических тканей относится к бесшовному методу соединения рассеченных тканей, над которым работают много ученых из разных стран мира уже более 20 лет [162; 192; 196; 199; 222]. Методика лазерной сварки заключается в следующем: на место соединения тканей наносится припой, и затем на нанесенный припой воздействуют излучением лазера. Припой состоит из концентрированного раствора альбумина, часто с добавлением сенсбилизатора-хромофора, в качестве источника лазерного излучения используются лазеры с длиной волны от 800 до 1060 нм, в качестве хромофора используют органические красители [59; 192; 199; 231].

При лазерном сваривании стенок трубчатых органов, например, сосудов, сварка происходит следующим образом: сначала сопоставляют края сосуда (полого органа); далее фиксируют края друг к другу 2-3 традиционными швами (так называемыми наметочными швами), если сопоставляются края кишки, то для лучшей стыковки краев в просвет будущего анастомоза вводят вкладыш из довольно прочного, но быстро рассасывающегося материала; затем воздействуют лазерным излучением от нескольких до десятков секунд в зависимости от длины лазерного шва, что намного быстрее, чем при традиционных способах соединения тканей. При этом плотности мощности излучения зависят от длины волны лазера и от типа ткани и составляют от 4 Вт/см² до 700 Вт/см² [114].

Лазерный шов должен отвечать следующим требованиям: шов должен быть прочным во весь период заживления, как сразу после процедуры, так и в более позднем послеоперационном периоде; шов должен быть герметичным; при наложении лазерного шва на полые органы быть антитромбогенным (не вызывать образование тромбов на внутренней поверхности лазерного шва и не закрывать просвет). При несоответствии шва данным критериям могут возникнуть тяжелые осложнения, в частности, послеоперационное кровотечение по месту сосудистого анастомоза или острый перитонит при операциях на кишечнике с использованием лазерной сварки. Во избежание осложнений необходимо соблюдать температурный режим – при лазерной сварке температура должна быть не менее

60°C, чтобы получить прочный шов, и не более 80°C, чтобы прочность сохранялась в послеоперационном периоде. Использование припоя позволяет избежать высушивания ткани во время лазерной сварки и повышает прочность шва, герметичность достигается непрерывностью шва [59; 77; 114; 192; 199; 231].

Механизм лазерной сварки еще до конца не выяснен, в области сопоставленных краев ран при нагревании происходит денатурация коллагеновых волокон, что приводит к прочному соединению в месте стыковки краев ткани. Прочное соединение в результате лазерного воздействия может происходить вследствие формирования новых ковалентных связей, сваривания отдельно стоящих коллагеновых волокон друг с другом, переплетения между собой пересеченных концов пучков коллагеновых волокон. Температура лазерной сварки биологических тканей составляет 60-80°C, при такой температуре коллаген подвергается необратимой денатурации, но антигенных свойств не приобретает, в связи с чем нет реакции отторжения. Подвергшийся термическому воздействию коллаген, как и любой денатурированный биоматериал, в области шва постепенно замещается новыми коллагеновыми волокнами, за счет фибробластов, мигрирующих на место сварки из соседних участков [114; 192].

Прочность лазерного шва зависит от температуры, которая используется при лазерном сваривании тканей. На лабораторных животных в условиях эксперимента было установлено, что при высоких температурах сразу после сварки прочность шва выше, чем через несколько дней, шов становится менее прочен, причем чем выше температура во время сварки, тем слабее по прочности был шов. Поэтому оптимальная температура лазерной сварки биологических тканей составляет 60-80°C, температура выше 80°C является нежелательной. Поэтому для предотвращения глубокого прогревания тканей используют специальный припой, который наносят в область будущего шва; в состав припоя входят вещества, способные поглощать излучение используемого лазера с определенной длиной волны. В связи с этим припой должен обладать следующими функциями: уменьшать глубину проникновения

лазерного излучения в тканях, повышать прочность шва, предотвращать высыхание [114].

Предпочтение при выборе лазера определяется выбором ткани и области, в которой требуется наложить шов, глубиной и прочностью шва. Немаловажны для большинства тканей такие параметры, как нагрев, оплавление и последующая сварка, так как лазерная сварка возможна лишь в таком случае только в наружном слое ткани, где располагается большинство силовых структур. В этом случае наиболее пригодным считают неодимовый лазер с длиной волны 1320 нм, что достаточно для поверхностного плавления, например, сосудистой стенки, данная длина волны генерируется специальной насадкой, позволяющей менее глубоко проникать в ткани. При сварке стенок кишечника силовые структуры (коллагеновые волокна) располагаются глубже, поэтому прогрев в области шва должен быть более глубоким, для лазерной сварки в этом случае предпочтителен аргоновый лазер или неодимовый лазер с длиной волны 1064 нм. Углекислотный лазер применяется для сваривания отрезков кишки, при операции на легком и желчном пузыре. В последнее время для сварки биологических тканей стали использовать диодные лазеры: они компактны, имеют малые габариты, могут работать от батареек [114].

Преимуществами лазерного шва по сравнению с традиционными швами при соблюдении правил сварки и точности выполнения являются большая прочность лазерного шва, невыраженная воспалительная реакция, менее выраженный рубец, при лазерной сварке сосудов реже возникают аневризмы, длительность операции короче и она менее трудоемка [231].

1.2 Применение лазеров для сварки биологических тканей

Использование лазеров в медицине заметно отличается от других областей гуманистической направленностью, так как проблема здоровья стоит достаточно

остро не только для самого человека, но для его близких. Лазерные медицинские технологии отличаются многоплановостью, комплексностью и разнообразием. В клинической практике используется лазерное излучение низкой и высокой мощности. В частности, при хирургических вмешательствах применяются лазерные установки с высокой мощностью генерируемого излучения, необходимого для микрохирургических операций, удаления небольших опухолей, при операциях по избирательному воздействию на ткани (пигментные пятна, подкожных образований, удаления татуировок и др.), реканализации сосудов, остановки кровотечений, сварки тканей [59; 102; 114].

В лазерной хирургии используются мощные высокоинтенсивные лазеры, которые позволяют при высокой концентрации световой энергии в малых объемах избирательно воздействовать на биоткани и при этом бесконтактно удалять или разрушать биологические ткани с высокой точностью и с минимальной травматизацией, предотвращают образование грубых рубцов. Присущий лазерам выраженный коагулирующий эффект позволяет удалять ткани при постоянном визуальном контроле, не повреждая окружающие здоровые ткани. К перечисленным положительным свойствам лазерного излучения добавляется возможность соединения поврежденных органов и тканей с помощью лазерной сварки биологических тканей.

Выбор длины волны лазерного облучения имеет большое значение: излучение с длиной волны 810 нм (диодный лазер) и 1040-1064 нм (неодимовые лазеры) проникает в биоткани глубже, чем излучение 970 нм, что может быть эффективно использовано для объемного (на глубину до 1 см) прогрева биотканей. Излучение 970 нм поглощается в поверхностных слоях мягких биотканей, при этом снижается риск повреждения лазерным излучением нижележащих органов, хотя режущий эффект близок к действию более мощного излучения 810 нм и 1064 нм почти в 3 раза, в этом случае обеспечивается хорошее сочетание режущего и коагулирующего эффектов [51].

Для лазерной сварки биологических тканей используются лазерные системы с генерацией непрерывного излучения, импульсного излучения и обратной температурной связью.

К лазерным системам с генерацией непрерывного излучения относятся углекислотный лазер (CO₂ лазер), твердотельный гольмиевый лазер (Ho:YAG лазер), диодные лазеры, волоконный лазер с легированием эрбием.

CO₂ лазер с длиной волны 10600 нм генерирует излучение в инфракрасном диапазоне длин волн. В эксперименте на животных CO₂ лазер применяли для лазерного сваривания бычьей роговицы с использованием биоприпоя на основе сывороточного альбумина, в результате экспериментов была достигнута высокая прочность на разрыв сварного шва роговицы [146], при лапароскопических операциях использовали припой на основе водной дисперсии бычьего сывороточного альбумина и мощности лазерного излучения 2,0 Вт, прочности шва достигнуто не было [77]. Для сваривания роговицы склеры глаза кроме CO₂ лазера может применяться волоконный лазер с легированием эрбием с длиной волны 1455 нм [77; 241].

Диодные лазеры с длиной волны от 800 до 820 нм широко используются в лазерном сваривании, как правило, при лазерной сварке в состав биоприпоя обязательно входит хромофор [77; 131; 195; 201; 213; 229; 239]. При офтальмологических операциях для лазерного сваривания хрусталика глаза применялся диодный лазер с длиной волны 810 нм с использованием разных составов биологических припоев и различных режимов работы [77; 194].

В эксперименте на животных с использованием диодного лазера с длиной волны 808 нм лазера в сочетании с альбуминовым припоем и Ho:YAG лазера без биологического припоя проводили лазерную сварку артерий *in vitro* встык. Сосуды, спаянные диодным лазером с использованием припоя, показали значительно более высокую прочность на разрыв, чем сосуды, сваренные исключительно излучением Ho:YAG лазера [54; 149].

К лазерным системам с генерацией импульсного излучения относятся неодимовый лазер (Nd:YAG лазер), диодные лазеры. Наряду с непрерывными источниками лазерного излучения, применяемыми для лазерной сварки биологических тканей, используются и импульсные лазеры. Неодимовый лазер с длиной волны 1064 нм в импульсно-периодическом режиме использовался совместно с припоем, содержащем водные дисперсии наночастиц Au, Cu, Au-Ag и Au-Cu, для лазерной сварки глубоко расположенных слоев биологической ткани. Эффективность абляции биоткани была в 4-5 раз выше в случае образца ткани с припоем, чем в случае без припоя [77; 193]. Для лазерного сваривания роговицы глаза с имплантатом у животного использовали диодный лазер с длиной волны 810 нм, длительностью импульсов от 2 мс до 2 с. По сравнению со стандартным наложением швов были выявлены меньшее воспаление, более быстрое заживление и повышенная способность вызывать регенерацию тканей, а также сокращение времени операции [233]. Для лазерной сварки ткани также могут применяться фемтосекундные лазеры, в эксперименте на кишечнике животных использовалось лазерное излучение с длиной волны 810 нм длительностью импульсов 130 фс и интервалами между ними 12,5 нс, при мощности лазерного излучения 2,3-2,5Вт. В результате экспериментов была получено, что фемтосекундные лазеры могут обеспечивать надежные сварные швы, сводя при этом к минимуму потенциальные термические повреждения по сравнению с лазерами непрерывного действия [179].

Лазерные системы с обратной температурной связью выпускаются со встроенным фотодиодом обратной связи, для контроля мощности выходного излучения. Обратная температурная связь используется для снижения термического некроза в области свариваемых биологических тканей, для повышения прочности сварного шва. Связь необходима для стабилизации температуры в зоне лазерной сварки тканей и реализуется за счёт автоматического регулирования мощности лазерного излучения в зависимости от текущей и заданной температур [138; 157; 246]. Обратная температурная связь

для лазерной сварки тканей была реализована в системе CO₂ лазера, которая содержала CO₂ лазер, два оптоволоконна, инфракрасный (ИК) детектор, модуль синхронизации и компьютер. Излучение доставлялось к области сваривания по одному оптоволокону, биологическая ткань поглощала лазерное излучение, что приводило к её нагреву, инфракрасное излучение, исходящее от нагретой биологической ткани по второму оптоволокону, в виде обратной связи попадало в детектор, где считывалась информация о температуре биологической ткани. Модуль синхронизации проводил анализ температуры в области лазерной сварки тканей и в зависимости от её значения увеличивал или уменьшал мощность лазерного излучения [77; 146]. Реализовать обратную температурную связь можно с помощью одного оптоволоконна. Учитывая присущие системам с двумя оптоволоконнами ограничения, наблюдаемые во многих экспериментах на животных, была разработана улучшенная система, основанная на одном инфракрасном волокне. Помимо уменьшенных размеров, эта система менее чувствительна к точности высоты и наклона дистального кончика волокна над тканью, обеспечивая более точный нагрев, который потенциально может привести к более прочному соединению с минимальным термическим повреждением [138; 189; 231].

1.3 Припои для лазерной сварки биологических тканей

Лазерная сварка биологических тканей может осуществляться как с применением лазерных припоев, так и без использования припоев. Без припоя формирование лазерного шва происходит за счет структурных изменений коллагена в соединяемых биологических тканях, в литературе описаны различные механизмы лазерного сваривания тканей без биоприпоя: за счет соединения коллагена с коллагеном, денатурации структурных тканевых белков, ускорения

естественной фибриногеновой полимеризации и др. [71; 125; 140; 145; 158; 178; 202; 212; 251].

При использовании биоприпоя формирование лазерного шва происходит за счет структурных изменений компонентов его состава. При лазерной сварке биологических тканей с использованием специальных припоев повышается прочность сварного соединения, снижается время послеоперационной реабилитации, уменьшается термический некроз соединяемых тканей, происходит стимуляция регенерации. Лазерные биоприпои чаще всего состоят из водных дисперсных сред различных компонентов (органических соединений, хромофоров, наночастиц).

В качестве компонента жидких дисперсий при лазерной сварке биологической ткани с применением разных типов лазеров используется альбумин - транспортный белок сыворотки крови и цитоплазмы клеток животных и человека, который состоит из 607 аминокислот, структура белка представлена 4 уровнями: первичная создаётся в ходе матричного биохимического синтеза в виде последовательности мономеров-аминокислот, соединённых химическими связями; вторичная представлена α -спиралью и β -структурой; третичная объединяет вторичную в глобулу; четвертичная структура объединяет несколько глобул в «суперглобулу». При нагревании альбумин претерпевает превращение из нативного состояния в денатурированное, когда белок принимает конформацию случайного клубка, это происходит только в узком температурном диапазоне и придает ему свойства фазового перехода [77; 192; 220].

Добавление альбумина в припой для лазерной сварки тканей имеет следующие преимущества: повышается адгезия тканей, за счет этого прочность шва; при соблюдении температурного режима альбумин стабилен, что дополнительно способствует инаktivации вирусов гепатита и ВИЧ; при лазерной сварке сосудов снижается вероятность образования дефектов шва; уменьшается воспаление и ускоряется регенерация [184].

На практике в качестве компонента биоприпоя при лазерной сварке используется бычий сывороточный альбумин (БСА), который обеспечивает наибольшую прочность на разрыв лазерных швов по сравнению с другими типами альбуминов. По данным авторов прочность на разрыв лазерного шва с использованием биоприпоя на основе БСА составляет 0,45 МПа, на основе человеческого сывороточного альбумина – 0,25 МПа, на основе свиного и собачьего сывороточных альбуминов – 0,03 МПа [184]. Кроме того, в отличие от других видов альбумина, БСА денатурирует при более низкой температуре и при меньшей мощности облучения [59].

Лазерный припой на основе БСА может применяться для лазерной сварки биологических тканей совместно с индоцианином зеленым и гиалуроновой кислотой. Гиалуроновая кислота – несulfированный гликозаминогликан, входит в состав соединительной, эпителиальной, нервной тканей и межклеточного матрикса, участвует в пролиферации и регенерации клеток, в составе припоя способствует восстановлению тканей в области лазерного шва [77; 149]. Гиалуроновая кислота может использоваться как в жидком виде (водная дисперсия), так и в полутвёрдом виде, например, для лазерной сварки кровеносных сосудов [180].

Компонентом лазерного припоя может быть полисахарид хитозан, который применяется для лазерной сварки хрящевой ткани. Благодаря своей способности образовывать связи с другими веществами хитозан получил распространение в лазерной сварке биологических тканей [148; 220], применяется как отдельный компонент, так в соединении с другими веществами, припои на основе хитозана повышают прочность лазерного шва и ускоряют регенерацию хряща [77; 253].

Биоприпой на основе БСА может применяться вместе с полимерными пленками в качестве подложки, например, с биоразлагаемым полиэфиром полилактидгликолида, полученные результаты исследования показали более высокую прочность (почти в 2 раза) при использовании лазерного припоя совместно с полимерной пленкой, чем без нее [240].

Для увеличения абсорбционной способности биологических тканей в лазерный биоприпой с БСА в виде наночастиц добавляются экзогенные хромофоры. Лазерное излучение в инфракрасном диапазоне длин поглощается водой, гемоглобином и меланином [132]. Коэффициент поглощения биоткани у лазера с длиной волны 10600 нм достаточно высокий благодаря содержащейся в ней воде, поэтому при лазерной сварке углекислотным лазером нет необходимости добавлять в припой экзогенные хромофоры. При использовании диодных лазеров такая необходимость есть из-за низкого коэффициента поглощения биоткани на генерируемых длинах волн.

Наиболее распространённым экзогенным хромофором, применяемым в лазерных припоях для лазерного сваривания биологических тканей, является индоцианин зелёный (ИЦЗ), максимальный спектр поглощения при длине волны 800 нм. Его применяют в жидких нанодисперсных средах для лазерного сваривания совместно с диодными лазерами с длиной волны, близкой к 800 нм [231]. Кроме ИЦЗ, в лазерных припоях используются и другие красители, которые являются также и фотосенсибилизаторами, например, бенгальский розовый, рибофлавин-5-фосфат, флуоресцеин, метиленовый синий. Данные красители при активации вступают во взаимодействие с нуклеофильными аминокислотными остатками (триптофан, тирозин, цистеин, метионин) и образуют связь с коллагеном типа I, что является механизмом, обеспечивающим сваривание биологических тканей [77; 78; 177; 219; 227].

Различные компоненты в лазерные припои добавляются с целью повышения прочности сварного шва, снижения возникновения температурного некроза тканей, сокращения времени лазерной сварки сварного шва и др. [77; 126; 128; 136; 183; 228].

При лазерной сварке биологических тканей только с помощью лазерного излучения с длиной волны 970 нм прочность лазерного шва на разрыв составляет 0.08 ± 0.03 МПа [185], а при использовании биоприпоя в сочетании с мембраной на полиэфирной нетканой подложке, пропитанной органическими припоями с

различной концентрацией БСА, и диодным лазером с длиной волны 810 нм достигается прочность на разрыв 0.08 ± 0.02 МПа [124] и $0,138 \pm 52$ МПа [237] соответственно. Добавление в данном случае биоприпоя при сваривании биологических тканей повышает прочность лазерного шва.

Еще одним компонентом, добавляемым в лазерный припой, являются наночастицы, которые благодаря своей структуре могут проявить новые характеристики, не свойственные материалу, из которого они состоят. Например, под воздействием поверхностного плазменного резонанса, сферические наночастицы начинают обладать спектром поглощения, который зависит от их размеров [77; 181]. Использование наночастиц позволяет значительно повысить прочность лазерного сварного соединения. В припоях для лазерной сварки биологических тканей используются наночастицы различных материалов: золотые наночастицы, золотые наночастицы с ядрами из диоксида кремния, сферические золотые наночастицы, металлические наночастицы, содержащие золото, серебро и медь, углеродные нанотрубки (УНТ) [59; 200; 231].

В последнее время углеродные нанотрубки нашли широкое применение в медицинской диагностике и регенеративной медицине, так как соответствуют размерам основных компонентов клеточного матрикса и обладают свойствами, сопоставимыми с белковыми структурами [135; 231]. Биополимеры на основе УНТ обладают низкой цитотоксичностью и оказывают положительное воздействие на дифференцировку и пролиферацию клеток [143; 242]. Нанотрубки склонны к агрегации в пучки под действием сил Ван-дер-Ваальса, но несмотря на это, водная суспензия альбумина является эффективным диспергатором [249]. При воздействии лазерного излучения на дисперсию образуется нанокompозитный материал с устойчивой каркасной структурой из нанотрубок, повышающий прочность шва и эффективность самоорганизации клеток восстанавливаемой ткани [128; 204; 218].

Заключение

При операциях в челюстно-лицевой области для соединения краев применяются следующие методы: хирургический шов, механический шов, клеевой шов, ультразвуковой шов, лазерный шов. К наилучшим клиническим результатам по сравнению с другими методами соединения тканей приводят лазерные швы с использованием биологического припоя, для которых характерна полная герметизация шва, отсутствие негативных реакций со стороны соединяемых тканей, образование эстетичных рубцов, сокращение времени наложения шва.

Для лазерной сварки биологических тканей применяются лазерные установки с различными длинами волн инфракрасного диапазона с непрерывной генерацией импульса (углекислотный, гольмиевый, диодный (970 нм, 810нм), волоконный лазер с легированием эрбием) и с импульсной генерацией импульса (неодимовый).

Использование лазеров с системой обратной температурной связи позволяет контролировать и стабилизировать температуру в области лазерной сварки тканей, что позволяет снижать степень температурного некроза тканей и повышать прочность лазерного шва [77].

Припои на основе БСА с использованием экзогенного хромофора ИЦЗ с добавлением наночастиц продемонстрировали наилучшие результаты при лазерной сварке биологических тканей.

Вышеизложенная информация наглядно демонстрирует многообразие методов соединения краев ран биологических тканей и возможностей применения их врачами на практике. При этом медицина не стоит на месте и постоянно появляются все новые методы соединения краев ран с улучшенным качеством шва, чем применявшиеся еще совсем недавно.

Поиск новых методов привел к созданию ряда перспективных направлений исследований, основными из которых являются лазерная сварка тканей. Сегодня техника сварки мягких тканей находится в стадии широкого клинического освоения. Постепенно расширяется область ее применения, совершенствуются методики выполнения операции с учетом особенностей сварки тканей. По мнению ученых, данный метод весьма перспективен и при трансплантации различных органов, лазерной сварки сосудов и кожи. Ни в одном из включенных исследований не изучалось использование лазерной сварки с применением биоприпоя на основе бычьего сывороточного альбумина, индоцианина зеленого, углеродных нанотрубок для соединения краев ран и диодного лазера с обратной температурной связью с длиной волны 970 нм в челюстно-лицевой области [93].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная экспериментальная работа была выполнена на кафедре хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с целью повышения эффективности хирургического лечения пациентов со стоматологическими заболеваниями путем экспериментальной разработки методики бесшовного соединения рассеченных мягких тканей челюстно-лицевой области с использованием лазерной установки с адаптивной термостабилизацией шва и биоприпоя [92].

Экспериментальные исследования на лабораторных животных проводили на базе Центрального вивария Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в соответствии с: правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ Минздрава СССР №755 от 12.08.1977); Федеральным законом «О животном мире» (№52 от 24.04.1995); Положением о юридических и этических принципах медико-биологических исследований» (бюллетень ВАК Минобразования России 2002, №3, с. 77–75); соблюдением международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (от 18.03.1986), требованиями Европейской конвенции по защите лабораторных животных.

В ходе научной работы было проведено два эксперимента на животных. Основной целью экспериментальных исследований явилось изучение особенностей репаративных процессов в области лазерного сваривания мягких тканей (лазерного шва) с помощью излучения лазерной установки с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией и биоприпоя при соединении краев раны на коже и слизистой оболочке рта у экспериментальных животных

для обоснования применения данной бесшовной методики соединения краев хирургической раны в стоматологической практике [54].

2.1 Дизайн экспериментального исследования

Для изучения особенностей репаративных процессов в области соединения краев раны с помощью лазерного излучения и биоприпоя в эксперименте *in vivo* на животных было необходимо: изучить и определить различия регенерации в динамике после лазерной сварки мягких тканей при использовании биоприпоя с разными составными компонентами и излучения лазерной установки с адаптивной термостабилизацией по данным гистологического метода исследования; с помощью иммуногистохимического метода исследования выявить наличие миоцитов и фибробластов в регенератах в зависимости от используемого биоприпоя и лазерного излучения в области кожи и слизистой оболочки рта экспериментальных животных [93].

Для проведения экспериментального исследования и решения поставленной цели нами были выбраны лабораторные кролики. У этих животных возможно сформировать экспериментальную биологическую модель, наиболее подходящую для данной работы. Для получения объективных данных с целью изучения динамики регенерации тканей в области бесшовного соединения краев раны мягких тканей у экспериментальных животных целесообразно выполнять оперативные вмешательства на слизистой оболочке альвеолярной кости нижней и верхней челюстей с вестибулярной стороны, на коже холки спины.

Для достижения поставленной цели был разработан дизайн исследования (Рисунок 1) и создана экспериментальная модель на животных (кроликах) по аналогии с клинической ситуацией.

В экспериментах объектом исследования были половозрелые кролики породы Шиншилла массой от 3,0 до 4,0 кг, все животные имели санитарные

паспорта. Кроликов содержали в условиях вивария, согласно правилам лабораторной практики, при проведении доклинических исследований в Российской Федерации (ГОСТ Р 50258-92, ГОСТ 351000.3-96 и 51000.4-96).

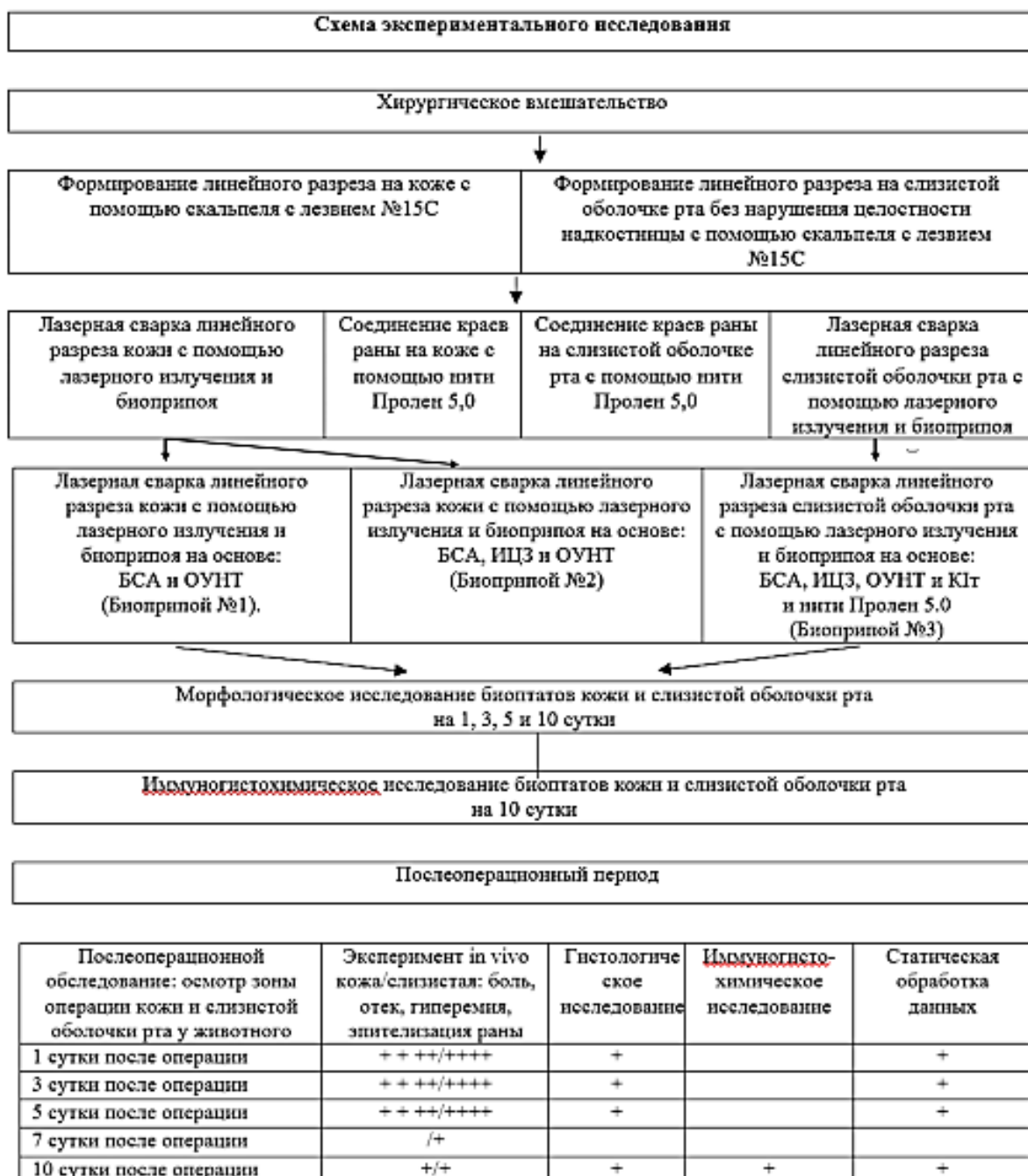


Рисунок 1 – Схема экспериментального исследования

Перед проведением эксперимента получено ветеринарное свидетельство о здоровье лабораторных кроликов. После приобретения лабораторных животных разместили на карантин сроком на 14 дней. Содержание животных осуществлялось в клетках из стали, спереди расположена большая дверка с надежным замком и крючком из сетки. Температура воздуха в виварии составляла 18-22°C, относительная влажность воздуха – 50-65%. Цикл освещения помещения – двенадцатичасовой, десятикратная смена объема воздуха помещения в час (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Фото. Лабораторный кролик

Питание лабораторных кроликов осуществлялось комбинированным полноценным гранулированным кормом для лабораторных животных (микробиологический статус соответствует ГОСТ Р 51849-2001 «Ветеринарно-санитарные нормы и требования к качеству кормов для непродуктивных 15 животных»), в случае операций на слизистой оболочке рта гранулированный корм за 30 мин до кормления размачивали кипяченой водой температурой 40°C, а

также фильтрованной водопроводной водой в стандартных питьевых бутылочках (микробиологический статус воды соответствует СанПиН 2.1.4.1074-01 «Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения»). Питание и питье лабораторных кроликов осуществлялось по желанию – *ad libitum*.

Перед операцией кроликов взвешивали и рассчитывали количество вводимых препаратов. Выполняли премедикацию и наркоз комбинацией препаратов «Рометар» (3мг/кг массы животного) и «Золетил» (5мг/кг массы животного), адекватный оперативному вмешательству. Препараты применяли однократно, в форме раствора для инъекций, внутримышечно. Все животные были распределены на два эксперимента в соответствии с видом дефекта: в первом эксперименте операции выполняли на коже холки кролика; во втором эксперименте операции проводили на слизистой оболочке рта кролика, данные представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение лабораторных животных (кроликов) по группам исследования

	Метод соединения краев раны	Группы исследования	Зона воздействия	Метод исследования	(n)
1 эксперимент	Нить Пролен 5,0	1 группа	кожа холки кролика	гистологический, иммуногистохимический	8
	Лазер+Биоприпой №1	2 группа			
	Лазер+Биоприпой №2	3 группа			
2 эксперимент	Лазер+Биоприпой №3 +нить Пролен 5,0	1 группа	слизистая оболочка рта	гистологический, иммуногистохимический	16
	Нить Пролен 5,0	2 группа			
Общее (n)	24				

2.2 Эксперимент №1. Изучение регенерации кожи холки лабораторных животных после лазерной сварки краев раны с использованием биоприпоя

2.2.1 Распределение животных по группам исследования

Для изучения репаративных процессов на коже в области соединения краев раны с помощью лазерного излучения и биоприпоя было использовано 8 кроликов-самцов породы Шиншилла. У животных выбривали шерсть на холке и на интактной коже с помощью скальпеля делали 3 линейных разреза на всю толщу кожи длиной 1 см каждый в 3 ряда параллельно друг другу с соблюдением правил асептики под наркозом, схема формирования разрезов представлена на Рисунке 3.

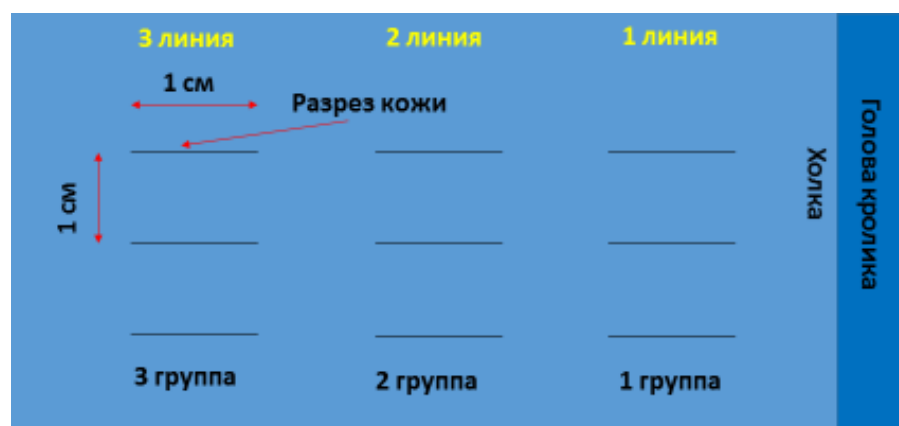


Рисунок 3 – Схема нанесения разрезов на кожу холки кролика, распределение зоны биологической модели по группам исследования

У животных 1 группы рассечение кожи проводили стандартным хирургическим скальпелем №15С, края линейной раны соединяли узловыми швами с помощью шовного материала Пролен 5,0.

У животных 2 группы рассечение кожи проводили стандартным хирургическим скальпелем №15С, края линейной раны соединяли с помощью Биоприпоя №1: БСА (25 мас.%), ИЦЗ (0.1 мас. %) и лазерной установки с

адаптивной термостабилизацией с длиной волны 970 нм мощностью 1,5 Вт, температура воздействия 42 С°, время экспозиции 25 сек.

У животных 3 группы рассечение кожи проводили стандартным хирургическим скальпелем №15С, края линейной раны соединяли с помощью Биоприпоя №2: БСА (25 мас.%), ИЦЗ (0.1 мас. %), ОУНТ (0,1 мас. %) и лазерной установки с адаптивной термостабилизацией с длиной волны 970 нм мощностью 1,5 Вт, температура воздействия 42 С°, время экспозиции 25 сек. Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение лабораторных животных в эксперименте №1

Сроки выведения животных из эксперимента	Группы исследования			Животные (n)
	1 группа Хирургический Шов Пролен 5.0	2 группа Лазерный шов Биоприпой №1	3 группа Лазерный шов Биоприпой №2	
1-е сутки/биоптаты	6	6	6	2
3-е сутки/биоптаты	6	6	6	2
5-е сутки/биоптаты	6	6	6	2
10-е сутки/биоптаты	6	6	6	2
Всего	24	24	24	8

2.2.2 Методика лазерной сварки краев раны кожи холки экспериментальных животных с использованием биоприпоя

В условиях операционной Центрального вивария Сеченовского университета с соблюдением правил асептики и антисептики у лабораторных животных (кроликов) проводили разметку расположения разрезов, длина одного линейного разреза составляла 1 см (Рисунок 4).

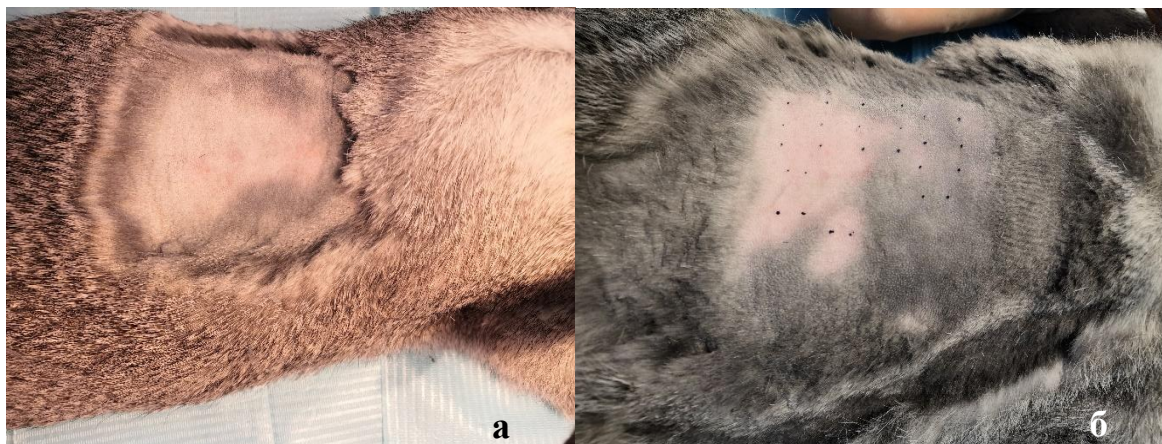


Рисунок 4 – Фото. Лабораторный кролик:
 а) кожа холки спины
 б) разметка экспериментальных разрезов

С помощью скальпеля №15С рассекали кожу холки линейным разрезом на всю толщю кожи длиной 1 см (Рисунок 5).

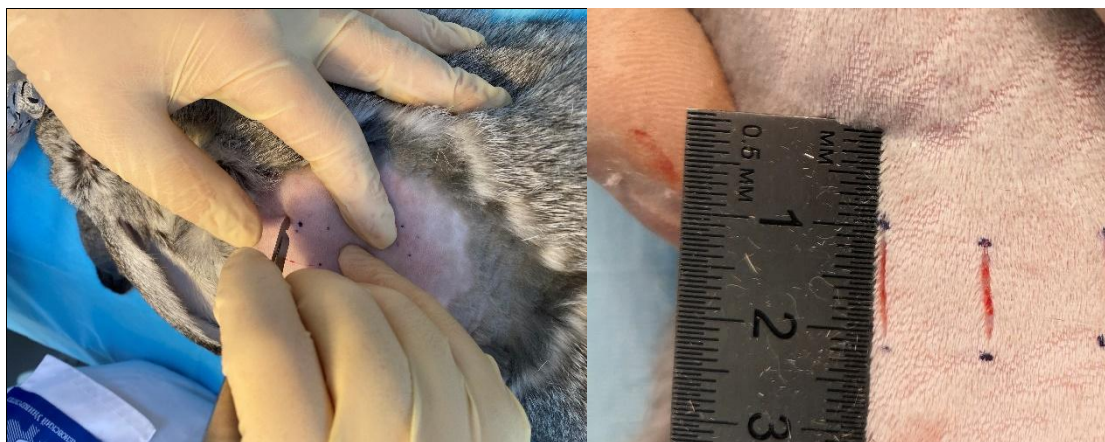


Рисунок 5 – Фото. Формирование линейных разрезов длиной 1 см на коже холки кролика

Затем проводили забор биоприпоя в стерильный инсулиновый шприц (Рисунок 6) и вносили соответствующий биоприпой в линейную рану, распределяя его равномерно в ране так, чтобы биоприпой полностью покрывал края раны (Рисунок 7). В случае нанесения избыточного количества биоприпоя в рану его удаляли с помощью стерильной марлевой медицинской салфетки путем промокания марлевой салфетки на поверхности раны (Рисунок 8).



Рисунок 6 – Фото. Забор биоприпоя в стерильный инсулиновый шприц



Рисунок 7 – Фото. Внесение биоприпоя с помощью инсулинового шприца в линейную рану на холке спины кролика



Рисунок 8 – Фото. Удаление избыточного количества биоприпоя в линейной ране на коже холки спины кролика

После внесения биоприпоя на линейную рану воздействовали лазерным излучением с длиной волны 970 нм мощностью 1,5 Вт, плавно перемещая наконечник лазера от начала разреза по всей его длине в течение 25 секунд (Рисунок 9). Соединение краев линейной раны кожи традиционно проводили с помощью шовного материала Пролен 5,0 узловыми швами.



Рисунок 9 – Фото. Воздействие лазерным излучением на линейную рану кожи холки спины кролика

Лабораторных животных выводили из эксперимента введением избыточной дозы «Золетила» с соблюдением правил эвтаназии на 1, 3, 5 и 10 сутки после операции. Макропрепараты кожи направляли на гистологическое исследование на 1, 3, 5 и 10 сутки, на иммуногистохимическое исследование - на 10 сутки.

2.3 Эксперимент №2. Изучение регенерации слизистой оболочки рта лабораторных животных после лазерной сварки краев раны с использованием биоприпоя

2.3.1 Распределение животных по группам исследования

Для изучения репаративных процессов на слизистой оболочке рта в области соединения краев раны с помощью лазерного излучения и биоприпоя было использовано 16 кроликов-самцов породы Шиншилла. На интактной слизистой оболочке рта кролика с вестибулярной стороны верхней челюсти слева и справа и нижней челюсти слева с помощью скальпеля №15С формировали линейные разрезы длиной 1,0 см, с соблюдением правил асептики под наркозом. У одной группы кроликов края линейных ран соединяли с помощью биоприпоя и лазерного излучения, у другой группы животных края ран традиционно ушивали шовным материалом Пролен 5.0, схема формирования разрезов представлена на Рисунке 10.

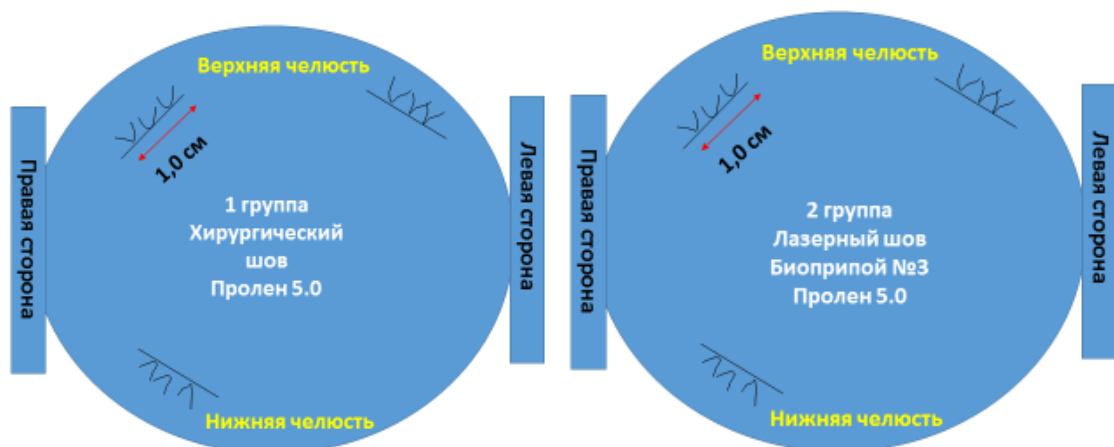


Рисунок 10 – Схема нанесения разрезов на слизистую оболочку рта кролика

У животных 1 группы рассечение слизистой оболочки проводили стандартным хирургическим скальпелем №15С, края линейной раны соединяли 3 узловыми швами с помощью шовного материала Пролен 5,0.

У животных 2 группы рассечение слизистой оболочки проводили стандартным хирургическим скальпелем №15С, края линейной раны соединяли с помощью Биоприоя №3: БСА (25 мас.%), ИЦЗ (0.1 мас. %), ОУНТ (0,1 мас. %), КИт и лазерной установки с адаптивной термостабилизацией с длиной волны 970 нм мощностью 1,5 Вт; температура воздействия 40 С°, время экспозиции 15 сек, непосредственно после лазерной сварки на область лазерного шва накладывали 3 узловых шва с помощью шовного материала Пролен 5.0 (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение лабораторных животных в эксперименте №2

Сроки выведения животных из эксперимента	Группы исследования		Животные (n)
	1 группа Хирургический шов Пролен 5.0	2 группа Лазерный шов Биоприоя №3 Пролен 5.0	
1-е сутки/биоптаты	6	6	4
3-е сутки/биоптаты	6	6	4
5-е сутки/биоптаты	6	6	4
10-е сутки/биоптаты	6	6	4
Всего	24	24	16

2.3.2 Методика лазерной сварки краев раны слизистой оболочки рта экспериментальных животных с использованием биоприоя

В условиях операционной Центрального вивария Сеченовского университета с соблюдением правил асептики и антисептики у лабораторных животных кроликов под местной анестезией раствором для инъекций Артикаина-Бинергия с адреналином (20 мг + 0,005мг/мл) делали линейный разрез на

слизистой оболочке альвеолярной кости верхней челюсти с вестибулярной стороны слева длиной 1,0 см без нарушения целостности надкостницы (Рисунок 11а). Затем с помощью серповидной гладилки вносили биоприпой в рану, равномерно распределяя по краям раны (Рисунок 11 б, в, г).

Затем на рану воздействовали излучением лазерной установки с адаптивной термостабилизацией с длиной волны 970 нм мощностью 1,5 Вт, плавно перемещая наконечник лазера от начала разреза по всей его длине в течение 15 секунд (Рисунок 12).



Рисунок 11 – Фото. Лабораторный кролик:

- а) разрез на слизистой оболочке
- б, в, г) внесение биоприпоя в рану



Рисунок 12 – Фото. Воздействие лазерным излучением на линейную рану на слизистой оболочке рта кролика

После лазерной сварки тканей на лазерный шов накладывали узловыe швы с помощью шовного материала Пролен 5,0 (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Фото. Вид раны после лазерной сварки и наложения узловых швов нитью Пролен 5.0

Затем аналогичную операцию проводили на верхней челюсти с вестибулярной стороны справа.

На нижней челюсти справа проводили лазерную сварку линейного шва по аналогии с верхней челюстью (Рисунок 14).



Рисунок 14 – Фото. Воздействие лазерным излучением на линейную рану на слизистой оболочке нижней челюсти справа рта кролика

При традиционном методе соединения краев ран кроликов с помощью хирургического шва на слизистой оболочке альвеолярной кости верхней челюсти слева с вестибулярной стороны, под местной анестезией раствором для инъекций Артикаина-Бинергия с адреналином (20 мг + 0,005 мг)/мл делали линейный разрез длиной 1,0 см без нарушения целостности надкостницы (Рисунок 15). Соединение краев линейной раны слизистой оболочки рта кролика проводили с помощью шовного материала Пролен 5,0 узловыми швами (Рисунок 16).



Рисунок 15 – Фото. Лабораторный кролик:
 а) инфильтрационная анестезия в области операции
 б) разрез слизистой оболочки верхней челюсти с помощью скальпеля №15С

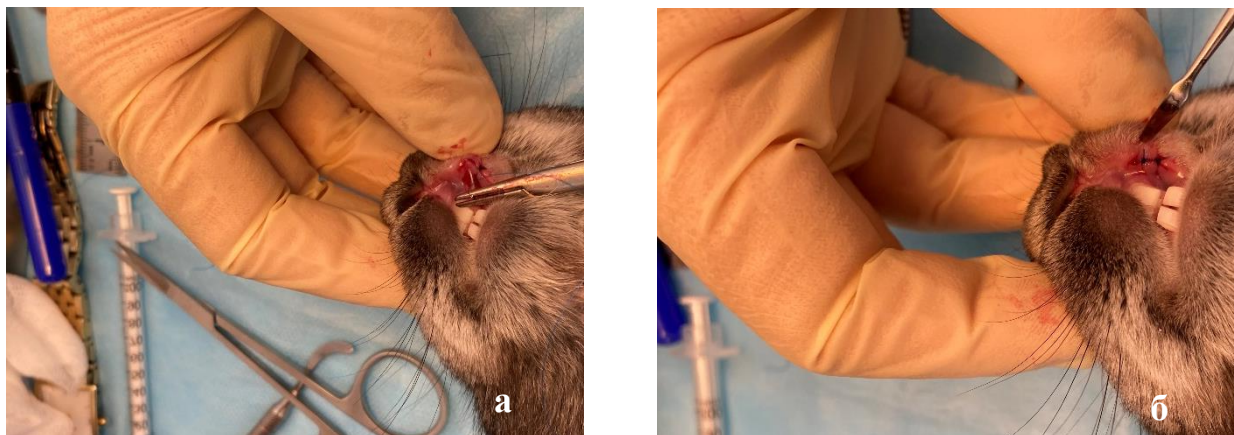


Рисунок 16 – Фото. Лабораторный кролик:
 а) наложение узловых швов нитью Пролен 5.0
 б) вид раны

Затем аналогичную операцию проводили на верхней челюсти с вестибулярной стороны справа.

На нижней челюсти справа традиционно ушивали рану по аналогии с верхней челюстью.

Лабораторных животных выводили из эксперимента введением избыточной дозы «Золетила» с соблюдением правил эвтаназии на 1, 3, 5 и 10 сутки после операции. Макропрепараты слизистой оболочки рта кроликов направляли на гистологическое исследование на 1, 3, 5 и 10 сутки, на иммуногистохимическое исследование - на 10 сутки.

2.4 Оценка течения раневого процесса в зоне лазерной сварки мягких тканей лабораторных животных

В послеоперационном периоде у лабораторных животных оценивали интенсивность боли, выраженность отека и гиперемии в области оперативного вмешательства на 1, 3 и 5 сутки.

Определение послеоперационной боли проводили по Шкале гримас кролика Rabbit Grimace Scale (RbtGS) [171]. В Шкале гримас кролика описаны 5 признаков, интенсивность которых оценивали по 3-х бальной шкале (Таблица 4).

Таблица 4 - Шкала гримас кролика Rabbit Grimace Scale (RbtGS)

№	Признаки шкалы гримас	Характеристика боли /Баллы		
		Нет боли 0	Умеренная боль 1	Сильная боль 2
1	Глазная щель	Норма	умеренно сужена	сильно сужена
2	Опухание щек	Норма	умеренно округлые	сильно округлые
3	Форма ноздрей	норма U – образная форма	умеренная U – образная форма	V – образная форма
4	Изменение свойств усов и их положения	норма (усы свисают в небольшом изгибе)	теряют естественный изгиб, становятся жестче	вытягиваются в одном направлении (горизонтально), жёсткие
5	Форма и положение ушей	норма (уши подняты вверх, плотные эластичные)	умеренно прижаты к задней части тела	прижаты к спине, к бокам тела к шее, более жесткие и менее изогнуты
Общий бал /всего		0	1	2

Признаки боли также оценивали по поведению животных: активность/движения (пассивный/неподвижен, сидит на одном месте, плохо реагирует на внешние раздражители, забивается в угол), аппетит (меньше ест или перестает есть совсем), напряженная осанка (приседание, сгорбившееся положение), агрессивное положение (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Фото. Лабораторный кролик на 1 сутки после операции после традиционного наложения швов:

- а) общий вид кролика
- б) вид раны в полости рта

Оценку выраженности послеоперационного отека проводили визуально на 1, 3 и 5 сутки. Послеоперационный отек оценивали по степени выраженности в баллах:

- 0 баллов – отек отсутствует;
- 1 балл - отек слабовыраженный;
- 2 балла – отек умеренный;
- 3 балла – отек сильно выраженный.

Оценку выраженности гиперемии в послеоперационном периоде проводили визуально в области оперативного вмешательства 1, 3 и 5 сутки по интенсивности окраски в баллах:

- 0 баллов – розовый цвет;
- 1 балл – легкая гиперемия;
- 2 балла – умеренная гиперемия;
- 3 балла – яркая гиперемия;
- 5 баллов – бледный цвет (ишемия);
- 6 баллов – бело-желтый цвет (некроз).

In vivo оценивали внешний вид операционной зоны в динамике, состоятельность швов, сроки эпителизации ран, развитие послеоперационных осложнений, таких как некроз кожи, на 1, 3, 5 и 10 сутки и слизистой оболочки на 1, 3, 5, 7 и 10 сутки.

Данные динамического наблюдения вносили в журнал первичной документации, затем проводили статистическую обработку, после чего вносили в таблицу.

2.5 Гистологический метод исследования

Забор биоптатов кожи и слизистой оболочки рта кроликов проводили в послеоперационной области на холке и в полости рта. Фрагменты мягких тканей расправляли и фиксировали швами на фотобумаге, которые маркировали в зависимости от области и даты операции. Подготовленные таким образом образцы тканей фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, затем ткани заливали в парафиновые блоки в строгой ориентации, обеспечивающей получение срезов в перпендикулярной поверхности плоскости кожи или слизистой оболочки. Срезы толщиной 3-4 микрометра окрашивали гематоксилином и эозином и трихромом по Маллори. Образцы изучали методом стандартной оптической микроскопии с помощью универсального микроскопа LEICA DM4000 B, оснащенного видеокамерой LEICA DFC7000 T и программным обеспечением LAS V4.8 (Leica Microsystems, Германия).

В каждом препарате оценивали признаки воспаления (экссудацию, инфильтрацию иммунными клетками, микроциркуляторные нарушения) и регенерации (неоангиогенез, пролиферацию фибробластов, зрелость грануляционной ткани) по 4-балльной шкале (Таблицы 5, 6, 7, 8, 9, 10) [17].

Таблица 5 – Балльная система оценки морфологических признаков экссудации в участке имплантации

Баллы	Морфологические признаки
0	Отсутствие признаков экссудации
1	Слабые признаки отёка, в межклеточном пространстве небольшое количество жидкости
2	Умеренные признаки отёка ткани, в межклеточном пространстве среднее количество жидкости
3	Выраженный отёк ткани, в межклеточном пространстве значительное количество жидкости

Таблица 6 – Балльная система оценки морфологических признаков воспалительной инфильтрации в участке имплантации

Баллы	Морфологические признаки
0	Отсутствие признаков воспаления
1	Присутствие единичных воспалительных клеток в инфильтрате (менее 10 шт в 1-м поле зрения при увеличении x400)
2	Умеренное количество воспалительных клеток в инфильтрате (менее от 11 до 29 шт в 1-м поле зрения при увеличении x400)
3	Большое количество воспалительных клеток в инфильтрате (более 30 шт в 1-м поле зрения при увеличении x400)

Таблица 7 – Балльная система оценки морфологических признаков микроциркуляторных нарушений в участке имплантации

Баллы	Морфологические признаки
0	Отсутствие признаков нарушения микроциркуляции
1	Краевое стояние (пристеночное) стояние эритроцитов в просвете сосудов
2	Начальные проявления агрегации и агглютинации эритроцитов в просвете сосудов
3	Стазы и сладжи эритроцитов в просвете сосудов

Таблица 8 – Балльная система оценки морфологических признаков неоангиогенеза в участке имплантации

Баллы	Морфологические признаки
0	Нет признаков формирования сосудов
1	Начало формирования сосудов: сосудистая стенка отсутствует, эндотелий представлен тонким слоем эндотелиоцитов
2	Продолжение формирования сосудов: t. Adventitia отсутствует, мышечные волокна в t. Media тонкие, эндотелий обычного строения
3	Сосуды полностью сформированы: стенка имеет трехслойное строение (t. Adventitia, Media, Intima), эндотелий обычного строения

Таблица 9 – Балльная система оценки морфологических признаков пролиферации фибробластов в участке имплантации

Баллы	Морфологические признаки
0	Отсутствие признаков пролиферации фибробластов
1	Слабые признаки гипертрофии и гиперплазии фибробластов, увеличение их объема менее, чем на 10%
2	Умеренные признаки гипертрофии и гиперплазии фибробластов, увеличение их объема на 20-30%
3	Выраженные признаки гипертрофии и гиперплазии фибробластов, увеличение их объема более, чем на 30%

Таблица 10 – Балльная система оценки морфологических признаков зрелости грануляционной ткани в участке имплантации

Баллы	Морфологические признаки
0	Грануляционная ткань отсутствует
1	Присутствует юная грануляционная ткань с обильными признаками васкуляризации
2	В грануляционной ткани присутствуют тонкие пучки соединительнотканых волокон, сосуды в небольшом количестве
3	Грануляционная ткань практически отсутствует, на ее месте имеется сформированная соединительная ткань

2.6 Иммуногистохимический метод исследования

Для иммуногистохимического метода исследования срезы образцов тканей, фиксированные в 10% нейтральном забуференном формалине и залитые в парафиновые блоки, толщиной 3-4 микрометра, депарафинизировали и инкубировали с 3% перекисью водорода в течение 10 минут. Неспецифическое окрашивание предотвращали блокирующим раствором (Cell Marque, США) и инкубировали с мышинными моноклональными первичными антителами против α -гладкомышечного актина, или α -SMA (A2547, Merck, США, разведение 1:400). Визуализацию проводили с помощью вторичных козых антител,

конъюгированных с пероксидазой хрена (G-21040, Invitrogen, США, разведение 1:1000), и диаминобензидином (DAB) с контрастным окрашиванием гематоксилином. Экспрессия α -SMA в участках имплантации оценивали с помощью полуколичественной системы (Таблица 11) [16].

Таблица 11 – Балльная система оценки экспрессии антител против α -SMA

Баллы	Экспрессия α -SMA
-	Экспрессия отсутствует
+	Отдельные позитивно окрашенные клетки
++	Небольшое количество позитивно окрашенных клеток (менее 19 на 1 поле зрения при увеличении 400)
+++	Значительное количество позитивно окрашенных клеток (более 20 на 1 поле зрения при увеличении 400)

2.7 Характеристика биоприпоев для соединения краев раны с помощью лазерного излучения

Для соединения краев раны с помощью лазерного излучения были изготовлены биоприпои в Научно-исследовательской лаборатории биомедицинских нанотехнологий Института биомедицинских систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники» (МИЭТ) под руководством доктора технических наук, кандидата физико-математических наук Герасименко А.Ю.

Для восстановления кожи и слизистой оболочки рта были разработаны и изготовлены специальные составы биоприпоев, которые вносили в рану для формирования лазерных швов. Использование биоприпои для лазерного шва обусловлено обеспечением первоначальной адгезии краев раны. Для этого в

состав лазерного биоприпоя на водной основе, который представлял собой водную дисперсную среду (дисперсию), входили белки - альбумин, коллаген, лазерный поглотитель и углеродные наночастицы.

В качестве белка крови альбумина использовали БСА (чистота 99 %, BioClot, Германия) с концентрацией 23–25 масс.%; белка коллагена (КIt, Коллост микро, общество с ограниченной ответственностью «БиоФАРМАХОЛДИНГ», Россия) с концентрацией 1–2 масс.%; лазерного поглотителя – ИЦЗ (Sigma-Aldrich, США) с концентрацией 0,1 масс.%; углеродных наночастиц – одностенные углеродные нанотрубки со средним диаметром 1,4–1,8 нм, длиной 0,3–0,8 мкм, удельной поверхностью ~400 м²/г (Углерод ЧГ, Россия). Нанотрубки были очищены до 99 % чистоты (МИЭТ, Россия) и использовались в составе припоя с концентрацией 0,1 масс.%. Получение биоприпоя проводили с использованием многостадийного процесса гомогенизации путем механического перемешивания и ультразвуковой обработки с помощью шейкеров, перемешивающего оборудования с магнитными якорями, ультразвуковых ванн и погружных гомогенизаторов. Полученный биоприпой может храниться при температуре 4 °С, сохраняя заданные физико-химические и биологические свойства ~ 15 дней (Рисунок 18).



Рисунок 18 – Компоненты биоприпоя для лазерной сварки тканей: а) бычий сывороточный альбумин (БСА), б) индоцианин зеленый (ИЦЗ), одностенные углеродные нанотрубки (ОУНТ), коллаген I типа (КIt)

Для проведения операций по соединению краёв раны на коже использовали биоприпой, содержащие все вышеперечисленные компоненты, кроме коллагена.

Вязкость таких припоев была сравнима с вязкостью воды. Однако, для соединения краев слизистой оболочки рта, насыщенных большой концентрацией жидкости (слюны), в состав биоприпоя вводился белок коллаген I типа, увеличивающий вязкость биоприпоя до гелеобразного состояния. Это предотвращало вытекание биоприпоя из области раны. Характеристика биоприпоев, применяемых для соединения краев раны с помощью лазерного излучения, приведены в Таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика биоприпоев для лазерной сварки биологических тканей

Биологическая ткань	№ Биоприпоя	Состав биоприпоя (масс.%)			
		БСА	КIг	ИЦЗ	Нанотрубки
Кожа	Биоприпой №1	25	-	0,1	-
	Биоприпой №2	25	-	0,1	0,1
Слизистая	Биоприпой №3	23	1 - 2	0,1	0,1

2.8 Лазерная система для сваривания биологических тканей с длиной волны 970 нм

Для соединения краев раны использовали лазерный прибор, разработанный в научно-исследовательской лаборатории биомедицинских нанотехнологий Института биомедицинских систем федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники» (МИЭТ) под руководством доктора технических наук, кандидата физико-математических наук Герасименко А.Ю.

Лазерный прибор выполнен на основе полупроводниковых лазеров, генерирующих излучение с длиной волны 970 нм в непрерывном или непрерывно-периодическом режимах работы. Аппарат для лазерной сварки

биологической ткани состоял из следующих основных частей: системы входа, генератора лазерного излучения, температурного модуля. Система входа включала в себя персональный компьютер, оснащённый специальным программным обеспечением. В функции системы входа входили получение и передача заданных начальных параметров. Генератор лазерного излучения осуществлял создание непрерывного лазерного излучения необходимой длины волны и мощности. Мощность лазерного излучения варьировалась в диапазоне 0,1 – 5,0 Вт (Рисунок 19).

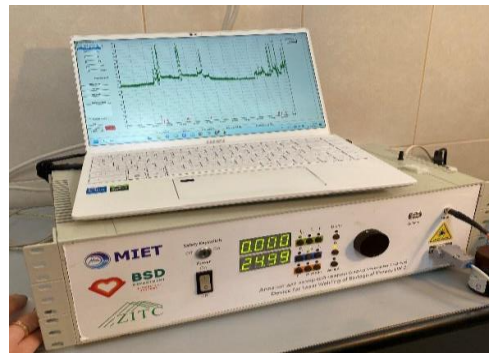


Рисунок 19 – Лазерный прибор для сварки биологических тканей с длиной волны 970 нм

Лазерный прибор позволял устанавливать температуру нагрева биоткани в области раны и наложения лазерного шва для предотвращения термического некроза кожи и слизистой оболочки рта. Точность установления температуры была ~ 1 °С. Для контроля температуры лазерного облучения прибор работал в автоматическом режиме, включая непрерывный или непрерывно-периодический режим, а также варьируя мощность излучения.

Температура биологической ткани считывалась посредством инфракрасного датчика. Изменение температуры отображалось графически на экране персонального компьютера. Лазерное излучение выводилось из лазерного прибора с помощью оптоволокну, помещенного в специальную оплетку, в область наложения шва на биоткани. Диаметр оптоволокну составлял 600 мкм. Диаметр лазерного пятна составлял 2 мм. Средняя температура в области лазерной сварки

тканей составила $T = 42\text{ }^{\circ}\text{C}$ на коже и $T = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ на слизистой оболочке рта. Мощность лазерного излучения варьировалась от $W=1,1-2,5\text{ Вт}$. Параметры лазерного прибора сведены в Таблице 13.

Таблица 13 – Технические параметры лазерного прибора

Наименование параметра	Значение
Длина волны, нм	970
Диапазон изменения мощности при автоматическом установлении температуры, Вт	0,1 – 5,0
Диаметр сфокусированного излучения, мм	2
Временной режим работы	непрерывный, непрерывно-периодический
Длительность импульса	подбирается автоматически микроконтроллером
Длительность паузы	
Макс. мощность излучения лазера наведения, мВт, не более	3
Расходимость излучения на расстоянии падения лазерного излучения на биоткань	не более 2°
Тип оптического разъема	SMA
Длина световода волоконного инструмента, м	1,5

Схема восстановления мягких биологических тканей с использованием методики лазерной сварки тканей представлена на Рисунке 20.

Схема процесса лазерной сварки мягких биологических тканей

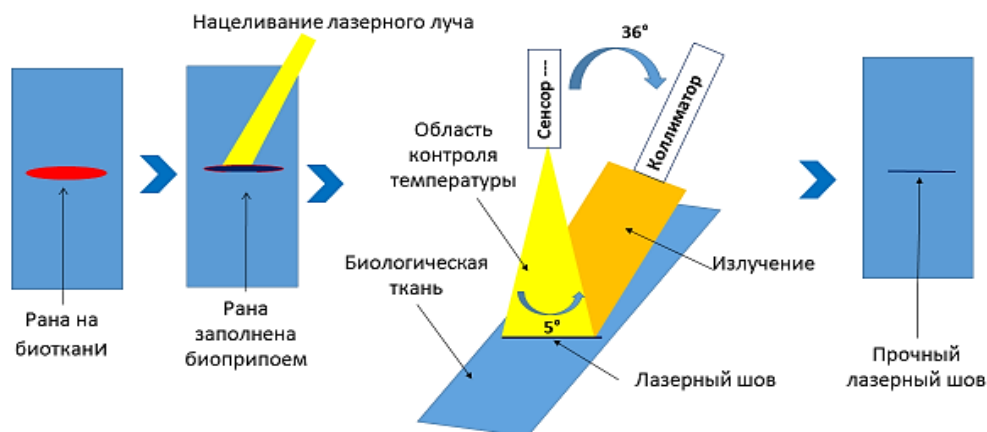


Рисунок 20 – Схема лазерной сварки биологических тканей с помощью биоприпоя и лазерного аппарата с длиной волны 970 нм

На конце оптоволоконна находился лазерный «карандаш», который обеспечивал плоскопараллельный пучок. Лазерный «карандаш» был оборудован специализированной лапкой из титана, на Рисунке 21 указан стрелками, которая являлась мишенью для обеспечения оптимального процесса лазерного облучения и измерения температуры нагрева биологической ткани.

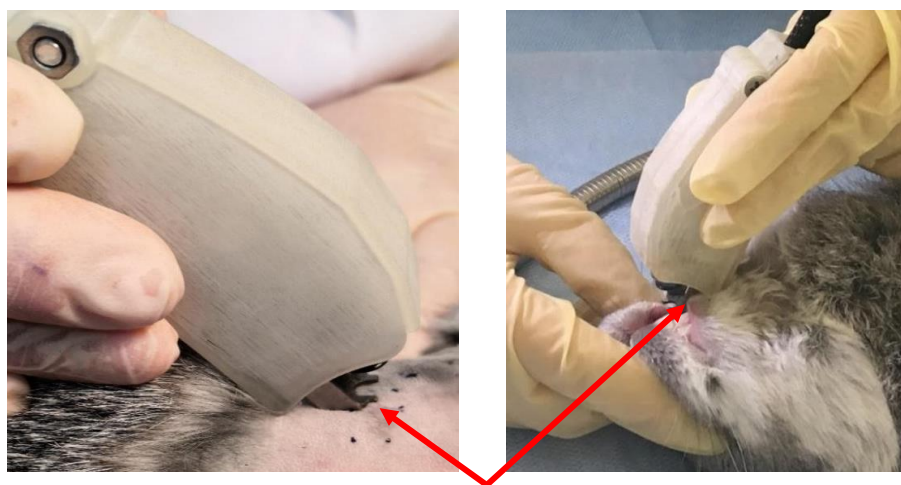


Рисунок 21 – Фото. Лазерный «карандаш» на конце оптоволоконна со специализированной титановой лапкой

Описанный лазерный прибор предназначен для лазерного соединения краев раны, для восстановления дефектов тканей в общей и кожно-пластической хирургии, в стоматологии и рассчитан на эксплуатацию в помещениях, оборудованных для проведения операций лазерными медицинскими аппаратами. Принцип действия лазерного соединения краев раны основан на тепловом воздействии, белковых перестроениях и образовании композитного пористого материала в области формирования лазерного шва при использовании специализированного припоя [54].

2.9 Статистические методы обработки материала

Статистический анализ экспериментальных данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.00 для Windows (GraphPad Software, США). Различия оценивали с помощью теста Краскела-Уоллиса с тестом множественного сравнения Данна. Р-значения $\leq 0,05$ считались статистически значимыми. Результаты статистического анализа были представлены в виде столбчатых графов с медианными значениями и 95% ДИ. Плотность сосудов оценивали на увеличении $\times 200$ в 5 репрезентативных полях зрения. Результаты анализа плотности сосудов были представлены как средние значения в расчете на 1мм^2 [16].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальная работа была выполнена на 24 лабораторных животных - половозрелых самцах кроликов породы Шиншилла, массой 3,0-4,0 кг. Все животные были разделены на 2 эксперимента – в 1 эксперименте исследования проводили на коже холки кроликов (использовали 8 животных), во 2 эксперименте исследования проводили на слизистой оболочке рта кроликов (использовали 16 животных). У животных на коже и слизистой оболочке рта формировали линейные разрезы длиной 1 см, края ран соединяли традиционным методом с помощью хирургического шва и шовного материала и с помощью лазерной сварки тканей с использованием специализированного биоприпоя и лазерного излучения.

3.1 Эксперимент №1. Результаты исследования регенерации кожи холки кроликов после лазерной сварки с использованием биоприпоя

В 1 эксперименте на холке спины (8 кроликов) на интактной коже делали линейные разрезы на всю толщу кожи длиной 1 см каждый в 3 ряда параллельно друг другу: в 1 ряду края линейной раны соединяли узловыми швами с помощью шовного материала Пролен 5,0; во 2 ряду края линейной раны соединяли с помощью лазерной сварки тканей с помощью Биоприпоя №1 и лазерного излучения; в 3 ряду края линейной раны соединяли с помощью лазерной сварки тканей с помощью Биоприпоя №2 и лазерного излучения [93].

3.1.1 Результаты оценки течения раневого процесса на коже после лазерной сварки с использованием биоприпоя

В послеоперационном периоде на 1, 3 и 5 сутки у экспериментальных животных оценивали течение раневого процесса по признакам выраженности

гиперемии и отека, а также на 1, 3, 5 и 10 сутки оценивали внешний вид операционной зоны и состоятельность швов, сроки эпителизации ран, развитие послеоперационных осложнений.

Поведение кроликов после операции на 1, 3 и 5 сутки не изменилось, они активно двигались по клетке и проявляли интерес к окружающим, аппетит был сохранен, напряженной осанки выявлено не было, при визуальном осмотре послеоперационной области (кожи холки) расчесов и укусов не выявлено (Рисунок 22), что свидетельствовало об отсутствии боли в послеоперационной области.

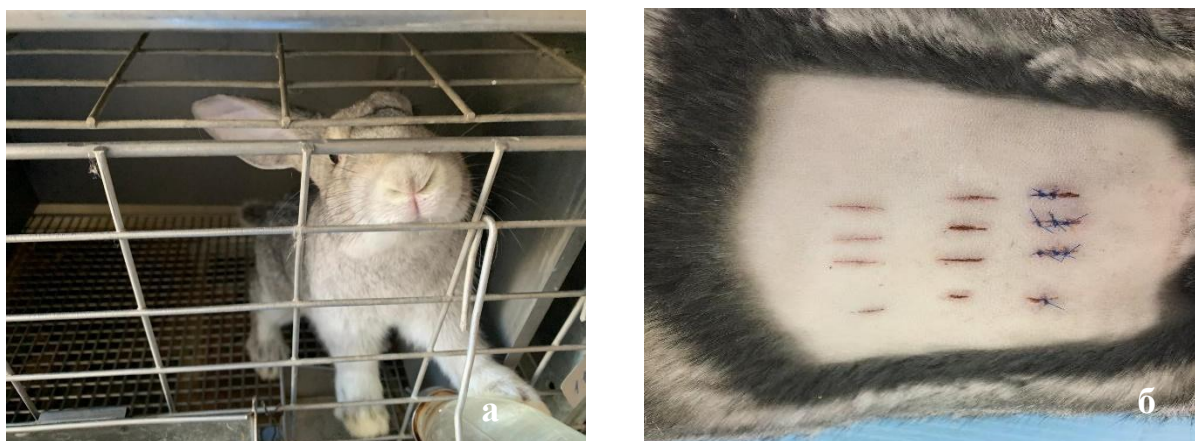


Рисунок 22 – Фото кролика после операции на 3 сутки: а) общий вид кролика б) кожа холки кролика в области операции

Оценку послеоперационного отека проводили на 1, 3 и 5 сутки в баллах от 0 до 3. На 1 сутки после наложения швов на линейные раны наиболее выраженный отек наблюдали в области хирургического шва ($1,42 \pm 0,31$ балла). При лазерной сварке тканей с использованием Биоприпоя №1 среднее значение послеоперационного отека составило ($0,91 \pm 0,49$ балла), что значительно ниже, чем при наложении шва. Наименьший отек в области швов наблюдали при лазерной сварке с использованием Биоприпоя №2, в котором в качестве компонента были добавлены одностенные углеродные нанотрубки, данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Выраженность отека кожи холки кроликов в области наложения швов на 1, 3 и 5 сутки после операции (в баллах)

Группа /сутки	Отек		
	1 группа Хирургический шов Пролен 5.0	2 группа Лазерный шов Биоприпой №1	3 группа Лазерный шов Биоприпой №2
1 сутки	1,42±0,31 (1-2)	0,91±0,49 (0-1)	0,41±0,19 (0-1)
3 сутки	1,78±0,34 (1-2)	1,33±0,37 (1-2)	0,12±0,32 (0-1)
5 сутки	0,29±0,21 (0-1)	0	0

$p < 0.05$

На 3 сутки, по сравнению с 1 сутками отмечали увеличение послеоперационного отека, как в зоне хирургического шва (1,78±0,34 балла), так и лазерного шва при использовании Биоприпоа №1 (1,33±0,37 балла), однако отек при лазерной сварке был менее выражен. При лазерной сварке с использованием Биоприпоа №2 отек был слабовыраженный или отсутствовал, средний показатель выраженности отека составил (0,12±0,32 балла), что отражено на Рисунке 23б.

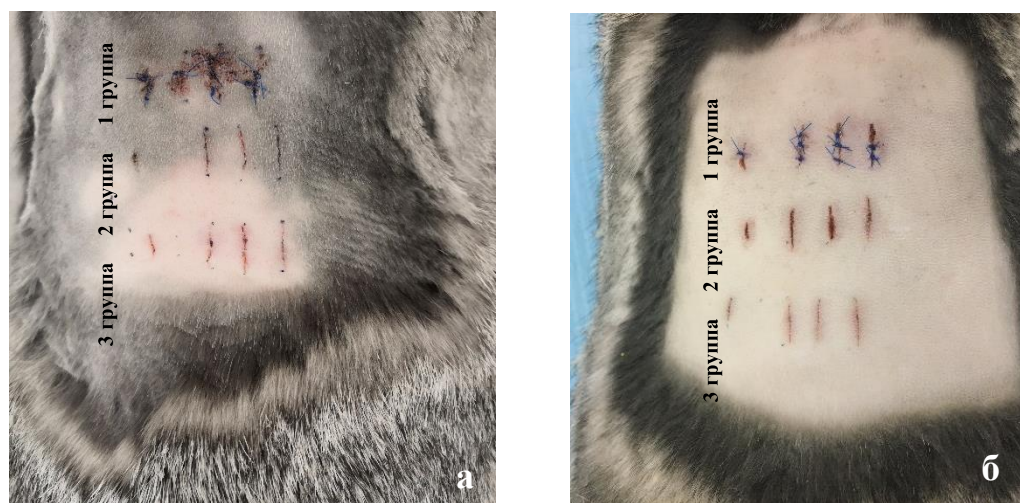


Рисунок 23 – Фото кролика после наложения швов: а) 1 сутки б) 3 сутки

На 5 сутки при исследовании отека в послеоперационной области у кроликов во всех группах отмечена выраженная положительная динамика, в зоне

лазерных швов послеоперационного отека не наблюдали, в области хирургического шва наблюдали слабовыраженный отек или его отсутствие ($0,29 \pm 0,21$ балла), что продемонстрировано на Рисунке 24а.

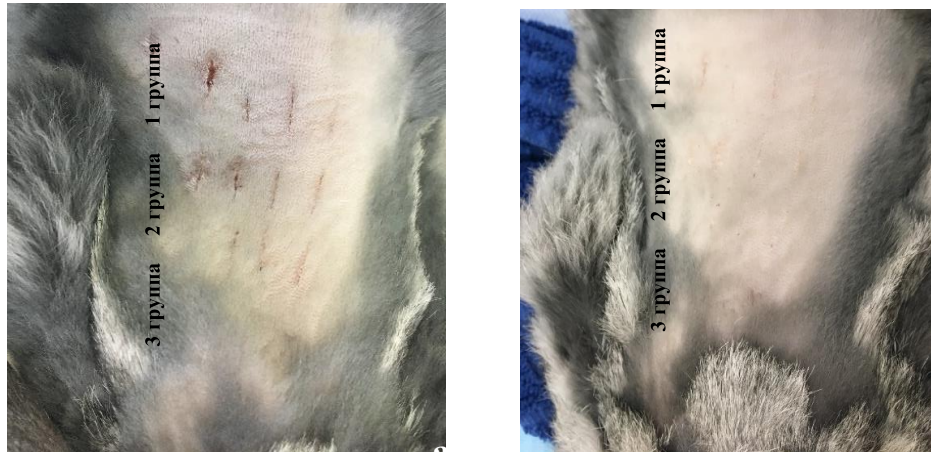


Рисунок 24 – Фото кролика после наложения швов: а) 5 сутки б) 10 сутки

По данным статистического анализа при исследовании выраженности послеоперационного отека на 1 сутки после наложения швов на линейные раны было достоверное отличие между хирургическим швом и лазерным швом с использованием Биоприпоя №2 ($p < 0.01$). На 3 сутки имелось достоверное отличие по показателям отека между группой с наложением хирургического шва и обеими экспериментальными группами с наложением лазерных швов с Биоприпоем №1 и Биоприпоем №2 ($p < 0.0001$), данные представлены на Рисунке 25.

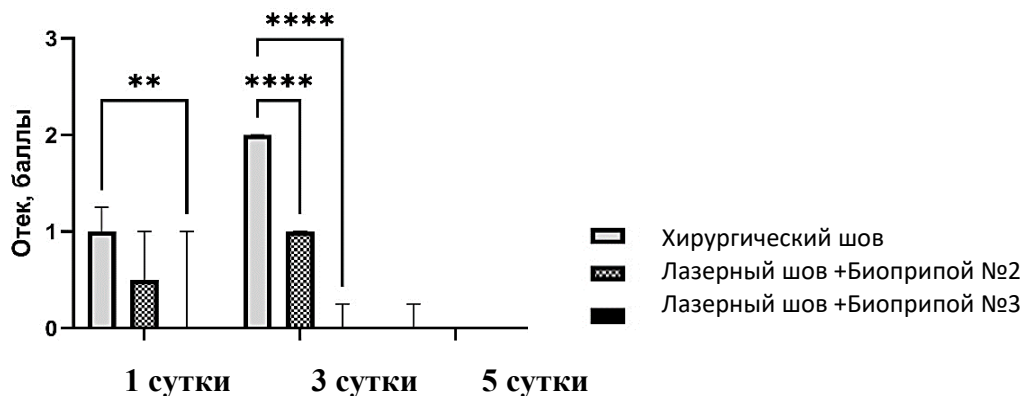


Рисунок 25 – Динамика выраженности послеоперационного отека при наложении швов на кожу холки кроликов

Оценку выраженности гиперемии проводили на 1, 3 и 5 сутки в баллах от 0 до 6. На 1 сутки после наложения швов на линейные раны гиперемию наблюдали в области всех швов. Яркую гиперемию наблюдали при наложении хирургического шва ($2,34 \pm 0,37$ балла), умеренную - при лазерной сварке с использованием биоприпоев. При лазерной сварке тканей с использованием Биоприпоя №1 средний показатель гиперемии составил ($1,81 \pm 0,39$ балла), при использовании Биоприпоя №2 – ($1,22 \pm 0,26$ балла), данные представлены в Таблице 15. На 3 сутки отмечалась тенденция к снижению гиперемии, при наложении хирургического шва гиперемия была умеренная ($1,78 \pm 0,41$ балла), при лазерной сварке тканей с использованием Биоприпоя №1 гиперемия была легкая ($0,92 \pm 0,23$ балла), при использовании Биоприпоя №2 гиперемии не наблюдали. На 5 сутки гиперемия сохранялась только в группе при наложении хирургического шва (Рисунок 24а).

Таблица 15 – Выраженность гиперемии кожи холки кроликов в области наложения швов на 1, 3 и 5 сутки после операции (в баллах)

Группа /сутки	Гиперемия		
	1 группа Хирургический шов Пролен 5.0	2 группа Лазерный шов Биоприпой №1	3 группа Лазерный шов Биоприпой №2
1 сутки	$2,34 \pm 0,37$ (2-3)	$1,81 \pm 0,39$ (1-2)	$1,22 \pm 0,26$ (1-2)
3 сутки	$1,78 \pm 0,41$ (1-2)	$0,92 \pm 0,23$ (0-1)	0
5 сутки	$0,19 \pm 0,32$ (0-1)	0	0

По данным статистического анализа при исследовании гиперемии на 1 сутки после наложения швов достоверное отличие между хирургическим швом и лазерными швами с использованием Биоприпоя №1 и №2 ($p < 0.1$; $p < 0.0001$), на 3 сутки имелось достоверное отличие по показателям выраженности гиперемии между группой с наложением хирургического шва и группами с наложением

лазерных швов с Биоприпоем №1 и Биоприпоем №2 ($p < 0.0001$), данные представлены на Рисунке 26.

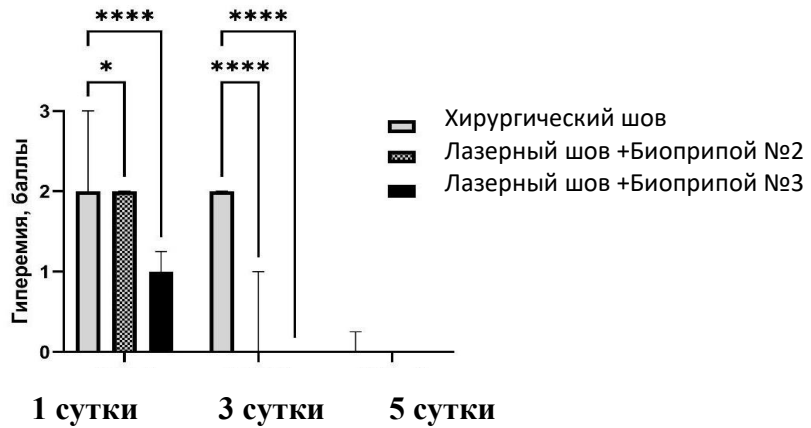


Рисунок 26 – Динамика выраженности гиперемии при наложении швов на кожу холки кроликов

При динамическом осмотре проводили макроскопическое исследование раневой поверхности на 1, 3, 5 и 10 сутки. На 1 сутки после операции у животных во всех группах хирургические и лазерные швы были состоятельны. На 3 сутки лазерные швы были состоятельны, некроза тканей не выявлено, при хирургическом наложении шва в области раны отмечена потеря одного шва у 3 особей, расхождения краев ран не наблюдали. На 5 сутки признаков воспаления в области швов не наблюдали, в области наложения хирургических швов шовный материал отсутствовал (Рисунок 27).

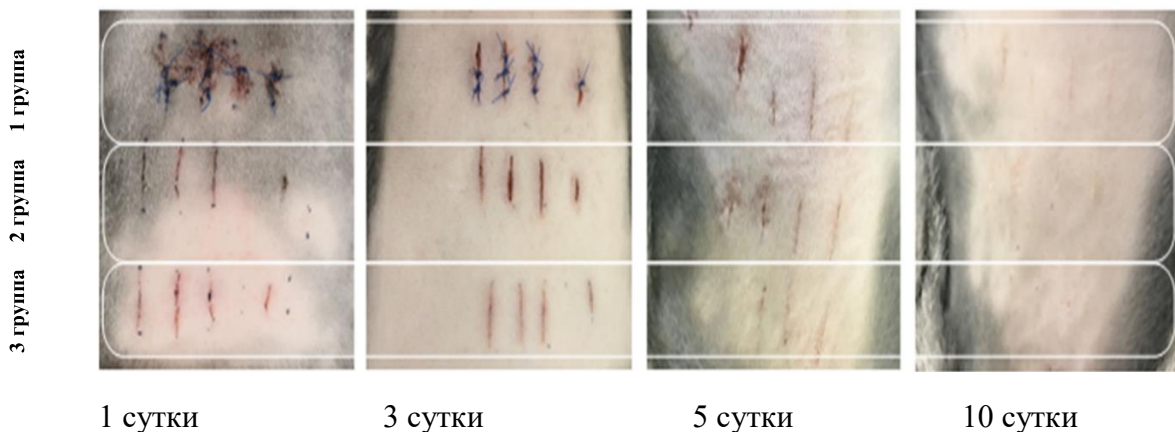


Рисунок 27 – Фото кожи холки кролика в динамике после наложения швов

На 7 сутки отмечали полную эпителизацию в области лазерных швов, на 10 сутки – хирургических швов, причем линия формирующего рубца при хирургическом шве шире, чем при лазерной сварке с использованием Биоприпоя №1 и №2. При лазерной сварке с использованием Биоприпоя №2 линия формирующегося рубца представлена более тонкой полоской такни, чем при использовании Биоприпоя №1, визуалью едва различимой от окружающих тканей.

Исследование выраженности послеоперационного отека, гиперемии и эпителизации линейных ран у экспериментальных животных позволяет нам сделать вывод, что наиболее благоприятная реакция тканей при соединении краев линейных ран была при использовании лазерного излучения и Биоприпоя №2. Биоприпой №1 уступает Биоприпою №2, но как метод наложения шва превосходит метод наложения хирургического шва с помощью нитей. Наилучшая эпителизация линейной раны и формирующийся эстетичный рубец были при лазерной сварке тканей с использованием Биоприпоя №2.

3.1.2 Результаты гистологического исследования регенерации кожи холки кроликов в динамике

Исследовано 72 препарата от 8 экспериментальных животных – кроликов породы Шиншилла. Забор биоптатов проводили на 1, 3, 5 и 10 сутки от момента наложения швов.

1 сутки

На 1 сутки в контрольной 1 группе (хирургический шов, Пролен 5.0) визуализировалась относительно широкая раневая щель. Рана содержала нить, вокруг которой видна умеренная воспалительная инфильтрация, состоящая в

основном из нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов. На поверхности относительно крупный участок коагуляционного некроза эпидермиса (указан стрелкой) и сосочкового слоя дермы, который отграничивался широкой полосой плотной воспалительной инфильтрации такого же состава (Рисунок 28а, 28б). Пролиферация фибробластов на этом сроке отсутствовала [93].

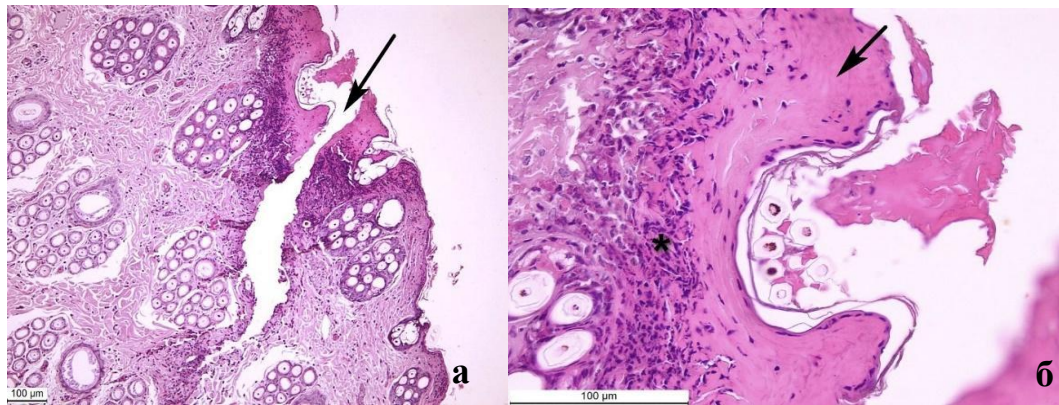


Рисунок 28 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 1 сутки. Г-э, x100.

- а) Широкая раневая щель, вокруг которой видна умеренная воспалительная инфильтрация. На поверхности дефекта находится относительно крупный участок коагуляционного некроза, отграниченный широкой полосой воспалительной инфильтрации. Эпителизация отсутствует;
- б) Тот же участок при большем увеличении. Хорошо видна область некроза (стрелка) с примыкающей зоной воспалительной инфильтрации (звездочка), состоящей в основном из нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов

Во 2 группе (лазерный шов и Биоприпой №1) и в 3 группе (лазерный шов и Биоприпой №2) воспаления тканей не наблюдали. Во 2 группе края раны соединены с помощью лазерного излучения методикой лазерной сварки тканей и Биоприпой №1 (БСА и ИЦЗ), на поверхности области повреждения наблюдали сравнительно небольшой участок коагуляционного некроза по сравнению с группой контроля. Вокруг коагуляционного некроза визуализировали широкий лейкоцитарный вал, состоящий из нейтрофилов, эозинофилов с небольшой примесью макрофагов (Рисунок 29а), что отчетливо видно при микроскопии тёмного поля (Рисунок 29б).

В 3 группе у большинства животных в области лазерной сварки тканей с использованием Биоприпоя №2 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ) имелась сравнительно небольшая раневая щель, вокруг которой определялась нейтрофильно-эозинофильная инфильтрация (Рисунок 30а). Раневая щель не удлинена, область коагуляционного некроза в этой группе меньше, чем в 1 группе контроля и во 2 группе. Обнаруживалось полнокровие и сладж сосудов (Рисунок 30б).

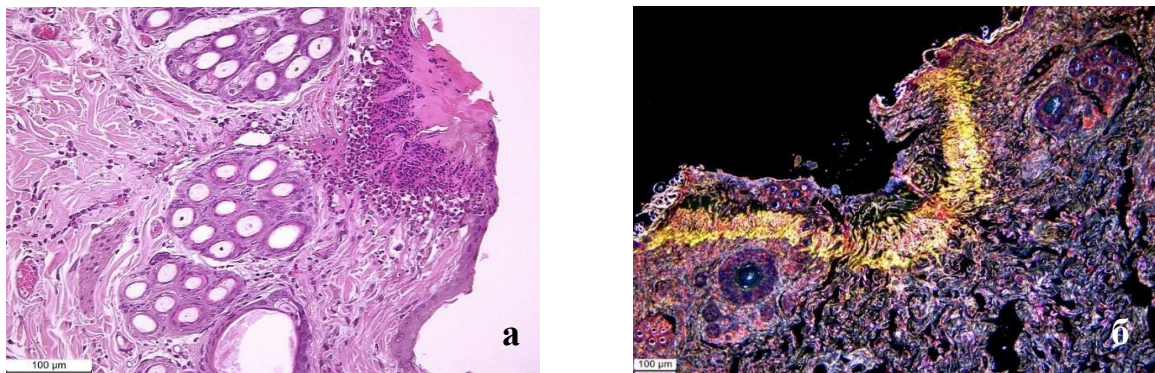


Рисунок 29 – Фото. Группа 2: лазерный шов и Биоприпой №1 (БСА, ИЦЗ), 1 сутки. Г-э, х100.

- а) Относительно небольшой участок коагуляционного некроза, отграниченный полосой воспалительной инфильтрации такого же состава;
 б) Чётко выявляемый при микроскопии тёмного поля лейкоцитарный вал (желтого цвета), окружающий область коагуляционного некроза

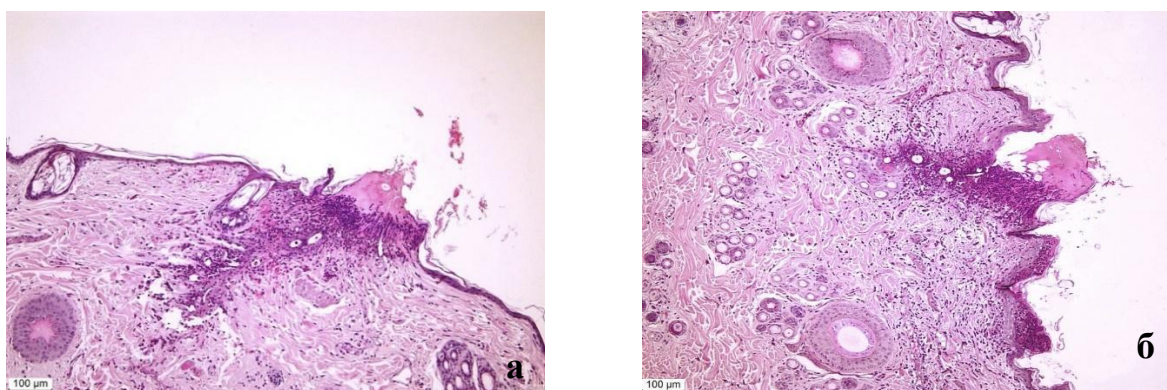


Рисунок 30 – Фото. Группа 3: лазерный шов и Биоприпой №2 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ), 1 сутки. Г-э, х100.

- а) Небольшая раневая щель, вокруг которой видна нейтрофильно-эозинофильная инфильтрация, на поверхности дефекта небольшая область коагуляционного некроза;
 б) Небольшая раневая щель, вокруг которой видна умеренная воспалительная инфильтрация, в дерме полнокровие и сладж сосудов

3 сутки

На 3 сутки во всех группах между соединяемыми краями кожи наблюдали фрагменты некротизированного эпителия и волокон дермы - струп. Во 2 группе (лазерный шов и Биоприпой №1) в большинстве образцов толщина струпа была больше, чем в контрольной, при этом его распространённость в стороны от дефекта также была больше. Струп был отделен от ткани узкой зоной лимфоцитарной инфильтрации. В 3 группе (лазерный шов и Биоприпой №2) струп располагался над эпителием и состоял из высохшего экссудата.

В 1 группе (хирургический шов, Пролен 5.0) в месте разреза у всех образцов оставалась щель (где ткань не обнаруживалась), проходящая через всю толщу дермы (Рисунок 31а, 31б). В одном образце щель была заполнена фибрином. Однако вокруг щели или на дне дефекта в дерме отмечалась полоса пролиферирующих фибробластов с увеличенным количеством капилляров и вытянутыми продольно расположенными коллагеновыми волокнами с умеренной лимфо-макрофагальной инфильтрацией (Рисунок 32), что указывало на начало формирования рубцовой ткани (Рисунок 33а). Структура этих участков и их отличия от коллагеновых волокон дермы были чётко видны при фазово-контрастной микроскопии (Рисунок 33б).

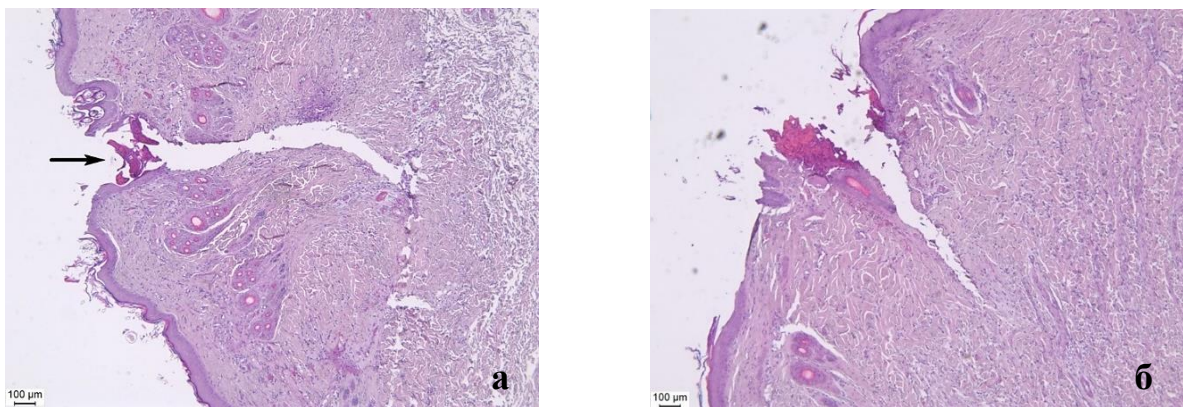
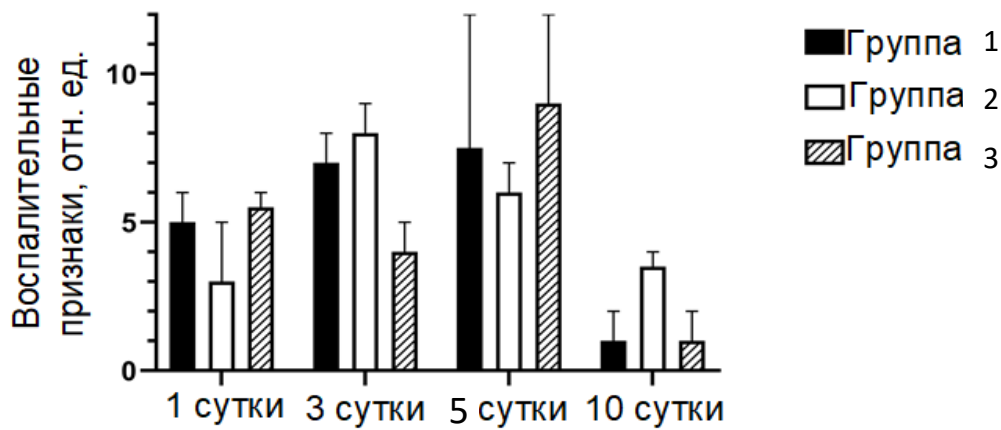


Рисунок 31 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 3 сутки. Г-э, x100.

а) Раневая щель, проходящая через всю толщу дермы, на поверхности дефекта остается струп (указан стрелкой);

б) Раневая щель, эпителизация отсутствует



$p < 0,05$

Рисунок 32 – Гистограмма воспалительного процесса в участках дефекта кожи с хирургическими швами (группа 1), лазерной сварки с Биоприпоем №1 (группа 2) и лазерной сварки с Биоприпоем №2 (группа 3) на 1, 3, 5, 10 сутки после операции. Средние значения \pm SD

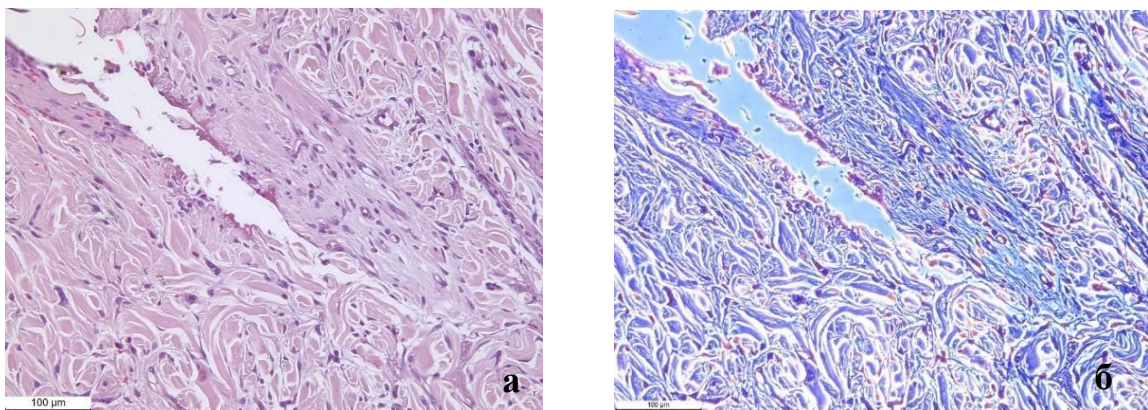


Рисунок 33 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 3 сутки. Г-э, x100.
 а) Полоса пролиферирующих фибробластов с увеличенным количеством капилляров и вытянутыми продольно расположенными коллагеновыми волокнами вокруг раневой щели. Начало формирования рубцовой ткани;
 б) Тот же участок при фазово-контрастной микроскопии

По сравнению с контрольной 1 группой в лазерных группах на 3 сутки наблюдали частичное или полное заполнение кожного дефекта фибрином, что говорит о полной или частичной эпителизации. Во 2 группе (лазерный шов и Биоприпой №1) отмечена умеренная воспалительная инфильтрация вокруг щели.

Местами там формируется незрелая грануляционная ткань. В одном образце под струпом уже сформирован эпителиальный слой, состоящий из молодых эпидермальных клеток без четкого разделения на слои, но оформленный базальной мембраной (Рисунок 34а, 34б).

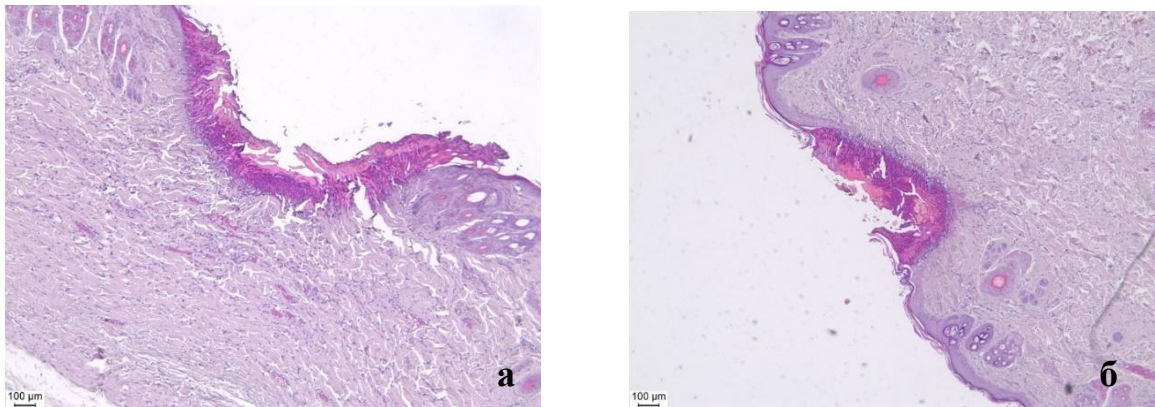
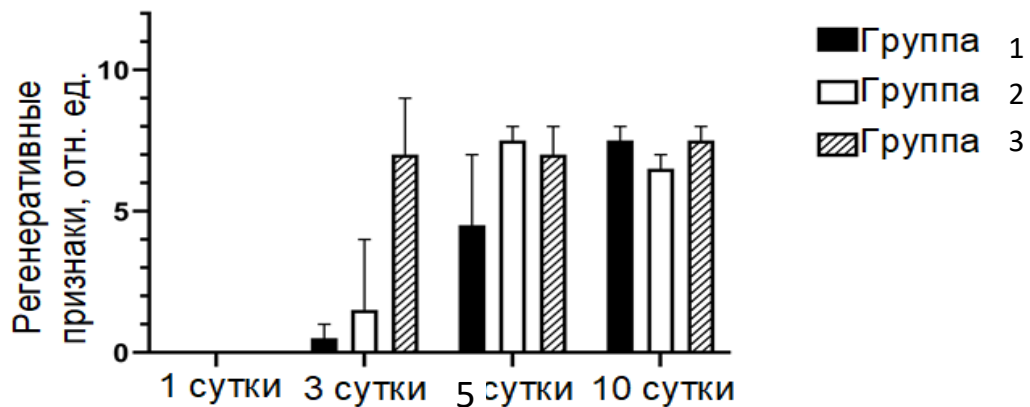


Рисунок 34 – Фото. Группа 2 (лазерный шов и Биоприпой №1), 3 сутки. Г-э, x100.

- а) На поверхности дефекта обширный струп;
 б) Неглубокая раневая щель заполнена уплотнённым фибрином, на поверхности дефекта виден струп

Инфильтрация иммунных клеток вокруг раневого дефекта была умеренной, очагами формировалась незрелая грануляционная ткань. В одном образце под струпом образовался сплошной эпителиальный слой, состоящий из молодых клеток эпидермиса без четкого деления на слои, но с базальной мембраной, что указывало на полную эпителизацию дефекта (Рисунок 35).

В 3 группе (лазерный шов и Биоприпой №2) в двух образцах поверхность раневого дефекта эпителизирована, новообразованный эпителий более толстый и ещё не организован на слои. Раневая щель отсутствовала, но так как края разреза плотно спаяны лазерной сваркой и биоприпоем, в этой области отмечалась умеренная пролиферация фибробластов и лимфо-макрофагальная инфильтрация (Рисунок 36а, 36б). В остальных образцах щель между краями дермы была заполнена уплотнённым фибрином, который начинал организовываться путём врастания фибробластов, над эпителием оставались струпы засохшего экссудата.



$p < 0,05$

Рисунок 35 – Гистограмма регенеративного процесса в участках дефекта кожи с хирургическими швами (группа 1), лазерной сварки с Биоприпоем №1 (группа 2) и лазерной сварки с Биоприпоем №2 (группа 3) на 1, 3, 5, 10 сутки после операции. Средние значения $\pm SD$

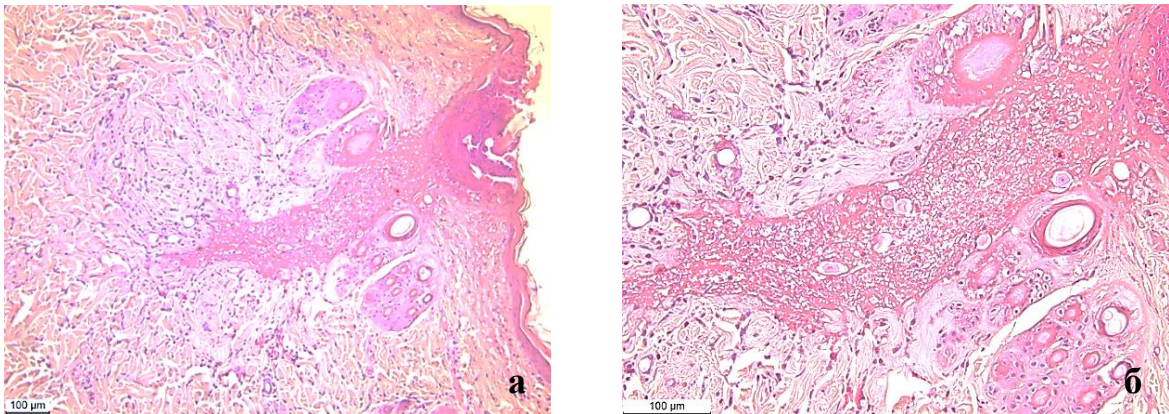


Рисунок 36 – Фото. Группа 3 (лазерный шов и Биоприпой №2), 3 сутки. Г-э, x100.
 а) Щель заполнена фибрином. Эпителизация неполная, над эпителием остается струп;
 б) Тот же участок при большем увеличении. Фрагмент щели, заполненной уплотнённым фибрином

5 сутки

На 5 сутки в 1 группе (хирургический шов Пролен 5.0) в двух образцах поверхность раневого дефекта эпителизирована, раневая щель отсутствовала, на её месте незрелый рубец (Рисунок 37а). Эпителий врастает в бывшую операционную щель. У трёх других образцов эпителизация не закончена. Рубцовая ткань незрелая, вокруг щели отмечается лимфо-макрофагальная инфильтрация с примесью нейтрофилов. (Рисунок 37б).

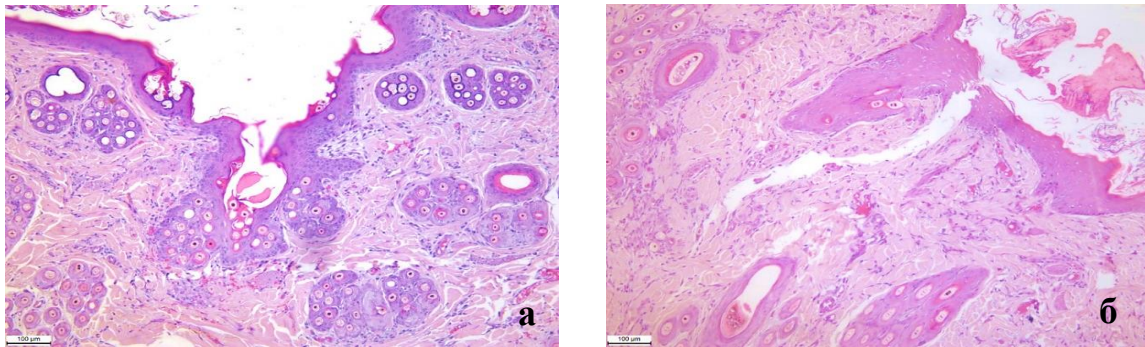


Рисунок 37 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 5 сутки. Г-э, x100.
 а) Поверхность раневого дефекта эпителизирована, раневая щель отсутствует, на её месте незрелый рубец; сохраняется пустая раневая щель;
 б) На поверхности дефекта остается струп, эпителизация не полная

Во 2 и 3 группах после лазерной сварки тканей образцы имели эпителизированный дефект. Зрелость эпителия варьируется. Открытая раневая щель отсутствовала во всех образцах. В одних образцах щель была частично заполнена плотным фибрином, в других образцах щель заполнена фиброзирующей грануляционной тканью. Во 2 группе (лазерный шов и Биоприпой №1) наблюдали увеличенное количество фибробластов при минимальной инфильтрации иммунными клетками (Рисунок 38а, 38б).

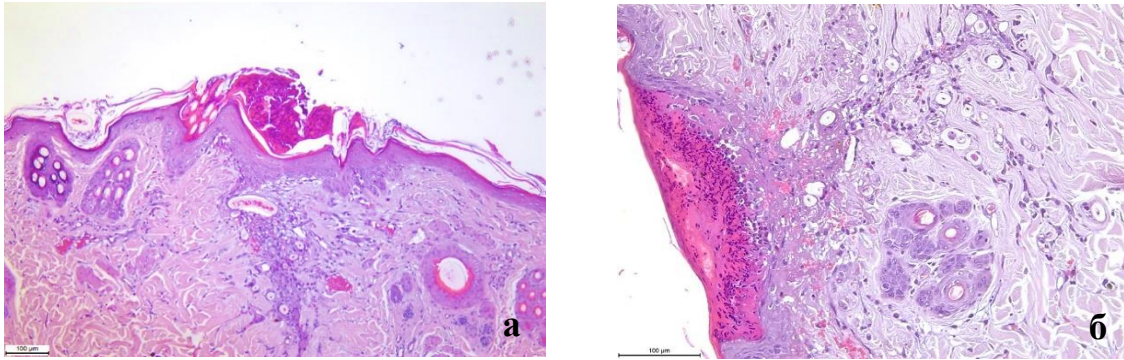


Рисунок 38 – Фото. Группа 2 (лазерный шов и Биоприпой №1), 5 сутки. Г-э, x100.

- а) Раневая щель заполнена фиброзирующей грануляционной тканью, дефект эпителизован, на поверхности сохраняется струп;
 б) раневая щель заполнена уплотнённым фибрином, дефект эпителизован, на поверхности сохраняется струп

В 3 группе (лазерный шов и Биоприпой 2) дефекты эпителизованы во всех образцах, зрелость рубцовой ткани выше чем во 2 группе (лазерный шов и Биоприпой №1), что продемонстрировано на Рисунке 39. Воспалительная инфильтрация минимальная.

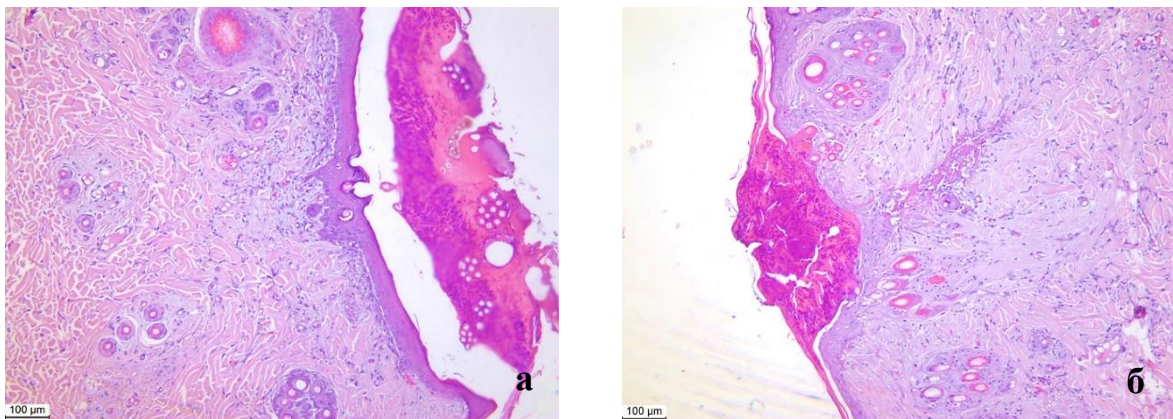


Рисунок 39 – Фото. Группа 3 (лазерный шов и Биоприпой №2), 5 сутки. Г-э, x100.

- а) Дефект эпителизован, раневая щель заполнена грануляционной тканью, над эпителием сохраняется струп;
 б) Дефект эпителизован, раневая щель заполнена фибрином, над эпителием струп

10 сутки

На 10 сутки во всех группах поверхность дефекта была полностью выстлана зрелым эпителием. В 1 группе (хирургический шов, Пролен 5.0) эпителий был зрелый и имел такую же структуру, как и интактный (Рисунок 40а, 40б). На месте травмы располагался рубец, относительно широкий в основании (под эпителием) и узкий или отсутствующий в глубоких частях дермы, однако сохранялась слабо выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация.

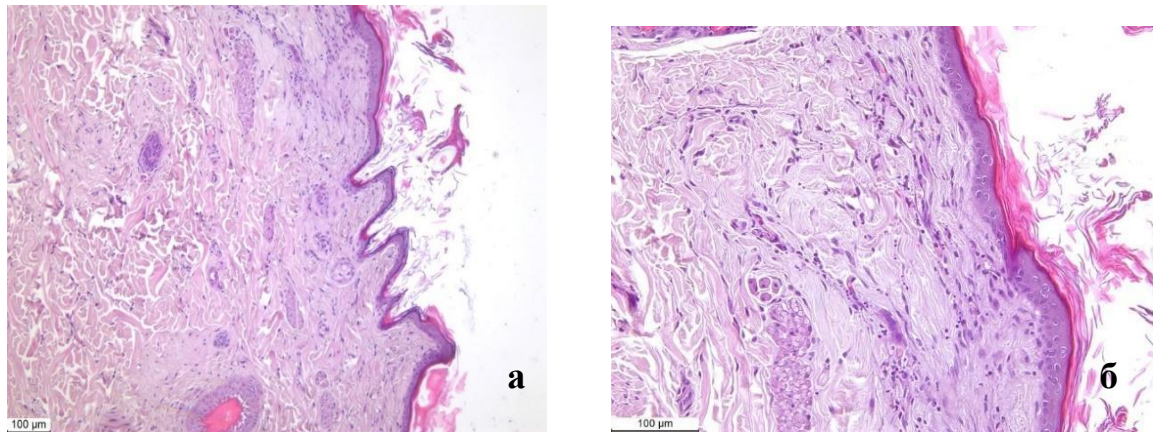


Рисунок 40 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 10 сутки. Г-э, х100. а) Дефект полностью эпителизирован, под эпителием располагается рубец; б) Тот же участок при большем увеличении

Во 2 группе (лазерный шов и Биоприпой №1) поверхность была выстлана зрелым эпителием, покрыта струпом. Эпидермис вдвое шире, чем интактный эпидермис кожи. Рубец, проходящий через дерму, очень тонкий и местами его невозможно обнаружить. Объем рубцовой ткани увеличивался только в подэпителиальном слое, она состояла из плотно упакованных коллагеновых волокон и фибробластов. (Рисунок 41а, 42а).

В 3 группе (лазерный шов и Биоприпой №2) эпителий практически не отличался от нативного эпидермиса. В двух образцах рубец тонкий и почти незаметный (Рисунок 42а, 42б). Он отличался только увеличенным количеством

фибробластов по сравнению с дермой и слабой лимфо-макрофагальной инфильтрацией. В остальных образцах рубец в дерме относительно широкий, состоял из плотной фиброзной ткани, которая по структуре отличалась от дермы (Рисунок 43а, 43б).

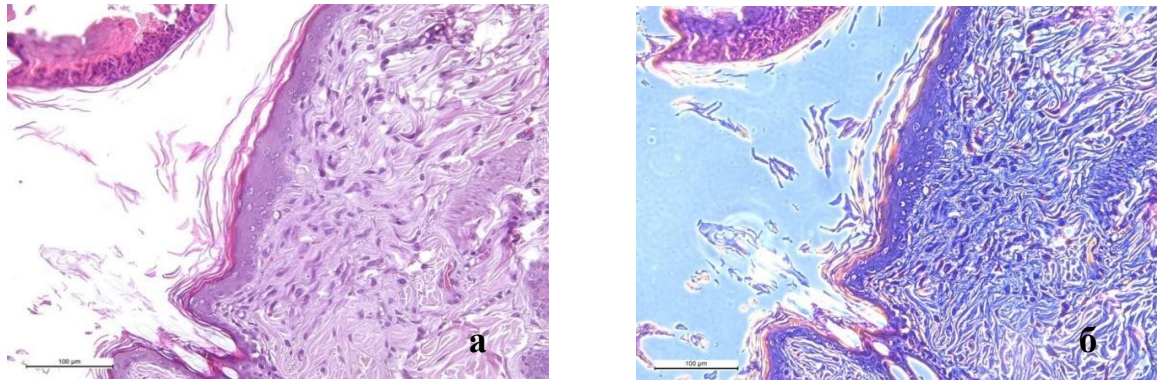


Рисунок 41 – Фото. Группа 2 (лазерный шов и Биоприпой №1), 10 сутки. Г-э, х100. а) Раневая щель отсутствует, поверхность дефекта выстлана зрелым эпителием, над которым ещё остается струп, под эпителием - рубец, состоящий из плотно упакованных коллагеновых волокон и фибробластов; б) Тот же участок при фазово-контрастной микроскопии

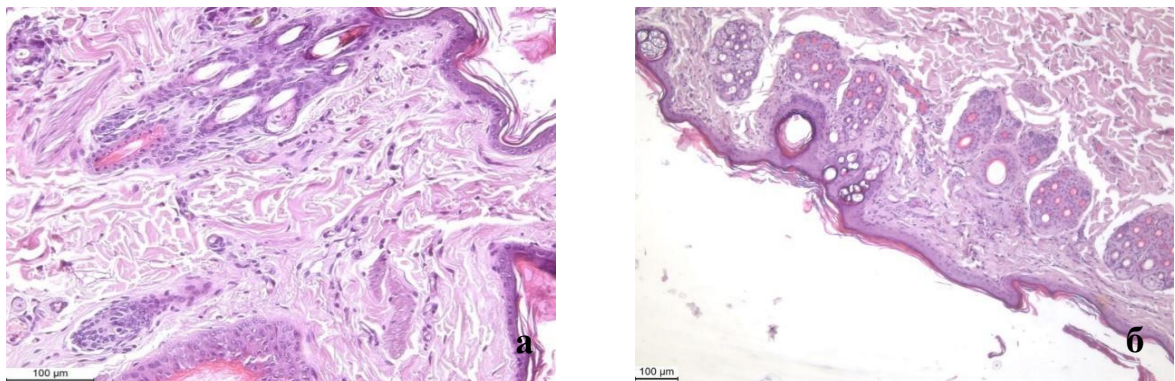


Рисунок 42 – Фото. Группа 3 (лазерный шов и Биоприпой №2), 10 сутки. Г-э, х100. а) Поверхность дефекта эпителизирована, эпителий практически не отличается от нативного эпидермиса, рубец в дерме очень тонкий; б) Поверхность дефекта эпителизирована, рубец в дерме тонкий

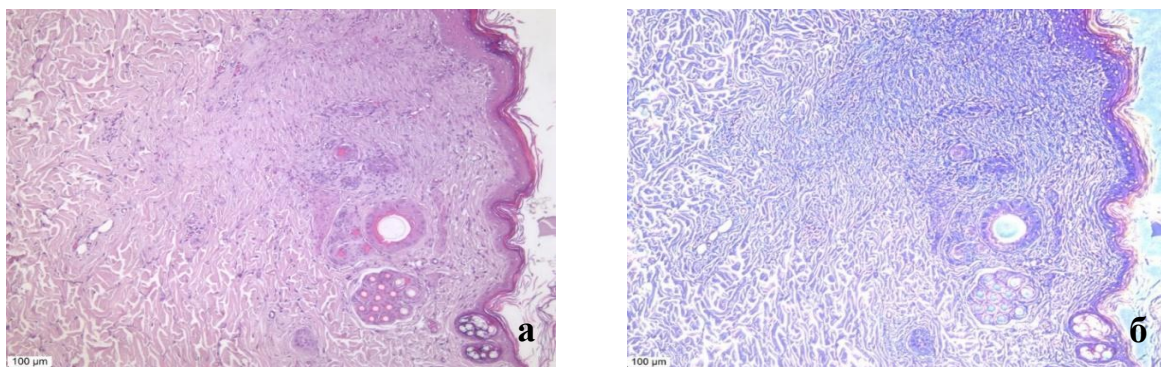


Рисунок 43 – Фото. Группа 3 (лазерный шов и Биоприпой №2), 5 сутки. Г-э, x100. а) Поверхность дефекта эпителизирована, эпителий практически не отличается от нативного эпидермиса, рубец в дерме относительно широкий, состоит из плотной фиброзной ткани; б) Тот же участок при фазово-контрастной микроскопии

При сравнении морфологических результатов раневого заживления в динамике можно утверждать, что на 3 и 5 сутки формирование рубца и эпителизация выражены сильнее в группах 2 (лазерный шов и Биоприпой №1) и 3 группе (лазерный шов и Биоприпой №2), чем в 1 группе (хирургический шов Пролен 5.0). Статистически значимых различий по критерию Манна-Уитни ($p < 0,05$) не было выявлено при сравнении средних баллов опытных 2 и 3 групп с 1 группой контроля (группа 1 и группа 2, $p = 0,66$; группа 1 и группа 3, $p = 0,47$) и между собой (группа 2 и группа 3, $p = 0,66$). Однако по средним индексам заживления видна тенденция к лучшим результатам заживления раневого дефекта в группе 3 с Биоприпоем №2 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ) - 1,38, по сравнению с 1 группой контроля (0,74) и группой 1 (БСА, ИЦЗ) - 0,98.

3.1.3 Результаты иммуногистохимического исследования кожи кролика в динамике

По данным иммуногистохимического метода исследования на 10 сутки рубцовая ткань в группе 1 (хирургический шов, Пролен 5.0) состояла из плотно упакованных фиброзных фибробластов – миофибробластов (SMA), что отражено

на Рисунке 44. Эти клетки экспрессировали-SMA и сверхпродуцировали коллаген. Наличие этих клеток указывало на непрерывную фиброзную трансформацию ткани.

В области раневых дефектов во 2 и 3 группах после лазерной сварки тканей с помощью Биоприпов №1 и №2 эти клетки отсутствовали. Экспрессию-SMA наблюдали в нормальных мышечных микроструктурах - стенках артерий и мышечных аппаратах волосяных фолликулов.

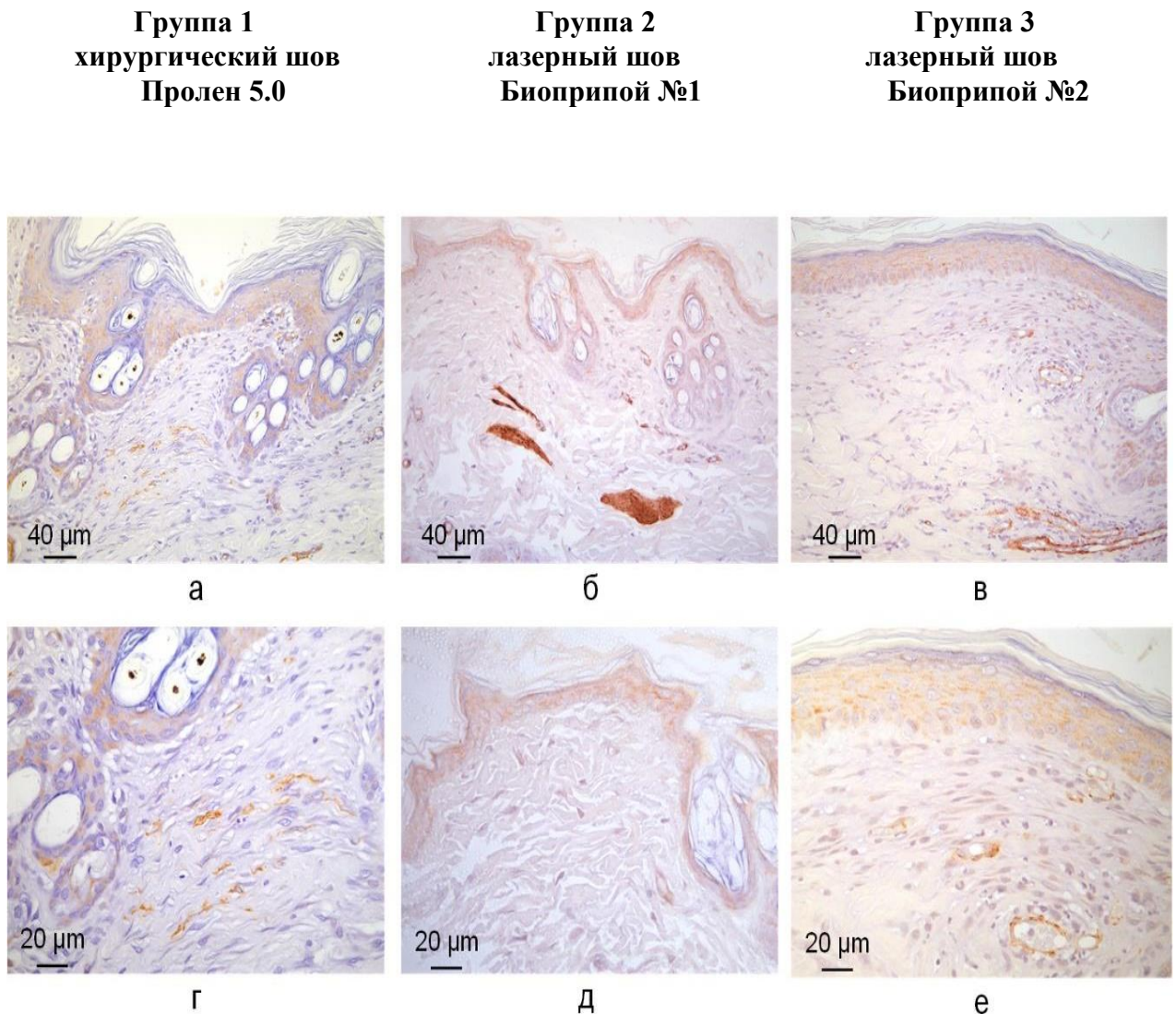


Рисунок 44 – Фото. Иммуногистохимия 10 сутки после операции. Экспрессия-SMA в местах дефектов: 1 группа - хирургический шов, Пролен 5.0 (а, г); 2 группа - лазерный шов и Биоприпой №2 (б, д); 3 группа - лазерный шов и Биоприпой № 2 (в, е)

3.2 Эксперимент №2. Результаты экспериментального исследования регенерации слизистой оболочки рта кроликов после лазерной сварки с использованием биоприпоя

Во 2 эксперименте на интактной слизистой оболочке рта животных под местной анестезией с вестибулярной стороны верхней челюсти слева и справа и нижней челюсти слева делали линейные разрезы длиной 1,0 см и на раны накладывали швы. Всех животных разделили на 2 группы исследования: в первой группе (8 кроликов) края линейных ран ушивали узловым швом нитью Пролен 5.0; во второй группе (8 кроликов) края линейных ран соединяли с помощью лазерной сварки тканей с применением Биоприпоя №3, лазерного излучения и шовного материала Пролен 5.0.

3.2.1 Результаты оценки течения раневого процесса на слизистой оболочке рта после лазерной сварки с использованием биоприпоя

В послеоперационном периоде на 1, 3 и 5 сутки у экспериментальных животных оценивали течение раневого процесса по признакам боли, выраженности гиперемии и отека, на 1, 3, 5, 7 и 10 сутки оценивали внешний вид операционной зоны и состоятельность швов, сроки эпителизации ран, развитие послеоперационных осложнений, RbtGS [147; 172]. В послеоперационном периоде на 1 сутки поведение кроликов в обеих группах после операции изменилось. В 1 группе (хирургический шов Пролен 5.0) кролики меньше двигались, сидели неподвижно, чаще в углу клетки, где меньше света, у двух кроликов была напряженная поза. Кролики полностью отказывались от еды (Рисунок 45). Во 2 группе (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0) кролики были более активны, они двигались по клеткам, однако

проявляли меньший интерес к окружающим, были более осторожны по отношению к исследователю и сотрудникам вивария. Аппетит сохранялся, но ели меньше, напряженной осанки выявлено не было (Рисунок 46).



Рисунок 45 – Фото кроликов 1 группы (хирургический шов, Пролен 5.0) на 1 сутки после операции



Рисунок 46 – Фото кроликов 2 группы (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0) на 1 сутки после операции

На 3 сутки во 2 группе (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0) кролики активно двигались по клетке, проявляли интерес к окружающим, аппетит был восстановлен. В 1 группе (хирургический шов, Пролен 5.0) у 3 кроликов сохранялся плохой аппетит, они меньше двигались по клетке, но напряженной позы у кроликов не было, остальные кролики 1 группы были более активны по сравнению с 1 сутками. На 5 сутки кролики обеих групп активно

двигались по клетке и проявляли интерес к окружающим, что свидетельствовало об отсутствии боли в послеоперационной области.

При исследовании боли по шкале кролика RbtGS мы получили подтверждение полученных данных по исследованию боли по поведению кроликов. На 1 сутки у кроликов 1 группы (хирургический шов, Пролен 5.0) боль была сильной интенсивности, об этом свидетельствовали следующие признаки: глазная щель у большинства кроликов была сильно сужена, щеки имели сильно округлую форму, форма ноздрей имела V-образную форму, усы потеряли естественный изгиб, стали жесткими и вытянулись горизонтально, уши были или умеренно прижаты к задней части тела или становились более жесткими и менее изогнутыми и были прижаты к спине, к бокам тела к шее (Рисунок 47), средний показатель интенсивности боли составил $1,88 \pm 0,22$ балла, данные представлены в Таблице 16.

Признаки шкалы гримас	Баллы
Глазная щель	2
Опухание щек	2
Форма ноздрей	2
Изменение свойств усов и их положения	2
Форма и положение ушей	1
Общий балл боли	2



Рисунок 47 - Фото кролика 1 группы (хирургический шов, Пролен 5.0) и оценка по RbtGs на 1 сутки

Во 2 группе (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0) на 1 сутки сильная боль была выявлена только у двух кроликов по шкале гримас кроликов RbtGS, у них были сильно выражены только 3 признака: щеки имели сильно округлую форму, усы вытянулись горизонтально и уши были прижаты к спине. У остальных 6 кроликов боль была умеренной интенсивности: глазная щель была в норме или умеренно сужена, щеки были умеренно округлые, форма ноздрей имела U образную форму, усы свисали в небольшом изгибе или

потеряли естественный изгиб, уши были подняты вверх или умеренно прижаты к задней части тела (Рисунок 48), интенсивность боли составила $1,37 \pm 0,47$ баллов.

Таблица 16 – Интенсивность боли у кроликов после операции наложения швов на слизистой оболочке рта на 1, 3 и 5 сутки после операции (в баллах)

Группа /сутки	Боль	
	1 группа Хирургический Шов Пролен 5.0	2 группа Лазерный шов, Биоприпой №3 Пролен 5.0
1 сутки	$1,88 \pm 0,22$ (1-2)	$1,37 \pm 0,47$ (1-2)
3 сутки	$1,25 \pm 0,35$ (1-2)	$0,38 \pm 0,46$ (0-1)
5 сутки	0	0

$p < 0.05$

Признаки шкалы гримас	Баллы	
Глазная щель	0	
Опухание щек	1	
Форма ноздрей	0	
Изменение свойств усов и их положения	0	
Форма и положение ушей	0	
Общий бал боли	0	

Рисунок 48 - Фото кролика 2 группы (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0) и оценка по RbtGs на 1 сутки

На 3 сутки в 1 группе (хирургический шов, Пролен 5.0) отмечена положительная динамика, боль имела меньшую интенсивность и составила $1,25 \pm 0,35$ баллов, во 2 группе отмечали отсутствие боли или боль была умеренной интенсивности, средний показатель составил ($0,38 \pm 0,46$ баллов). На 5 сутки в обеих группах исследования боли у кроликов не выявлено.

При сравнении интенсивности боли в динамике после наложения швов на линейные раны слизистой оболочки рта хирургическим швом и с помощью лазерной сварки с использованием Биоприпоя №3 выявлено, что боль была

сильнее в 1 группе при наложении традиционного шва, чем при использовании лазерной сварки. Статистически значимых различий между группами животных выявлено не было, однако можно предположить, что при использовании лазерного излучения и Биоприпоя №3 для соединения краев раны на слизистой оболочке рта результат лучше (Рисунок 49).

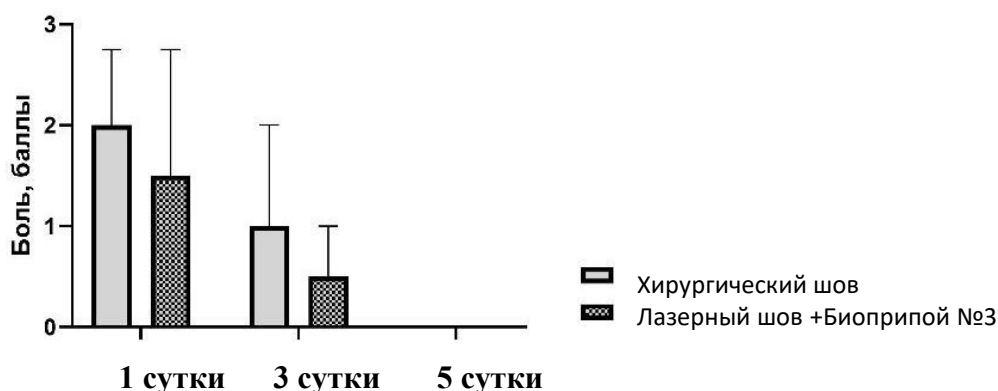


Рисунок 49 – Динамика интенсивности боли при наложении швов на слизистую оболочку рта кролика

Оценку послеоперационного отека проводили на 1, 3 и 5 сутки в баллах от 0 до 3. На 1 сутки после наложения швов на слизистую оболочку рта кроликов наиболее выраженный отек наблюдали в области хирургического шва ($2,13 \pm 0,44$ балла). При лазерной сварке тканей с использованием Биоприпоя №3 средний показатель послеоперационного отека был ниже и составил ($1,62 \pm 0,72$ балла), данные представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Выраженность отека слизистой оболочки рта кроликов в области наложения швов на 1, 3 и 5 сутки после операции (в баллах)

Группа /сутки	Отек	
	1 группа Хирургический шов, Пролен 5.0	2 группа Лазерный шов Биоприпой №3 Пролен 5.0
1 сутки	2,13±0,44 (1-3)	1,62±0,72 (0-3)
3 сутки	0,62±0,63 (0-2)	0,25±0,38 (0-1)
5 сутки	0	0

$p < 0.05$

На 3 сутки отмечали снижение выраженности послеоперационного отека как в зоне хирургического шва ($0,62 \pm 0,63$ балла), что иллюстрирует Рисунок 50, так и при лазерной сварке слизистой оболочки рта с помощью лазерного шва при использовании Биоприпоя №3 ($0,25 \pm 0,38$ балла), что отображено на Рисунке 51. На 5 сутки отека в послеоперационной области в обеих группах не наблюдали.

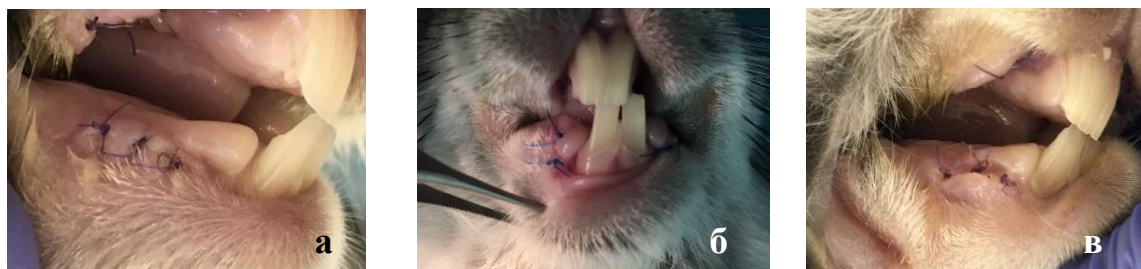


Рисунок 50 – Фото кролика 1 группы после наложения хирургических швов на слизистую оболочку рта: а) 1 сутки б) 3 сутки в) 5 сутки



Рисунок 51 – Фото кролика 2 группы после наложения лазерных швов на слизистую оболочку рта: а) 1 сутки б) 3 сутки в) 5 сутки

По данным статистического анализа достоверного значимых различий по выраженности послеоперационного отека между хирургическим швом и лазерным швом с использованием Биоприпоя №3 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КИт) выявлено не было. Однако при использовании лазерного излучения и Биоприпоя №3 для соединения краев ран на слизистой оболочке рта отек был менее выражен (Рисунок 52).

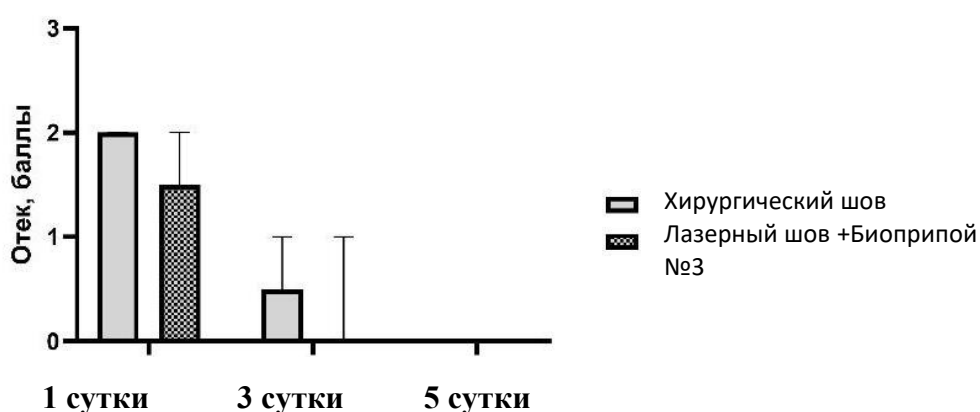


Рисунок 52 – Динамика выраженности послеоперационного отека при наложении швов на слизистую оболочку рта кроликов

Оценку выраженности гиперемии проводили на 1, 3 и 5 сутки в баллах от 0 до 6. На 1 сутки после наложения швов на линейные раны гиперемия была в зоне операции у всех животных в обеих группах. Яркую гиперемию наблюдали при наложении хирургического шва ($1,61 \pm 0,73$ балла), умеренную при лазерной сварке с использованием Биоприпоя №3 ($1,21 \pm 0,33$ балла), данные представлены в Таблице 18. На 3 сутки отмечена заметная тенденция к снижению гиперемии, при лазерной сварке тканей с использованием Биоприпоя №3, средний показатель составил ($0,62 \pm 0,51$ балла), при наложении хирургического шва гиперемия была умеренная, однако цифровые показатели оставались высокими ($1,42 \pm 0,47$ балла). На 5 сутки гиперемия сохранялась только в 1 группе при наложении хирургического шва ($0,22 \pm 0,31$ балла).

Таблица 18 – Выраженность гиперемии слизистой оболочки рта кроликов в области наложения швов на 1, 3 и 5 сутки после операции (в баллах)

Группа /сутки	Гиперемия	
	1 группа Хирургический шов, Пролен 5.0	2 группа Лазерный шов, Биоприпой №3 Пролен 5.0
1 сутки	1,61±0,73 (1-3)	1,21±0,33 (1-2)
3 сутки	1,42±0,47 (1-2)	0,62±0,51 (0-1)
5 сутки	0,22±0,31 (0-1)	0

По данным статистического анализа при исследовании гиперемии на 3 сутки после наложения швов выявлено достоверное отличие между хирургическим швом и лазерным швом с использованием Биоприпоя №3, ($p < 0.05$), данные представлены на Рисунке 53.

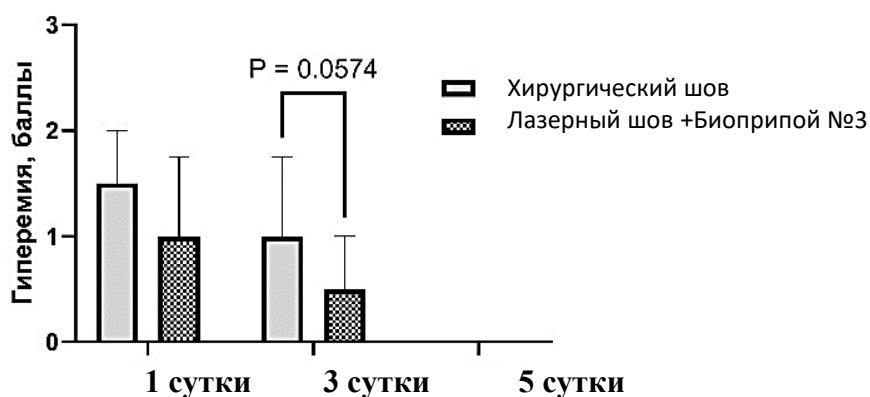


Рисунок 53 – Динамика выраженности гиперемии при наложении швов на слизистую оболочку рта кроликов

При исследовании раневой поверхности, на 1, 3, 5, 7 и 10 сутки проводили визуальный осмотр области швов. В течение всего срока наблюдения у животных обеих групп швы были состоятельны, расхождения краев раны и некроза тканей не наблюдали (Рисунок 54, 55). На 5 сутки отмечали полную

эпителизацию ран при лазерной сварке тканей, на 7 сутки при наложении хирургических швов. На 7 сутки было проведено снятие швов у животных в обеих группах. На 10 сутки отмечено формирование рубца, причем при лазерной сварке тканей с использованием Биоприпоя №3 рубцовая ткань не отличается от интактной слизистой оболочки, при хирургическом шве формирующийся рубец более заметен, чем при лазерной сварке.



Рисунок 54 – Фото слизистой оболочки кролика 1 группы после наложения хирургического шва в динамике



Рисунок 55 – Фото слизистой оболочки кролика 2 группы после наложения лазерного шва с помощью Биоприпоя №3 в динамике

Экспериментальные исследования *in vivo* при оценке боли, отека, гиперемии и эпителизации линейных ран слизистой оболочки рта у экспериментальных животных показали, что наилучшая регенерация была при соединении краев ран с помощью лазерной сварки тканей при использовании лазерного излучения и Биоприпоя №3.

3.2.2 Результаты гистологического исследования регенерации слизистой оболочки рта кроликов в динамике

Исследовано 48 препаратов от 16 экспериментальных животных – кроликов породы Шиншилла. Забор биоптатов проводили на 1, 3, 5 и 10 сутки от момента наложения швов.

1 сутки

На 1 сутки в 1 группе (хирургический шов, Пролен 5.0) выявлены следующие морфологические изменения: фрагменты ткани десны выстланы многослойным плоским эпителием, в 3 срезах из 6 имелся дефект слизистой с нарушением эпителиального покрова, прошитый синтетической нитью, окруженный валом воспалительных клеток (преимущественно нейтрофилов, а также лимфоцитов). Подслизистая основа в этом месте несколько отечная, разволокненная, содержит расширенные полнокровные сосуды капиллярного типа (Рисунок 56). При окраске по Маллори выявлены рыхлые ярко-голубые коллагеновые волокна, более светлые - в месте отека. В материале также обнаружены белково-слизистые железы и жировая ткань без особенностей (Рисунок 57).

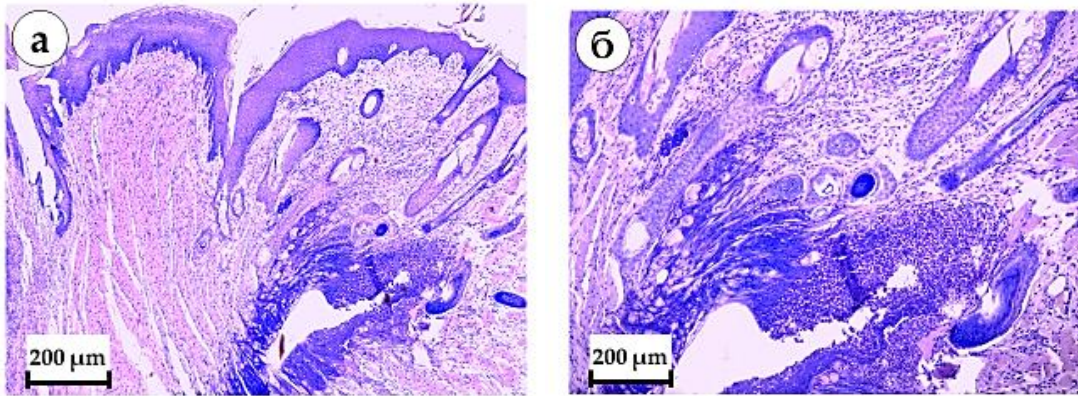


Рисунок 56 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 1 сутки. Поверхность раневого дефекта, фиксированного нитью Пролен 5.0, окраска гематоксилин-эозином: а) увеличение x50 б) увеличение x100

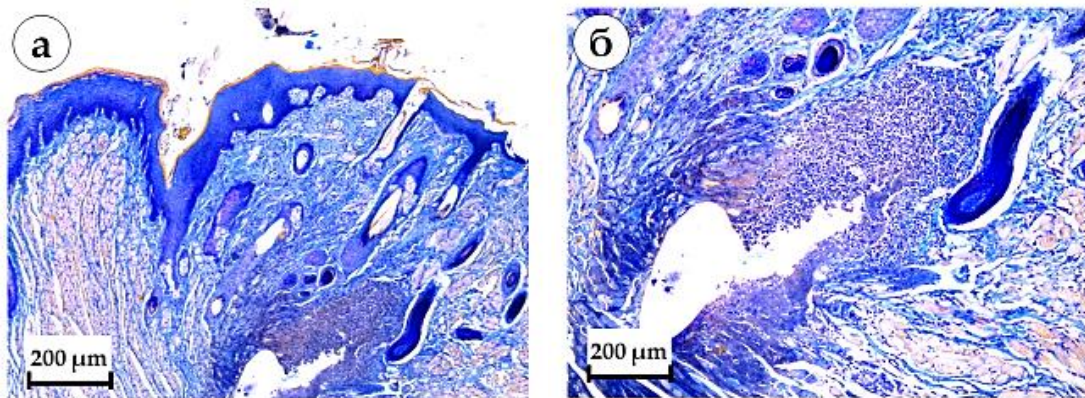


Рисунок 57 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 1 сутки. Микроструктура линейного разреза слизистой оболочки рта кролика, окраска по Маллори: а) увеличение x50 б) увеличение x100

В образцах на 1 сутки после соединения краев линейного разреза с помощью лазерной сварки и Биоприпоя №3 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КИТ) с дополнительно наложенными фиксирующими швами нитью Пролен 5.0 обнаружены следующие изменения: слизистая выстлана многослойным плоским эпителием; в 2 из 6 срезов имелся дефект слизистой с нарушением эпителиального покрова и наложением фибрина, ушитый нитью, окруженный валом воспалительных клеток (преимущественно нейтрофилов, а также лимфоцитов). В отличие от 1 группы (хирургический шов, Пролен 5.0),

подслизистая основа в этом месте отечная, разволокненная, с участками фибриноидного некроза с полнокровными сосудами капиллярного типа из-за лазерного воздействия (Рисунок 58). В материале также обнаружены белково-слизистые железы и жировая ткань без особенностей. При окраске по Маллори выявлены рыхлые ярко-голубые коллагеновые волокна, имеющие бледно-голубой гомогенный вид в местах фибриноидного некроза (Рисунок 59).

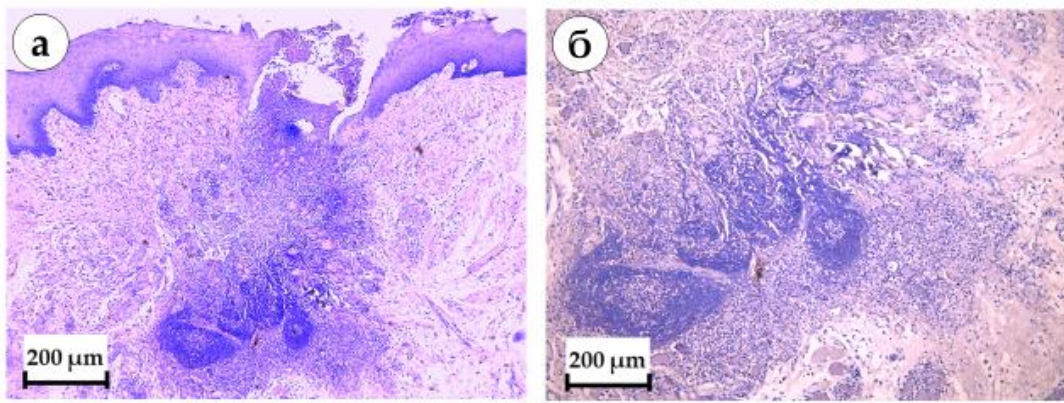


Рисунок 58 – Фото. Группа 2 (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0), 1 сутки. Образцы ткани слизистой оболочки рта кролика после лазерной сварки и зафиксированные нитью Пролен 5.0, окраска гематоксилин-эозином:
а) увеличение x50 б) увеличение x100

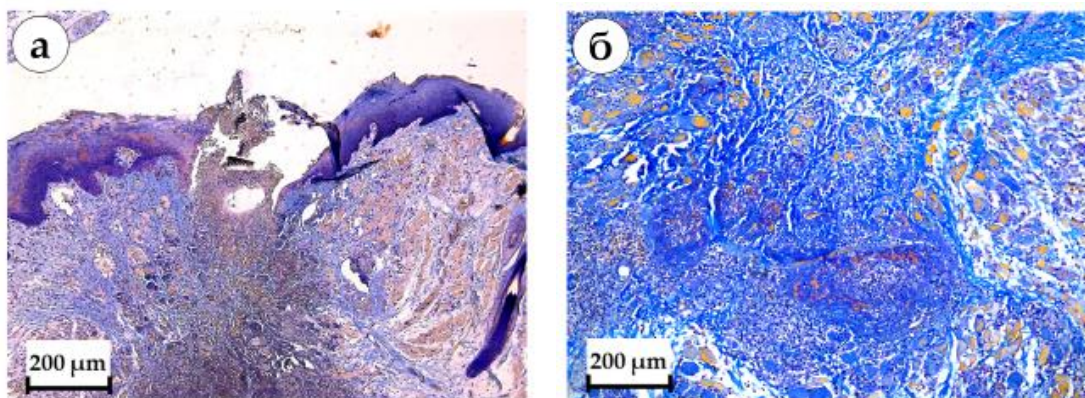


Рисунок 59 – Фото. Группа 2 (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0), 1 сутки. Образцы ткани слизистой оболочки рта кролика после лазерной сварки и нити Пролен 5.0, окраска по Маллори: а) увеличение x50 б) увеличение x100

3 сутки

В образцах 1 группы (хирургический шов, Пролен 5.0) на 3 сутки выявлены следующие морфологические изменения: слизистая выстлана многослойным плоским эпителием, в 4 срезах из 6 наблюдали дефект слизистой, прошитый нитью, с нарушением эпителиального покрова, окруженный валом воспалительных клеток (преимущественно нейтрофилов, а также лимфоцитов и макрофагов). Подслизистая основа в этом месте отечная, разволокненная, содержала расширенные полнокровные сосуды капиллярного типа (Рисунок 60). При окраске по Маллори выявлены рыхлые ярко-голубые коллагеновые волокна, более светлые в месте отека. Существенных отличий, по сравнению с образцами 1 суток, не обнаружено (Рисунок 61).

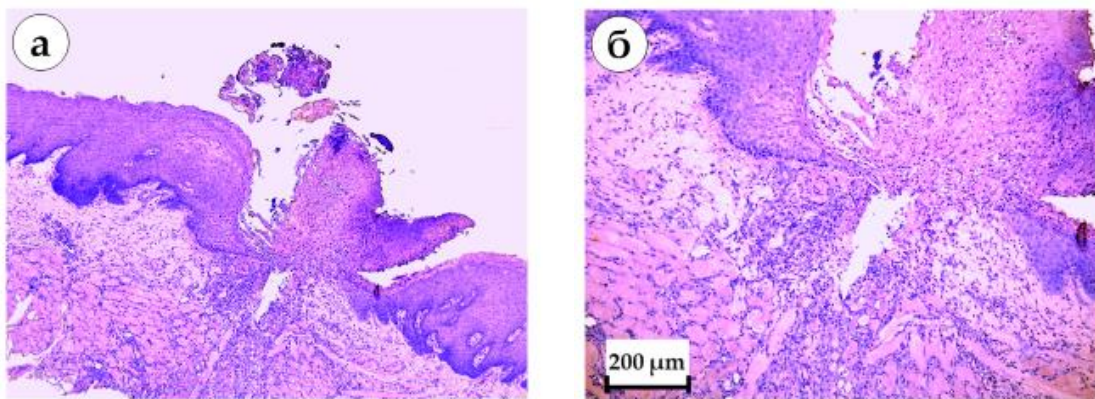


Рисунок 60 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 3 сутки. Поверхность раневого дефекта, фиксированного нитью Пролен 5.0, окраска гематоксилин-эозином: а) увеличение x50 б) увеличение x100

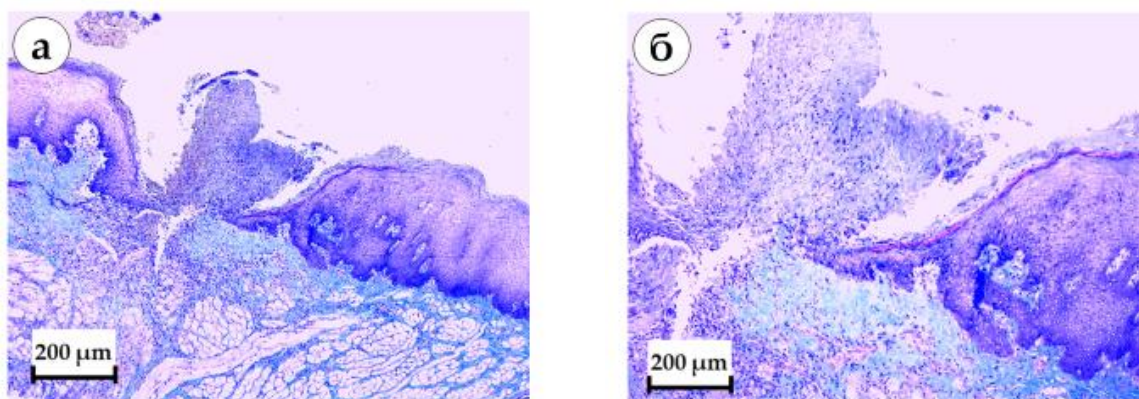


Рисунок 61 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 3 сутки. Микроструктура линейного разреза слизистой оболочки рта кролика, окраска по Маллори: а) увеличение x50 б) увеличение x100

В образцах, на которых была применена лазерная сварка с помощью Биоприпоя №3 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КИТ) и дополнительно наложены фиксирующие швы нитью Пролен 5.0, на 3 сутки слизистая выстлана профилирующим многослойным плоским эпителием. В 3 образцах обнаружена эпителизация дефектов, в подслизистой основе содержалось умеренное количество воспалительных клеток (макрофаги, лимфоциты, единичные нейтрофилы), преимущественно сконцентрированных вокруг остатков нити (Рисунок 62). При окраске по Маллори выявлены рыхлые ярко-голубые коллагеновые волокна. По сравнению с образцами 1 суток, гораздо менее выражено острое воспаление, определялась регенерация эпителия (Рисунок 63).

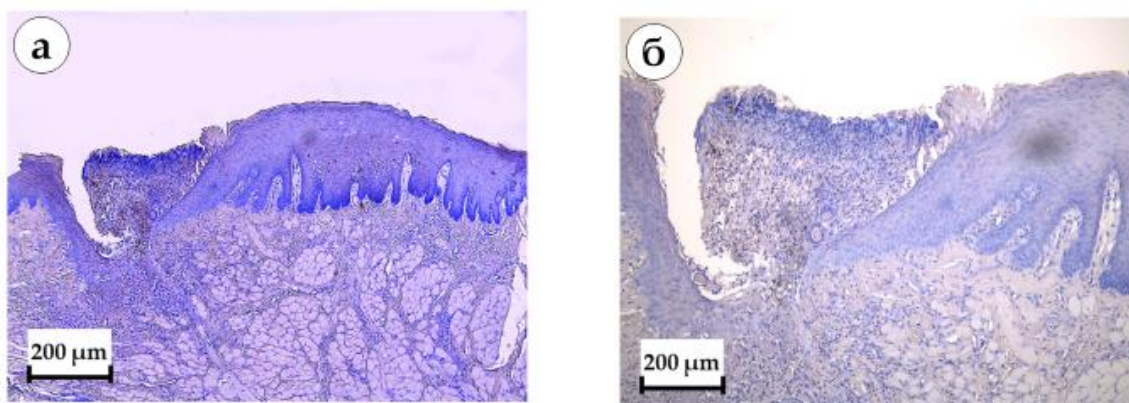


Рисунок 62 – Фото. Группа 2 (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0), 3 сутки. Образцы ткани слизистой оболочки рта кролика после лазерной сварки и нити Пролен 5.0, окраска гематоксилин-эозином: а) увеличение x50 б) увеличение x100

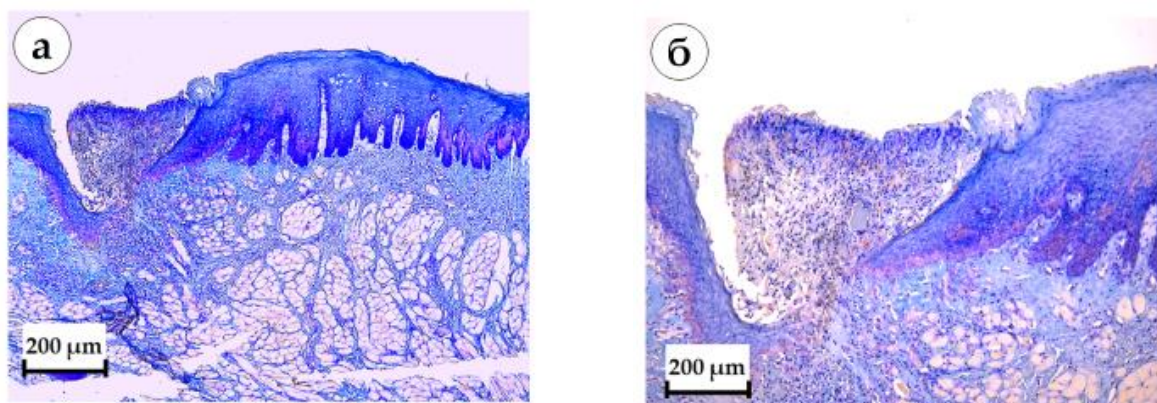


Рисунок 63 – Фото. Группа 2 (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0), 3 сутки. Образцы ткани слизистой оболочки рта кролика после лазерной сварки и нити Пролен 5.0, окраска по Маллори: а) увеличение x50 б) увеличение x100

При сравнении этих образцов после лазерной сварки с образцами после наложения хирургического шва на 3 сутки четко прослеживается ускорение процессов регенерации и стихание воспаления (эпителизация дефекта, снижение количества нейтрофилов, отсутствие отека).

5 сутки

В контрольных образцах 1 группы (хирургический шов, Пролен 5.0) на 5 сутки слизистая оболочка выстлана многослойным плоским эпителием, в 1 срезе определялся дефект слизистой (эрозия), ушитый нитью, окруженный умеренным количеством воспалительных клеток (макрофагов, лимфоцитов, единичных нейтрофилов), в другом образце при целостности эпителия выявлен шовный материал, окруженный макрофагами, лимфоцитами и единичными нейтрофилами. Собственная пластинка в этом месте отечная, разволокненная, содержала полнокровные сосуды капиллярного типа (отек более локализованный), эрозии не было (Рисунок 64). При окраске по Маллори были обнаружены рыхлые коллагеновые волокна, которые окрасились в ярко-голубой цвет, в месте отека – в бледно-голубой с сиреневыми включениями (миксоматоз). По сравнению с 1 и 3 сутками, воспалительный отек стал меньше и локализованнее, нейтрофилы (клетки острой фазы) обнаруживались в единичном количестве (Рисунок 65).

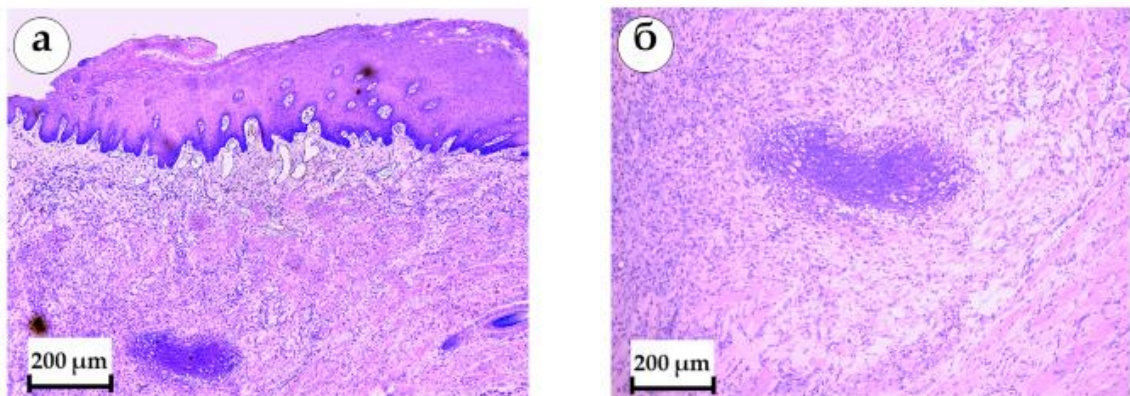


Рисунок 64 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 5 сутки. Поверхность раневого дефекта, фиксированного нитью Пролен 5.0, окраска гематоксилин-эозином: а) увеличение x50 б) увеличение x100

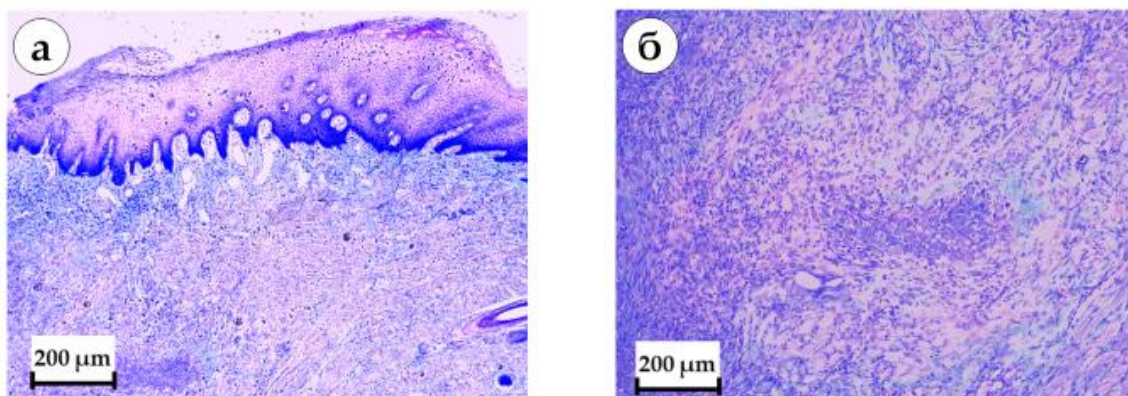


Рисунок 65 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 5 сутки. Микроструктура линейного разреза слизистой оболочки рта кролика, окраска по Маллори: а) увеличение x50 б) увеличение x100

В образцах ткани, при использовании лазерной сварки с помощью Биоприпой №3 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КИТ) и нити Пролен 5.0 на 5 сутки обнаружен профилирующий многослойный плоский эпителий без дефектов. В бывшем месте альтерации в собственной пластинке субэпителиально определялась клеточная соединительная ткань (Рисунок 66).

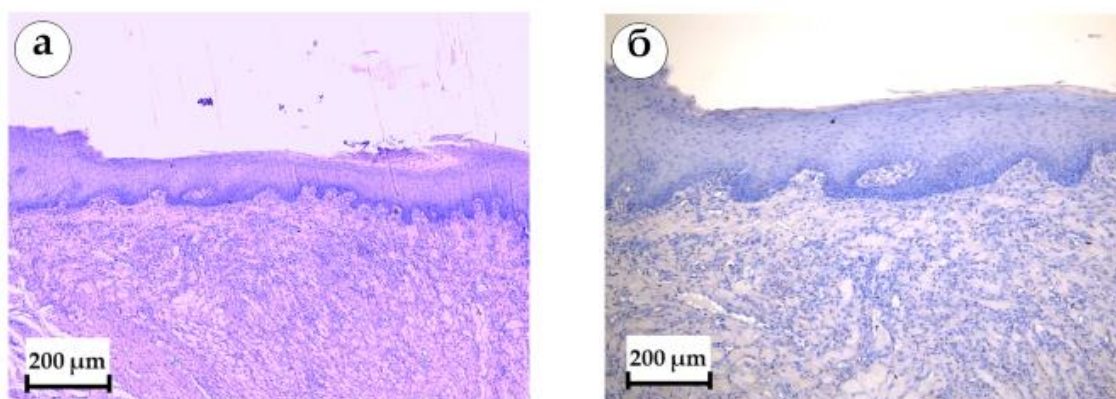


Рисунок 66 – Фото. Группа 2 (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0), 5 сутки.

Образцы ткани слизистой оболочки рта кролика после лазерной сварки и нити Пролен 5.0, окраска гематоксилин-эозином: а) увеличение x50 б) увеличение x100

При окраске по Маллори выявлены рыхлые ярко-голубые коллагеновые волокна, более интенсивно окрашенные в синий цвет в области регенерации. По сравнению с 3 сутками отсутствуют дефекты и какие-либо признаки острого

воспаления. В 1 контрольной группе при наложении хирургического шва на 5 сутки все еще определялись отек, миксоматоз, нейтрофильная инфильтрация, что резко отличает эти образцы от 2 группы при использовании лазерной сварки тканей (Рисунок 67).

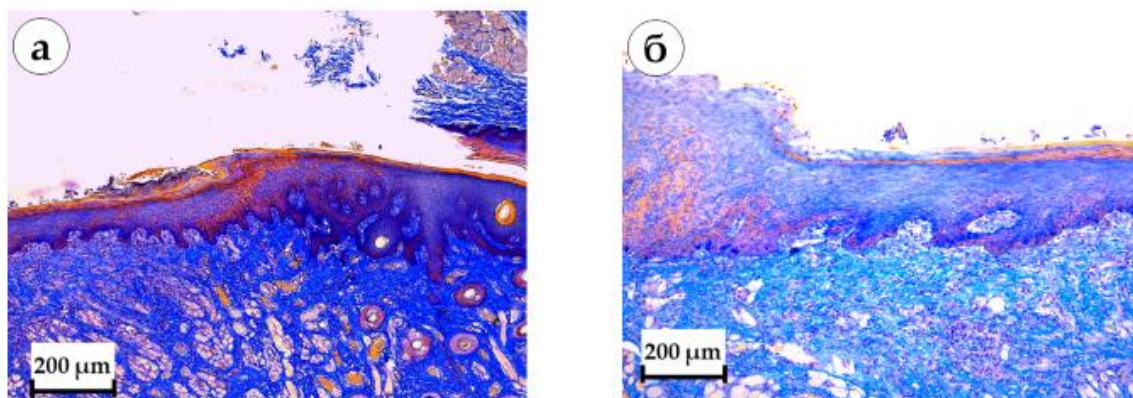


Рисунок 67 – Фото. Группа 2 (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0), 5 сутки. Образцы ткани слизистой оболочки рта кролика после лазерной сварки и нити Пролен 5.0, окраска по Маллори: а) увеличение x50 б) увеличение x100

10 сутки

В образцах 1 группы (хирургический шов, Пролен 5.0) на 10 сутки выявлены следующие морфологические изменения. Слизистая оболочка выстлана регенерирующим многослойным плоским эпителием с признаками пролиферации базального слоя. В 1 из 6 срезов определялся эпителизирующийся дефект слизистой, шовная нить отсутствовала, подслизистая основа содержала немногочисленные лимфоциты и сеть сосудов капиллярного типа (Рисунок 68). При окраске по Маллори коллагеновые волокна окрашены в синий цвет. В отличие от 1, 3, 5 суток отсутствовали признаки острого воспаления (нейтрофилы), отек, эпителий с признаками регенерации (Рисунок 69).

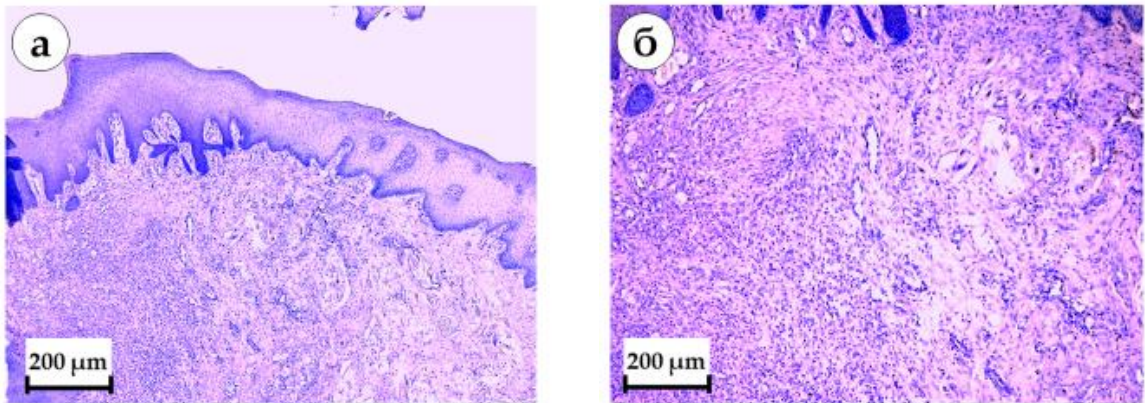


Рисунок 68 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 10 сутки. Поверхность раневого дефекта, фиксированного нитью Пролен 5.0, окраска гематоксилин-эозином: а) увеличение x50 б) увеличение x100

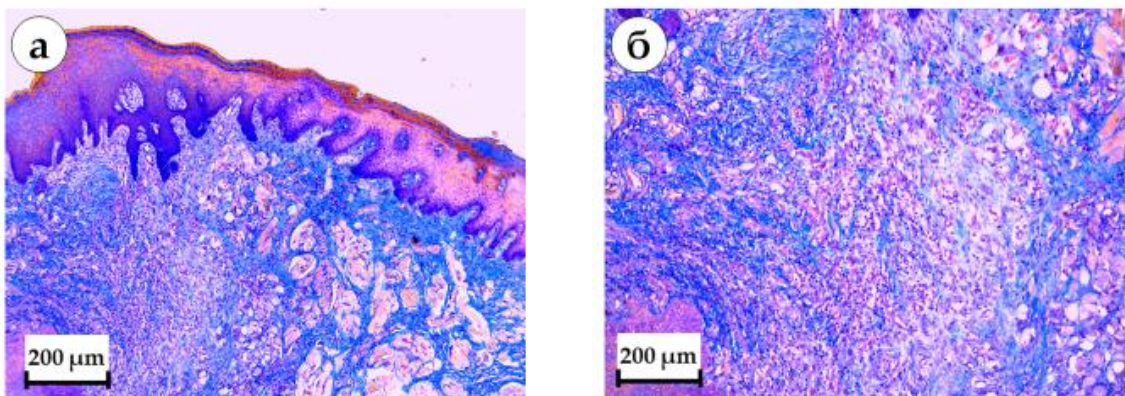


Рисунок 69 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 10 сутки. Микроструктура линейного разреза слизистой оболочки рта кролика, окраска по Маллори: а) увеличение x50 б) увеличение x100

Образцы тканей слизистой оболочки рта кроликов, на которых была применена лазерная сварка с помощью Биоприпоя №3 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КИТ) и дополнительно наложены фиксирующие швы нитью Пролен 5.0, на 10 сутки представлены утолщенным многослойным плоским эпителием. Собственная компактная пластинка содержала немногочисленные лимфоциты и сеть сосудов капиллярного типа (неоангиогенез), что отображено на Рисунке 70. При окраске по Маллори коллагеновые волокна окрашивались в ярко-синий цвет. Существенных различий между образцами на 10 сутки и 5 сутки не обнаружено.

В отличие от образцов 1 группы (хирургический шов, Пролен 5.0) отсутствовали признаки воспаления и дефекты, процесс регенерации был завершен (Рисунок 71).

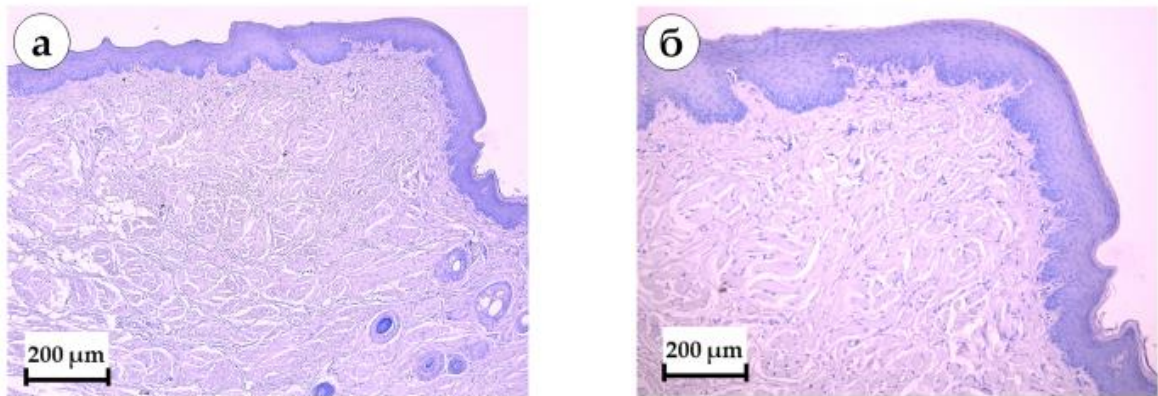


Рисунок 70 – Фото. Группа 2 (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0), 10 сутки. Образцы ткани слизистой оболочки рта кролика после лазерной сварки и нити Пролен 5.0, окраска гематоксилин-эозином: а) увеличение x50 б) увеличение x100

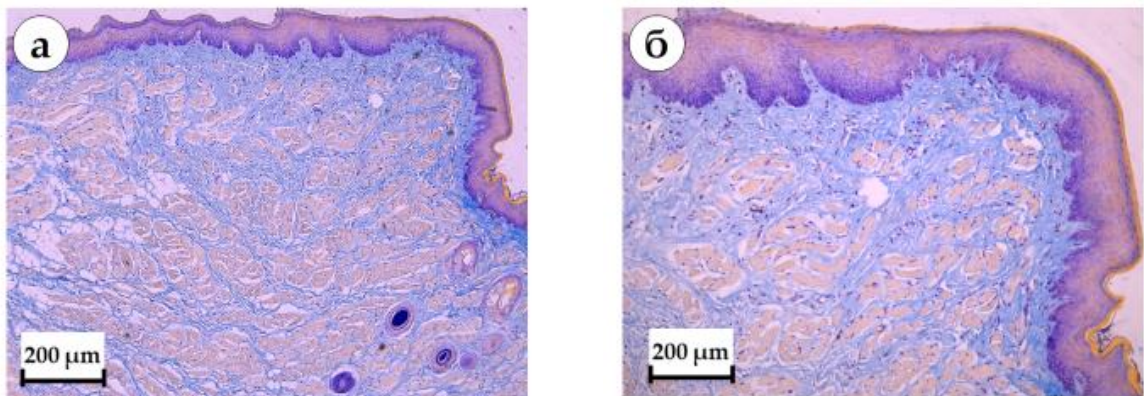


Рисунок 71 – Фото. Группа 2 (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0), 10 сутки. Образцы ткани слизистой оболочки рта кролика после лазерной сварки и нити Пролен 5.0, окраска по Маллори: а) увеличение x50 б) увеличение x100

3.2.3 Результаты иммуногистохимического исследования слизистой оболочки рта кролика в динамике

По данным иммуногистохимической реакции с антителами к α -SMA на 10 сутки в образцах 1 группы (хирургический шов, Пролен 5.0) была выявлена слабая экспрессия в мышечном слое кровеносных сосудов (+), что отображено на Рисунке 72. Плотность сосудов составила 320 на 1 мм² микропрепарата (Рисунок 73).

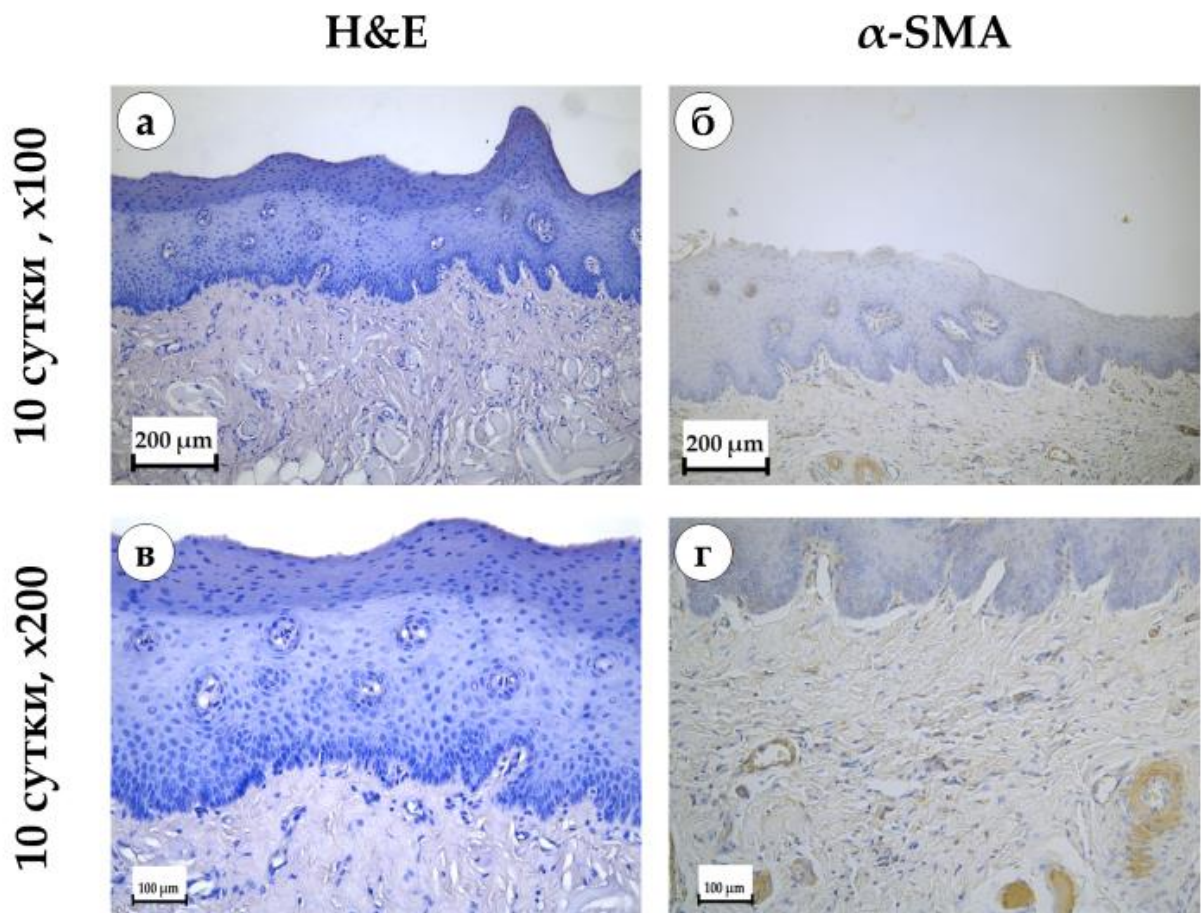


Рисунок 72 – Фото. Группа 1 (хирургический шов, Пролен 5.0), 10 сутки. ИГХ-реакция в участках слизистой оболочки рта кролика, фиксированной нитью

Пролен: а, в - с антителами против альфа-гладкомышечного актина, контрастирование гематоксилином (увеличение x200, увеличение x100); б, г - с антителами Альфа-гладкомышечного актина (α -SMA) (увеличение x200, увеличение x100)

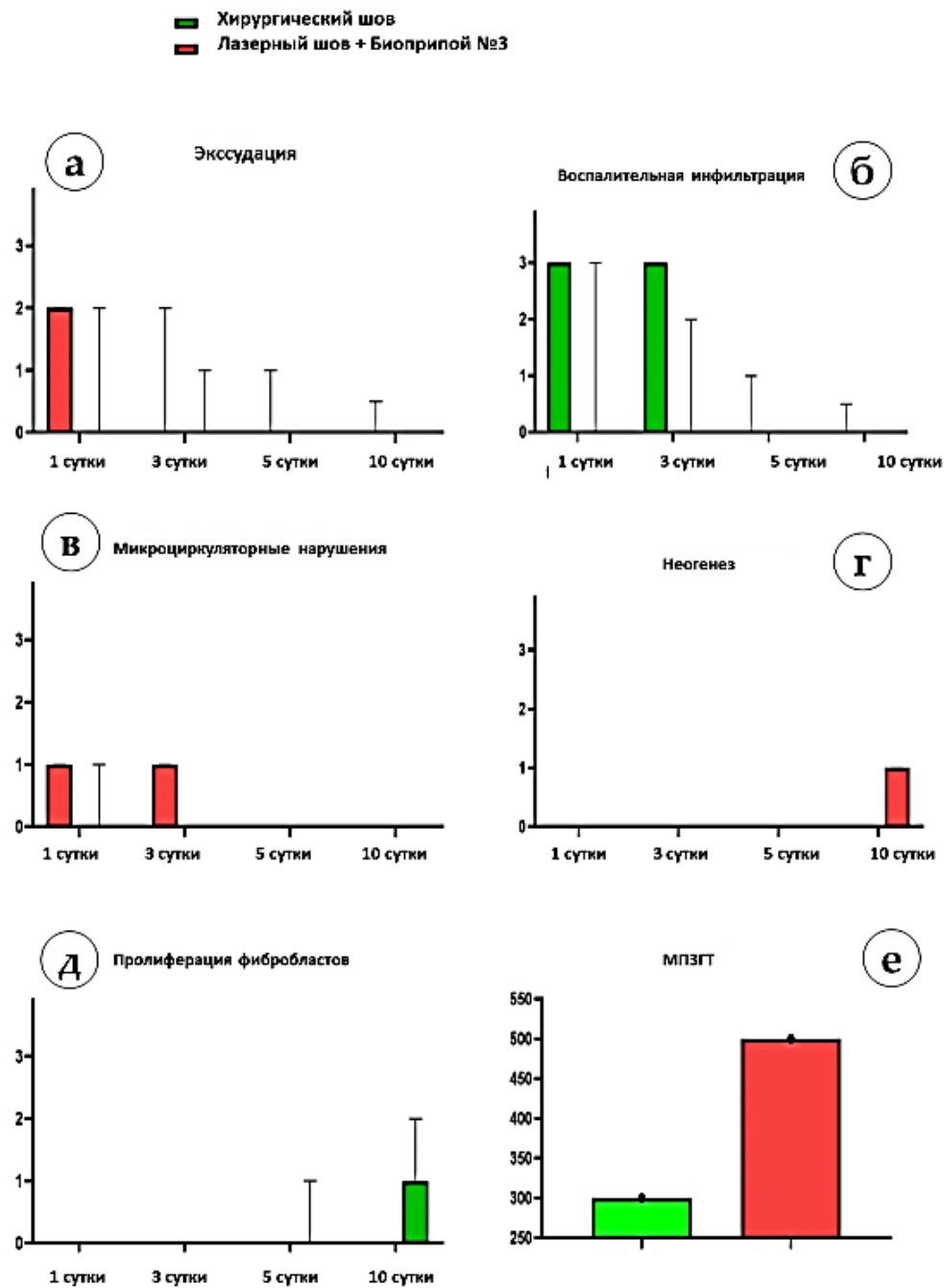


Рисунок 73 – Статистический анализ морфологических признаков воспаления, регенерации и плотности сосудов микроциркуляторного русла (МПЗГТ – плотность микрососудов, количество кровеносных сосудов из расчета на 1 мм²) в участках после наложения хирургического шва нитью Пролен 5.0 и лазерной сварки с Биоприпоём №3 и наложением шва нитью Пролен 5.0. Медианные значения ± межквартильный диапазон

При иммуногистохимической реакции с антителами к α -SMA на 10 сутки в образцах после лазерной сварки ткани с Биоприпоем №3 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КИт) и фиксирующими швами нитью Пролен 5.0 выявлена умеренная экспрессия в фибробластах, а также в гладких миоцитах в сосудистой стенке (++), что отображено на Рисунке 74. Плотность сосудов составила 550 на 1 мм² микропрепарата (Рисунок 73).

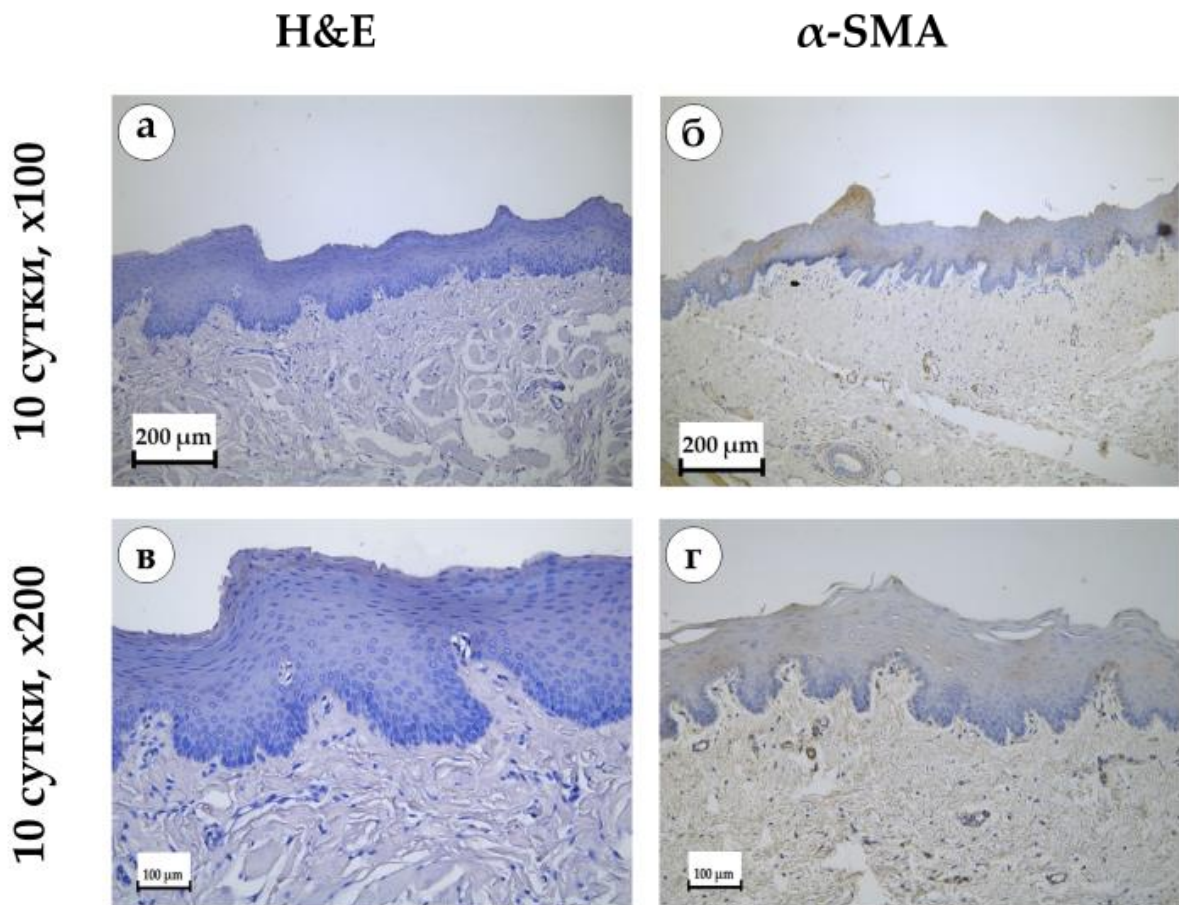


Рисунок 74 – Фото. Группа 2 (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0), 10 сутки. ИГХ-реакция в участках слизистой оболочки рта кролика после лазерной сварки с Биоприпоем №3 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КИт) и фиксирующими швами нитью

Пролен 5.0: а, в - с антителами против альфа-гладкомышечного актина, контрастирование гематоксилином (увеличение x200, увеличение x100); б, г - с антителами Альфа-гладкомышечного актина (α -SMA) (увеличение x200, увеличение x100)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальной проблемой перед хирургом во все времена остается выбор шовного материала для соединения рассеченных тканей с помощью хирургического шва [95], особенно при операциях в челюстно-лицевой области, что связано с функционально-эстетическим аспектом формирующегося рубца [75; 84; 103; 126; 142]. Однако при использовании хирургических нитей остается актуальным вопрос, касающийся частоты развития местных осложнений, грубый рубец может быть причиной депрессией и влиять на психику пациента [42], способствовать развитию воспалительных осложнений в области операции [7; 56; 103; 142; 191], развязыванию узлов, распусканию швов и, как следствие, расхождению краев послеоперационной раны [142; 155; 171].

В последние десятилетия в повседневную клиническую практику активно внедряются новые методы для соединения краев ран: механический шов (с помощью скрепочногo материала), клеевое соединение (с помощью синтетических клеевых композиций), электрическая сварка тканей, ультразвуковая сварка тканей, лазерная сварка тканей [1; 5; 8; 12; 29; 32; 49; 111; 120; 141; 192; 199; 231; 244].

Механический шов применяется с использованием скрепочногo материала для соединения краев ран при операциях на различных органах и тканях [13], однако металлические скобки за счет жесткости и высокой памяти металла могут травмировать ткани и требуют удаления, [1; 5], скобки из рассасывающегo материала имеют ограничения в использовании из-за короткого срока рассасывания [1; 120].

Бесшовный метод соединения тканей позволяет получить быструю и прочную адгезию биологических тканей с помощью тканевых адгезивов: лейкопластырь, клей, герметик [8; 18; 23; 29; 49] на мягких тканях используют синтетические клеи, в последнее время стали использовать биологические клеи на

основе фибрина, гамма-глобулина, смеси фибриногена с тромбином, ограничения их применения - быстрая регрессия клея, высокая стоимость, низкая когезионная прочность и механические свойства [55; 58; 65; 70; 91; 130; 131; 136; 153; 165; 172; 207; 209; 232; 244; 258]. Ультразвуковая сварка применяется на закрытых участках биологических тканей, полученный сварной шов рассматривается как временный, он удерживает биологические ткани на период естественных процессов их регенерации [21; 37; 80; 111]. При электрическом методе соединения мягких тканей в отличие от хирургического шва сварной шов экономически выгоден – не требует шовного материала, скоб, клипс и сшивающих аппаратов, сокращается время операции, достигается полная герметизация шва, однако усиливается травматичность и малоинвазивность [19; 90].

В течение последних 20 лет активно идет экспериментальное изучение бесшовного метода соединения – лазерной сварки биотканей с использованием лазерного излучения и биоприпоя. При использовании специальных биоприпоев, состоящих из различных компонентов (органических соединений, хромофоров, наночастиц), повышается прочность сварного соединения, снижается время послеоперационной реабилитации, уменьшается термический некроз соединяемых тканей, происходит стимуляция регенерации [55; 163; 192; 196; 199; 222; 231]. Прочность лазерного шва обеспечивают входящие в состав биоприпоя углеродные нанотрубки, обладающие высокими свойствами сцепления краев раны и максимальным поглощением длины волны генерации используемого лазера [15; 127; 136; 181; 183].

В хирургии используются различные методы для соединения краев ран при операциях на мягких и твердых биологических тканях. В экспериментальных и клинических исследованиях были продемонстрированы положительные и отрицательные стороны разработанных методов соединения краев ран при оперативных вмешательствах, однако метода, который удовлетворял бы всем требованиям, пока не удалось получить. В связи с этим целью нашего

исследования явилось повышение эффективности хирургического лечения стоматологических пациентов путем экспериментальной разработки лазерного шва на мягких тканях челюстно-лицевой области с применением лазерного излучения и биоприпоя [92].

Для реализации поставленной цели в эксперименте на животных мы изучали обоснование возможности и целесообразности применения в клинических условиях новой методики соединения краев ран кожи и слизистой оболочки рта с помощью лазерной сварки биологических тканей с применением лазерного аппарата с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией и биоприпоя с различными компонентами, особенности регенерации мягких тканей в области лазерной сварки тканей и хирургического шва, проводили сравнительную оценку лазерного шва с традиционным хирургическим швом.

Экспериментальные исследования были проведены на 24 лабораторных животных (кроликах породы Шиншилла) в Центральном виварии Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Все животные были разделены на 2 эксперимента: в 1 эксперименте исследования проводили на коже холки кроликов (8 животных), во 2 эксперименте - на слизистой оболочке рта кроликов (16 животных).

Во всех экспериментах животным в условиях общего обезболивания делали разрезы на коже и слизистой оболочке рта длиной 1 см. В 1 эксперименте линейные разрезы соединяли: хирургическим швом с помощью шовного материала Пролен 5,0; с помощью лазерной сварки тканей с использованием Биоприпоя №1 (БСА, ИЦЗ), Биоприпоя №2 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ) и лазерного излучения с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией. Во 2 эксперименте края линейной раны на слизистой оболочке рта соединяли: узловыми швами с помощью шовного материала Пролен 5,0; с помощью Биоприпоя №3 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КІт) и лазерного излучения с длиной волны

970 нм с адаптивной термостабилизацией, с наложением на область лазерного шва узловых швов нитью Пролен 5.0

В эксперименте на животных *in vivo* в послеоперационном периоде оценивали течение раневого процесса на 1, 3, 5, 7 и 10 сутки по признакам интенсивности боли (поведение, шкала гримас (RbtGS)), выраженности гиперемии и отека, срокам эпителизации ран, развитию послеоперационных осложнений. По данным гистологического исследования изучали воспалительную реакцию тканей, регенерацию, с помощью иммуногистохимического исследования наличие миофибробластов (миоцитов и фибробластов), характеризующих тип рубца.

В 1 эксперименте при наложении швов на кожу холки кроликов в послеоперационной области на 1, 3 и 5 сутки поведение кроликов было обычное, расчесов и укусов в послеоперационной области выявлено не было, что свидетельствовало об отсутствии боли в послеоперационной области. На 1 сутки послеоперационного периода наибольший отек был в зоне хирургического шва ($1,42 \pm 0,31$ балла), слабовыраженный отек при лазерной сварке с Биоприпоем №1 (БСА, ИЦЗ) - $0,91 \pm 0,49$ балла и Биоприпоя №2 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ) - $0,41 \pm 0,19$ балла. На 3 сутки отмечено увеличение отека как хирургического шва послеоперационного ($1,78 \pm 0,34$ балла), так и лазерного шва при использовании Биоприпоя №1 ($1,33 \pm 0,37$ балла), в области лазерного шва с использованием Биоприпоя №2 отек был слабовыраженный ($0,12 \pm 0,32$ балла). На 5 сутки у экспериментальных животных сохранялся слабовыраженный отек в области хирургического шва ($0,29 \pm 0,21$ балла), в области лазерных швов отека не было. Стоит отметить, что минимальный отек наблюдали при лазерной сварке с Биоприпоем №2 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ), что имеет достоверное отличие на 1 сутки между хирургическим швом и лазерным швом с Биоприпоем №2 ($p < 0.01$) и на 3 сутки хирургическим швом и лазерными швами с использованием Биоприпоев №1 и №2 ($p < 0.0001$).

Гиперемию разной выраженности наблюдали в области всех швов. Яркую гиперемию наблюдали на 1 сутки при хирургическом наложении шва ($2,34 \pm 0,37$ балла), умеренную при лазерной сварке с использованием Биоприпоя №1 ($1,81 \pm 0,39$ балла) и легкую при использовании Биоприпоя №2 ($1,22 \pm 0,26$ балла). На 3 сутки прослеживалась тенденция к снижению гиперемии во всех группах исследования, при хирургическом шве умеренная ($1,78 \pm 0,41$ балла), при лазерной сварке с Биоприпоем №1 легкая ($0,92 \pm 0,23$ балла) и отсутствие гиперемии с Биоприпоем №2. На 5 сутки гиперемия сохранялась только в группе при наложении хирургического шва. Статистический анализ при исследовании гиперемии на 1 и 3 сутки показал достоверное отличие между хирургическим швом и лазерными швами с использованием Биоприпоя №1 и №2 ($p < 0.1$; $p < 0.0001$) и ($p < 0.0001$) соответственно.

В послеоперационном периоде во все сроки динамического наблюдения у животных во всех группах исследования расхождения швов не было, некроза тканей не выявлено. На 5 сутки признаков воспаления в области швов не наблюдали. Более раннюю эпителизацию наблюдали при лазерной сварке с использованием Биоприпоя №1 и №2, на 7 и 10 сутки в области хирургического шва. Наиболее эстетичный формирующийся рубец наблюдали при лазерной сварке с использованием Биоприпоя №2, линия рубца была едва различима от окружающих тканей.

Исследования по изучению влияния лазерного излучения и биоприпоев на биологические ткани при соединении краев ран очень немногочисленны. Однако можно отметить, что полученные нами результаты согласовываются с данными авторов других исследований, в том числе и при применении лазерной сварки в реконструктивной хирургии [84; 110; 192; 196; 199].

Процессы регенерации мягких тканей зависят от клеточного состава, межклеточного матрикса, наличия кровеносных сосудов, нервных волокон. Роль в механизмах неспецифической защиты от потенциально опасных агентов выполняют макрофаги и нейтрофилы, так как способны узнавать и

трансформировать поврежденные клетки, запуская воспалительный процесс. Репаративная регенерация тканей отличается от физиологической регенерационным гистогенезом, который характеризуется меняющейся морфологической картиной. При исследовании раневого процесса выявлено, что фибробласты, макрофаги, нейтрофилы и другие клетки оказывают строго определенное влияние на ход заживления [2; 13; 40; 80; 216; 231; 249], что находит отражение в патогенезе раневого процесса в проблеме воспаления и регенерации. Отличительными особенностями лазерных ран являются слабая воспалительная реакция, отек и лейкоцитарная инфильтрация, при скальпельных ранах быстрее развивалось воспаление, в первые сутки нейтрофилы формировали лейкоцитарный вал, развивался выраженный отек [2; 15; 49; 51; 70; 91; 94].

При гистологическом исследовании биоптатов кожи холки кроликов оценивали регенерацию и воспалительную реакцию тканей в области хирургических и лазерных швов. На 1 сутки после операции во всех образцах присутствовали сравнительно небольшие участки коагуляционного некроза эпидермиса и сосочкового слоя дермы, пролиферация фибробластов отсутствовала. Воспалительная инфильтрация вокруг раневых щелей умеренная, представлена нейтрофилами и эозинофилами с примесью макрофагов. В области лазерного шва с Биоприпоем №2 (БСА, ИНЗ, ОУНТ) раневые щели почти незаметные, менее выраженное воспаление и отсутствие сдвига сосудов. На 3 сутки раневая щель сохранялась при хирургическом шве, при лазерных швах она была уже резко сужена, в частности, при использовании Биоприпоя №2 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ) была очень узкая и заполнена фибрином, что, вероятно, связано с добавлением в припой одностенных углеродных нанотрубок, воспалительная инфильтрация в области дефектов была относительно слабая, кроме того, на раннем сроке в 2 образцах произошла полная эпителизация, раневая щель отсутствовала. При хирургическом шве и лазерном шве с Биоприпоем №1 (БСА, ИНЗ) эпителизация отсутствовала. Формирование струпа над областью дефекта

отмечалось во всех образцах, при этом толщина струпа была больше в 2 группе, чем в группе контроля, что, возможно, связано с особенностью Биоприпоя №1 и лазерного излучения. В 3 группе (лазерный шов и Биоприпой №2) струп располагался над эпителием и состоял из высохшего экссудата. На 5 сутки в лазерных швах наполненность дефекта грануляционной тканью, её созревание и переход в рубцовую ткань были выражены сильнее, раневые щели были полностью сближены и между ними выявлялись фибробласты, лимфоциты (заживление первичным натяжением), при хирургическом шве только в 2 из 6 образцов была пустая раневая щель, минимально заполненная фибрином, воспалительная инфильтрация была выражена сильнее в группах на наложении лазерных швов. На 10 сутки во всех группах поверхность дефекта была полностью выстлана зрелым эпителием. В области хирургического шва оставался относительно широкий рубец, в области лазерных швов с Биоприпоем №1 – тонкий зрелый рубец, с Биоприпоем №2 – очень тонкий, косметический рубец, который покрывал дифференцированный эпидермис [92].

По данным иммуногистохимического метода исследования на 10 сутки рубцовая ткань в группе 1 (хирургический шов, Пролен 5.0) состояла из плотно упакованных фиброзных фибробластов – миофибробластов, которые экспрессировали SMA и сверхпродуцировали коллаген, что указывало на непрерывную фиброзную трансформацию ткани. В области раневых дефектов во 2 и 3 группах после лазерной сварки тканей с помощью Биоприпоев №1 и №2 эти клетки отсутствовали, экспрессия–SMA была в нормальных мышечных микроструктурах – стенках артерий и мышечных аппаратах волосяных фолликулов.

При анализе опубликованных в литературе данных экспериментальных исследований по изучению характера повреждения и процессов регенерации мягких тканей челюстно-лицевой области после воздействия на них лазерного излучения в различных режимах работы, полученные нами данные сопоставимы [53; 74; 97; 101].

В диссертационной работе доктора технических наук, кандидата физико-математических наук Герасименко А.Ю. было доказано, что при воздействии лазерного излучения на такую дисперсию лазерным излучением в различных режимах, в том числе в случае помещения дисперсии в область дефекта биотканей, происходит формирование пористого композитного материала, обеспечивающего пролиферацию клеток, а также регенерацию тканей за счет прорастания ткани в структуру биорезорбируемого композита. По сравнению с традиционными швами, при соблюдении правил сварки и точности выполнения, достигается большая прочность лазерного шва, невыраженная воспалительная реакция, менее выраженный рубец, при лазерной сварке сосудов реже возникают аневризмы, длительность операции короче и менее трудоемка, углеродные нанотрубки в составе припоя способствуют увеличению прочности на разрыв лазерных швов [231].

Во 2 эксперименте при наложении швов на слизистую оболочку рта животных в послеоперационном периоде на 1 сутки у кроликов боль была сильной интенсивности как у животных 1 группы (хирургический шов, Пролен 5.0) - $1,88 \pm 0,22$ балла, так и во 2 группе при лазерной сварке с Биоприпоем №3, показатель боли составлял $1,37 \pm 0,47$ баллов, однако средний показатель боли при лазерной сварке был ниже. На 3 сутки отмечена положительная динамика, при хирургическом шве боль имела меньшую интенсивность ($1,25 \pm 0,35$ баллов), при лазерном шве с Биоприпоем №3 боль отсутствовала или была умеренной интенсивности ($0,38 \pm 0,46$ баллов). На 5 сутки у всех лабораторных животных боли не было. Статистически значимых различий между группами животных выявлено не было, однако можно предположить, что при использовании лазерного излучения и Биоприпоя №3 для соединения краев раны на слизистой оболочке рта результат лучше.

Наиболее выраженный послеоперационный отек наблюдали на 1 сутки при наложении хирургического шва ($2,13 \pm 0,44$ балла), меньший отек наблюдали при наложении лазерного шва с Биоприпоем №3 ($1,62 \pm 0,72$ балла). На 3 сутки

отмечали снижение выраженности послеоперационного отека как в зоне хирургического шва ($0,62 \pm 0,63$ балла), так и при лазерной сварке с Биоприпоем №3 ($0,25 \pm 0,38$ балла). На 5 сутки отек отсутствовал у животных обеих групп. Статистически достоверных различий по исследованию послеоперационного отека между хирургическим швом и лазерным швом не было, однако при использовании лазерного излучения и Биоприпоя №3 отек был менее выражен.

При исследовании гиперемии на 1 сутки обычной розовой слизистой оболочки рта не встречалась ни в 1, ни во 2 группах, яркая гиперемия была при хирургическом наложении шва ($1,61 \pm 0,73$ балла), умеренная - при лазерной сварке с Биоприпоем №3 ($1,21 \pm 0,33$ балла). На 3 сутки отмечали снижение гиперемии, большее наблюдали при лазерной сварке ($0,62 \pm 0,51$ балла), меньшее - при наложении хирургического шва ($1,42 \pm 0,47$ балла), что имело достоверное различие ($p < 0.05$). На 5 сутки гиперемия сохранялась только при хирургическом шве ($0,22 \pm 0,31$ балла).

При исследовании раневой поверхности в течении всего срока наблюдения у животных обеих групп швы были состоятельны, расхождения краев раны и некроза тканей не наблюдали. На 5 сутки отмечали эпителизацию ран при лазерной сварке, на 7 сутки при наложении хирургического шва. На 10 сутки раны зажили первичным натяжением, при лазерной сварке с использованием Биоприпоя №3 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КИТ) сформированные рубцы малозаметные, практически не отличались от интактной слизистой оболочки, при хирургическом шве рубец в стадии формирования шире, чем при лазерной сварке.

По данным гистологического метода исследования при соединении краев ран с помощью лазерной сварки (лазерный шов, Биоприпой №3, Пролен 5.0) зона операции на 1 сутки определялась в форме очага фибриноидного некроза неправильной формы, воспаление было менее выражено и было связано с реакцией на шовную нить. В 1 группе (хирургический шов, Пролен 5.0) воспалительные явления были выражены в большей степени, чем при лазерной

сварке, и связаны с реакцией на шовный материал, что отмечалось максимально по выраженности клеточно-тканевой реакции. На 3 сутки воспалительные явления минимально выражены при наложении лазерного шва, при хирургическом шве воспалительная реакция сохранялась, отмечено нарушение эпителиального покрова, окруженного валом воспалительных клеток (преимущественно нейтрофилов, а также лимфоцитов и макрофагов). Пролиферативные (неоангиогенез и регенерация эпителия) изменения были в большей степени связаны с активацией пролиферации фибробластов и эпителиоцитов вследствие воздействия лазерного излучения во 2 группе после лазерной сварки слизистой оболочки рта и максимально выражены на 10 сутки и минимально - на 1 сутки в 1 группе при использовании хирургического шва для соединения краев ран. По данным иммуногистохимического исследования применение лазерного излучения и Биоприоя №3 (БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КИТ) и дополнительного шва нитью Пролен 5.0 для соединения краев раны слизистой оболочки рта способствовало дополнительному сцеплению тканей, что в дальнейшем ускорило процесс регенерации и увеличило показатель неоангиогенеза и плотности сосудов до 550 на 1 мм² микропрепарата, что является определенным преимуществом методики лазерной сварки тканей.

Объективная оценка раневого процесса показала, что при лазерной сварке с использованием Биоприоя №3 для соединения краев ран слизистой оболочки рта фазы заживления раны протекают быстрее, образованный рубец эстетичный, что сопоставляется с полученными нами данными исследований при лазерной сварке кожи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика лазерной сварки мягких биологических тканей, а именно кожи и слизистой оболочки рта, заключается в соединении краев послеоперационных ран с использованием биоприпоя и лазерного аппарата на основе диодного лазера с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией. Данный лазерный аппарат имеет обратную связь по температуре, которая осуществляется с помощью болометрического инфракрасного матричного датчика, который определяет самую горячую точку в области лазерной сварки биологических тканей и регулирует ток на лазерном диоде. Целевая температура лазерной сварки выдерживается с точностью до 0,5 градуса, что предохраняет ткани от перегрева и некроза. Для повышения прочности лазерных сварных швов для соединения краев раны нами использованы биоприпои, чтобы увеличить поглощение лазерного излучения и предотвратить термический некроз тканей. Биоприпои представляют собой водную дисперсию бычьего сывороточного альбумина, индоцианина зеленого и одностенных углеродных нанотрубок. При воздействии излучением лазера на биоприпой дисперсная жидкость преобразуется в нанокompозит, который представляет собой каркасную структуру углеродных нанотрубок в биополимерной матрице, обеспечивающих склеивание краев раны и формирование прочного лазерного сварного шва. При лазерной сварке краев слизистой оболочки рта, насыщенных большой концентрацией жидкости (слюны), нами в состав биоприпоя вводился белок - коллаген I типа, увеличивающий вязкость биоприпоя до гелеобразного состояния, что предотвращает вытекание биоприпоя из области раны.

В результате проведенного экспериментального исследования *in vivo* разработана методика соединения краев ран на коже и слизистой оболочке рта с помощью лазерного излучения и биоприпоя с ОУНТ, позволяющая соединять

края послеоперационной раны без чрезмерного натяжения и травмирования, способствуя дополнительной адгезии тканей.

Разработанная методика способствует сокращению фазы воспаления повышению регенераторного потенциала послеоперационных тканей.

Методику можно рекомендовать для клинических испытаний.

ВЫВОДЫ

1. Оптимальной методикой соединения краев ран кожи в эксперименте является лазерная сварка с применением лазерного излучения с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией в сочетании с биоприпоем на основе БСА, ИЦЗ, ОУНТ, так как при этом отек наблюдали в течение $3\pm 0,5$ суток, при хирургическом шве в течение $4 \pm 0,5$ суток, гиперемию в течение $3\pm 0,5$ суток и $5\pm 0,5$ суток соответственно, эпителизацию в течение $7\pm 0,5$ и $10\pm 0,5$ суток соответственно.
2. Более эффективной методикой при соединении краев ран слизистой оболочки рта в эксперименте является лазерная сварка с применением лазерного излучения с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией в сочетании биоприпоем на основе БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КIt, так как при этом отек наблюдали в течении $3\pm 0,5$ суток, при хирургическом шве в течении - $4\pm 0,5$ суток, гиперемию в течении - $3\pm 0,5$ суток и $5\pm 0,5$ суток соответственно, эпителизацию в течение $5\pm 0,5$ и $7\pm 0,5$ суток соответственно.
3. Данные гистологического исследования свидетельствуют о том, что лазерное излучение при сварке кожи и слизистой оболочки рта способствует менее выраженной воспалительной реакции, происходит ранняя активация пролиферации фибробластов, при наложении хирургического шва на коже и слизистой оболочке рта воспалительные явления были выявлены в большей степени, что отмечено максимально по выраженности клеточно-тканевой реакции.
4. По данным иммуногистохимического метода исследования при использовании биоприпоя с ОУНТ и лазерного излучения с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией на 10 сутки выявлена умеренная экспрессия в фибробластах и гладких миоцитах сосудистой стенки, что характеризуется

формированием нормотрофического тонкого эстетичного рубца, увеличением плотности сосудов до 550 на 1 мм² и ускорением регенерации тканей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная методика лазерной сварки краев раны кожи с помощью лазерной установки с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией нм и биоприпоя на основе БСА, ИЦЗ, ОУНТ может быть рекомендована для клинических испытаний у пациентов при операциях на красной кайме и коже челюстно-лицевой области.
2. Разработанная методика лазерной сварки краев раны слизистой оболочки рта с помощью лазерной установки с длиной волны 970 нм с адаптивной термостабилизацией и биоприпоя на основе БСА, ИЦЗ, ОУНТ, КИг и наложением фиксирующих хирургических швов нитью Пролен 5,0 может быть рекомендована для клинических испытаний у пациентов при операциях в полости рта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БСА	- бычий сывороточный альбумин
Вт	- ватт
ДИ	- доверительный интервал
ИГХ	- иммуногистохимия
ИК	- инфракрасный
ИЦЗ	- индоцианин зеленый
КIт	- коллаген I типа
кг	- килограмм
мас.%	- масса/процент
мг	- миллиграмм
мг/мл	- миллиграмм/миллилитр
мин	- минут
мм ²	- квадратный миллиметр
Мпа	- мегапаскаль
МПЗГТ	- морфологические признаки зрелости грануляционной ткани
нм	- нанометров
н.э.	- наша эра
сек	- секунды
см	- сантиметры
ОУНТ	- одностенные углеродные нанотрубки
ЧЛО	- челюстно-лицевая область
шт	- штук
SMA	- миофибробласт
DAB	- диаминобензидин
FDA	- Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Министерства здравоохранения и

социальных служб США

RbtGS

- шкала гримас кролика

α -SMA

- маркер миофибробластов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопов, А.Л. История механического скобочного хирургического шва (обзор литературы) / А.Л. Акопов, Д.Ю. Артюх, Т.Ф. Молнар // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179. — №6. — С. 81-88.
2. Александров, М.Т. Лазерная клиническая биофотометрия (теория, эксперимент, практика) / М.Т. Александров. – М. : Техносфера, 2008. — 584 с. — ISBN 978-5-94836-148-2.
3. Анализ современного состояния нормативной документации на хирургические шовные материалы и разработка методов определения подлинности кетгута / О.И. Адмакин, О.В. Нестерова, А.А. Лузин [и др.] // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. —2017. – №2 (16). – С. 52-63.
4. Баграмов, Р.И. Лазеры в стоматологии, челюстно-лицевой хирургии и реконструктивно-пластической хирургии. / Р.И. Баграмов, М.Т. Александров, Ю.Н. Сергеев ; под редакцией М.Т. Александрова. – М. : Техносфера, 2010. — 576 с. — ISBN 978-5-94836-148-2.
5. Бариатрические операции при морбидном ожирении / А.А. Глинник, С.Д. Авлас, С.С. Стебунов [и др.] // Новости хирургии. — 2021. — Т. 29. — № 6. — С. 662-670.
6. Безболезненное формирование эстетического рубца слизистой оболочки рта методикой лазерной пайки ран в эксперименте. / Е.А. Сорокина, Е.А. Морозова, А.Ю. Герасименко, С.В. Тарасенко // Медицинский алфавит. — 2025. — № 1. С. 97-104.
7. Бонцевич, Д. Н. Физические свойства шовного материала, влияющие на развитие септических осложнений / Д.Н. Бонцевич, М.Л. Каплан // Проблемы здоровья и экологии. — 2014. — № 1 (39). — С. 93-97.

8. Вербо, Е.В. Эволюция методов омолаживающей хирургии лица / Е.В. Вербо, Н.Е. Мантурова, Ю.М. Орлова // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. — 2022. — № 4. — С. 66-76.
9. Влияние антисептического покрытия мирамистином на прочность и растяжимость шовного материала / Б.С. Суковатых, П.М. Назаренко, А.В. Мосолова, В.М. Пашков // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2023. – Т. 18. — № 4. – С. 103-105.
10. Влияние вида шва на отдаленные результаты ушивания перфоративных пилоробульбарных язв / З.Х. Османов, Д.Ю. Семенов, Ю.С. Чекмасов, О.В. Полиглоттов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2023. – Т. 16. — № 2(59). – С. 114-119.
11. Возможности клинического использования метода инфракрасной термометрии в оценке течения раневого процесса после операции вестибулопластика с использованием свободных десневых трансплантатов / Н.А. Беспалова, Е.А. Дурново, Е.С. Галкина [и др.] // Пародонтология. – 2020. – Т. 25. № 2. – С. 127-133.
12. Возможности применения медицинского геля при пластике перфорации верхнечелюстной пазухи / Ю.А. Македонова, О.Ю. Афанасьева, А.В. Александров [и др.] // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2023. – № 85. – С. 62-65.
13. Гандыбина, Е.А. Исследование функциональных возможностей и целесообразности применения ушивателей органов типа УДО - УЖ в хирургии легких : специальность 14.00.27 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гандыбина Елена Геннадьевна : ГОУ ВПО Московская Медицинская Академия имени И.М. Сеченова. — Москва, 2009. — 100 с.
14. Гемонов, В.В. Гистология и эмбриология органов полости рта и зубов : учебное пособие / В.В. Гемонов, Э.Н. Лаврова, Л.И. Фалин. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 320 с. — ISBN 978-5-9704-5180-9.

15. Герасименко, А.Ю. Формирование углеродных каркасных наноматериалов при воздействии лазерного излучения на системы углеродных нанотрубок : специальность 2.6.6. «Нанотехнологии и наноматериалы» : диссертация на соискание ученой степени доктора технических наук / Герасименко Александр Юрьевич ; ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет "Московский институт электронной техники"». — Москва, 2023. — 323 с.
16. Гостев, М.С. Экспериментальное обоснование применения биорезорбируемых персонализированных коллагеновых мембран для закрытия дефектов слизистой оболочки рта : специальности 3.1.7. «Стоматология», 1.5.22. «Клеточная биология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гостев Михаил Сергеевич : ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). — Москва, 2024. — 129 с.
17. Данилова, С.В. Доказанные механизмы репарации геля коллост 7% в модели ишемизированной раны / С. В. Данилова // *Метаморфозы*. — 2020. — № 30-31. — С. 32-44.
18. Демина, Н.Б. Применение клеевых композиций в хирургии. / Н.Б. Демина, Л.В. Чернова, Ж.М. Козлова // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2019. — № 3. — С. 129-134.
19. Дубко, А.Г. Применение электросварки живых тканей в хирургии / А.В. Лебедев, А.Г. Дубко // *Медицинская техника*. — 2020. — №1 (139). — С.51-55.
20. Дурново, Е.А. Возможности оптимизации течения раневого процесса на слизистой оболочке в полости рта с использованием фотодинамической терапии / Е.А. Дурново, В.А. Тараканова // *Dental Forum*. — 2019. — № 4 (75). — С. 35-36.
21. Дустов, Ш.Х. Экспериментальное обоснование технологии быстрого метода бесшовного соединения микрососудистого анастомоза с использованием саморасширяющегося стента / Ш.Х. Дустов, И.В. Решетов // *Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. Журнал Общероссийской общественной*

- организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи. — 2020. — Т. 8. — № 1. — С. 40-46.
22. Евсеев, М.А. Хирургический шов: эволюция нити и иглы / М.А. Евсеев // Клинический опыт Двадцатки. — 2012. — № 4 (16). — С. 59-62.
23. Зуев, В.В. Основы создания полимеров медицинского назначения: Учебное пособие. / В.В. Зуев ; — СПб. : Университет ИТМО, 2022. — 78 с. —
24. Иванов, К. А. Разработка составов и технологии получения конструируемых пластырей : специальность 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» : диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Иванов Кирилл Аркадьевич ; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. — Москва, 2002. — 180 с.
25. Ивлев, В.В. Современные шовные материалы и их применение в абдоминальной хирургии (обзор литературы) / В. В. Ивлев // Оренбургский медицинский вестник. — 2014. — Т. II. — № 3 (7). — С. 62-67
26. Исследование механических свойств хирургических рассасывающихся нитей / О.А. Москалюк, Т.Ю. Анущенко, В.А. Жуковский, Е.С. Цобкалло // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. — 2016. — № 2. — С. 157-163.
27. Исследование прочности различных видов узлов хирургических шовных материалов / Л.И. Осипова, М.Ф. Ануфриева, А.В. Курденкова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Технология текстильной промышленности. — 2021. — № 5(395). — С. 44-47.
28. История клинико-экспериментального применения биологических и синтетических медицинских клеев / В.И. Подолужный, И.Н. Зайков, Р.С. Аринчев [и др.] // Медицина в Кузбассе. — 2008. — Т. 7. № 3. — С. 12-14.
29. Казанцев, А.Д. Блефаропластика: исторические аспекты, терминология и современные представления. / А.Д. Казанцев, Э.П. Казанцева, И.Б. Алексеев // РМЖ. Клиническая офтальмология. — 2022. — Т. 22. — № 2. — С. 127-131.

30. Кахраманов, Э.Б. Использование нерезорбируемого углеродсодержащего шовного материала ПВДФ-К на кожных покровах при операциях в челюстно-лицевой области : специальность 14.00.21 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кахраманов Эльдар Бегларович ; ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет». – Москва, 2006. – 149 с.
31. К вопросу о выборе шовного материала / Ю.С. Винник, Н.М. Маркелова, Е.С. Василеня, Р.А. Пахомова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 2. — С. 26.
32. Кильметов, Р.А. Сварка и резка мягких и костных тканей ультразвуком / Р.А. Кильметов // Академическая публицистика. – 2024. – № 1-1. – С. 537-541.
33. Клеевая бестампонная эндоскопическая септопластика / Б.М. Заргарян, С.Д. Литвинов, А.А. Сूपильников, И.Н. Лепилин // Международный научно-исследовательский журнал. — 2021. — № 11-2 (113). — С. 147-158.
34. Козырев, Г.В. Инновационная хирургия гипоспадии и коррекция осложнений : специальность 14.01.23 "Урология" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Козырев Герман Владимирович ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2021. — 253 с.
35. Копытов, Г.Ф. Сорбционная активность наночастиц серебра на полированном и стандартном кетгуте / Г.Ф. Копытов, В.В. Малышко, А.А. Елкина [и др.] // Известия вузов. Физика. – 2020. – Т. 63. — № 6 (750). – С. 82-88.
36. Крикун, Е.В. Клинико-иммунологическое обоснование применения диодного лазера в комплексном лечении эндо-пародонтальных поражений : 14.00.14 «Онкология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Крикун Елена Валерьевна ; Башкирский государственный медицинский университет. – Уфа, 2020. – 163 с.

37. Кротов, С. Ю. Ультразвуковые технологии в оториноларингологии / С. Ю. Кротов // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2021. – Т. 27. — № 2. – С. 31-40.
38. Кудряшова, Е.А. Разработка, экспериментальное обоснование и оценка клинической эффективности малотравматичной технологии хирургического лечения содружественного косоглазия у детей : 3.1.5. «Офтальмология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кудряшова Елена Александровна ; Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА. – Москва, 2022. – с. 110.
39. Кузин, М.И. Раны и раневая инфекция : руководство для врачей / М.И. Кузин, Б.М. Костюченко. — 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1990. 592 с. — ISBN 5458392086.
40. Кузин, М.И. Хирургические рассасывающиеся шовные материалы / М.И. Кузин, А.А. Адамян, Т.И. Винокурова // *Хирургия*. – 1990. — №9. – С.152-157.
41. Кулаков, А.А. Хирургическая стоматология : национальное руководство / С.И. Абакаров, М. Р. Абдусаламов ; под. ред. А. А. Кулакова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 408 с. — ISBN 978-5-9704-6001-6.
42. Лазерная сварка при операциях в челюстно-лицевой области / Е. А. Морозова, А. Ю. Герасименко, С. В. Тарасенко [и др.] // *Медицинская физика*. – 2023. – № 2. – С. 75.
43. Лазерные технологии для соединения биологической ткани. / Е.А. Сорокина, Е.А. Морозова, Н.С. Морозова [и др.] // *Врач*. – 2025. – №36 (3). – С. 31-35.
44. Легонькова, О.А. Хирургические шовные материалы: история и развитие (обзор) / О. А. Легонькова, Т. И. Винокурова // *Вестник Росздравнадзора*. – 2017. – № 3. – С. 56-62.
45. Лойт, А.А. Шовные материалы - фармацевтические препараты / А.А. Лойт, Е.Г. Звонарев // *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. – 2013. – Т. 16. — № 2 (45). – С. 73-76.

46. Лопатина, В.М. Исторический опыт и перспективы использования хирургических шовных материалов в медицине / В.М. Лопатина, Н.В. Бирюкова // Тенденции развития науки и образования. – 2021. – № 74-1. – С. 84-88.
47. Малышева, А. В. Новый биорезорбируемый антимикробный хирургический шовный материал: результаты экспериментального изучения, оценка возможностей применения в клинике : специальность 14.01.17 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Малышева Алла Викторовна ; Тверской государственный медицинский университет. – Тверь, 2015. – 122 с.
48. Материал «Клипдент» в лечении пародонтита / Т.Р. Сутаева, М.М. Салихова, А. К. Аджиева [и др.] // Актуальные проблемы медицины. – 2023. – Т. 46. — № 2. – С. 173-178.
49. Методы профилактики выраженной послеоперационной лимфедемы в омолаживающей хирургии лица и шеи / Н.Е. Мантурова, М.А. Волох, А.С. Субботкин [и др.] // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2021. – № 2. – С. 5-12.
50. Микробиологическое обоснование и эффективность применения эрбиевого и неодимового лазеров у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта и периимплантационных тканей / С.В. Тарасенко, В.Н. Царев, Р.Д. Гарипов [и др.] // Клиническая стоматология. – 2019. – № 4 (92). – С. 41-45.
51. Минаев, В.П. Развитие лазерных медицинских технологий / В.П. Минаев // Фотоника. — 2010. — № 2 (20). — С. 50-54.
52. Минаев, В. П. Современные лазерные аппараты для хирургии и силовой терапии на основе полупроводниковых и волоконных лазеров : рекомендации по выбору и применению : Научно-техническое объединение "ИРЭ-Полнос" / В.П. Минаев, К. М. Жилин. – Москва : И. В. Балабанов, 2009. – 47 с. – ISBN 978-5-91563-037-9. С. 5-11.
53. Мозокина, М.М. Применение хирургических лазерных технологий при лечении образований сосудистого характера челюстно-лицевой области :

специальность 14.01.14 "Стоматология" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мозокина Марина Мирославовна ; ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. – Москва, 2013. - 148 с. С. 7-84.

54. Морозова, Е.А. Применение неодимового лазера в хирургической стоматологии : специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // Морозова Елена Анатольевна ; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – М., 2022. – 341 с.

55. Морозова, Е. А. Соединение биологической ткани с помощью лазерного излучения и биоприпоя / Е. А. Морозова, С. В. Тарасенко, Е. А. Сорокина // Актуальные вопросы стоматологии : Сборник всероссийской VI научно-практической конференции с международным участием, Киров, 12–13 мая 2022 года / Под редакцией Л.М. Железнова. – Киров: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кировский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – С. 97-99.

56. Мохов, Е.М. Использование биологически активных хирургических шовных материалов (обзор литературы) / Е.М. Мохов, А.В. Жеребченко // Тверской медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 86-100.

57. Музырченко, П.Ф. Исторические аспекты и перспективы электрохирургии (обзор литературы) / П.Ф. Музырченко, В.А. Черняк, Ю.Н. Ланкин // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2017. – № 1(606). – С. 124-127.

58. Набиева, Э.Р. Фибриновый клей как перспективный метод лечения при протезирующей герниопластике / Э.Р. Набиева, Е.Р. Якупова // Устойчивое развитие науки и образования. — 2019. — № 3. — С. 279-284.

59. Нанокompозитный припой для лазерной спайки биологических тканей / Герасименко, Губарьков О.В., Ичкитидзе Л.П. [и др.] // Известия вузов. Электроника. — 2010. — №4 (84) — С. 33–41.

60. Новиков, А.А. Разработка низкочастотной ультразвуковой аппаратуры для терапии и хирургии : специальность 05.11.17 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора технических наук / Новиков Алексей Алексеевич ; Томский политехнический университет. – Томск, 2008. – 39 с.
61. Оптимизация регенерации минерализованных и мягких тканей челюстно-лицевой области после воздействия Er:YAG-лазера / С.В. Тарасенко, Т.П. Вавилова, И.В. Тарасенко [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2016. – Т. 20. — № 2. – С. 66-73.
62. Опыт использования разработанных механических способов лечения больных с раневыми осложнениями протезирующей пластики послеоперационных вентральных грыж / С.Г. Измайлов, Е.Е. Лукоянычев, А.Е. Леонтьев [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2022. – Т. 15. — № 3 (56). – С. 236-243.
63. Опыт применения отечественной высокочастотной электросваривающей технологии в хирургическом лечении больных с абдоминальной патологией / А.М. Бабий, Б.Ф. Шевченко, В.М. Ратчик, Д.Д. Кункин // Гастроэнтерология. — 2014. — № 2 (52). — С. 61-68.
64. Особенности применения клеевых композиций (сульфакрилатного и латексного тканевого клеев) для герметизации прободных ран роговицы / В.Е. Курносов, А.В. Дергунов, С.В. Чурашов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-6. – С. 1132-1137.
65. Пародонтология : серия "Национальные руководства" / под ред. Янушевича О.О., Дмитриевой Л.А. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 752 с. - ISBN 978-5-9704-4365-1
66. Первично-отсроченный косметический шов в хирургическом лечении гнойного лактационного мастита (первый опыт) / И.И. Котов, О.А. Бублейник, И.Ю. Калинина, О.Л. Вайсер // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 16. — № 4. – С. 141-144.

67. Перспективы использования фибриновых скаффолдов, заселенных стволовыми клетками пульпы и периодонта. экспериментальное исследование / Ю.А. Домбровская, Н.И. Енукашвили, Р.Е. Банашков [и др.] // Пародонтология. — 2021. — Т. 26. — № 2. — С. 96-103.
68. Плешков, В.В. Исследование механических свойств рассасывающихся и нерассасывающихся шовных материалов / В.В. Плешков // Смоленский медицинский альманах. — 2021. — № 3. — С. 80-84.
69. Применение волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм при хирургическом лечении гиперкератозов слизистой оболочки рта / С.В. Тарасенко, М.А. Степанов, В.В. Морозова, С.А. Калинин // Современные технологии в медицинском образовании : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорусского государственного медицинского университета. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2021. – С. 1429-1431.
70. Применение лазерных технологий у пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки рта / С.В. Тарасенко, М.А. Степанов, С.А. Калинин, В.В. Морозова // Российский стоматологический журнал. – 2021. – Т. 25. — № 4. – С. 359-369
71. Применение различных материалов и лекарственных средств в профилактике развития послеоперационного поясничного эпидурального фиброза: обзор литературы / К.Ц. Эрдынеев, В.А. Сороковиков, Д.Н. Самбуев [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2021. – Т. 18. — № 2. – С. 83-92.
72. Применение фибринового клея в лечении несостоятельности культи бронха после нижней лобэктомии справа (клиническое наблюдение) / Э.А. Галлямов, А.В. Никулин, Г.И. Дидуев [и др.] // Хирургическая практика. — 2022. — № 3 (45). — С. 49-55.
73. Прошкин, О.В. Обзор современных нанокompозитных припоев, применяемых при лазерном сваривании биоткани / О.В. Прошкин, В.С. Васильев // Молодой ученый. — 2019. — № 14 (252). — С. 43-45.

74. Рассасывающиеся плетеные хирургические нити с антимикробным покрытием / В.А. Жуковский, Т.Ю. Анущенко, Н. Тагандурдыева, В.В. Свистов, И. М. Кириченко // Физика волокнистых материалов: структура, свойства, наукоемкие технологии и материалы (SMARTEX). — 2018. — № 1-2. — С. 57-64.
75. Результаты применения коллагенового матрикса при менеджменте мягких тканей в области дентальных имплантатов во фронтальном отделе верхней челюсти / И.П. Ашурко, Д.А. Крылова, В.О. Белкин [и др.] // Проблемы стоматологии. — 2023. — Т. 19. — № 4. — С. 69-76.
76. Рисованный, С.И. Лазерная стоматология / С.И. Рисованный, О.Н. Рисованная, В.И. Масычев. — Краснодар : Кубань-Книга, 2005. — С. 74-124.
77. Российская стоматология и ВЛАДМИВА - 30 лет вместе. Реальность и перспективы “вымещения” импорта / В.В. Чуев, В.П. Чуев, А.В. Цимбалистов, Т.И. Нарожный // Институт стоматологии. — 2022. — № 4 (97). — С. 18-19.
78. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: в 2 т. / под ред. В.М. Безруковой, Т.Г. Робустовой. — М.: Медицина, 2001. — Т. 2. — 318 с. — ISBN 9785225027186
79. Рябкин, Д.И. Исследование изменений физических характеристик органических нанодисперсных сред под воздействием лазерного излучения при сваривании биологических тканей : специальность 01.04.07 "Физика конденсированного состояния" : диссертация на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук / Рябкин Дмитрий Игоревич : ФГАОУ ВО "Национальный исследовательский университет "Московский институт электронной техники". — Москва, 2020. — 126 с.
80. Рябкин, Д.И. Предсказание прочности на разрыв лазерных сварных швов биотканей методами машинного обучения / Д.И. Рябкин, В.В. Сучкова, А.Ю. Герасименко // Медицинская техника. — 2023. — № 2 (338). — С. 26-29.
81. Салихова, М.М. Лечение пародонтита средне-тяжелой степени тяжести материалом "КЛИПДЕНТ" / М.М. Салихова, Т.Р. Сутаева, С.А. Шихкеримова //

Вестник Медицинского колледжа имени Меграбяна. — 2022. — Т. 12. — № 1. — С. 157-162.

82. Свистунов, А.О. Применение ультразвуковых и лазерных скальпелей в хирургии желудка : специальность 14.00.27 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Свистунов Александр Олегович ; ФГУ "Государственный научный центр лазерной медицины Федерального медико-биологического агентства России". — Москва, 2007. — 31 с.

83. Свистунов, А. О. Применение ультразвуковых и лазерных скальпелей в хирургии желудка : специальность 14.00.27 «Хирургия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Свистунов Александр Олегович ; ФГУ "Государственный научный центр лазерной медицины Федерального медико-биологического агентства России". — Москва, 2007. — 127 с.

84. Семенов, Г. М. Хирургический шов / Г.М. Семенов, В.Л. Петришин, М.В. Ковшова. — 3-е изд. — Санкт-Петербург : Питер, 2012. — 256 с. — ISBN 978-5-496-00023-9

85. Серов, В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) : монография / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. — Москва : Медицина, 1981. — 312 с.

86. Сибирская, Е.В. Шовные материалы и методы наложения кожных швов в акушерско-гинекологической практике / Е.В. Сибирская, М.Д. Васильева // Эффективная фармакотерапия. — 2023. — Т. 19. — № 23. — С. 64-71

87. Сичинава, З. А. 5-летний опыт хирургического лечения фимозау детей с применением медицинского клея "DERMABOND" / З.А. Сичинава, Ф.Ф. Антоненко, Ю.А. Кравцов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2022. — Т. 12. — № 5. — С. 129.

88. Скобелкин, О.Г. Короткий И.В. Использование шовного материала из нихрома / О.Г. Скобелкин, И.В. Короткий // Хирургия. — 1990. - №6. — С. 10-12

89. Слепцов, И.В. Узлы в хирургии. / И.В. Слепцов, Р.А. Черников. — Санкт-Петербург : Салит-Медкнига, 2000.— 176 с. ISBN 5-901306-01-5
90. Совпель, О.В. Технологии биологического сваривания в лапароскопической хирургии / О.В. Совпель, Ю.А. Шаповалова, И.А. Плахотников // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – С. 87.
91. Современные методы остановки кровотечений при боевых ранениях / И.Е. Цой, А.А. Воксина, Ч.Б. Шунгаев [и др.] // Международный студенческий научный вестник. – 2023. – № 1. – С. 24.
92. Современные шовные материалы (обзор литературы) / П. Г. Федоров, В.А. Аршакян, В.Э. Гюнтер [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2017. – Т. 2. — № 6 (118). – С. 157-162.
93. Соединение биологической ткани с помощью лазерных технологий / Е.А. Морозова, А.Ю. Герасименко, С.В. Тарасенко, Е.А. Сорокина // Российская стоматология. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 53-55.
94. Соединение тканей в хирургии : руководство для врачей : учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / под ред. В.А. Овчинникова и А.И. Абелевича. - 2-е изд. - Нижний Новгород : Изд-во НижГМА, 2014. — 150 с. — ISBN 978-5-7032-0965-3.
95. Соколов, В.А. История кожной пластики. древние времена и цивилизации. Первые упоминания / В.А. Соколов, Ю.Р. Скворцов, М.Ю. Тарасенко // Клиническая медицина. – 2015. – № 3. – С. 69-74.
96. Сорокина, Е.А. Бесшовное соединение биологической ткани с помощью лазерного излучения и биоприпоя / Е.А. Сорокина // Актуальные вопросы стоматологии : Сборник тезисов межвузовской конференции , Москва, 31 марта 2022 года. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2022. – С. 123-126.
97. Старовидченко, С.А. Однорядный непрерывный шов толстокишечных анастомозов в профилактике послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений : специальность 14.00.27 «Хирургия» : диссертация на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук / Старовидченко Сергей Александрович ; ГБОУ ВПО "Волгоградский государственный медицинский университет".— Волгоград, 2013. – 130 с.

98. Тарасенко, И.В. Клинико-экспериментальное обоснование применения эрбиевого лазера в хирургической стоматологии : специальность 14.01.14 "Стоматология" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Тарасенко Игорь Владимирович ; Московский государственный медико-стоматологический университет. – Москва, 2012. – 276 с.

99. Тарасенко, С.В. Гистологическая оценка использования биорезорбируемых коллагеновых мембран при закрытии раневых дефектов слизистой оболочки рта в эксперименте / С.В. Тарсенко, Н.А. Благушина // Вятский медицинский вестник. — 2022. — №1 (73). – С. 67-75.

100. Технология производства и диагностика качества композитных конструкций ракетно-космической техники. Создание конструкций из волокнистых композитных материалов : учебник / М.А. Комков, С.В. Бочкарев, А.Л. Галиновский [и др.]. – Старый Оскол : ООО «Тонкие наукоемкие технологии», 2020. – 344 с. – ISBN 978-5-94178-647-3.

101. Турсунова, Н.Д. Разработка нового клея для герметизации хирургических анастомозов. подбор химических компонентов в эксперименте на трупных и свежих органокомплексах / Н.Д. Турсунова, А.А. Абдухаликова // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12. — № 2. – С. 27-31.

102. Тучин, В. В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях : Монография / В.В. Тучин. – Москва : Ай Пи Ар Медиа, 2021. – 495 с. – ISBN 978-5-4497-0568-6.

103. Узлы и швы в хирургии / И.А. Шарипов, В.В. Дитковский, Д.М. Хатомкин, Н.В. Комиссарова // Синергия Наук. – 2022. – № 71. – С. 546-563.

104. Фирсов, А.А. Классификация кожных швов с позиции практической хирургии / А.А. Фирсов, Н.Г. Жила // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2004. – № 1 (15). – С. 85-87.

105. Функциональные результаты хирургического лечения больных, оперированных по поводу рака прямой кишки с применением электросварки / В.Х. Башеев, А.В. Борота, Н.В. Бондаренко, Е.Ю. Мирошниченко // Новообразование. — 2009. — № 1-2 (3-4). — С. 55-59.
106. Халиулина, А.В. Ультразвук в медицине: учебное пособие / А.В. Халиулина, Б.И. Хайрутдинов; под ред. А.В. Аганова. — Казань: Издательство Казанского университета, 2022, 116 с.
107. Хирургическая стоматология : учебник / под редакцией Т. Г. Робустовой. — 4-е изд., перераб. и доп. — Москва : Медицина, 2010. — 622 с.
108. Хирургические швы : учебное пособие / З. М. Сигал, Ф. Г. Бабушкин, А. Н. Никифорова, Б.Б. Капустин. — Ижевск, 2009. — 136 с.
109. Хмара, В. В. Клинико-экспериментальное изучение влияния золотых и синтетических нитей на состояние кожных покровов лица : специальность 14.00.21 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Хмара Владлена Валерьевна ; Центральный научно-исследовательский институт стоматологии. — Москва, 2004. — 119 с.
110. Цепляев, М.Ю. Клинико-морфологическое обоснование применения лазерной "биологической" сварки в реконструктивной хирургии околоносовых пазух : специальность 14.01.03 "Болезни уха, горла и носа" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Цепляев Максим Юрьевич ; Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова. — Санкт-Петербург, 2005. — 18 с.
111. Чернов, Н.Н. Методы и приборы на основе взаимодействия акустических волн с биологическими тканями : учебное пособие / Н.Н. Чернов, М.В. Лагута, А.Ю. Вареникова ; Южный федеральный университет. — Ростов-на-Дону ; Таганрог : Издательство Южного федерального университета, 2021. — 109 с.
112. Шайдаков, Е.В. Использование клеевых адгезивов для облитерации магистральных варикозно расширенных вен (многоцентровое сравнительное

- исследование) / Е.В. Шайдаков, А.Б. Санников, С.М. Беленцов // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2022. – Т. 28. — № 1. – С. 41-50.
113. Шаповалова, Ю.А. Современные электрохирургические методики гемостаза в лапароскопической хирургии (обзор литературы) / Ю.А. Шаповалова // *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 415-418.
114. Шахно, Е.А. Физические основы применения лазеров в медицине / Шахно, Е.А. – Спб: НИУ ИТМО, 2012. – 129 .
115. Шевелева, Е.Н. Хирургический шовный материал с антитромботическим покрытием / Е.Н. Шевелева // *Наука настоящего и будущего*. – 2023. – Т. 2. – С. 115-117
116. Шевченко, С.А. Современные представления об использовании шовного материала в гинекологической практике / С.А. Шевченко // *Медицина сегодня и завтра*. – 1998. — №1 (4) – С. 161-167
117. Щудло, Н.А. Применение тканевых адгезивов и герметиков в микрососудистой хирургии (обзор литературы) / Н.А. Щудло, М.М. Щудло, Л.И. Сбродова // *Научное обозрение. Реферативный журнал*. – 2016. – № 4. – С. 25-30
118. Юнусова, М.Д. Анализ технических средств для сшивания тканей и поиск лучшего решения / М.Д. Юнусова, М.М. Шукуров // *Инженерные кадры - будущее инновационной экономики России*. – 2023. – № 1. – С. 144-147.
119. Электрическая сварка мягких тканей при лапароскопической холецистэктомии / Ю.В. Иванов, Н. П. Истомина, И.А. Белоглядов, Н.А. Соловьев // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 75-79.
120. Электротермическая колоперианальная пластика после резекции прямой кишки по поводу рака / И.Е. Седаков, О.В. Совпель, Н.В. Бондаренко [и др.] // *Новообразование*. – 2021. – Т. 13. — № 3 (34). – С. 150-153.
121. 3D bioprinting technologies for hard tissue and organ engineering / X. Wang, Q. Ao, X. Tian, [et al.] // *Materials*. – 2016.– Vol. 9. — № 10. – P. 1–23.

122. Absorbable sutures in general surgery - review, available materials, and optimum choices. / M. Gierek, K. Kuśnierz, P. Lampe, [et al.] // Polish Journal of Surgery. — 2018. — Vol. 90. — № 2. — P. 34-37.
123. A Comparative Study Between Conventional Sutures, Staples, and Adhesive Glue for Clean Elective Surgical Skin Closure / K. Mastud, Y. Lamture, T. Nagtode, [et al.] // Cureus. — 2022. — doi: 10.7759/cureus.31196.e.
124. Albumin solder covalently bound to a polymer membrane: New approach to improve binding strength in laser tissue soldering in-vitro / B. Hiebla, L. Ascherb, K. Luetzowb., [et al.] // Clinical Hemorheology and Microcirculation – 2018. — Vol. 69. — P. 317–326.
125. An alternative method of vascular anastomosis by laser: experimental and clinical study / O. Kada, K. Shimizu, H. Ikuta, [et al.] // Lasers in Surgery and Medicine. – 1987. – Vol. 7. — № 3. – P. 240-248.
126. Antimicrobial Activity of Antibacterial Sutures in Oral Surgery: A Scoping Review / G.R. La Rosa, S. Scapellato, M. Cicciù, [et al.] // International Dental Journal. – 2024. — doi: 10.1016/j.identj.2024.01.029.
127. A review on biodegradable materials for cardiovascular stent application / H. Li-Da, L. Zhen, P. Yu, [et al.] // Frontiers of Materials Science. – 2016. –Vol. 10. — № 3. – P. 238–259.
128. A study of preparation techniques and properties of bulk nanocomposites based on aqueous albumin dispersion / A.Y. Gerasimenko, A.A. Dedkova, L.P. Ichkitidze, [et al.] // Optics and Spectroscopy. – 2013. – Vol. 115. — №. 2. – P. 283-289.
129. A systematic review and meta-analysis on the use of fibrin glue in peripheral nerve repair: Can we just glue it? / J.E. Koopman, J.M. Zuidam, C. A. Hundepool, [et al.] // Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. – 2022. – Vol. 75. — № 3. – P. 1018-1033.
130. A Systematic Review of Fibrin Glue as an Ideal Treatment for the Pilonidal Disease / M. Win, T.R. Went, Sh.W. Ruo, [et al.] // Cureus. – 2021. — Vol. 13. — № 8. P. e16831

131. Atomic force microscopy and transmission electron microscopy analyses of low-temperature laser welding of the cornea / P. Matteini, F. Sbrana, B. Tiribilli, R. Pini // *Lasers in Medical Science*. – 2009. – Vol. 24. — No. 4. – P. 667-671.
132. Barry, R. M. Book Review: *Biomedical Photonics Handbook* // *Journal of Biomedical Optics*. — Vol. 9. № 5.
133. Bibliometric and visual analysis of neurological damage caused by electrical welding operations. / Y. Li, M. B. Zhang, C. H. Ni, [et al.] // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. — 2024. Vol. 42. № 1. P. 25-33.
134. Biomechanical and histologic evaluation of two application forms of surgical glue for mesh fixation to the abdominal wall / A. Ortilles, G. Pascual, E. Pena, [et al.] // *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. — 2017. Vol. 75. P. 434-441.
135. *Biomedical Applications of Promising Nanomaterials with Carbon Nanotubes* / A.Y. Gerasimenko, L.P. Ichkitidze, V.M. Podgaetsky, [et al.] // *Biomedical Engineering*. – 2015. – Vol. 48, № 6. – P. 310-314.
136. "Birdlime" technique using TachoSil tissue sealing sheet soaked with fibrin glue for sutureless vessel transposition in microvascular decompression: operative technique and nuances / N. Otani, F. Toyooka, K Fujii, [et al.] // *Journal of Neurosurgery*. — 2017. — Vol 128. № 5.
137. Bonding of soft biological tissues by passing high frequency electric current therethrough / B. E. Paton, V. K. Lebedev, D.S. Vorona, [et al.] // US patent No. US6562037B2. – 1998. Palanker D.V., Vankov A.B. *Devices and Methods for Tissue Welding* // US patent No. US20070239260A1. – 2007.
138. Bonding surgical incisions using a temperature-controlled laser system based on a single infrared fiber / I. Gabay, A. Katzir, I. Barequet, [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2013. – Vol. 18. — №. 11. – P. 111416.
139. Bone adhesive materials: From bench to bedside / H.B. Bingol, J.C. Bender, J.A. Opsteen, S.C. Leeuwenburgh // *Materials Today Bio*. – 2023. – Vol. 19. – P. 100599.

140. Changes in type I collagen following laser welding / L.S. Bass, N. Moazami, J. Pocsidio [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 1992. – Vol. 12. — № 5. — P. 500-505.
141. Chao, H.H. BioGlue: albumin/glutaraldehyde sealant in cardiac surgery. H.H. Chao, D.F. Torchiana. *Journal of Cardiac Surgery*. — 2003. — Vol. 18. — № 6. — P. 500-503.
142. Characteristics of Suture Materials Used in Oral Surgery: Systematic Review / A. Faris, L. Khalid, M. Hashim, [et al.] // *International Dental Journal*. – 2022. – Vol. 72. — № 3. – P. 278-287.
143. Chen, Y.S. Directing neural differentiation of mesenchymal stem cells by carboxylated multiwalled carbon nanotubes / Y.S. Chen, G.H. Hsiue // *Biomaterials*. – 2013 – Vol. 34. — № 21. — P. 4936–4944.
144. Choudhary, S. Cleft lip repair: rub off the sutures, not the smile! / S. Choudhary // *Plastic Reconstructive Surgery*. — 2000. Vol. 105. — № 4. — P. 1566.
145. CO₂ and argon laser vascular welding: acute histological and thermodynamic comparison / G.E. Kopchok., R.A. White, G.H. White, [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 1988. – Vol. 8. – P. 584-588.
146. CO₂ laser welding of corneal cuts with albumin solder using radiometric temperature control / E. Strassmann, E. Livny, N. Loya N., [et al.] // *Ophthalmic Research*. – 2013. – Vol. 50. — № 3. – P. 174–179.
147. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse / D.J. Langford, A.L. Bailey, M.L. Chanda, [et al.] // *Nature Methods*. – 2010. – Vol. 7. — № 6. – P. 447-449.
148. Collagen/chitosan porous scaffolds with improved biostability for skin tissue engineering / L. Ma, C. Gao, Z. Mao, [et al.] // *Biomaterials*. – 2003. – Vol. 24. — № 26. – P. 4833-4841.
149. 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 in Medical Science*. – 2001. – Vol. 16. — № 4. – P. 260-266.

150. Comparative study between the efficacy of conventional plain vicryl and antibacterial vicryl containing triclosan / P.K. Sudarsan, J. Lata, P. Kajla, [et al.] // *International Journal of Advanced Research*. – 2023. – Vol. 11. — №. 7. – P. 241-250.
151. Comparative study of safety and efficacy of synthetic surgical glue for mesh fixation in ventral rectopexy / R.K. Silveira, S. Domingie, S. Kirzin, [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2017. – Vol. 31. — № 10. – P. 4016-4024.
152. Comparison of A 1940 nm thulium-doped fiber laser and A 1470 nm diode laser for cutting efficacy and hemostasis in a pig model of spleen surgery / B. Zywicka, Z. Rybak, M. Szymonowicz, [et al.] // *Materials*. – 2020. – Vol. 13. — No. 5. – P. 1167.
153. Comparison of autologous fibrin glue versus nylon sutures for securing conjunctival autografting in pterygium surgery / D. Alamdari, M. Sedaghat, R. Alizadeh, [et al.] // *International ophthalmology*. — 2017 — № 3. — Vol. 38. — P. 1219-1224.
154. Comparison of Maxon suture with Vicryl, chromic catgut, and PDS sutures in fascial closure in rats / L.E. Sanz, J.A. Patterson, R. Kamath, [et al.] // *Butterfield Obstet Gynecol*. 1988. — Vol. 71. — P. 418-22.
155. Comparison of the number of bacterial colonies among four types of suture threads using simple loop method following periodontal surgery in patients with periodontitis: A single-blind randomized clinical trial / S. Soltani, N. Naghsh, J. Yaghini, [et al.] // *Dental Research Journal*. – 2023. – Vol. 20. — №. 1. – P. 71
156. Composition, host responses and clinical applications of bioadhesives / V. Dhandapani, V. Ringuette, M. Desrochers, [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research : Part B Applied Biomaterials*. – 2022. – Vol. 110. — №. 12. – P. 2779-2797.
157. Corneal cut closure using temperature-controlled CO2 laser soldering system / K. Tal, E. Strassmann, N. Loya, [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2015. – Vol. 30. — No. 4. – P. 1367-1371.
158. Crosslinking of extracellular matrix proteins: a preliminary report on a possible mechanism of argon laser-welding / L.W. Murray, L. Su, G.E. Kopchok, [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. –1989. – Vol. 9. — № 5. – P. 490-496.

159. Cyanoacrylate Adhesive Reduces Seroma Production After Modified Radical Mastectomy or Quadrantectomy With Lymph Node Dissection — A Prospective Randomized Clinical Trial / K. Vasileiadou, C. Kosmidis, G. Anthimidis, [et al.] // *Clinical breast cancer*. — 2017. Vol. 17. — № 8. — P. 595-600.
160. Cyanoacrylate glue reactions: A systematic review, cases, and proposed mechanisms / A. Athavale, M. Thao, V.S. Sasaki [et al.] // *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. — 2023. — Vol. 11. — No. 4. — P. 876-888.e1.
161. Deng, X. Engineering and polymeric composition of drug-eluting suture: A review / X. Deng, M. Qasim, A. Ali // *Journal of Biomedical Materials Research : Part A*. — 2021. — Vol. 109. — №. 10. — P. 2065-2081.
162. Dural closure with laser tissue welding / D. Foyt, J.P. Johnson, A. J. Kirsch, [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. — 1996. Vol. 115. — № 6. — P. 513–518.
163. Effect of 2-octylcyanoacrylate on placenta derived mesenchymal stromal cells on extracellular matrix / Y. Chen, L. Lankford, S. Kabagambe, [et al.] // *Placenta*. — 2017. — Vol. 59. — P. 163-168.
164. Effects of albumin/glutaraldehyde glue on healing of colonic anastomosis in rats. / Despoudi K, Mantzoros I, Ioannidis O, et al. // *World Journal of Gastroenterology*. — 2017. — Vol. 23. — № 31. — P. 5680-5691.
165. Efficacy of fibrin glue versus sutures for attaching conjunctival autografts in pterygium surgery: a systematic review with metaanalysis and trial sequential analysis of evidence. / A. Lan, F. Xiao, Y. Wang, [et al.] // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8. — № 25.
166. Efficacy of Nd:YAG laser therapy for the treatment of verrucae: a literature review / V.M. Hsu, A.S. Aldahan, J.P. Tsatalis [et al.] // *Lasers in Medical Science*. — 2017. — Vol. 32. № 5. — P. 1207-1211.
167. Elander, A. Excision and suture in skin and subcutaneous tissue. Basic techniques of plastic surgery are essential for optimal cosmetic results / A. Elander, C. Lossing // *Lakartidningen*. — 2000. Vol. 97. № 35. P. 3730-3736.

168. Endoscopic percutaneous suture lateralization with syringe needles for neonatal bilateral vocal cord paralysis / X. Zhao, Sh. Yan, H. Yang [et al.] // *American Journal of Otolaryngology*. – 2022. – Vol. 43, No. 3. – P. 103380.
169. Epstein, N. E. Perspective: Early diagnosis and treatment of postoperative recurrent cerebrospinal fluid fistulas dural tears to avoid adhesive arachnoiditis / N. E. Epstein // *Surgical Neurology International*. – 2021. – Vol. 12. – P. 208.
170. Evaluation of Bacterial Colonization and Clinical Properties of Different Suture Materials in Dentoalveolar Surgery / D. Yaman, T. Paksoy, G. Ustaoglu, [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2022. – Vol. 80. — No. 2. – P. 313-326.
171. Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of rabbits: Changes in physiological, behavioural and facial expression responses / S.C. Keating, A.A.Thomas, P.A. Flecknell, [et al.] // *PLOS ONE*. — 2012. — Vol. 7. — № 9. — P. e44437.
172. Evaluation of four mesh fixation methods in an experimental model of ventral hernia repair. / G. Chatzimavroudis, S. Kalaitzis, N. Voloudakis, [et al.] // *Journal of Surgical Research*. — 2017. — Vol. 212. — P. 253-259.
173. Evaluation of surgical scalpel versus semiconductor diode laser techniques in the management of gingival melanin hyperpigmentation: A split-mouth randomized clinical comparative study / G.B. Chandra, M.B. VinayKumar, N.N. Walavalkar, [et al.] // *Journal of Indian Society of Periodontology*. – 2020. – Vol. 24. — № 1. – P. 47-53.
174. Exploring scarless healing of oral soft tissues / H. Larjava, C. Wiebe, C. Gallant-Behm [et al.] // *Journal Canadian Dental Association*. – 2011. – V. 77. – P. 18.
175. Frischtak, H. Therapeutic options for bleeding oesophageal varices: cyanoacrylate and balloon-occluded retrograde obliteration (BRTO) / H. Frischtak, J. Davis, N. Shah. // *BMJ Case Rep*. — 2017. — <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219615>
176. Gelatin-resorcinol-formaldehyde-glutaraldehyde glue for sealing pulmonary air leaks during thoracoscopic operation - an experimental study on rats / H. Nomori, H. Horio, S. Morinaga, K. Suemasu // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1999. – Vol. 67. — № 1. – P. 212-216.

177. Gel electrophoretic studies of photochemical cross-linking of type I collagen with brominated 1,8-naphthalimide dyes and visible light / M.M. Judy, L. Fuh, J.L. Matthews, [et al.] // *Proceedings of SPIE*. – 1994. – Vol. 2128. doi:10.1117/12.184876.
178. Godlewski, G. Ultrastructural study of arterial wall repair after argon laser micro-anastomosis / G. Godlewski, S. Rouy, M. Dauzat // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 1987. – Vol. 7. — № 3. – P. 258-262
179. Gold Nanorod-Collagen Nanocomposites as Photothermal Nanosolders for Laser Welding of Ruptured Porcine Intestines / R. Urie, S. Quraishi, M. Jaffe, [et al.] // *ACS Biomaterials Science and Engineering*. – 2015. – Vol. 1. — № 9. – P. 805–815.
180. Healing of rabbits' cornea following laser welding: Effect of solid and semisolid formulations containing indocyanine green / P. Chetoni, S. Burgalassi, D. Monti, [et al.] // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – 2007. – Vol. 17. — № 1. – P. 25–31
181. High resolution surface plasmon resonance imaging for single cells / A. W. Peterson, M. Halter, A. Tona, A. L. Plant // *BMC Cell Biology*. – 2014. – Vol. 15. — № 1. – P. 1-14.
182. Hou, Ch. Supramolecular Adhesive Materials with Antimicrobial Activity for Emerging Biomedical Applications / Ch. Hou, Y. Fu, X. Yao // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14. — № 8. – P. 1616.
183. Hybrid nanocomposite films for laser-activated tissue bonding / Matteini P., Ratto F., Rossi F., [et al.] // *Journal of Biophotonics*. – 2012. – Vol. 5. № 11–12. – P. 868–877.
184. Immediate tight sealing of skin incisions using an innovative temperature-controlled laser soldering device / D. Simhon, M. Halpern, T. Brosh [et al.] // *Annals of surgery*. – 2007. – Vol. 245. – N. 2. – P. 206–213.
185. Improving the strength of sutureless laser-assisted vessel repair using preloaded longitudinal compression on tissue edge. / R. Nakadate, S. Omori, T. Ikeda, [et al.] // *Lasers Surg Med*. – 2011. — Vol. 49. — № 5. — P. 533-538.

186. Inflammatory response induction as a result of BioGlue adhesive application in cardiac surgery – a review of the literature / T. Furgoń, R. Antończyk, M. Miciak [et al.] // *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*. – 2024. – Vol. 21. — No. 1. – P. 43-46.
187. Initial human evaluation of argon laser-assisted vascular anastomoses / R. White, G. White, J. Fujitani, [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. –1989. – Vol. 9. — No. 4. – P. 542-547.
188. Intervention treatment on massive hemoptysis of pulmonary aspergilloma / G. He, W. Liu, Z. Gao, [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. — 2017. — Vol. 13. — No. 5. — P. 2259-2262.
189. In vitro large diameter bowel anastomosis using a temperature controlled laser tissue soldering system and albumin stent / D. Spector, Y. Rabi, I. Vasserman, [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2009. –Vol. 41. — No. 7. – P. 504–508.
190. Joh, J.H. Complex Hypersensitivity and Irritation Reaction (CHAIR) Phenomenon after Cyanoacrylate Closure of Varicose Vein / J.H. Joh, S.H. Joo // *Vascular Specialist International*. – 2023. – Vol. 39. – P. 27.
191. Kim, H. Catgut and its Use in Plastic Surgery. / H. Kim, K. Hwang, S. Yun // *Journal of craniofacial surgery*. — 2020. — Vol. 31. — No. 3. — P. 876-878.
192. Kramer, E.A. Energy-Based Tissue Fusion for Sutureless Closure: Applications, Mechanisms, and Potential for Functional Recovery / E.A. Kramer, M.E. Rentschler // *Annual Review of Biomedical Engineering*. – 2018. – Vol. 20. – P. 1-20.
193. Lalayan, A.A. Metal nanoparticles and IR laser applications in medicine for biotissue ablation and welding / A.A. Lalayan, S.S. Israelyan // *Laser Physics*. – 2016. – Vol. 26. — No. 5. – P. 055605.
194. Laparoscopic Laser Soldering for Repair of Ureteropelvic Junction Obstruction in the Porcine Model / D. Shumalinsky, L. Lobik, S. Cytron, [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2004. – Vol. 18. — No. 2. – P. 177–181.
195. Laser-activated nano-biomaterials for tissue repair and controlled drug release / P. Matteini, F. Ratto, F. Rossi, [et al.] // *Quantum Electronics*. – 2014. – Vol. 44. — No. 7. – P. 675-682.

196. Laser-assisted vessel welding: state of the art and future outlook // D. R. Pabittei, W. de Boon, M. Heger, [et al.] // *Journal of Clinical and Translational Research*. — 2015. — Vol. 1. — № 2. P. 1-18.
197. Laser structuring of carbon nanotubes in the albumin matrix for the creation of composite biostructures / A.Y. Gerasimenko, V.M. Podgaetsky, O.E. Glukhova, [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. — 2017. — Vol. 22. — № 6. — P. 065003.
198. Laser system with adaptive thermal stabilization for welding of biological tissues / A.Y. Gerasimenko, L.P. Ichkitidze, E.S. Piyankov [et al.] // *Biomedical Engineering*. — 2016. — Vol. 49. — № 6. — P. 344-348.
199. Laser tissue soldering of the gastrointestinal tract: A systematic review / I. Ashbell, N. Agam, A. Katzir [et al.] // *Heliyon*. — 2023. — Vol. 9. — No. 5. — P. e16018.
200. Laser tissue soldering with near-infrared absorbing nanoparticles / Gobin A.M., O'Neal D.P., Halas N.J., [et al.] // *Proceedings of SPIE*. — 2005. — Vol. 5686. — № 713. — P. 261.
201. Laser tissue welding in lung and tracheobronchial repair: An animal model / B. Bleier, N. Cohen, J. Bloom, [et al.] // *Chest*. — 2010. — Vol. 138. — № 2. — P. 345–349.
202. Laser tissue welding of dura mater and peripheral nerves: a scanning electron microscopy study / T. Menovsky, J. Beek, M. van Gemert, [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. — 1996. — Vol. 19. — № 2. — P. 152-158.
203. Lawrie, G.M. Surgical treatment of mitral regurgitation. / G.M. Lawrie, *Current opinion in cardiology*. — 2020. — Vol. 35. — № 5. — P. 491-499.
204. Layers with the tensoresistive properties and their possible applications in medicine / L.P. Ichkitidze, A.Yu. Gerasimenko, V.M. Podgaetsky, [et al.] // *Materials Physics and Mechanics*. — 2018. — Vol. 37. — № 2. — P. 153-158.
205. Lee, E.J. Splenectomy and distal pancreatectomy in advanced ovarian cancer / E. J. Lee, S. J. Park, H. S. Kim // *Gland Surgery*. — 2021. — Vol. 10. — No. 3. — P. 1218-1229.

206. Lekic, N. Suture Materials, Needles, and Methods of Skin Closure: What Every Hand Surgeon Should Know / N. Lekic, S.D. Dodds // *The Journal of Hand Surgery*. – 2022. – Vol. 47. — № 2. – P. 160-171.e1.
207. Ligation and Fibrin Glue Spraying for Intractable Chylous Ascites after Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: Case Report and Literature Review / D. Kakinuma, Y. Kanazawa, K. Matsuno [et al.] // *Journal of Nippon Medical School*. – 2021. – Vol. 88. — № 3. – P. 242-247.
208. Low-level laser therapy in dentistry: Extra-oral applications / A.A. Nadhreen, N.M. Alamoudi, H.M. Elkhodary, [et al.] // *Nigerian Journal of Clinical Practice*. – 2019. – Vol. 22. — № 10. – P. 1313-1318.
209. Management of anal fistulas in Crohn's disease after failure of Infliximab. / B. Azouz, N. Elleuch, W. Dahmeni, [et al.] // *Tunis Med*. — 2024. — Vol. 102. — № 4. —P. 181-188.
210. Mechanism of tissue fusion in argon laser-welded vein-artery anastomoses / R. White, G. Kopchok, C. Donayre, [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 1988. – Vol. 8. – P. 83-89.
211. Meta-analysis of randomized trials comparing nonpenetrating vs mechanical mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair. / S.A. Antoniou, G. Köhler, G.A. Antoniou GA, [et al.] // *American journal of surgery*. — 2016. — Vol. 211. — № 1. — P. 239-249.
212. Microsurgical anastomoses of rat carotid arteries with the CO2 laser / B.H. Vale, A. Frenkel, S. Trenka-Benthin, [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1986. – Vol. 77. – P. 759-766.
213. Minimally occlusive laser vascular anastomosis (MOLVA): Experimental study / A. Puca, G. Esposito, A. Albanese, [et al.] // *Acta Neurochirurgica*. – 2009. – Vol. 151. – P. 363–368.
214. Natural healing-inspired collagen-targeting surgical protein glue for accelerated scarless skin regeneration / Jeon E., Choi B., Jung D., [et al.] // *Biomaterials*. — 2017. — Vol. 134. — P. 154-165.

215. Near infrared laser-tissue welding using nanoshells as an exogenous absorber / A. Gobin, D. O'Neal, D. Watkins, [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2005. – Vol. 37. — № 2. – P. 123–129.
216. New developments in the design of fabric-covered prosthetic heart valves / M. Turina, D. Detmer, J. Thorac, [et al.] // *Cardiovasc Surg Actions*. — Vol. 62. — № 5. — P. 673-82.
217. NIR laser tissue welding of in vitro porcine cornea and sclera tissue / H.E. Savage, R.K. Halder, U. Kartazayeu, [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2004. – Vol. 35. № 4. – P. 293–303.
218. Nonlinear optical characteristics of albumin and collagen dispersions with single-walled carbon nanotubes / M.S. Savelyev, P.N. Vasilevsky, A.Yu. Gerasimenko [et al.] // *Materials Physics and Mechanics*. – 2018. – Vol. 37. № 2. – P. 133-139.
219. Nonthermal ureteral tissue bonding: comparison of photochemical collagen crosslinking with thermal laser bonding / P. Merguerian, J. Pugach, L. Lilge, [et al.] // *Proceedings of SPIE*. – 1999. – Vol. 3590. — doi: 10.1117/12.350962
220. Novel genipin-cross-linked chitosan/silk fibroin sponges for cartilage engineering strategies / S. Silva, A. Motta, M. Rodrigues, [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2008. – Vol. 9. — № 10. — P. 2764–2774.
221. Ohno, N. Reinforcement and reapproximation of the aortic stump during surgery for acute aortic dissection / N. Ohno, K. Minatoya, // *Surgery Today*. – 2019. – Vol. 49. —№ 8. – P. 645-648.
222. Optimal parameters for laser tissue soldering. Part 1: tensile strength and scanning electron microscopy analysis. / K. McNally, B. Sorg, E. Chan, [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. — 1999. — Vol. 24. — № 5. — P. 319–331.
223. *Oral Anatomy, Histology and Embryology* / B.K. Berkovitz, G.R. Hoiand, B.J. Moxam. – St Louis: Mosby, 2009. – 416 p.
224. Pannu, Ch. D. Allergic Contact Dermatitis to Octyl Cyanoacrylate Skin Glue After Surgical Wound Closure: A Systematic Review / Ch. D. Pannu, K. Farooque // *Dermatitis*. – 2024. — Vol. 35. — № 5. — P. 443-466

225. Parmar, G.S. Releasable Suture versus Autologous Blood for Pterygium Surgery using Conjunctival Autografts. / G.S. Parmar, B. Ghodke, A.K. Meena // *J Ophthalmic Vis Res.* 2020 — Vol. 15. № 1. P. 32-37.
226. Photochemical bonding of skin with 1,8-naphthalimide dyes / M. Judy, H. Nosir, R. Jackson, [et al.] // *Proceedings of SPIE.* — 1997. — Vol. 3195. DOI: 10.1117/12.297902.
227. Photochemical keratodesmos for repair of lamellar corneal incisions / L. Mulroy, J. Kim, I. Wu [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* — 2000. — Vol. 41. № 11. — P. 3335-3340.
228. Photochemical Tissue Bonding (PTB) methods for sutureless tissue adhesion / M. Ark, P. Boughton, C.R. Dunstan, [et al.] // *International Journal of Adhesion and Adhesives.* — 2016. — Vol. 71. — P. 87-98.
229. Photothermal effects in connective tissues mediated by laser-activated gold nanorods / F. Ratto, P. Matteini, F. Rossi [et al.] // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* — 2009. — Vol. 5. № 2. — P. 143-151.
230. Randomised controlled trial of triclosan coated vs uncoated sutures in primary hip and knee arthroplasty. / M. Sukeik, D. George, A. Gabr, R. Kallala, P. Wilson, F. Haddad // *World J Orthop.* — 2019. Vol. 10. № 7. P. 268-277.
231. Reconstruction of Soft Biological Tissues Using Laser Soldering Technology with Temperature Control and Biopolymer Nanocomposites / A.Y. Gerasimenko, D.I. Ryabkin, V.V. Molodykh [et al.] // *Bioengineering.* — 2022. — Vol. 9, №. 6. 238.
232. Recurrent Pterygium: A Review. / L. Ghiasian, B. Samavat, Y. Hadi, [et al.] / *Journal of Current Ophthalmology.* — 2022. — Vol. 33. № 4. P. 367-378.
233. Rossi F., Matteini P. Laser Tissue Welding In Ophthalmic Surgery / F. Rossi, P. Matteini // *Journal of Biophotonics.* — 2008. — Vol. 1. — № 4. P. 331-342.
234. Safety and Efficacy of Current Sclera Fixation Methods for Intraocular Lenses and Literature Overview / D.R. Muth, A. Wolf, T. Kreutzer [et al.] // *Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde.* — 2021. — Vol. 238. № 08. — P. 868-874.

235. Salthouse, T.N. Polyglactin 910 suture absorption and the role of cellular enzymes / T. N. Salthouse, B. F. Matlaga // *Surgery, gynecology & obstetrics*. — 1976 Vol. 142. № 4. P. 544-50.
236. Sauer, J.S. Tubular tissue welding device without moving parts / J.S. Sauer // *US Patent No. 4892098*. — 1988.
237. Schonfeld, A. Binding of indocyanine green in polycaprolactone fibers using blend electrospinning for in vivo laser-assisted vascular anastomosis / A. Schonfeld, Z. Kabra, M. Constantinescu // *Lasers Surg Med*. — 2017. Vol. 49. P. 928–938.
238. Sivapathasundharam, B. *Textbook of Oral Embryology and Histology* / B. Sivapathasundharam. — JayPee Brothers, 2018. — 370 p.
239. Solder doped polycaprolactone scaffold enables reproducible laser tissue soldering / A. Bregy, S. Bogni, V. J. Bernau, [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. — 2008. — Vol. 40. № 10. — P. 716–725.
240. Tissue welding with biodegradable polymer films demonstration of acute strength reinforcement in vivo / B. S. Sorg, A. J. Welch // *Lasers in Surgery and Medicine*. — 2002. — Vol. 31. — № 5. — P. 339–342.
241. Sriramoju V., Laser tissue welding analyzed using fluorescence, Stokes shift spectroscopy, and Huang-Rhys parameter / V. Sriramoju, R. R. Alfano // *Journal of Biophotonics*. — 2012. — Vol. 5. — № 2. — P. 185–193.
242. Sun, Y. Enhanced nerve cell proliferation and differentiation on electrically conductive scaffolds embedded with graphene and carbon nanotubes / Y. Sun, X. Liu, M. N. George // *Journal of Biomedical Materials Research*. — 2021. Vol. 109. № 2. P. 193–206.
243. Syneture stainless STEEL suture. A collective review of its performance in surgical wound closure. / R. F. Edlich, D. B. Drake, G. T. Rodeheaver, [et al.] // *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. — 2006. — Vol. 16. № 1. P. 101-110.
244. Szczyt, M.A. Systematic Review: Fibrin Glue in Drainless Rhytidoplasty. / M. Szczyt, Ja. Batko, A. Pasternak. — 2024. doi: 10.1007/s00266-024-03908-3

245. Technological advances in fibrin for tissue engineering / R. Sanz-Horta, A. Matesanz, A. Gallardo [et al.] // *Journal of Tissue Engineering*. – 2023. – Vol. 14.
246. Temperature-controlled laser-soldering system and its clinical application for bonding skin incisions / D. Simhon, I. Gabay, G. Shpolyansky [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. 2015. — Vol. 20. № 12. P. 128002-128008.
247. Ten years of clinical experience with cyanoacrylate glue for venous access in a 1300-bed university hospital / M. Pittiruti, M. G. Annetta, B. Marche [et al.] // *British Journal of Nursing*. – 2022. – Vol. 31. № 8. – P. S4-S13.
248. The application of cyanoacrylate surgical glue on skin suture in rats. / N. Ilgenfritz, R. Aydos, I. Silva, [et al.] // *Acta Cirúrgica Brasileira*. — 2017. — Vol. 32. — № 1. P. 56-64.
249. 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, D.I. Ryabkin, L.P. Ichkitidze [et al.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2020. – Vol. 227. – P. 117682.
250. The Use of Polyvinyl Alcohol Sponge and Cyanoacrylate Glue in the Treatment of Large and Chronic Bronchopleural Fistulae following Lung Cancer Resection. *Respiration*. / P. Battistoni, U. Caterino, S. Batzella S [et al.] // *Respiration*. —2017. Vol. 94. № 1. P. 58-61.
251. Tissue repair using lasers: a review / D. K. Dew, L. Supik, C. Darrow, [et al.] // *Orthopedics*. – 1993. – Vol. 16. – P. 581-586.
252. Unusual Management of Thoracic Aortic Injury After Spinal Instrumentation: Just Glue It! / Y. Deswysen, P. Astarci, J. Labeau, [et al.] // *Aorta*. – 2016. – Vol. 4. — № 3. – P. 95-98.
253. Use of novel chitosan hydrogels for chemical tissue bonding of autologous chondral transplants / J. Gittens, A. M. Haleem , S. Grenier, [et al.] // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2016. – Vol. 34. — № 7. – P. 1139–1146.

254. Uterocervical angle versus cervical length in the prediction of spontaneous preterm birth in women with history of spontaneous preterm birth: a prospective observational study / A.M. Elmaraghy, S.M. Shaaban, M.S. Elsokkary, [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2023. – Vol. 23. — № 1.
255. Validating a Low-Fidelity Model for Microsurgical Anastomosis Training / S. Mohammad, R. Hanstein, Y. Lo, I. Levy // *JBJs Open Access*. – 2021. – Vol. 6. № 3.
256. Walker, D.M. Oral mucosal: an overview / D.M. Walker // *Ann. Acad. Med. Singapore*. – 2004. – Vol. 33. — № 4. – P. 27-30.
257. Wong, J.K. A method in creation of the superior palpebral fold in Asians using a continuous buried tarsal stitch (CBTS). // J. K. Wong // *Facial plastic surgery clinics of North America*. — 2007. — Vol. 15. № 3. P. 337-342.
258. Xiu, W.L. Comparison of fibrin glue and Vicryl sutures in conjunctival autografting for pterygium surgery / W. L. Xiu // *Molecular vision*. — 2017. № 23. — P. 275–285.