

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ЭРБИЕВОГО ЛАЗЕРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Зайцев А.Е.*, Асанов О.Н.

Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Москва

DOI: 10.25881/20728255_2021_16_2_128

THE PERSPECTIVES FOR OF APPLICATIONS OF THE HIGH-INTENSITY ERBIUM LASER FOR TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS

Zaytsev A.E.*, Asanov O.N.

The branch of the S.M. Kirov Military medical academy, Moscow

Резюме. В настоящее время существует множество вариантов лечения хронических ран различной этиологии. Одним из новых методов является воздействие высокоинтенсивным эрбиевым (Er:YAG) лазером. Данный способ лечения позволяет комплексно влиять на раневой процесс и обладает рядом преимуществ. Во-первых, в режиме абляции возможно производить дозированную некрэктомию и санацию раневой поверхности без формирования зон вторичных некрозов. Во-вторых, режим стимуляции регенерации ускоряет процессы заживления, не вызывая фиброза тканей. Проведен анализ работ, опубликованных по данной теме, и оценены перспективы применения высокоинтенсивного эрбиевого лазера для лечения хронических ран.

Ключевые слова: хронические раны, трофические язвы, диабетическая стопа, лазер, эрбиевый лазер, абляция, регенерация.

Abstract. At present there are a lot of options of the treatment of chronic wounds of different etiology. One of the new methods is the application of the high-intensive erbium (Er:YAG) laser. This way of the treatment permits to influence on the wound's process in complex and it has a lot of advantages. Firstly, it's possible to make the dose necrectomy and sanitation of the wound's surface without the formation of zones of the second necrosis in the ablation regime. Secondly, the regime of the regeneration stimulus speeds up the healing process without causing the tissue fibrosis. At this review the analysis of works published by the theme was performed and the perspectives of applications of the high-intensive erbium laser for the treatment of chronic wounds were evaluated.

Keywords: chronic wounds, trophic ulcers, diabetic foot, laser, erbium laser, ablation, regeneration.

Хронические раны являются распространённым осложнением многих заболеваний, травм и оперативных вмешательств. Согласно современным представлениям, рана считается хронической в том случае, когда она не заживает в течение нормального периода регенерации [15]. Чаще всего хронические раны встречаются в виде язв у пациентов с сосудистыми нарушениями и эндокринной патологией. Причинами возникновения незаживающих раневых дефектов могут быть также травмы, ожоги, аутоиммунные заболевания, неврологические нарушения, вынужденное положение, сердечная недостаточность, опухоли и лучевая терапия [4; 13; 15]. Лечение таких пациентов, как правило, длительное, упорное и требующее значительных экономических затрат [1; 12; 26; 27].

Заболеваемость хроническими ранами в европейских странах достигает 4 % и имеет тенденцию к росту [5]. В России насчитывается не менее 2 млн. человек, страдающих трофическими язвами нижних конечностей, из которых 70% это язвы венозной этиологии [2; 18; 29]. Увеличивается количество диабетических язв, осложняющих течение сахарного диабета у 15–25% больных. При этом до 70% из них подвергаются оперативному вмешательству [12; 28]. Среди всех осложнений у стационарных больных не менее 15% приходится на пролежни [25]. Нередко хронические раны возникают как следствие различных травм и формируются более чем у 10% больных с обширными ожогами [13; 15].

Сложность лечения данной патологии связана не только с наличием фоновых заболеваний, но и с распространением высоковирулентной флоры обладающей резистентностью к противомикробным препаратам, в первую очередь, за счет формирования биоплёнок [12; 15; 24; 30].

В настоящее время существует множество различных методов физического воздействия на раневой процесс [15]. Среди них давно известно лазерное излучение, применение которого не противоречит принципам активной хирургической тактики в отношении гнойных заболеваний [3]. Изменение волновых и мощностных характеристик позволяет использовать лазеры не только для радикального, но и для физиотерапевтического лечения, что объясняется особенностями фотобиологических эффектов, возникающих в тканях [7; 14; 20]. Особый интерес в последнее время представляют некоторые виды высокоинтенсивных импульсных лазеров, применяемых во всех фазах раневого процесса. К ним относится и эрбиевый лазер (Er:YAG) [30].

Эффекты, возникающие при воздействии высокоинтенсивного излучения, имеют свои особенности [9; 30]. Поглощённые оптические волны преобразуются в тепло и приводят к определенным изменениям в биологических тканях. Величина энергии, переданной тканям, определяет степень нагрева субстрата. При повышении температуры до 45 °С возникает отек, который обычно имеет обратимый характер. Нагревание до 60 °С вызы-

* e-mail: doc.zaitsev@yandex.ru

вает денатурацию белка и формирует зону коагуляции. При 100 °С возникает обезвоживание тканей, а при 150 °С — карбонизация с образованием зоны обугливания. Эффект абляции или выпаривание тканей становится возможным при увеличении температуры свыше 300 °С. В этом случае реализуется фотодеструктивный эффект, что позволяет использовать лазер в качестве оптического скальпеля [9]. При лечении гнойных ран с помощью лазерной абляции можно производить некрэктомию и санацию раневой поверхности от детрита и микробных биопленок [3; 10; 30; 31].

Характер воздействия на ткани определяется не только мощностью лазера, но также зависит от волновых характеристик и режимов генерации излучения, что необходимо учитывать в разных клинических ситуациях. Монохромное излучение с определенным значением длины волны может интенсивно поглощается целевым субстратом (хромофором) вызывая максимальное высвобождение энергии и, следовательно, максимальную термодеструкцию. Так, к примеру, основным хромофором для углекислотного лазера с длиной волны 10,6 мкм является вода. По этой причине такой тип лазеров чаще применяется для бесконтактного рассечения и удаления массива мягких тканей. Длина волны эрбиевого лазера составляет 2,94 мкм, что приходится на пик спектра поглощения воды. Таким образом, коэффициент поглощения такого излучения мягкими тканями максимален, и возникающий эффект фотодеструкции превышает даже углекислотный лазер [9; 30].

Дополнительные возможности для лечения различных, в том числе и хирургических, заболеваний с помощью фракционных высокоинтенсивных лазеров могут быть обусловлены их способностью создавать микроскопические каналы в покровных тканях для более эффективного проникновения некоторых препаратов. Одним из наиболее подходящих для этих целей является эрбиевый лазер, способный работать в необходимом режиме. В настоящее время появляется всё больше публикаций посвященных данной теме, а технология получила название — лазерная абляционная доставка лекарств (LADD) [8; 16].

Основной особенностью эрбиевого лазера является возможность его работы в низкочастотном импульсном режиме. При этом плотность излучения в таких аппаратах, как правило, не превышает 20 Дж/см². Однако, генерация лазерных импульсов в наносекундном диапазоне позволяет значительно увеличить мощность передаваемой энергии. При этом происходит моментальный нагрев биологических тканей выше 300 °С и их выпаривание (абляция). Низкочастотные (2–4 Гц) лазерные импульсы последовательно удаляют ткани на определенную глубину (до 50 мкм) без образования вторичных коагуляционных некрозов. Такой эффект обеспечивается кратковременностью импульса, в результате чего окружающие ткани не успевают принять тепло от области на которую воздействовал лазер. При этом происходит эффективное

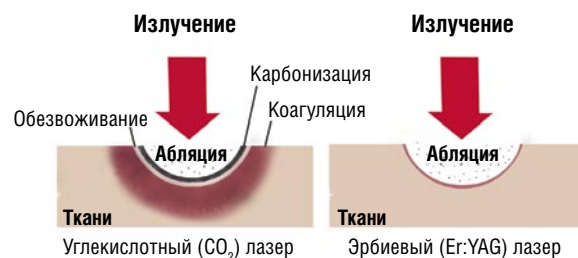


Рис. 1. Сравнение воздействия на ткани CO₂ и эрбиевого лазеров.

удаление раневого детрита, некрозов и микробных биопленок [30; 31]. Это позволяет рассчитывать на ускоренный переход первой фазы раневого процесса во вторую, что иногда может наблюдаться даже после одной процедуры. Излучатели, работающие в непрерывном режиме (углекислотный и некоторые другие лазеры), не способны к столь быстрому нагреву субстрата, вследствие чего рядом с областью воздействия формируются зоны вторичного некроза, что значительно тормозит процессы заживления (Рис. 1).

Наряду с функцией очищения ран, в эрбиевом лазере реализована возможность работы в специальном режиме, стимулирующем регенерацию. Суть данного режима заключается в преобразовании оптической волны в механическую, которая распространяется вглубь тканей. Такое преобразование называется пространственно-модулированной абляцией (SMA) и происходит за счёт эффекта от микровзрывов, возникающих на поверхности субстрата при воздействии лазера. Плотность энергии при этом меньше, чем в режиме санации и не превышает 5 Дж/см². С помощью специальной насадки световой пучок рассеивается и вызывает точечные микроабляции с минимальным поверхностным повреждением. Возникшие за счет этого акустические волны распространяются в тканях на глубину до 6 мм, образуя участки микротрясения и микродеструкции (Рис. 2). При этом происходит активация ферментов, повышается активность нейтрофилов, макрофагов и фибробластов, улучшается микроциркуляция в зоне воздействия [30]. В некоторых исследованиях сообщается о молекулярных изменениях и усиленной экспрессии генов после такой обработки эрбиевым лазером [11]. Всё это в совокупности инициирует механизмы ускоренной регенерации тканей.

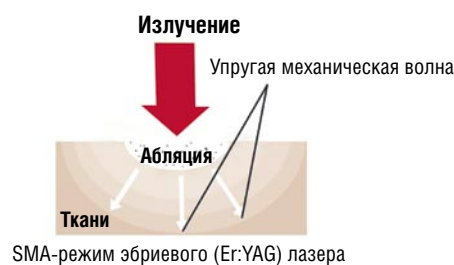


Рис. 2. Воздействия на ткани эрбиевого лазера в SMA-режиме.

Примечательно, что микродефекты тканей, возникшие после обработки тканей лазером в SMA-режиме, не подвергаются фиброзу, а заменяются функциональными клетками. Это было продемонстрировано в одном из экспериментальных исследований, проведенных на модели цирроза у крыс [19]. В другом исследовании на модели гипертрофического рубца у свиней оценивались различные методы лазерного лечения. В результате, более эффективной оказалась обработка рубцовых тканей эрбиевым лазером, в сравнении с углекислотным. Происходило более выраженное ремоделирование рубца, в тканях увеличивалось содержание матриксных металлопротеиназ, а также белка декорина, угнетающего гиперпродукцию соединительной ткани [17].

Можно предположить, что такие процессы в тканях носят универсальный характер и могут происходить после обработки эрбиевым лазером по краям хронической раны, где увеличение количества функционально активных клеток приводит к ускоренной контракции и краевой эпителизации. В свою очередь, обработка открытой раневой поверхности в SMA-режиме стимулирует формирование грануляционной ткани, что было подтверждено в других экспериментальных работах. При воздействии высокоинтенсивным эрбиевым лазером на хроническую рану у крыс наблюдалось увеличение количества коллагена I и III типов, а также уменьшение сроков заживления в сравнении с группами, в которых лазерное излучение не применялось [23]. В ряде схожих исследований, наряду с ускоренной регенерацией, было отмечено увеличение количества фибробластов, сосудистых факторов роста, металлопротеиназ и некоторых цитокинов, влияющих на течение раневого процесса [7; 22]. В эксперименте на двенадцати здоровых добровольцах, при аналогичной лазерной обработке кожи, по результатам биопсии было выявлено утолщение эпидермиса, увеличение количества тропоэластина и коллагена I, III и IV типов [6].

В клинических исследованиях была также подтверждена эффективность лечения хронических ран с помощью высокоинтенсивного эрбиевого лазера. В работе, проведенной на базе испанской клиники Viamed Monagal, было отобрано 18 пациентов, страдающих трофическими язвами нижних конечностей различной этиологии сроком не менее одного года. Воздействие эрбиевым лазером на раны осуществлялось в режиме абляции, а после очищения раневой поверхности в режиме стимуляции регенерации при помощи SMA-модуля. Оценивалась скорость заживления язв, проводился морфологический анализ и определение степени болевого синдрома до и после лечения. В результате, после 16 процедур в течение 4 месяцев заживление наступило более чем у половины больных. В структуре тканей отмечалось исчезновение поверхностного детрита, наличие функциональных полиморфноядерных клеток, появление фибробластов, формирование новых волокон коллагена и признаки активного неангиогенеза. Пациенты удовлетворительно переносили процедуру и отмечали снижение болевого

синдрома, а по итогам исследования не было выявлено ни одного побочного эффекта [21].

В настоящее время обширный опыт использования эрбиевого лазера для лечения длительно незаживающих ран был обобщен кафедрой трансплантологии Белорусской медицинской академии последипломного образования. На базе городской больницы №9 г. Минска в период с 2013 по 2017 гг. было пролечено 112 пациентов с трофическими язвами, пролежнями, посттравматическими и послеоперационными дефектами мягких тканей. Анализ проведенной работы показал, что воздействие эрбиевого лазера в импульсном режиме позволяет эффективно удалять нежизнеспособные ткани и санировать раневую поверхность с хорошим визуальным контролем. В комплексе со стимуляцией репарации в SMA-режиме удалось уменьшить болевой синдром и сократить сроки заживления ран [30].

Таким образом, применение высокоинтенсивного эрбиевого лазера для заживления хронических ран различной этиологии представляется весьма перспективным. Во-первых, импульсный режим абляции позволяет успешно проводить дозированную некрэктомию и санацию раневой поверхности без формирования зон вторичных некрозов. Во-вторых, стимулирование регенерации в SMA-режиме ускоряет процессы заживления, не вызывая фиброза тканей. Проведение процедур в большинстве случаев не сопровождается дискомфортом, а болевой синдром уменьшается уже через несколько сеансов. Всё это выгодно отличает данный метод от других физических способов локального лечения хронических ран. Очевидно, что существует необходимость дальнейшего изучения воздействия высокоинтенсивного эрбиевого лазера на раневую процесс для более широкого внедрения в клиническую практику.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eklof B, Perrin M, Delis KT, et al. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg.* 2009; 49(2): 498-501. doi: 10.1016/j.jvs.2008.09.014.
2. Скобелкин О.К. Лазеры в хирургии. — М.: Медицина, 1989. [Skobelkin OK. *Lazery v khirurgii.* Moscow: Meditsina; 1989. (In Russ).]
3. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. — М.: Медицина, 1990. [Kuzin MI, Kostyuchonok BM. *Rany i ranevaya infektsiya.* Moscow: Meditsina; 1990. (In Russ).]
4. Оболенский В.Н., Родоман Г.В., Никитин В.Г. и др. Трофические язвы нижних конечностей — обзор проблемы // Русский медицинский журнал. — 2009. — Т.17. — №25. — С.1647-1662. [Obolenskii VN, Rodoman GV, Nikitin VG, et al. *Troficheskie yazy nizhnikh konechnostei — obzor problemy.* *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2009; 17(25): 1647-1662. (In Russ).]
5. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Дробушевская А.И., и др. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран // Новости хирургии. — 2011. — Т.19. — №3. — С.101-110. [Vinnik YS, Salmina AB, Drobushvskaya AI, et al. *The cell technologies and the tissue engineering are for healing chronic wounds.* *Novosti khirurgii.* 2011; 19(3): 101-110. (In Russ).]
6. El-Domyati M, Abd-El-Raheem T, Abdel-Wahab H, et al. Fractional versus ablative erbium-yttrium-aluminum-garnet laser resurfacing for facial rejuvenation: an objective evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(1): 103-112. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.014.

7. Santana C, Fatima D, Silva T, et al. Tissue Responses to Postoperative Laser Therapy in Diabetic Rats Submitted to Excisional Wounds. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0122042. doi: 10.1371/journal.pone.0122042.
8. Zaleski-Larsen LA, Fabi SG, Laser-Assisted Drug Delivery. *Dermatol Surg*. 2016; 42(8): 919-31. doi: 10.1097/DSS.0000000000000556.
9. Баграмов Р.И., Александров М.Т., Сергеев Ю.Н. Лазеры в стоматологии, челюстно-лицевой и реконструктивно-пластической хирургии. — М.: Техносфера, 2010. — С.14-24. [Bagramov RI, Aleksandrov M., Sergeev YuN. Lazery v stomatologii, chelyustno-litsevoi i rekonstruktivno-plasticheskoi khirurgii. Moscow: Tekhnosfera; 2010. p.14-24 (In Russ).]
10. Milne TJ, Coates DE, Leichter JW, et al. Periodontopathogen levels following the use of an Er:YAG laser in the treatment of chronic periodontitis. *Aust Dent J*. 2016; 61(1): 35-44.
11. Schmitt L, Amann P, Marquardt Y, et al. Molecular effects of fractional ablative erbium:YAG laser treatment with multiple stacked pulses on standardized human three-dimensional organotypic skin models. *Lasers Med Sci*. 2017; 32(4): 805-814.
12. Галстян Г.Р., Игнатьева В.И., Авксентьева М.В., и др. Клинико-экономический анализ применения препарата эпидермального фактора роста (Эберпрот П) у больных с синдромом диабетической стопы // Эндокринная хирургия. — 2013. — №1. — С.4-15. [Galstyan GR, Ignatieva VI, Avksentieva MV, et al. Pharmaco-economic analysis of epidermal growth factor (Heberprot P) for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ehndokrinnaya khirurgiya*. 2013; 1: 4-15 (In Russ).]
13. Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Лагвилова М.Г., и др., Остаточные длительно существующие ожоговые раны: определение и особенности лечения // Комбустиология. — 2010. — №40. [Bobrovnikov AE, Krutikov MG, Lagvilova MG, et al. Residual permanent burning wounds: definition and peculiarities of therapy. *Kombustologia*. 2010; 40. (In Russ).]
14. Taradaj J, Shay B, Dymarek R, et al. Effect of laser therapy on expression of angio- and fibrogenic factors, and cytokine concentrations during the healing process of human pressure ulcers. *Int J Med Sci*. 2018;15(11): 1105-1112. doi: 10.7150/ijms.25651.
15. Оболенский В.Н. Современные методы лечения хронических ран // Медицинский совет. — 2016. — №10. — С.148-154. [Obolenskiy VN. Modern treatment methods of the chronic wounds. *Meditinskii sovet*. 2016; (10): 148-154. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-148-154.
16. Alegre-Sánchez A, Jiménez-Gómez N, Boixeda P. Laser-Assisted Drug Delivery. *Actas Dermosifiliogr*. 2018; 109(10): 858-867. doi: 10.1016/j.ad.2018.07.008.
17. Luis RM, Stephen S, Davis BS, et al. Assessment of ablative fractional CO₂-laser and Er:YAG laser to treat hypertrophic scars in a red duroc pig model. *Journal of Burn Care & Research*. 2018; 39(6): 954-962. doi: 10.1093/jbcr/iry012.
18. Москвин С.В., Гейниц А.В., Асхадуллин Е.В. Эффективность новой комбинированной лазерной терапии больных с трофическими язвами нижних конечностей и хронической венозной недостаточностью // Вестник новых медицинских технологий. — 2016. — Т.23. — №1. — С.96-101. [Moskvin SV, Geinst AV, Askhadulin EV. The Effectiveness of the New Combined Laser Therapy in Patients with Lowerextremity Trophic Ulcers and Chronic Venous Insufficiency. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2016; 23(1): 96-101. (In Russ).] doi: 10.12737/18491.
19. Пикирения И.И., Земляник А.Н., Хомченко В.В. Возможность регенерации печени у экспериментальных животных с индуцированным циррозом при воздействии пространственно модулированного излучения эрбиевого лазера // Новости хирургии. — 2015. — Т. 23. — №2. — С.131-137. [Pikirenya II, Zemlyanik AN, Khomchenko VV. The Ability to Regenerate the Liver in Experimental Animals with Induced cirrhosis under the Influence of the Spatially Modulated Erbium Laser. *Novosti Khirurgii*. 2015; 23(2): 131-137 (In Russ).]
20. Стенько А.А., Кумова И.В., Жук И.Г. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении хирургической патологии // Журнал ГрГМУ. — 2006. — №1 — С.37-40. [Sten'ko AA, Kumova IV, Zhuk IG. Primenenie nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya v lechenii khirurgicheskoi patologii. *Zhurnal GrGMU*. 2006; (1): 37-40 (In Russ).]
21. Alcolea JM, Hernández E, Martínez-Carpio PA, et al. Treatment of Chronic Lower Extremity Ulcers with A New Er:Yag Laser Technology. *JMLL*. 2017; 26(3): 211-222. doi: 10.5978/islsm.17-0R-17.
22. Hong SE, Hong MK, Kang SR, et al. Effects of neodymium-yttrium-aluminum garnet (Nd:YAG) pulsed high-intensity laser therapy on full thickness wound healing in an experimental animal model. *J Cosmet Laser Ther*. 2016; 18(8): 432-437. doi: 10.1080/14764172.2016.1202421.
23. Yang J, Wang S, Dong L, et al. Skin healing and collagen changes of rats after fractional erbium:yttrium aluminum garnet laser: observation by reflectance confocal microscopy with confirmed histological evidence. *Lasers Med Sci*. 2016; 31(6): 1251-1260. doi: 10.1007/s10103-016-1983-y.
24. Галимзянов Х.М., Башкина О.А., Досмуханова Э.Г., и др. Методы исследования биопленок // Астраханский медицинский журнал. — 2019. — Т.14. — №3. — С.8-20. [Galimzyanov KM, Bashkina OA, Dosmukhanova EG, et al. Methods of study of biofilms. *Astrakhanskii meditsinskii zhurnal*. 2019; 14(3): 8-20. (In Russ).] doi: 10.17021/2019.14.3.8.20.
25. Дибиров М.Д., Пролежни: профилактика и лечение // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. — 2016. — №1-2. — С.55-63. [Dibirov MD. Prolezhni: profilaktika i lechenie. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya*. 2016; 1-2: 55-63 (In Russ).]
26. Изосимов В.В., Умеров Э.Э., Грищенко С.Г., Клинико-биохимические аспекты комплексной терапии осложненных форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Человек и его здоровье. — 2017. — №4. — С.52-56. [Izosimov VV, Umerov EE, Grivenko SG. Clinical and biochemical aspects of complex therapy of complicated forms of chronic venous insufficiency of lower extremities. *Chelovek i ego zdorov'e*. 2017; (4): 52-56. (In Russ).] doi: 10.21626/vestnik/2017-4/10.
27. Насыров М.В., Лукьянчиков В.Н. Фотодинамическая терапия при лечении венозных трофических язв // Интерактивная наука. — 2016. — №10. С.45-47. [Nasyrov MV, Luk'yanchikov VN. Fotodinamicheskaya terapiya pri lechenii venoznykh troficheskikh yazv. *Interaktivnaya nauka*. 2016; (10): 44-47. (In Russ).] doi: 10.21661/r-115076.
28. Стяжкина С.Н., Кирьянов Н.А., Байрамкулов Э.Д., и др. Особенности лечения больного с синдромом диабетической стопы с учетом изменений в мягких тканях // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11. — №2. — С.55-58. [Styazhkina SN, Kiryanov NA, Bayramkulov ED, et al. Treatment features in patient with diabetic foot syndrome taking into account soft tissue changes. 2018; 11(2): 55-58. (In Russ).] doi: 10.20969/VSKM.2018.11(2).55-58.
29. Туркин П.Ю., Родионов С.В., Сомов Н.О., и др. Венозные трофические язвы: современное состояние вопроса // Лечебное дело. — 2018. — №1. — С.41-45. [Turkin PYu, Rodionov SV, Somov NO, Mirgatiya IO, et al. Venous Ulcers: Current State of the Problem. *Lechebnoe delo*. 2018; (1): 41-45. (In Russ).] doi: 10.24411/2071-5315-2018-11982.
30. Пикирения И.И., Хоменко В.В. Высокоинтенсивные лазеры в медицине. Минск: БелМАПО. 2017. [Pikirenya II, Khomenko VV. *Vysokointensivnye lazery v meditsine*. Minsk: BelMAPO; 2017. (In Russ).]
31. Yao W, Kuan E, Chung Y, et al. In-depth analysis of antibacterial mechanisms of laser generated shockwave treatment. *Lasers Surg Med*. 2019; 51(4): 339-344. doi: 10.1002/lsm.23018.