

# Механизмы лазерно-индуцированной релаксации напряжений и управляемого изменения формы хрящевой ткани

В.Н.Баграташвили, А.П.Свиридов, Э.Н.Соболь

---

Рассмотрены физико-химические механизмы явления релаксации напряжений в хрящевой ткани, индуцированные лазерным нагревом. Начальной стадией этого явления является освобождение воды, связанной с протеогликанами в матриксе хряща. На последующих стадиях явления существенную роль может играть пространственная неоднородность матрикса хряща.

---

## 1. Введение

Явление релаксации механических напряжений под действием неразрушающего лазерного нагрева, открытое в 1992 году [1], лежит в основе лазерного изменения формы хрящей — новой медицинской технологии, успешно внедряемой в клиническую практику. После ряда теоретических расчетов и предварительных экспериментов, выполненных с хрящом носовой перегородки *ex vivo*, в декабре 1992 г. была проведена первая операция пациенту, при которой врач вынул искривленную носовую перегородку и передал ее физику, который сначала выпрямил ее механически, закрепив с помощью игл на стерильной плоскости, а затем облучил определенные зоны хряща с помощью  $\text{CO}_2$  лазера. После этого врач вставил выпрямленную перегородку на прежнее место. Проведенная таким образом первая операция лазерной коррекции формы хряща прошла очень удачно, и перегородка сохранила новую, искусственно приданную ей прямую форму. Эти исследования дали, по существу, начало новому направлению в области малоинвазивной медицины — лазерной инженерии хряща.

Начатые затем и проводимые до настоящего времени регулярные исследования физико-химических и биологических процессов, происходящих при неразрушающем лазерном воздействии на хрящевую ткань [2-14] были, прежде всего, направлены на поиск режимов лазерного облучения

хрящей, обеспечивающих долговременную устойчивость новой формы хрящей и, одновременно, не вызывающих нежелательного повреждения межклеточного матрикса. Кроме того, исследовались физико-химические механизмы, явления лазерно-индуцированной релаксации напряжений в хрящах. И, наконец, разрабатывалась методика лазерной коррекции формы различных хрящей, в частности, хрящей носовой перегородки и ушного хряща. Вслед за этими приоритетными работами российской группы начались исследования процессов лазерного управления формой хрящей в ряде лабораторий США, Греции, Великобритании, Германии, Франции. После проведения серии экспериментов на животных и определении допустимых режимов лазерного воздействия, в Москве в ММА им. И.М. Сеченова в 1998 году начались регулярные операции по лазерному исправлению искривлений носовой перегородки (лазерная септохондрокоррекция). Эти безболезненные и бескровные операции (а по существу — амбулаторные процедуры) позволят во многих случаях заменить традиционные высокотравматические хирургические операции подслизистой резекции. В 2002 г. в Москве (Г.Шах) были проведены первые успешные операции по коррекции формы человеческого уха. В этом же году начались клинические испытания нового метода лазерной инженерии хряща — лазерной реконструкции межпозвоночных дисков (А.Басков, И.Борщенко), — за два года сделаны операции более

150 пациентам, страдающим нестабильностью позвоночника.

К настоящему времени с применением современных физико-химических и биохимических методов получен большой фактический материал по явлению релаксации механических напряжений в хрящевой ткани при лазерном нагреве. Экспериментально найден определенный (хотя и довольно узкий) диапазон режимов лазерного нагрева, позволяющих уверенно получать долговременную стабильность новой формы *in vitro* и *in vivo*, не принося значительных повреждений межклеточному матриксу и клеткам хряща — хондроцитам. Что же касается механизма процессов, лежащих в основе этого явления, то здесь, более или менее, ясны лишь некоторые фрагменты. В частности, установлена ключевая роль воды и протеогликанов (и также их взаимодействия). Хрящ является сложной гетерогенной системой с многоуровневой внутренней молекулярной и надмолекулярной организацией. Необратимая релаксация напряжений в хряще имеет место при нагреве выше температуры около 70°C, существенно превышающей физиологическую температуру. Такой значительный (даже пусть кратковременный) нагрев, запускает разнообразные физико-химические процессы в матриксе хряща, идущие на самых различных пространственных масштабах и приводящие к определенной модификации внутренней структуры хряща. Одно из проявлений этих процессов — релаксация внутренних механических напряжений в хряще. Анализу таких процессов и посвящена данная работа.

## 2. Ключевая роль молекул воды

Механические напряжения в хрящевой ткани имеют электрическую природу и обусловлены наличием большого количества отрицательно заряженных функциональных групп, входящих в состав протеогликанов [15]. Явление лазерного изменения формы хрящей связано с релаксацией напряжений в хрящевой ткани при неразрушающем лазерном нагреве. При этом, как показали многочисленные исследования, имеется определенная область режимов лазерного нагрева, когда гистология не выявляет заметных изменений структуры матрикса хряща. Исследования физических и химических процессов лазерно-индуцированного изменения формы хрящей показали, что это явление имеет ярко выраженные черты фазового перехода:

1. Полочка (изгиб) на кривой зависимости температуры от времени при подведении постоянной мощности излучения при температуре около 70°C [2].

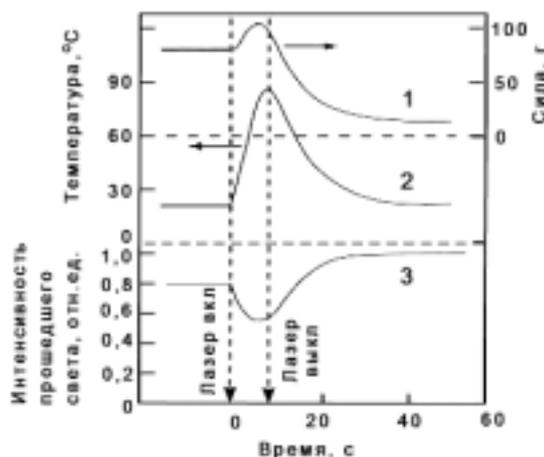


Рис.1. Изменение со временем силы, возвращающей деформированный хрящ в исходное состояние (1), температуры (2) и интенсивности прошедшего света (3).

2. Пики калориметрии около 70°C [13].

3. Пики внутреннего трения при свободных и вынужденных колебаниях хрящевых пластин при 70°C [9].

4. Изменение интенсивности светорассеяния, согласованное с началом релаксации напряжений при 70°C (рис.1).

Поскольку многие из вышеуказанных особенностей не наблюдаются после осушки хряща, но появляются опять после определенной выдержки в воде, то можно сделать вывод, что фазовый переход непосредственно связан с водой. Согласно существующим представлениям [16] в биологических тканях часть воды находится в “связанном”, а часть — в “свободном” состоянии. Свободная вода может перемещаться по всему объему рассматриваемого участка ткани, а связанная вода локализована в определенных зонах, т.е. ограничена в своем движении.

В работах [7,10,17,18] было высказано и развивается предположение о том, что основным механизмом процесса (или, по крайней мере, первой стадией) лазерно-индуцированной релаксации напряжений в хрящах является переход воды из связанного состояния в свободное. Различие энергий межмолекулярного взаимодействия вода-протеогликан и вода-вода дает различие колебательных полос поглощения связанной и свободной воды, наблюдаемые в работе [4]. При этом стабилизация температуры хряща при лазерном нагреве не может быть объяснена переходом воды из связанного состояния в свободное, т.к. согласно [4], связанная

вода составляет лишь около 4% от общего содержания воды в хряще. Таким образом, релаксация напряжений в хряще и процессы, имеющие характер фазового перехода, “запускаются” в результате освобождения некоторой части воды в результате лазерного нагрева до определенной температуры.

### 3. Локальная минерализация

Электрически нейтральная хрящевая ткань представляет собой отрицательно заряженную сеть биополимеров (коллагена и протеогликанов) и подвижную систему растворенных в воде положительных зарядов ионов кальция и натрия. При приложении неоднородного внешнего механического напряжения, вода вместе с положительными ионами выдавливается из сжатых областей в растянутые. При этом концентрация отрицательных зарядов в сжатых областях увеличивается, что вызывает электрические силы отталкивания, которые стремятся вернуть хрящ в исходное положение. Таким образом, природа напряжений в хрящах связана с электрическим отталкиванием зарядов протеогликанов. В нормальном состоянии протеогликаны окружены “шубой” поляризованных молекул воды. Эта “шуба” препятствует электрической нейтрализации протеогликанов путем перемещения положительных ионов к отрицательно заряженным группам. Освобождение связанной воды, в частности, удаление “шубы” поляризованных молекул воды, окружающих отрицательно заряженные группы протеогликанов, позволяет положительным ионам (натрия и кальция) приблизиться к отрицательно заряженным группам и нейтрализовать их (рис.2), что должно привести к уменьшению сил отталкивания, т.е. к уменьшению напряжений в системе. Локальная минерализация хряща в некоторых областях зоны облучения может быть одним из возможных механизмов релаксации индуцированной релаксации напряжений. Однако пока не найдено прямых доказательств влияния локальной минерализации, вызванной лазерным нагревом на релаксацию напряжений в хряще. Обнаруженные в работе [8,19] с помощью микроскопии атомных сил кристаллы из NaCl наибольшего размера (<1 мкм) водорастворимы и не могут обеспечить стабильности новой формы хряща, полученной в результате лазерной процедуры.

Отметим, что среди образующихся кристаллов не наблюдается солей кальция. Ионы натрия большей степени, чем ионы кальция (в силу их более высокой подвижности) участвуют в нейтрализации отрицательно заряженных групп. Солей кальция образуется меньше, и соответствующие кристаллы имеют

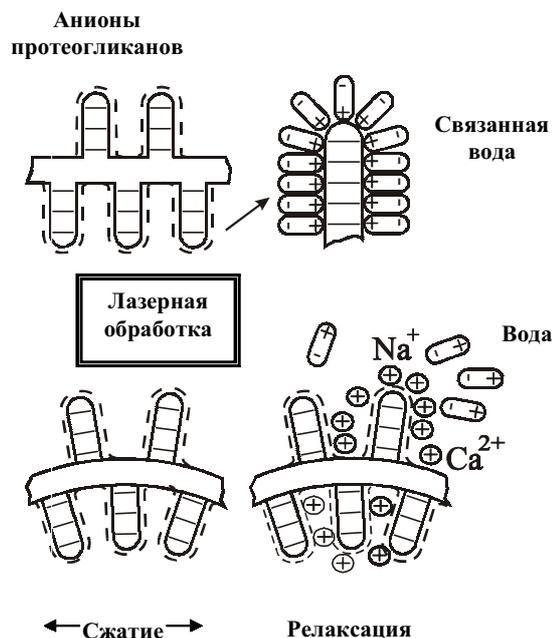


Рис.2. Иллюстрация ионного механизма релаксации механических напряжений при лазерной обработке хрящевых тканей.

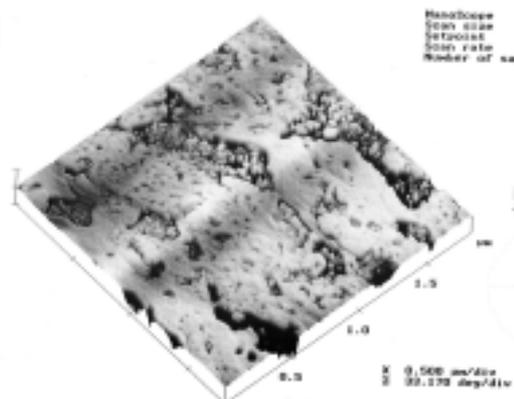


Рис.3. АСМ изображение микрокристаллов (см. текст).

гораздо меньшие размеры. Когда соли натрия растворяются, их место занимают частично ионы кальция и частично поляризованные молекулы воды. Происходит частичное восстановление формы хряща. Такое, частичное восстановление исходной (искривленной) формы носовой перегородки через три-шесть дней после ее выпрямления с помощью лазерной процедуры отмечалось в работе [11].

Отметим, что наличие стабильных кристаллов в хрящевой ткани, образовавшихся в результате лазерного воздействия (рис.3), было обнаружено в экспериментах in-vivo по лазерной регенерации хрящевой и костной ткани в межпозвоночных дисках кроликов [20]. Эти микрокристаллы (их химический

состав не исследовался) были обнаружены через три месяца после облучения, то есть они не могут представлять собой NaCl или другие водорастворимые соли. Однако, их образование, по-видимому, не имеет отношения к эффекту релаксации напряжений, который наблюдается непосредственно после лазерного облучения.

#### 4. Локальное плавление протеогликанов

Известно, что нагревание протеогликанов свыше 70°C приводит к деагрегации протеогликановых агрегатов, к диссоциации самих молекул протеогликана [21]. При этом волоски протеогликановой щетки, состоящие, главным образом, из хондроитин сульфата, могут отделяться от белкового стержня. Известно, что термическое воздействие на биополимеры сопровождается их деагрегацией и плавлением [22]. Можно полагать, что разрыв слабых химических связей при лазерном нагреве также может привести к локальному плавлению протеогликановой системы. Разрыв слабых химических связей при кратковременном лазерном нагреве может привести к отделению как протеогликановых щеток от гиалуронового стержня, так и к отделению хондроитин-сульфатных волосков.

Соответствующая схема механизма релаксации напряжений в хрящевой ткани, связанного с локальным плавлением под действием кратковременного лазерного нагрева, показаны на рис.4.

Если деформировать хрящевую ткань внешней нагрузкой и произвести лазерный нагрев, который приводит к разрыву некоторых слабых химических связей и к отделению соответствующих сегментов матрикса хряща, то отделившиеся сегменты приобретут способность перемещаться под действием на-

пряжений (в общем случае, под действием градиента химического потенциала). Перемещение сегментов приводит к уменьшению внутренней энергии системы, к релаксации напряжений в хрящевой ткани и к фиксации новой конфигурации хряща.

Экспериментальное подтверждение этому механизму было получено в работе [23], где в результате лазерного нагрева до 70°C хряща, помещенного в физиологический раствор, наблюдался выход в раствор из хряща небольшого количества хондроитин-сульфатов. Данный метод не позволил обнаружить более крупных частиц — молекул протеогликанов, освобождение которых при лазерном нагреве также возможно. Поэтому в настоящее время остается открытым вопрос о точном количестве разорванных слабых химических связей разного типа и о распределении освободившихся сегментов по их размерам в результате локального лазерного плавления хрящевой ткани. Кроме того, открытым остается вопрос о локализации расплавленных областей (см. раздел 5).

#### 5. Феноменологическая модель

Освобождение воды приводит к возможности движения одних элементов системы относительно других элементов. Что же движется? Вне зависимости от точного количественного ответа на этот вопрос, феноменологическая модель, рассмотренная в работах [6] позволяет описать некоторые существенные особенности процесса лазерно-индуцированных структурных изменений и релаксации напряжений в хрящевой ткани.

Неоднородное распределение отрицательно заряженных групп в полимерных цепях протеогликанов обуславливает внутренние напряжения в хрящах. Перераспределение протеогликановых структур, делает это распределение более однородным, и тем самым вызывают релаксацию напряжения в хрящах. Для релаксации механического напряжения, хотя бы часть протеогликанов должна переместиться на характерное расстояние структурной неоднородности. Известно, что вода в хряще принципиально важна для существования самой структуры (Hall, 1991), и при определенной температуре  $T_w \cong 70^\circ\text{C}$ , когда происходит переход от “связанной” к “свободной” воде, увеличивается подвижность частей матрицы друг относительно друга, что ведет как к релаксации напряжения, так и к денатурации [24].

Когда температура убывает, возникают новые связи, фиксирующие новую конфигурацию. Степень структурных изменений зависит от пути диффузии,



Рис.4. Схема механизма лазерно-индуцированной релаксации напряжений в хрящевой ткани, основанного на локальном плавлении протеогликанов.

которая происходит только в течение времени  $\tau_d$ , пока температура  $T > T_w$ . Пока характерный путь диффузии  $L$  существенно меньше характерных размеров протеогликановых структур  $L_0$  движение отдельных элементов не приводит к значительным необратимым изменениям структуры (денатурации). Последняя имеет место лишь в случае  $L > L_0$ . Характерный размер протеогликановых агрегатов доходит до нескольких микрон [15]. Поэтому величину  $L_0 \approx 5$  мкм мы выбираем в качестве условной границы между двумя различными режимами лазерной обработки — денатурацией и неразрушающей релаксацией напряжений в хрящах. Суть феноменологической модели состоит в вычислении температурного поля и соответствующих величин  $\tau_d$  и  $L$ .

Эта модель позволяет рассчитать (предсказывать) размеры зон структурных изменений при лазерном нагреве, а также определить область допустимых режимов лазерного воздействия, при которых релаксация напряжений (изменение формы хряща) не сопровождается денатурацией (рис.5) (Sobol, 1999).

Как отмечалось в [10], расстояние, на которое смещаются фрагменты биополимерных цепей относительно друг друга, определяет обратимость (или необратимость) структурных изменений в биоткани. Т.к. скорость диффузии резко возрастает с температурой, а лазерное воздействие вызывает кратковременное увеличение температуры, то процессы денатурации и структурных изменений фактически являются диффузионно-лимитируемыми

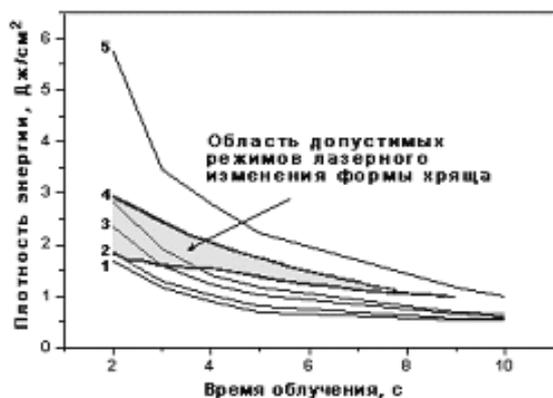


Рис.5. Пунктирные кривые соответствуют границе денатурации (верхняя) и границе релаксации напряжений (нижняя), то есть экспериментальной области допустимых режимов лазерного изменения формы хрящевой пластины толщиной 1,2 мм при облучении с помощью гольмиевого лазера. Сплошные кривые соответствуют результатам расчетов плотности лазерной энергии, необходимой для того, чтобы структурные изменения произошли в зоне с характерным размером  $L$ : 1 — 2 мкм, 2 — 6 мкм, 3 — 12 мкм, 4 — 15 мкм, 5 — 25 мкм в зависимости от времени лазерного воздействия.

[17] (Sobol, 1995). Поэтому, если длительность лазерного воздействия достаточно мала [7] (Sobol, 1999), то релаксация напряжений не сопровождается денатурацией хрящевой ткани.

## 6. Влияние пространственных неоднородностей хряща

В рассматриваемых выше механизмах лазерной релаксации напряжений шла речь о структурных изменениях, масштабы которых не превышали нескольких микрон (изменения на уровне размеров молекул хондроитин-сульфатов и протеогликанов а также их агрегатов). В тоже время, лазерное изменение формы хрящей затрагивает области размерами несколько миллиметров, и остается непонятным, каким же образом микроскопические структурные изменения могут привести к макроскопическим изменениям поля напряжений.

### 6.1. Структурная неоднородность хряща

Ответ на данный вопрос может быть получен при учете пространственной неоднородности структуры и физико-химических свойств хрящевой ткани. Существование такой неоднородности обусловлено, по крайней мере, наличием хондроцитов (клеток хряща), размер которых составляет около 20 мкм, а также хондронов (областей матрикса хряща, окружающих клетки), имеющими примерно в два раза меньшую жесткость, чем средняя жесткость хрящевого матрикса. Хондроциты занимают 2-10% объема матрикса, располагаются на расстоянии порядка 100 мкм друг от друга и имеют на 2 порядка меньшую жесткость (модуль Юнга), чем остальной матрикс. Рис.6 демонстрирует изображение хря-

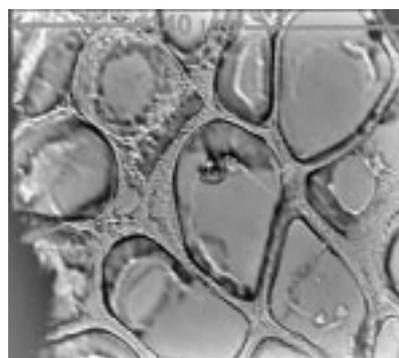


Рис.6. Микро-рамановское изображение участка поверхности хряща гиалинового хряща (микро-рамановский спектрометр Labram, Jobin Yvon, France, возбуждение He-Ne лазером, время накопления — 100 с.) [25].

щевой ткани снятое методом микро-рамановской спектроскопии [25]. На нем отчетливо проявляется неоднородная микроструктура хрящевой ткани.

Существенное различие характерных тепловых эффектов позволяет заключить, что при нагреве хрящевой ткани до температуры 90-95°C полной денатурации коллагена не происходит, можно говорить лишь о частичной денатурации (плавлении) коллагеновой системы. Открытым остается вопрос о локализации расплавленных областей. В работе [13] Ignatieva (2003) сделано предположение о том, что плавится коллаген 9, который покрывает поверхность фибрилл коллагена 2, в то время как основная масса коллагена 2 не разрушается.

### *6.2. Модель влияния неоднородности хряща на лазерно-индуцированную релаксацию напряжений*

В работе [26] Shnirelman (2004) рассмотрен механизм лазерно-индуцированной релаксации напряжений, основанный на представлении о неоднородном распределении структуры и механических свойств в матриксе хряща, а именно, о существовании относительно прочных доменов, разделенных менее прочными прослойками, разрушение (плавление) которых и придает подвижность одним частям (доменам) системы относительно других частей.

Лазерный нагрев биополимеров приводит к разрыву водородных и некоторых других химических связей. Энергия разрыва химических связей зависит от деформаций (от внешних напряжений). Поэтому в деформированной области связи разрываются более интенсивно. Области с уменьшенной энергией связи будут деформироваться сильнее. Неоднородность структуры и механических свойств хрящевой ткани при нагреве может усиливаться, что приводит к неоднородности деформации, а именно к появлению областей, где деформация большая при небольших нагрузках

В рамках простой модели, рассмотренной в работе Shnirelman [26] хрящ представляет собой существенно неоднородную среду на некотором масштабе  $L$ , и статистически однородную и изотропную на больших масштабах. В этой среде имеются “острова” (домены) жесткого материала, разделенного мягкими слоями. В этих мягких слоях также имеются более жесткие области (мостики), соединяющие соседние домены.

Любая крупномасштабная деформация локально сводится к простой трехосной деформации и вращению. Если приложить такую трехосную деформацию к рассмотренной выше среде, то

локальные деформации будут концентрироваться в мягких слоях, а упругие напряжения — в жестких мостиках между доменами. Что касается самих доменов, то они не деформируются, а лишь сдвигаются и поворачиваются. Данная картина является асимптотической; ее контраст увеличивается для более неоднородных систем. Очень схожая картина возникает и в других ситуациях, в частности, в проблеме фильтрации в сильно неоднородных пористых средах [27].

Лазерный нагрев хряща вызывает разрыв определенных слабых межмолекулярных связей, а последующее охлаждение — образование новых связей. Не конкретизируя молекулярный механизм деструкции, в упрощенной модели предполагается, что имеет место разрыв связи с одной энергией активации  $U$ . Вероятность разрыва связи  $P$  описывается выражением аррениусовского типа:

$$P = c \exp(-U/kT). \quad (1)$$

Предполагая, что разрыв связей ослабляет хрящ, т.е. уменьшает модуль Юнга  $E$ , представим  $E$  в виде

$$E = E_0 a + E_1, \quad (2)$$

где  $a$  — удельная плотность исходных (неразорванных) связей,  $E_1$  — модуль Юнга соответствующий случаю, когда все связи разорваны. Мы предполагаем, что  $E_1 \ll E_0$ .

Считая хрящ локально изотропным, его упругие свойства можно определить модулем Юнга  $E = E(x, t)$  (коэффициент Пуассона  $\mu = 0,5$ ). Неоднородность модуля Юнга описывается неоднородностью величины  $a$ . В начальный момент времени  $a = a_0(x)$ .

Рассматривая уравнения для свободной энергии деформированной хрящевой пластины и учитывая, что деформация уменьшает энергию активации

$$U = U_0 - \Delta U, \quad (3)$$

где  $U_0$  — энергия активации в недеформированном материале, а  $\Delta U$  определяется величиной локальной деформации (отметим, что это положение лежит в основе термокинетической теории деструкции полимеров (Цой, 1999) получаем уравнение, описывающее эволюцию функции  $a(x, t)$ :

$$\frac{\partial a}{\partial t} = -ca \exp\left(-\frac{U}{kT}\right), \quad (4)$$

с начальным условием

$$a(x, t)|_{t=0} = a_0(x). \quad (5)$$

Следующая одномерная задача демонстрирует типичные черты модели.

Рассмотрим слой почти однородного хряща, расположенного между плоскостями  $x=0$  и  $x=x_0$ , все свойства которого зависят только от одной координаты  $x$ . В плоскости  $x=0$  хрящ зафиксирован, а в плоскости  $x=x_0$  он сдвигается в  $y$ -направлении на величину  $s_0$ . Состояние равновесия соответствует сдвиговой деформации хряща: смещение в  $y$ -направлении определяется лишь  $x$ . В безразмерном виде данная проблема описывается следующими уравнениями:

$$\frac{\partial a(x,t)}{\partial x} \frac{\partial u}{\partial x} = 0, \quad 0 \leq x \leq 1; \quad (6)$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = -a \exp\left(\gamma \left(\frac{\partial u}{\partial x}\right)^2\right), \quad (7)$$

$$u(0,t) \equiv 0; \quad u(1,t) \equiv 1; \quad a(x,0) = a_0(x), \quad (8)$$

где  $\gamma$  — положительная константа. Эта проблема решалась численно со следующим начальным профилем величины  $a$ :

$$a_0(x) = 1 - \epsilon x(1-x), \quad (9)$$

где  $\epsilon > 0$  — малая величина. На рис.7 показаны решения, полученные для некоторых значений  $\epsilon$  и  $\gamma$ . Функция  $a(x,t)$  монотонно уменьшается со временем для всех  $x$ , причем быстрее всего убывает ее минимум. В то же время, деформация  $\partial u / \partial x$  концентрируется вблизи минимума значения  $a$ . И, наконец, когда  $a(x,t)$  становится равным нулю (в нашем случае при  $x=0,5$ ), смещение  $u(x,t)$  становится разрывным, т.е. происходит образование трещины. Та же картина наблюдается при любых других значениях начального профиля  $a_0(x)$ .

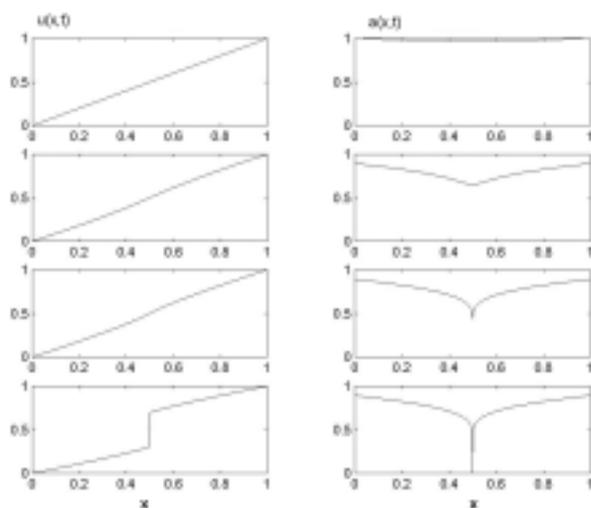


Рис.7. Профили смещения  $u(x)$  и плотности связей  $a(x)$  для четырех различных моментов времени  $t$  после начала нагрева.

Таким образом, данная простая модель создает основу для описания лазерно-индуцированной пластической деформации в хрящевой ткани как локальное образование микропор (микротрещин) в слабых участках неоднородного хрящевого матрикса.

Авторы признательны Российскому Фонду фундаментальных исследований за поддержку данной работы.

## Литература

1. Helidonis E., Sobol E.N., et.al. Amer.J.Otolaryngology, 14, 410 (1993).
2. E.N.Sobol, V.N.Bagratashvili, A.P.Sviridov, A.I.Omel'chenko, Yu.M.Ovchinnikov, A.B.Shechter, E.Helidonis. Proc.SPIE, v.2128, 1994, 43.
3. Овчинников Ю.М., Никифорова Г.Н., Свиштушкин В.М., Гамов В.П., Соболев Э.Н., Баграташвили В.Н., Омельченко А.И., Свиридов А.П., Наумиди И., Хелидонис Э. Вестник оториноларингологии, 1995; (3), 5-10.
4. Bagratashvili V.N., Sobol E.N., Sviridov A.P., Popov V.K., Omel'chenko A.I., Howdle S.M.. J.Biomech., 1997, Aug; 30(8), 813-7.
5. Wong B.J., Milner T.E., Kim H.K., Nelson J.S., Sobol E.N. J.Biomed.Optics, 1998, 3(4), 409-14.
6. Соболев Э.Н., Китай М.С. Квантовая электроника, 1998, 25(7), 651-4
7. Sobol E.N., Kitai M.S., Jones N., Sviridov A.P., Milner T.E., Wong B.J. IEEE J.Quant.Electr., 1999, 35(4), 532-9.
8. Соболев Э.Н., Омельченко А.И. и др. Изв. РАН, сер. физическая, 1999, 63(10), 2072-76.
9. Омельченко А.И., Баграташвили В.Н., Соболев Э.Н., Свиридов А.П., Дмитриев А.К., Баграташвили Н.В. Перспективные материалы, 1999, (3), 56-63.
10. Sobol EN, Sviridov AP, Omel'chenko AI, Bagratashvili VN, Kitai MS, Harding SE, Jones NS, Jumel K, Mertig M, Pompe W, Ovchinnikov YM, Shekhter AB, Svistushkin V. Laser reshaping of cartilage. Biotechnol.Gen.Eng.Rev., 2000, 17, 539-64.
11. Y.Ovchinnikov, E.Sobol, V.Svistushkin, A.Shekhter, V.Bagratashvili, A.Sviridov. Arch.Facial.Plast.Surg., 2002, v.4, 180-185.
12. Аверкиев С.В., Игнатъева Н.Ю., Лунин В.В., Соболев Э.Н. Биофизика, 2003, 48(3), 505-10.
13. Ignatyeva N.Yu., Sobol E.N., Lunin V.V, Averkiev S.V., Bagratashvili V.N., Sviridov A.P., Korobov M.V. Laser Physics, 2003; 13(1), 1-6.
14. Sobol E.N., Sviridov A.P., Kitai M.S., Edwards G.S. J.Biomed.Opt., 2003 Apr, 8(2), 216-22.
15. V.Hall, S.Newman. Cartilage: Molecular Aspects. CRC Press, Boca Raton Ann Arbor Boston, London, 1991.
16. Torzilli P.A. J.Orthopaedic Research, 1988, v.8, p.766.
17. E.N.Sobol. Phase Transformations and Ablation in Laser-Treated Solids. John Wiley & Sons Inc., New York, 1995.
18. Bagratashvili V., Bagratashvili N., Sviridov A., Sobol E., Omel'chenko A., Tsypina S., Gapontsev V., Samartsev I.,

- Feldchtein F., Kuranov R. Proc SPIE, 2000; 3914, 102–107.
19. Sobol. E., Omel'chenko A., Mertig M., et al. Lasers in Medical Sciences, 15, 2000, 15-23.
20. Sobol E. N., Baskov A. V., Shechter A. B., Vorobieva N. N., Omel'chenko A. I., Zakharkina O. L., Baskov V. A., Mertig M., Pompe W. Proc. 12th World Congress of Neurosurgery, Sept. 17-20, 2001.
21. Scott J.E. Biochem.J., 1988, v.252, p.313.
22. Б.Цой, Е.М.Карташов, В.В.Шевелев. Прочность и разрушение полимерных пленок и волокон. М., Химия, 1999.
23. Jumel K., Harding S.E., Sobol E., Omelchenko A., Sviridov A., Jones N. Carbohydrate Polymers 2002, v.48, 241-245.
24. Sobol E., Sviridov A., Kitai M., Gilligan J.M., Tolk N.H., Edwards G.S. J.Biomed.Opt., 2003 Apr., 8(2), 216-22.
25. Leroy G., Mordon S. 2004, in press.
26. Shnirelman, Las Phys, 2004, in press.
27. А.И.Шнирельман. Успехи. Мат.Наук, т.41, с.176, 1988.