

Цианакрилатные клеевые композиции и их применение во флебологии

© К.м.н., асс. А.Б. САННИКОВ, д.м.н., проф. В.М. ЕМЕЛЬЯНЕНКО

Кафедра дополнительного профессионального образования специалистов здравоохранения (зав. — д.м.н., проф. В.М. Емельяненко) Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

В обзоре литературы представлен мировой путь, пройденный исследователями по созданию и использованию цианакрилатных клеевых композиций в различных отраслях хирургии и флебологии в частности. На сегодняшний день известно несколько десятков цианакрилатных соединений, прошедших клиническую апробацию, однако немногие из них выдержали испытание временем, в первую очередь в связи с присущими им недостатками: высокой скоростью отверждения клеевой основы, недостаточной механической прочностью, низкой устойчивостью к биологическим средам и часто встречающейся воспалительной реакцией контактирующих с клеем тканей, что свидетельствует об отсутствии универсальности используемых цианакрилатных соединений в различных клинических ситуациях.

Используемые сегодня в хирургии за рубежом цианакрилатные клеевые соединения в своем строении повторяют уже хорошо известные химические комбинации эфиров цианакриловой кислоты, отличаясь друг от друга лишь процентным их соотношением и изменением одного или нескольких радикалов в цепи, что в итоге находит отражение в отличии коэффициентов эластичности, прочности, адгезивности и биодegradации.

В последние годы появились данные об эффективности химической облитерации поверхностных вен нижних конечностей цианакрилатной клеевой композицией. В работе рассмотрены основные известные на сегодня результаты применения этой методики.

Ключевые слова: цианакрилатная эмболизация, нетермальная облитерация, нетумесцентная облитерация, эндовенозная облитерация клеем, варикозная болезнь.

Сведения об авторах:

Санников А.Б. — e-mail: aliplast@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1792-2434>

Емельяненко В.М. — <https://orcid.org/0000-0003-0909-1693>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Санников А.Б., Емельяненко В.М. Цианакрилатные клеевые композиции и их применение во флебологии. *Флебология*. 2019;13(1):36-41. <https://doi.org/10.17116/flebo20191301136>

Cyanoacrylate Glue Compositions in Phlebology

© A.B. SANNIKOV, V.M. EMELYANENKO

Chair of additional professional education of healthcare specialists (head — V.M. Emelyanenko), Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

It is reviewed worldwide evolution of cyanoacrylate adhesive compositions and their application in various fields of surgery and phlebology in particular. There are few dozens of cyanoacrylate adhesives. They have passed clinical testing, but only few of them could stand the test of time due to some disadvantages including fast adhesive hardening, insufficient mechanical strength, low resistance to biological environment and frequent inflammatory reactions in surrounding tissues. So, there are no universal cyanoacrylate composites for various clinical situations. Cyanoacrylate adhesives that are used in surgery are well-known chemical combinations of cyanoacrylate acid esters. They differ only in their percentage. Changing of one or several radical in the chain is followed by other coefficients of elasticity, strength, adhesion and biodegradation.

Data on the effectiveness of chemical obliteration of superficial veins of lower extremities by cyanoacrylate adhesive compositions has been recently published. Most of the data are reviewed in this paper.

Keywords: cyanoacrylate embolization, non-thermal obliteration, non-tumescent obliteration, endovenous obliteration with glue, varicose veins.

Information about authors:

Sannikov A.B. — e-mail: aliplast@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1792-2434>

Emelyanenko V.M. — <https://orcid.org/0000-0003-0909-1693>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sannikov AB, Emelyanenko VM. Cyanoacrylate Glue Compositions in Phlebology. *Flebologiya*. 2019;13(1):36-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/flebo20191301136>

Автор, ответственный за переписку: Санников А.Б. — e-mail: aliplast@mail.ru

Corresponding author: Sannikov A.B. — e-mail: aliplast@mail.ru

История использования различных быстротвердеющих и других синтетических материалов в хирургии насчитывает около ста лет. С этой целью было предложено большое количество веществ с различной химической и биологической структурой. Первые попытки использования цианакрилатных клеевых соединений в качестве альтернативы наложения швов при первичной хирургической обработке ран относятся к периоду Первой мировой войны (1914—1918). В 1942 г. Д. Истмен берет на работу в компанию «Eastman Kodak Co» молодого химика Гарри Уэлси Кувера, где к этому моменту его отец уже возглавляет химическую лабораторию и занимается исследованием цианакрилатных соединений. Во время работы над проектом Гарри Кувер сообщает, что ему удалось синтезировать уникальный клей, позволяющий за несколько десятков секунд осуществлять надежную фиксацию пластмассовых материалов, в том числе и фотопленку при ее обрывах, на производство которой у «Kodak» уже была мировая монополия [1].

Исследования продолжились после Второй мировой войны, в результате чего в 1958 г. в США Гарри Кувер синтезировал клей Eastman 910, более известный в мире как SuperGlue [2].

Клинические испытания тканевого варианта цианакрилатного клея SuperGlue, запатентованного Гарри Кувером в 1968 г., прошли на арене военных действий во время Вьетнамской войны (1964—1975) для пломбировки костных полостей, ран мягких тканей, поврежденных паренхиматозных органов и укрепления швов артерий [3—5].

В Советском Союзе разработкой медицинских клеевых соединений на основе альфа-цианакриловой кислоты первыми активно начинают заниматься с начала 60-х годов XX века в Московском химико-технологическом институте им. Д.И. Менделеева и Институте элементоорганических соединений Российской академии наук им. А.Н. Несмеянова, в которых за короткое время синтезируется большое количество быстротвердеющих соединений [6].

Наибольшее распространение среди новых химических цианакрилатных соединений в СССР получили: МК-6 (ТУ 64-3-138-77), МК-2 (ТУ 64-7-66-80), КЛ-3, МК-8, МК-7, МК-14И, Циакрин СО-4, Циакрин ЭО (ТУ 6-09-30-76), акриловый и коллагеновый гель, проламин и всевозможные силиконовые композиции. Об успешном использовании перечисленных соединений в хирургии сообщали многие специалисты [7—20].

С начала 90-х годов в Институте хирургии им. А.В. Вишневского начинаются клинические испытания новых высокомолекулярных соединений Си-ЭЛ-МИ и Эластосил МИ. Основу этих синтетических материалов составлял низкомолекулярный силоксановый каучук марки СКТН-1, который при добавлении отвердителя переходил из жидкого состояния в гелевое. Об удачном использовании дан-

ного соединения в хирургии поджелудочной железы сообщили М.В. Данилов, В.Д. Федоров [21].

Однако, несмотря на положительные результаты, полученные при первых клинических испытаниях, более активное использование данных химических соединений в различных отраслях хирургии выявило ряд присущих им недостатков, среди которых наиболее значимыми были высокая скорость отверждения клеевой основы, недостаточная механическая прочность, низкая устойчивость к биологическим средам и часто встречающаяся острая воспалительная реакция контактирующих тканей, что свидетельствовало об отсутствии универсальности используемых цианакрилатных соединений в различных клинических ситуациях [22].

Устранить указанные недостатки и улучшить свойства синтезированных веществ пытались путем введения в их химическую структуру дополнительных молекул и активных радикалов. Так, с целью придания клеевому составу дополнительных антибактериальных свойств в его состав был введен 1,1-диоксотетрагидро-1-тиофен-3-иловый эфир метакриловой кислоты, который, как и многие производные сульфалона, является антифлогистиком. Введение в состав этилового эфира (гексилового эфира) акриловой кислоты, являющегося прекрасным пластификатором, позволило в ряде конкретных случаев клинического применения достигнуть после полимеризации эластичности клеевой пленки и избежать хрупкости и растрескивания в момент ее образования [23].

В 1993 г. в России в Институте резиновых и латексных изделий (Москва) был разработан полиакриламидный гидрогель, получивший впоследствии название Формакрил. Проведенные экспериментальные исследования по изучению тканевой реакции на подкожную имплантацию гидрогеля у 160 крыс и 10 собак в различные сроки позволили заключить, что Формакрил является биологически инертным веществом, не вызывающим воспалительной реакции, заметной пролиферации клеток и фиброза. В 2000 г. в Институте катализа им. Г.К. Борескова СО РАН (Новосибирск) синтезирован и запатентован медицинский клей Сульфакрил, клиническую апробацию который прошел в следующих ситуациях: склеивание кишечных петель без их пересечения; наложение межкишечных анастомозов при помощи клея с подкреплением лигатурными швами; заклеивание раневых поверхностей и более глубоких мягких тканей; герметизация однорядного анастомоза пищевода и при ушивании инфильтративно измененных краев перфоративных язв желудка, причем на фоне перитонита, фиксации плевры, пластики диафрагмы при грыжах; для герметизации и гемостаза у больных с апоплексией и кистами яичника, при резекции маточных труб, с целью перитонизации наложенных швов на матку; на основных этапах

операции при выполнении резекции доли и сегмента легкого, обработки шва бронха и ран легкого [22]. Проведенные бактериологические исследования цианакрилатного клея Сульфакрил с культурами бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* показали, что присутствие клеевой композиции подавляло рост микробных штаммов. Это позволило авторам сделать вывод о возможности использования данного химического вещества для укрепления кишечных анастомозов и швов даже при распространенных гнойно-фиброзных и каловых перитонитах [22, 23].

Учитывая сложность производства и относительно высокую стоимость существующих цианакрилатных клеевых составов, в России предпринимаются попытки создания клеевых медицинских составов на основе латекса. Первым запатентованным решением данной задачи в мире является изобретение Н.В. Сиротинкина и соавт. [24]. Основа этого клея была выполнена из бутилакрилатного акрило-нитрильного латекса, единственного из группы латексов пригодного для создания медицинского клея. Проведенные авторами исследования показали высокую гидрофильность и адгезивность вещества при хорошей биосовместимости к различным тканям человека. Известно, что клинические испытания данного клеевого адгезива проходили в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург), однако результаты этих исследований до сих пор не опубликованы.

Отсутствует на сегодня информация и о результатах клинических испытаний другого цианакрилатного соединения, синтезированного в России в 2014 г., получившего название Гемоакрилат [25].

Из зарубежных цианакрилатных соединений, используемых в медицине, наибольшее распространение, наряду с уже указанным Истмен-адгезив-910 производства США, получили следующие клеевые композиции: Гистокол Т-110 (Германия), Акутон (Польша), Афон-2 и Цианобод (Япония), а также разработанные в последние годы DermaBond, CoSeal, DuraSeal, Evicel, Progel, химическая структура которых по сути повторяет уже хорошо известные химические комбинации эфиров цианакриловой кислоты, отличаясь друг от друга лишь процентным их соотношением и изменением одного или нескольких радикалов в цепи, что в итоге нашло отражение в различии коэффициентов их эластичности, прочности, адгезивности и биодegradации [22].

Таким образом, в мире на протяжении нескольких десятилетий было синтезировано большое число цианакрилатных клеевых соединений, однако основная цель — замена традиционно используемых в хирургии для сшивания и надежной фиксации различных тканей (швы и скобы) — на сегодняшний день не достигнута. Еще большую проблему представляет использование клеевых составов на поверхности нестабильных и эластических тканей, которые в физиоло-

гических условиях непрерывно расширяются, сжимаются и расслабляются. В первую очередь это касается работающего сердца, находящихся в постоянном движении легких и пульсирующих артерий. Исходя из этого следует признать, что все попытки использования предложенных на протяжении десятилетий цианакрилатных соединений в сердечно-сосудистой хирургии не дали желанных результатов.

Цианакрилатная облитерация поверхностных вен

История использования цианакрилатных композиций во флебологии берет свое начало с 1995 г., когда один из авторов этой статьи решил оценить степень возможной окклюзии варикозно-измененных вен, взяв в качестве облитерирующего вещества одно из известных клеевых соединений.

Изучение причин ранних рецидивов после инъекционного и катетерного склерозирования вен с очевидностью показало, что одной из возможных причин отсутствия полной облитерации склерозированной магистральной вены служит недостаточность дозы и объема вводимого склерозанта для полного и равномерного контакта вещества со стенкой вены. Представлялось, что гидрогелевая консистенция цианакрилатного соединения позволит использовать больший объем облитерирующего вещества, необходимый для равномерной и полной облитерации всей варикозно-измененной венозной магистрали. Следует отметить, что технология увеличения объема вводимого вещества путем создания пенной фракции на тот период времени еще не была известна. Не были еще внедрены во флебологическую практику и распространенные сейчас повсеместно методы термооблитерации (радиочастотная и эндовазальная лазерная облитерация).

В качестве облитерирующего просвет варикозной вены вещества был взят цианакрилатный гидрогель Формакрил. Данное средство состояло на 95% из воды и только на 5% из полиакриламидного сетчатого полимера, т.е. из всех существующих клеевых композиций являлось наиболее биологически инертным.

Экспериментальные исследования по морфологическому обоснованию использования данного цианакрилатного соединения с целью облитерации вен были проведены на 6 собаках, которые показали, что при умеренной степени выраженности асептического воспаления, в срок до 3 мес происходила постепенная полная облитерация просвета вен.

Через год после проведения экспериментальной части работы на животных, в 1996 г. мы приступили к клинической части исследования, закрепив за собой приоритетное право в использовании цианакрилатных соединений для химической облитерации варикозных вен с получением патента на изобретение [26].

Впервые о непосредственных результатах нового способа лечения варикозной болезни было доложено в 1996 г. на конференции Российского общества

ангиологов и сосудистых хирургов в Петрозаводске. В 1997 г. мы опубликовали годовые результаты облитерации варикозных вен полиакриламидным гидрогелем у 48 пациентов [27, 28]. К 2002 г. мы накопили отдаленные результаты, о которых сообщили на сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Использование цианакрилатной облитерации варикозно-измененных вен и сам препарат не получили широкого распространения в клинической практике в то время.

В 2011 г. J. Almeida и соавт. [29] сообщили о проведении «впервые в мире» пока лишь экспериментальных исследований на животных облитерации магистральных вен с помощью цианакрилатного соединения. Авторы использовали соединение на основе N-бутил-2-цианакрилата. В 2012 г. этот же коллектив опубликовал результаты гистологических исследований, показав морфологические изменения в венозном сосуде свиней при контакте стенки с цианакрилатным соединением спустя 30 дней с момента облитерации [30]. В 2013 г. J. Almeida и соавт. [31] сообщили о первом использовании цианакрилатного соединения с целью облитерации варикозно-измененных вен у человека. В 2015 г. T. Proebstle и соавт. [32] акцентируют внимание на том, что в течение года после выполнения процедуры полностью облитерированными оставались 93% облитерированных цианакрилатом вен, при этом тяжесть заболевания, оцененная по VCSS, снизилась, а качество жизни, определенное с помощью AVVQ, улучшилось. В этом же году J. Almeida [33], основываясь на высокой частоте окклюзии магистральных вен в сроки наблюдения до 2 лет, которая, по его данным, составила 92%, делает вывод о высокой эффективности облитерации магистральных вен клеем и о перспективности его внедрения в широкую клиническую практику. Аналогичные технические результаты при наблюдении до 12 мес представлены и в работе N. Morrison и соавт. [34].

В 2015 г. N. Morrison и соавт. [35] публикуют результаты первого и на сегодняшний день единственного рандомизированного исследования по сравнению цианакрилатной облитерации с другим способом ликвидации стволового рефлюкса (радиочастотной облитерации). В исследование включили 242 пациентов, которых осматривали на 3-й день после манипуляции, а затем через 1, 3, 6 и 12 мес. Из анализа полученных данных следует, что в срок наблюдения до 12 мес цианакрилатный метод облитерации не только не уступал по своей эффективности радиочастотной облитерации, но и превосходил ее. Так, полную облитерацию вен спустя 3 мес наблюдали у 98,9% пациентов и 95,4%, через 6 мес — у 98,9 и 94,3% соответственно. Спустя 12 мес показатели технической эффективности сравнялись в обеих группах и составили 96,8%. При оценке ближайшего послеоперационного периода было показано, что флебит в окклюзированных стволах и их прито-

ках развивался гораздо чаще после цианакрилатной, чем после радиочастотной, облитерации — в 21,3 и 13,2% случаев соответственно [35].

Разработку собственной методики клеевой облитерации проводят турецкие исследователи [36—39], сообщившие, что их система доставки цианакрилата также позволяет получать отличные технические результаты с полной облитерацией вен в 97,2% случаев.

С 2017 г. в Российской Федерации прошла регистрацию и разрешена к применению первая система для цианакрилатной облитерации магистральных поверхностных вен. Российские специалисты стали накапливать собственный практический опыт применения этой перспективной методики. Вместе с тем позитивные ожидания не должны позволять нам закрывать глаза на некоторые аспекты, требующие детальной и долгосрочной оценки. Так, представляется необходимым иметь больше информации о том, что представляет данное цианакрилатное соединение с химической точки зрения. Сообщением производителя о том, что клей для облитерации просвета сосудов изготовлен на основе бутил-2-цианакрилата, не может служить доказательством долгосрочной и полной безопасности данного химического соединения, так как любой клеевой композит, используемый в быту, в своем составе имеет метил-2-цианакрилат, этил-2-цианакрилат или бутил-2-цианакрилат. Кроме того, следует получить информацию о том, что происходит с полимеризованным в просвете сосуда химическим соединением в сроки более 2 лет. Если биодegradации клея не будет происходить, то следует внимательно оценить возможную судьбу достаточно протяженного инородного тела и связанные с этим неблагоприятные последствия для пациента. Представляется также весьма интересным проведение исследований с применением и различных других клеевых композиций в облитерации вен.

В заключение хотелось бы отметить, что в последние 10 лет только в России было синтезировано более 30 новых цианакрилатных соединений, следовательно, необходимы дальнейшие исследования цианакрилатных соединений как западного, так и отечественного производства с целью определения всех преимуществ и недостатков этой группы химических веществ для дальнейшего более успешного и широкого их внедрения в клиническую практику с целью облитерации варикозно-измененных вен.

Участие авторов:

Поиск источников — С.А.

Написание текста — С.А.

Редактирование — Е.В.

Конфликт интересов:

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Nothing to declare.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Harris EA. Harry Coover. *Super Glue's Inventor, Dies at 94*. The New York Times. Retrieved March 27, 2011. <https://www.nytimes.com/2011/03/28/business/28-coover.html>
- La Joie Eliza. *Alumnus Who Invented Super Glue Wins National Medal of Technology and Innovation*. The Cornell Daily Sun. Ithaca, NY. Archived from the original on 15 November 2010. Retrieved 2010-11-15. URL: <http://www.cornellsun.com>
- Coover HW, Joyner FB, Shearrer NH, Wicker TH. *Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesive*. Cohesive News. 1968;1:113.
- Matsumoto T, Nembauer M, Soloway H. Cyanoacrylate tissue adhesive an experimental and clinical evaluation. *Milit Med*. 1969;134(4):247252.
- Matsumoto T, Pani KC, Hamit H. Use of tissue adhesives for arterial anastomoses. *Arch Surg*. 1969;96(3):405-407.
- Коршак В.В., Полякова А.М., Шапиро М. С. Цианакрилатный клей и его применение. *Журнал ВХО им. Менделеева*. 1969;14(1):52-55. Korshak VV, Polyakova AM, Shapiro MS. Cianakrilatnyj klej i ego primenenie. *ZHurn VKHO im. Mendeleeva*. 1969;14(1):52-55. (In Russ.).
- Вagner E.A., Орлов В.А. Хирургическое лечение пузырно-влагалищных свищей с использованием цианакрилатного клея. *Хирургия*. 1973;2:53-57. Wagner EA, Orlov VA. Surgical treatment of vesico-vaginal fistula using cyanoacrylate glue. *Khirurgiya*. 1973;2:53-57. (In Russ.).
- Кулькова Ц.А. *Морфологические изменения при склеивании тканей цианакрилом в эксперименте на животных*. М. 1966. Kul'kova CA. *Morfologicheskie izmeneniya pri skleivanii tkanej cianakrilom v ehksperimente na zhivotnyh*. М. 1966. (In Russ.).
- Гальперин Э.И. Применение цианакрилатного клея МК-7 в хирургии печени и желчных путей. *Хирургия*. 1978;7:41. Galperin EI. the Use of cyanoacrylate glue МК-7 in surgery of the liver and biliary tract. *Khirurgiya*. 1978;7:41. (In Russ.).
- Липатова Т.Э., Пхакадзе Г.А. *Применение полимеров в хирургии*. Киев: Наукова думка, 1977;57. Lipatova TE, Phakadze GA. *Primenenie polimerov v hirurгии*. Kiev: Naukova dumka, 1977; 57. (In Russ.).
- Липатова Т.Э., Пхакадзе Г.А. *Медицинские клеи*. Киев: Наукова думка, 1979;3-9. Lipatova TE, Phakadze GA. *Meditsinskie klei*. Kiev: Naukova dumka, 1979;3-9. (In Russ.).
- Данилов М.В., Благовидов Д.Ф., Даурова Т.Т. Пломбировка панкреатических протоков — новое направление в хирургии поджелудочной железы. *Клиническая хирургия*. 1981;(4):63-66. Danilov MV, Blagovidov DF, Daurova TT. Filling of pancreatic ducts is a new direction in pancreatic surgery. *Klin Khirurgiya*. 1981;(4):63-66. (In Russ.).
- Благовидов Д.Ф. Компаунды на основе силиконового каучука как материал для окклюзии протоков поджелудочной железы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1982;(9):44. Blagovidov DF. Compounds based on silicone rubber as a material for occlusion of the pancreatic ducts. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 1982;(9):44. (In Russ.).
- Петровский Б.В., Милонов О.Б., Цацаниди К.Н. Выключение внешнесекреторной функции поджелудочной железы в лечении хронического панкреатита. *Хирургия*. 1982;6:3-7. Petrovsky BV, Milonov OB, Tsatsanidi KN. Off of exocrine pancreatic function in chronic pancreatitis. *Khirurgiya*. 1982;6:3-7. (In Russ.).
- Петровский Б.В., Цацаниди К.Н., Кадашук Ю.Т. *Хирургия портальной гипертензии*. М. 1994. Petrovskij BV, Sacanidi KN, Kadashchuk YuT. *Hirurgiya portal'noj gipertenzii*. М. 1994. (In Russ.).
- Шалимов С.А., Земсков В.С., Лифшиц Ю.З. Результаты лечения свищей поджелудочной железы методом окклюзии панкреатического протока. *Клиническая хирургия*. 1981;(4):31-33. Shalimov SA, Zemskov VS, Lifshits YuZ. Results of treatment of fistula of pancreas by the method of occlusion of the pancreatic duct. *Klin khirurgiya*. 1981;(4):31-33. (In Russ.).
- Шалимов А.А., Земсков В.С., Шалимов С.А. Применение окклюзии панкреатического протока. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1984;(1):42-46. Shalimov AA, Zemskov VS, Shalimov SA. Application of pancreatic duct occlusion. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 1984;(1):42-46. (In Russ.).
- Земсков В.С. Использование медицинского клея КЛ-3 в хирургии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. *Хирургия*. 1985;8:37. Zemskov VS. Use of medical glue КЛ-3 in surgery of hepatopancreatoduodenal zone. *Khirurgiya*. 1985;8:37. (In Russ.).
- Вишневский А.А., Кузин М.И., Оленин В.П. *Пластическая хирургия молочной железы*. М.: Медицина, 1987. Vishnevskij AA, Kuzin MI, Olenin VP. *Plasticheskaya hirurgiya molochnoj zhelezy*. М.: Meditsina, 1987. (In Russ.).
- Филин В.И., Толстой А.Д., Сопия Р.А., Южелевский Ю.А. Ошибки, опасности и осложнения при внутритротоковой окклюзии поджелудочной железы. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1991;(3):117-121. Filin VI, Tolstoy AD, Sophia RA, Yujelevskii YuA. Mistakes, dangers and complications occlusion of the pancreas. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 1991;(3):117-121. (In Russ.).
- Данилов М.В., Федоров В.Д. *Хирургия поджелудочной железы*. М.: Медицина, 1995;437-441. Danilov MV, Fedorov VD. *Hirurgiya podzheludochnoj zhelezy*. М.: Meditsina, 1995:437-441. (In Russ.).
- Толстиков А.Г., Толстиков Г.А., Воробьева А.И., Марченко В.Т., Кривошапкин А.Л. *Медицинский клей*. Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН. Патент RU 2156140, дата приоритета 17.11.1999, дата опубликования 20.09.2000. Tolstikov AG, Tolstikov GA, Vorob'eva AI, Marchenko VT, Krivoshapkin AL. *Meditsinskiy klej*. Institut kataliza im. G.K. Borskova SO RAN. Patent RU 2156140, data prioriteta 17.11.1999, data opublikovaniya 20.09.2000. (In Russ.).
- Камалова Э.Г., Давыдова В.А., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А., Новицкая Н.Н., Флехтер Б.В. Противовоспалительная активность, некоторых производных сульфолана. *Фармакология и токсикология*. 1979;(3):261-265. Kamalova EG, Davydov VA, Lazarev DN, Tolstikov GA, Novitskaya NN, Flechter BV. Anti-inflammatory activity of some derivatives of sulfolane. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1979;(3):261-265. (In Russ.).
- Сиротинкин Н.В., Левчева Н.Ф., Савина Ю.А., Попов В.А., Пышкова Е.А. *Медицинский полимерный клей*. Патент RU №2283669 С1, дата приоритета 21.02.2005, дата опубликования 20.09.2006. Sirotkin NV, Levecheva NF, Savina Yu, Popov VA, Pyshkova EA. *Meditsinskiy polimernyy klej*. Patent RU №2283669 S1, data prioriteta 21.02.2005, data opublikovaniya 20.09.2006. (In Russ.).
- Мельникова О.А., Петров А.Ю., Кутенева Д.А. *Медицинский клей для бесшовного соединения краев раны на основе реакции полимеризации*. Патент RU №2508129, дата приоритета 13.09.2012, дата опубликования 27.02.2014. Mel'nikova OA, Petrov AYU, Kuteneva DA. *Meditsinskiy klej dlya besshovnogo soedineniya kraev rany na osnove reakcii polimerizatsii*. Patent RU №2508129, data prioriteta 13.09.2012, data opublikovaniya 27.02.2014. (In Russ.).
- Санников А.Б. *Комбинированный способ хирургической коррекции патологического кровотока у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей*. Патент на изобретение RU №2131706, приоритет от 16.04.1996, выдана патента 20.06.1999. Sannikov AB. *Kombinirovannyj sposob hirurgicheskoy korrekcii patologicheskogo krovotoka u bol'nyh s hronicheskoy venoznoj nedostatochnost'yu nizhnih konechnostej*. Patent na izobretenie RU №2131706, prioritet ot 16.04.1996, vydacha patenta 20.06.1999. (In Russ.).
- Санников А.Б., Назаренко П.М. К вопросу по экспериментальному обоснованию использования «гидрогеля» отечественного производства в качестве возможного окклюзанта варикозно измененных вен нижних конечностей. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1997;(6):31-34. Sannikov AB, Nazarenko PM. To the question of the experimental justification of the use of «hydrogel» of domestic production as a possible occlusant of varicose veins of the lower extremities. *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 1997;(6):31-34. (In Russ.).
- Санников А.Б., Назаренко П.М. Способ лечения варикозно измененных поверхностных вен нижних конечностей путем стволковой катетерной облитерации их полиакриламидным гидрогелем Формакрил. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 1997;(3):57-61. Sannikov AB, Nazarenko PM. A method of treatment superficial varicose veins of the lower extremities through the trunk of catheter ablation of their polyacrylamide hydrogel Formacryl. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 1997;(3):57-61. (In Russ.).
- Almeida JI, Min R, Raabe R, McLean DJ, Madsen M. Cyanoacrylate Adhesive for the Closure of Truncal Veins: 60-Days Swine Model Results. *Vasc Endovascular Surg*. 2011;45(7):631-635. <https://doi.org/10.1177/1538574411413938>
- Min RJ, Almeida JI, McLean D, Raabe R, Madsen M. Novel vein closure procedure using a proprietary cyanoacrylate adhesive: 30-day swine model results. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2012;27(8):398-403. <https://doi.org/10.1258/phleb.2011.011084>

31. Almeida JI, Javier J, Mackay E, Bautista C, Proebstle T. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2013;1(2):174-180. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2012.09.010>
32. Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, Lawson J, Whitley M, Cher D, Davies A. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2015;3:2-7. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2014.09.001>
33. Almeida JI, Javier J, Mackay E, Bautista C, Daniel J, Cher, Proebstle T. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2014;30(6):397-404. <https://doi.org/10.1177/0268355514532455>
34. Morrison N, Gibson K, Vasquez M, Weiss R, Cher D, Madsen M, Jones A. VeClose trial 12-month outcomes of cyanoacrylate closure versus radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins. *J Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2015;5(3):321-330. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.12.005>
35. Morrison N, Gibson K, McEnroe S, Goldman M, King T, Weiss R. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg*. 2015;61(4):985-994. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2014.11.071>
36. Eyup Serhat Calk, Umit Arslan, Firat Ayaz, Mehmet Tort, Ziya Yildiz. N-butyl cyanoacrylate in the treatment of venous insufficiency—the effect of embolization with ablative polymerization. *Vasa*. 2016;45(3):241-246. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000531>
37. Eroglu E, Yasim A, Ari M, Ekerbicer H. Mid-term results in the treatment of varicose veins with N-butyl cyanoacrylate. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2017;32(10):665-669. <https://doi.org/10.1177/0268355517718761>
38. BozhurtAK, YilmazMF. Aprospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2016;31(1):106-113. <https://doi.org/10.1177/0268355516632652>
39. Yasim A, Eroglu E, Bozoglan O. A new non-tumescent endovenous ablation method for varicose vein treatment: Early results of N-butyl cyanoacrylate (VariClose). *Phlebology: The Journal of Venous Disease*. 2017;32(3):194-199. <https://doi.org/10.1177/0268355516638577>

Поступила 24.04.18

Received 24.04.18