



TO'QIMA MUHANDISLIK KONSTRUKTSIYALARI, TERI EKVIVALENTLARI VA ULARNI TROFIK YARA KASALIGINI DAVOLASHDA FOYDALANISH

Assistent **Ortiqboyev Farhod Dilshod o'g'li**,
Professor **Ergashev Ulug'bek Yusufjonovich**

Toshkent tibbiyot akademoyasi 2-sonli umumiy xirurgiya kafedrası
<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8280908>

ARTICLE INFO

Received: 16th August 2023

Accepted: 23th August 2023

Online: 24th August 2023

KEY WORDS

Biomuhandislik teri o'rnini bosuvchi to'qimalar; teri ekvivalentlari; biomateriallar; to'qimalar muhandisligi; yara bitishi; trofik yara.

ABSTRACT

To'qimalar va organlarning yangi biotexnologik analoglarini (ekvivalentlarini), xususan, trofik yara kasalligida shikastlangan yoki vayron qilingan to'qimalarni vaqtincha yoki doimiy ravishda almashtirish uchun mo'ljallangan inson teri ekvivalentlarining (TE), ishlab chiqish va klinik amaliyotga joriy etish regenerativ tibbiyotning dolzarb vazifasi bo'lib qolmoqda. Hozirgi vaqtda tarkibida har xil turdagi tirik hujayralar mavjud to'liq qatlamli TE va uning alohida qatlamlari yaratilmoqda va tekshirilmoqda.

Tijoriy va klinik oldi tadqiqot bosqichidagi mavjud TE larning qiyosiy tahlili o'tkazildi. Ularning tuzilishi xususiyatlari va eksperimental va klinik muammolarni hal qilishda foydalanish imkoniyatlari tahlil qilindi. TE ning uchta asosiy variantining xususiyatlari ko'rib chiqildi. Teri ekvivalentlari yaratish uchun ildiz hujayralaridan foydalanishga misollar keltirilgan. Ildiz hujayralaridan EK ning to'qima komponenti sifatida foydalanishning asosiy afzalliklari tasvirlangan.

Teri sutemizuvchilarning eng katta organi bo'lib, inson tanasi va atrof-muhit o'rtasida himoya to'siq bo'lib xizmat qiladi. Chegara joylashuvi tufayli teri doimo potentsial zararli mikrobiologik, termal, mexanik va kimyoviy omillar ta'siriga duchor bo'ladi [1]. Teri shikastlanganda tananing to'siq xususiyatlarini tiklash asosiy vazifasiga aylanadi. Birinchi bo'lib bu terining tuzilishi qisman yoki to'liq tiklash bilan bog'liq. Chunki ushbu organning tuzilishi va funktsiyalari chambarchas bog'liq [2].

Kasallik, shikastlanish yoki jarrohlik tufayli terining shikastlanishiga normal biologik javobning buzilishi muqarrar ravishda sezilarli asoratlarga olib keladi. Yarani davolash jarayoni juda murakkab va surunkali jarohatlarda ko'pincha multifaktorialdir [3]. Odamlarning regenerativ qobiliyati juda cheklangan: hayvonlardan farqli o'laroq, terini asosiy niyat bilan tiklash mumkin emas va marginal epitelizatsiya qiyin. Hozirgi vaqtda jarohatni



davolashni tartibga soluvchi molekulyar, hujayrali va fiziologik mexanizmlarni to'liq tushunmaslik davolash natijalarining umidsizlikka tushishining umumiy sababidir.

Zamonaviy regenerativ tibbiyotning eng muhim va tez rivojlanayotgan sohasi trofik yaralarni davolashda to'qima texnologiyalardan foydalanish hisoblanadi. Bu holda to'qima texnologiyalarning vazifasi nafaqat tirik hujayralarni nuqsonli hududga ko'chirish, balki terining tuzilishi va funksiyasini to'liq tiklashda, regenerativ jarayonlarni rag'batlantirishda va o'z to'qimalari va hujayralarining imkoniyatlarini amalga oshirish uchun mikro muhitni yaratishda. Bunday muammolarni hal qilish uchun to'qimalarni muhandislik usullari qo'llaniladi.

Teri ekvivalentlarining tuzilishi

Inson teri ekvivalentlari biomuhandislik konstruktsiyalari - teri o'rnini bosuvchi, hujayrali komponentdan iborat, ya'ni. madaniyatli inson teri hujayralari va hujayradan tashqari matriksning analogi bo'lgan substrat (matriks, skaffold) [4].

Tirik teri uchun to'qimalarda ishlab chiqarilgan ko'pchilik o'rinbosarlar teri hujayralarini laboratoriyada yetishtirish va ularni podlojka bilan kombinasiyalash orqali yaratiladi. TE terining tuzilishini va shuning uchun to'siq funksiyasini tiklash uchun ishlatiladi (kuyish bilan og'rigan bemorlarni davolashning asosiy maqsadi), shuningdek, yaralarni davolashni boshlash uchun (surunkali davolanmaydigan yaralarda). TE dan foydalanish davolanishni tezlashtiradi, yaralarni yo'q qiladi, og'riqni, yallig'lanishni kamaytiradi va chandiqlar, kontrakturalar yoki pigmentli nuqsonlar paydo bo'lishining oldini oladi [4].

TE uchun asosiy talablar ularning biologik va toksikologik xavfsizligi, samaradorligi va immunogenligining yo'qligi. Shuni hisobga olish kerakki, har qanday to'qima material virusli, bakterial yoki boshqa infeksiyani yuqtirish xavfini o'z ichiga oladi va bemorda podlojkalarga individual intolerantlik bo'lishi mumkin yoki ular kuchli yallig'lanish reaksiyasini keltirib chiqarishi mumkin.

Bundan tashqari, TE biologik parchalanishi va o'rnini bosadigan inson terisiga o'xshash jismoniy va mexanik xususiyatlarga ega normal to'qimalarni tiklashga hissa qo'shishi maqsadga muvofiqdir. Shuningdek, biomaterial ishlab chiqarishning iqtisodiy samaradorligi, uning topish osonligi va uzoq saqlash muddati ham muhim ahamiyatga ega [2, 5].

To'qima komponenti

Sutemizuvchilar terisida asosiy hujayra turlari fibroblastlar va keratinotsitlardir. Shunga ko'ra, yarani davolash bo'yicha tadqiqotlarning aksariyati ushbu hujayra turlaridan birini yoki ikkalasini TE ning hujayra komponenti sifatida ishlatadi.

Epidermal keratinotsitlar teri hujayralarining asosiy qismidir. Keratinizatsiya jarayonida ularda maxsus oqsillar sintezlanadi - keratinlarning kislotali va ishqoriy turlari, filagrin, involukrin, keratolinin va boshqalar mexanik va kimyoviy ta'sirlarga chidamli [6, 7]. Bazal qatlamning keratinotsitlari faol bo'linishga qodir va ular bir-biridan farq qilganda, hujayralar bazal qatlamdan terining yuzaki qatlamlariga o'tadi. Shunday qilib, har 3-4 haftada epidermisning yangilanishi (fiziologik regeneratsiya) sodir bo'ladi [8, 9].

Birinchi marta keratinotsitlar madaniyati 1975 yilda D. Reynvald va G. Grin [10] tomonidan olingan. Birinchi keratinotsitlar oziqlantiruvchi hujayralar - 3T3 Swiss sichqon liniyasining fibroblastlari yordamida o'stirildi. Keyinchalik oziqlantiruvchi hujayralar



madaniyat muhitiga o'sish omillari va hujayradan tashqari matritsa oqsillarini qo'shish orqali almashtirildi. Ma'lum bo'lishicha, ularning ba'zilari keratinotsitlarning o'sishiga yordam beradi va ularni yetishtirish uchun substrat sifatida ishlatilishi mumkin [11-13].

Dermal fibroblastlar mezenxima hujayralarining heterojen populyatsiyasi bo'lib, hujayralar o'zaro ta'sirini tartibga solish va teri gomeostazini saqlashda asosiy rol o'ynaydi. Dermal fibroblastlar hujayradan tashqari matritsaning barcha asosiy komponentlarini - kollagen, glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar ishlab chiqaradi, shuningdek, matritsani qayta qurishning uzluksiz jarayoni uchun javobgardir [14]. Ushbu xususiyatlar tufayli fibroblastlar TE ni yaratish uchun keng qo'llaniladi.

Teri ekvivalentlarining turlari

Teri ekvivalenti, maqsadiga qarab, monokultura bo'lishi mumkin va faqat epidermis qatlamini yoki faqat dermis qatlamini o'z ichiga oladi yoki to'liq qatlamli tuzilishga ega [2]. Shunday qilib, mavjud TE turlarini uchta asosiy guruhga bo'lish mumkin: epidermal, dermal va to'liq qavatli.

Epidermal ekvivalent turi

Ushbu turdagi TE ni yaratish uchun keratinotsitlar ishlatiladi. Hujayralarning manbasiga qarab, bunday ekvivalentlar otologik (hujayralarning manbai bemorning o'z terisi) yoki allogen (hujayralar donor terisidan olinadi) bo'lishi mumkin. Keratinotsitlarni ajratish uchun 1-2 sm² teri qatlami yetarli. Fermentlar va mexanik ta'sirlar yordamida epidermis dermisdan ajratiladi, so'ngra qo'shimcha fermentativ davolash orqali individual keratinotsitlarning suspenziyasi olinadi. Birlamchi keratinotsitlar laboratoriyada bir necha haftagacha yetishtiriladi, buning natijasida donor teri qatlamining o'lchamidan bir necha baravar katta keratinotsitlar qatlamlari olinadi [1, 83]. Katta kuyishlar bilan og'rigan ikkita bemorda transplantatsiya qilish uchun otolog keratinotsitlardan tayyorlangan madaniyatli epiteliya varaqlaridan birinchi bo'lib N.E. O'Conner foydalangan [84, 85]. Epidermal avtotransplantantlar (EA) keyinchalik ikkita qo'shimcha bemorda keng ko'lamli kuyishlarni doimiy ravishda qoplash uchun ishlatilgan [85]. O'stirilgan epidermis qatlamlarini transplantatsiya qilish Rossiyada kuygan bemorlarni davolashda ham muvaffaqiyatli qo'llanilgan [86].

EA ning asosiy kamchiliklaridan biri - keratinotsitlar to'g'ri o'stirilganda ham, asosan dermal elementlardan mahrum bo'lgan yaralarda, transplantatsiyaning yomon omon qolishidir [87-89]. 1980-yillarning o'rtalarida. C.B. Cuono va boshqalar. dermal komponent mavjudligi muhimligini ko'rsatdi, ular sog'lom vaskulyarizatsiyalangan allogenik dermisga joylashtirilgan EA ning yaxshi omon qolish darajasi haqida xabar berishdi [90, 91]. Biroq, ularning taklif qilingan usuli o'zining kamchiliklariga ega. Birinchidan, organ va to'qimalar transplantatsiyasi hali ham keng tarqalmagan ba'zi mamlakatlarda teri allogreftlari mavjud bo'lmasligi mumkin [92, 93].

Ikkinchidan, allogen (murdali) dermis loskutlarilari infeksiya yoki rad etish bilan bog'liq xavflarni o'z ichiga oladi.

Uchinchidan, transplantatsiyaning ikkita ketma-ket bosqichini muvofiqlashtirish qiyin: birinchi navbatda, yaraga dermal allograflarni joylashtirish, keyin esa EA. Ma'lum bo'lishicha, kulturali EAni qo'llashdan oldin allogen dermis rad etilsa, bu davolash usuli bemor uchun imkonsiz bo'lib qoladi [94]. Va nihoyat, EA ishlab chiqarishning yuqori narxi ko'pincha



ko'plab obzorlarda ularni keng qo'llashdagi asosiy to'siqlardan biri sifatida tilga olinadi [95-97].

Dermal ekvivalent turi

Qoida tariqasida, u biriktiruvchi to'qima hujayralarini - kollagen matritsa (podlojka) bilan birgalikda fibroblastlarni ifodalaydi. Hujayralar sirtini va / yoki substratning butun hajmini to'ldirishi mumkin. Dermal ekvivalent boshqa biriktiruvchi to'qima hujayralari - mezenximal ildiz hujayralari (MIH)lar asosida yaratilishi mumkin va hujayradan tashqari matritsa sifatida hozirda mavjud bo'lgan deyarli har qanday uch o'lchovli podlojka ishlatilishi mumkin. Adabiyotlarga ko'ra, hozirda ko'plab sotiladigan teri ekvivalentlari mavjud va bu mahsulotlarning aksariyati klinikadan oldingi va klinik sinovlar darajasida yaxshi tahlil qilingan va sinovdan o'tgan [78, 98-101]. Ko'pgina zamonaviy biologik mos keluvchi dermal greftlar ma'lum darajada insonning biriktiruvchi to'qimalarining asosiy xususiyatlarini taqlid qilishga qodir, strukturaning yaxlitligi, elastikligi va qon tomirlarini ta'minlaydi. Fibroblastlarni ajratish oson va texnologik jihatdan oson o'sadi, shu bilan birga ular faol hujayrali komponent bo'lib, ular dermisning kollagenini tuza oladi, yara granulyatsiyasini rag'batlantiradi va terining yangilanishini tezlashtiradigan bir qator o'sish omillarini ajratadi. Fibroblastlardan olingan dermal ekvivalentlar butun dunyoda keng tarqalgani ajablanarli emas.

Biroq, teri ekvivalentlarini qo'llashda, terining keng jarohatlarini epitelizatsiya qilish muammosi saqlanib qolmoqda va ko'p hollarda bunday mahsulotlardan foydalanish doimiy qoplama uchun teri avtogreftlaridan foydalanish bilan birlashtiriladi [102].

Sintetik materiallardan foydalangan holda teri ekvivalentlari 1990-yillarda ishlab chiqila boshlandi, ammo hozir kamroq qo'llaniladi. Bularga kremniy membrana bilan bog'langan va neylon to'rni qoplagan cho'chqa kollagenida o'sgan allogenik inson neonatal sunnat terisi fibroblastlaridan tashkil topgan Transsit va biologik parchalanadigan neonatal sunnat terisi terisidan olingan, kriosaqlangan allogenik inson fibroblastlaridan iborat Dermagraft kiradi. poliglaktin (vikril) to'ri [103]. Ma'lumki, bu ikkala mahsulot hozirda bozorda emas, lekin bu texnologiyalar Advanced BioHealing tomonidan mahsulotni yanada yaxshilash uchun litsenziyalangan [78]. Transsitdan farqli o'laroq, Biobrane hali ham ko'plab markazlarda ikkinchi darajali kuyishlarni davolash uchun sintetik teri ekvivalenti sifatida keng qo'llaniladi [104-106]. U tuzilishi jihatidan Transsitga o'xshaydi, lekin kamroq neonatal odam fibroblastlarini o'z ichiga oladi. Bundan tashqari, murakkab yara topologiyasida avtogreftlar bilan birga kiyinish materiali sifatida, shuningdek keratinotsitlarni etishtirish uchun ishlatiladi [106, 107]. Biobrane ning mashhurliigi uning ko'p qirraliligi va Transcyte bilan solishtirganda arzonligi bilan bog'liq bo'lib, ikkinchi darajali kuyishlarni davolashda yuqori samaradorlikka ega [108].

Asl teri ekvivalenti N.K. Koltsov nomidagi Rossiyada Rivojlanish biologiyasi institutida ishlab chiqilgan. Jelatin yoki kollagen mikrotashuvchilarda o'stirilgan fibroblastlar uch o'lchamli kollagen jeliga o'ralgan edi. Mikrotashuvchilar, shuningdek, gelga nisbatan uzoqroq biodegradatsiya davriga ega bo'lgan kichik (50-70 mkm) silliq yoki g'ovakli sharlar ko'rinishidagi uch o'lchovli matritsaning bir turidir. Bu ekvivalent fistulalar kabi to'liq qalinlikdagi chuqur biriktiruvchi to'qima nuqsonlarini yaxshiroq to'ldiradi [109].

To'liq qatlam ekvivalent turi



TE ning to'liq qatlamli turi yoki odatda terining tirik ekvivalenti epidermis va teri qatlamlaridan iborat.

Istiqbolli autologik teri-epidermal ekvivalenti Sinsinnatida (AQSh) ishlab chiqilgan kompozit teri o'rnini bosuvchi hisoblanadi. Ushbu TE kollagen-glyukozaminoglikan podlojkadan iborat bo'lib, unda otologik fibroblastlar va keratinotsitlar mavjud. Hozirda PermaDerm [2] nomi bilan tanilgan ushbu mahsulot 30 kun ichida yaratilishi mumkin va terining dermal va epidermal qatlamlarini doimiy ravishda almashtirishni ta'minlashga qodir. U katta teri nuqsonlarini davolash uchun ko'rsatma mavjud, ammo klinik foydalanish uchun hali FDA (Oziq-ovqat va farmatsevtika idorasi) ruxsatini olmagan [94, 110-114].

2009 yilda bir nemis olimlari otologik fibroblastlar va keratinotsitlarni o'stirish uchun matritsa sifatida MatriDerm-dan foydalangan holda kompozit avtogreft ishlab chiqilganligi haqida xabar berishdi [115]. Ishlab chiqilgan to'liq qalinlikdagi teri ekvivalenti sog'lom inson terisiga homolog ekanligi da'vo qilingan. Asoslar epidermis qatlamining xususiyatlari, hujayralarning differentsiatsiyasi va proliferatsiyasi belgilarini taqqoslash, funktsional bazal membrananing mavjudligi edi. Ushbu ekvivalentning transplantatsiyasi nisbatan kichik jarohatlarning (9×6 sm gacha) to'liq yopilishi bilan ijobiy natija ko'rsatdi [116, 117].

To'liq qatlamli TE larning eng mashhuri Apligraf. Bu dermal komponentdan tashkil topgan TE hisoblanadi - neonatal inson fibroblastlari tomonidan to'plangan sigir 1-toifa kollagen matritsasi va ekvivalent yuzasida o'sgan keratinotsitlardan hosil bo'lgan epidermal qatlam. Bir nechta ko'p markazli randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlar Apligrafning uzoq muddatli davolanmaydigan yaralarni, venoz va diabetik trofik yaralarni davolashda samaradorligini ko'rsatdi [118, 119], natijada bu preparat to'qimalarda yaratilgan birinchi ekvivalentlardan biri bo'ldi. teri yaralarini davolash uchun FDA tomonidan tasdiqlangan.

Rossiyada 1990-yillarning oxirida jonli EK larni ishlab chiqish va qo'llash bo'yicha tadqiqotlar boshlandi. o'tgan asr [120]. Ish asosan ikki yo'nalishda olib borildi: zararlangan to'qimalarga singib ketgan bemorning otologik hujayralari bilan jonli EK va transplantatsiya joyida qisqa vaqt davomida o'yma jarayonini normallashtirish uchun etarli bo'lgan allogen hujayralar bilan jonli EK. reparativ jarayon va qabul qiluvchi to'qimalarning yangilanishini rag'batlantiradi [121-123]. Xuddi shunday hujayra konstruktsiyalari turli epiteliomezenxima nuqsonlarini tuzatish uchun ishlatiladi. Bundan tashqari, ulardan foydalanish faqat teri yaralari bilan cheklanmaydi [124].

Ta'riflangan to'liq qalinlikdagi TE larning omon qolish darajasi qon va limfa tomirlari, shuningdek teri qo'shimchalari yo'qligi bilan cheklanishi mumkin. Shuning uchun ham oddiy odam terisiga tuzilishi va xossalariga o'xshash ekvivalentlarni ishlab chiqish bo'yicha klinikadan oldingi tadqiqotlar darajasida faol ish olib borilmoqda [8, 125].

Allaqachon mavjud bo'lgan tijorat TE lardan foydalanish regenerativ tibbiyot sohasida sezilarli yutuqlarga erishganiga qaramay, ulardan foydalanish yuqori narx, cheklangan samaradorlik va teri qo'shimchalarini qayta tiklash imkoniyati yo'qligi sababli hali muntazam emas [126].

Xulosa

Taqdim etilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, hozirda yarani davolash uchun ideal teri ekvivalenti mavjud emas. Barcha epidermal va dermal biomuhandislik mahsulotlari



yarani yakuniy epitelizatsiya qilish uchun ko'p bosqichli qo'llash protsedurasini yoki avtoreftlarni talab qiladi.

Biroq, to'qimalar muhandisligi sohasidagi jadal taraqqiyot va inson terisi o'rnini bosuvchi moddalarni, shu jumladan ildiz hujayralarini qo'llashni yaratish bo'yicha turli yondashuvlarni ishlab chiqish yaqin kelajakda bunday mahsulot yaratilishiga umid beradi.

References:

1. Groeber F., Holeiter M., Hampel M., Hinderer S., Schenke-Layland K. Skin tissue engineering — in vivo and in vitro applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63(4–5): 352–366, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.01.005>.
2. MacNeil S. Progress and opportunities for tissueengineered skin. *Nature* 2007; 445(7130): 874–880, <https://doi.org/10.1038/nature05664>.
3. Singer A.J., Clark R.A. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 738–746, <https://doi.org/10.1056/nejm199909023411006>.
4. Zhong S.P., Zhang Y.Z., Lim C.T. Tissue scaffolds for skin wound healing and dermal reconstruction. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2010; 2(5): 510– 525, <https://doi.org/10.1002/wnan.100>.
5. Groen D., Poole D.S., Gooris G.S., Bouwstra J.A. Is an orthorhombic lateral packing and a proper lamellar organization important for the skin barrier function. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1808(6): 1529–1537, <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2010.10.015>.
6. Feng X., Coulombe P.A. A role for disulfide bonding in keratin intermediate filament organization and dynamics in skin keratinocytes. *J Cell Biol* 2015; 209(1): 59–72, <https://doi.org/10.1083/jcb.201408079>.
7. Sahle F.F., Gebre-Mariam T., Dobner B., Wohlrab J., Neubert R.H. Skin diseases associated with the depletion of stratum corneum lipids and stratum corneum lipid substitution therapy. *Skin Pharmacol Physiol* 2015; 28(1): 42–55, <https://doi.org/10.1159/000360009>.
8. Leroy M., Labbé J.F., Ouellet M., Jean J., Lefèvre T., Laroche G., Auger M., Pouliot R. A comparative study between human skin substitutes and normal human skin using Raman microspectroscopy. *Acta Biomater* 2014; 10(6): 2703–2711, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.02.007>.
9. Matsui T., Amagai M. Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. *Int Immunol* 2015; 27(6): 269–280, <https://doi.org/10.1093/intimm/dxv013>.
10. Rheinwatd J.G., Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 1975; 6(3): 331–343, [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(75\)80001-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(75)80001-8).
11. Adams J.C., Watt F.M. Changes in keratinocyte adhesion during terminal differentiation: reduction in fibronectin binding precedes $\alpha 5\beta 1$ integrin loss from the cell surface. *Cell* 1990; 63(2): 425–435, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90175-e](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90175-e).
12. Higham M.C., Dawson R., Szabo M., Short R., Haddow D.B., MacNeil S. Development of a stable chemically defined surface for the culture of human keratinocytes under serum-free



conditions for clinical use. *Tissue Eng* 2004; 9(5): 919–930, <https://doi.org/10.1089/107632703322495565>.

15. Lamb R., Ambler C.A. Keratinocytes propagated in serum-free, feeder-free culture conditions fail to form stratified epidermis in a reconstituted skin model. *PLoS One* 2013; 8(1): e52494, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052494>.

16. Sorrell J.M., Caplan A.I. Fibroblast heterogeneity: more than skin deep. *J Cell Sci* 2004; 117(Pt 5): 667–675, <https://doi.org/10.1242/jcs.01005>.

17. Shahrokhi S., Arno A., Jeschke M.G. The use of dermal substitutes in burn surgery: acute phase. *Wound Repair Regen* 2014; 22(1): 14–22, <https://doi.org/10.1111/wrr.12119>.

18. Malakhov S.F., Paramonov B.A., Vasiliev A.V., Terskikh V.V. Preliminary report of the clinical use of cultured allogeneic keratinocytes. *Burns* 1994; 20(5): 463–466, [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(94\)90044-2](https://doi.org/10.1016/0305-4179(94)90044-2).

19. O'Conner N.E., Mulliken J.B., Banks-Schlegel S., Kehinde O., Green H. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cell. *Lancet* 1981; 1(8211):

75–78, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)90006-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)90006-4).

21. Green H. The birth of therapy with cultured cells. *Bioessays* 2008; 30(9): 897–903, <https://doi.org/10.1002/bies.20797>.

22. Васильев А.В., Логинов П.Л., Смирнов С.В., Малахов С.Ф., Парамонов Б.А., Заиконникова А.П., Данилова Т.И., Терских В.В. Применение выращенных аллогенных эпидермальных пластов для лечения обожженных. *Травматология и ортопедия России* 1994; 4: 34–39. Vasil'ev A.V., Loginov P.L., Smirnov S.V., Malakhov S.F.,

23. Paramonov B.A., Zaikonnikova A.P., Danilova T.I., Terskikh V.V. Application of cultured allogenic epidermal sheets for treatment of burn patients. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* 1994; 4: 34–39.

24. Eldad A., Burt A., Clarke J.A., Gusterson B. Cultured epithelium as a skin substitute. *Burns Incl Therm Inj* 1987; 13(3): 173–180, [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(87\)90161-6](https://doi.org/10.1016/0305-4179(87)90161-6).

25. Агзамова, М. Н., & Усмонбекова, Г. У. (2018). Эффективность комплексного лечения больных острым перитонитом. *Молодой ученый*, (18), 135-137.

26. Herzog S.R., Meyer A., Woodley D., Peterson H.D. Wound coverage with cultured autologous keratinocytes: use after burn wound excision, including biopsy follow up. *J Trauma* 1988; 28(2): 195–198, <https://doi.org/10.1097/00005373-198802000-00011>.

27. Cuono C., Langdon R., McGuire J. Use of cultured epidermal autografts and dermal allografts as skin replacement after burn injury. *Lancet* 1986; 1(8490): 1123–1124, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91838-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91838-6).

28. Cuono C.B., Langdon R., Birchall N., Barttelbort S., McGuire J. Composite autologous-allogeneic skin replacement: development and clinical application. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80(4): 626–637, <https://doi.org/10.1097/00006534-198710000-00029>

29. Nivatvongs S., Dhitavat V., Jungsangasom A., Attajarusit Y., Sroyson S., Prabjabok S., Pinmongkol C. Thirteen years of the Thai Red Cross Organ Donation Centre. *Transplant Proc* 2008; 40(7): 2091–2094, <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.06.032>.

30. Oniscu G.C., Forsythe J.L. An overview of transplantation in culturally diverse regions. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38(4): 365–365.



31. Hansbrough J.F., Franco E.S. Skin replacements. *Clin Plast Surg* 1998; 25(3): 407–423, https://doi.org/10.1007/978-94-009-0165-0_20.
32. Исмоилов, Ф. М. Диагностика и лечение больных с острой кишечной непроходимостью. *Zbiór artykułów naukowych recenzowanych*, 69.
33. Agzamova, M. N., & Ortiqboev, F. D. (2023). Effectiveness of complex treatment of patients with acute peritonitis.
34. Clark R.A., Ghosh K., Tonnesen M.G. Tissue engineering for cutaneous wounds. *J Invest Dermatol* 2007; 127(5): 1018–1029, <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700715>.
35. Ergashev, U. Y., Abdusalomov, B. A., Minavarkhojayev, R. R., Ortiqboev, F. D., & Malikov, N. M. (2023). Evaluation of the pathomorphology of regeneration in diabetic foot syndrome and determination of its dependence on biochemical processes. *World Bulletin of Public Health*, 19, 66-78.
36. 99. Mirxaydarovich, D. M. M., & Dilshod o'g'li, O. F. (2023). The Optimum Surgical Methods at Disease Hirschsprung's in Adults. *Texas Journal of Medical Science*, 20, 53-56.
37. Yusufjanovich, E. U. (2023). Management of Patients with Acute Arterial Ischemia of the Lower Limb. *International Journal of Scientific Trends*, 2(2), 43-48.
38. Philandrianos C., Andrac-Meyer L., Mordon S., Feuerstein J.M., Sabatier F., Veran J., Magalon G., Casanova D. Comparison of five dermal substitutes in fullthickness skin wound healing in a porcine model. *Burns* 2012; 38(6): 820–829, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.02.008>.
39. Simcock J., May B.C. Ovine forestomach matrix as a substrate for single-stage split-thickness graft reconstruction. *Eplasty* 2013; 13: e58.
40. Chua A.W., Khoo Y.C., Tan B.K., Tan K.C., Foo C.L., Chong S.J. Skin tissue engineering advances in severe burns: review and therapeutic applications. *Burns Trauma* 2016; 4(1):3, <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0027-y>.
41. Tan H., Wasiak J., Paul E., Cleland H. Effective use of Biobrane as a temporary wound dressing prior to definitive split-skin graft in the treatment of severe burn: a retrospective analysis. *Burns* 2015; 41(5): 969–976, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.07.015>.
42. Эргашев, У. Ю., Маликов, Н. М., Ортикбоев, Ф. Д., & Минавархужаев, Р. Р. (2023). Перитониальный индекс Мангейма в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных с перитонитом.
43. 106. Cheah A.K.W., Chong S.J., Tan B.K. Early experience with Biobrane™ in Singapore in the management of partial thickness burns. *Proceedings of Singapore Healthcare* 2014; 23(3): 196–200, <https://doi.org/10.1177/201010581402300304>.
44. Farroha A., Frew Q., El-Muttardi N., Philp B., Dziewulski P. The use of Biobrane® to dress split-thickness skin graft in paediatric burns. *Ann Burns Fire Disasters* 2013; 26(2): 94–97.
45. 94–97.
46. Pham C., Greenwood J., Cleland H., Woodruff P., Maddern G. Bioengineered skin substitutes for the management of burns: a systematic review. *Burns* 2007; 33(8): 946–957, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2007.03.020>.
47. Rogovaya O.S., Vasiliev A.V., Kiselev I.V, Terskikh V.V. Use of human fibroblasts grown on microcarriers for formation of connective tissue equivalent. *Russian Journal of Developmental Biology* 2004; 35(2): 76–79, <https://doi.org/10.1023/b:rudo.0000022348.70630.6e>.



48. Supp D.M., Wilson-Landy K., Boyce S.T. Human dermal microvascular endothelial cells form vascular analogs in cultured skin substitutes after grafting to athymic mice.
49. FASEB J 2002; 16(8): 797–804, <https://doi.org/10.1096/fj.01-0868com>.
50. Наврузов, Б., Убайдуллаев, З., Ортикбоев, Ф., & Усмонов, Б. (2023). УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АНАЛЬНОГО СФИНКТЕРА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ ЭКСТРО-И ТРАНС СФИНКТЕРНЫХ СВИЩЕЙ. Евразийский журнал медицинских и естественных наук, 3(3), 97-103.
51. Наврузов, Б., Тешаев, О., Холов, Х., Убайдуллаев, З., & Ортикбоев, Ф. (2023). НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СФИНКТЕРА ПРИ ОПЕРАЦИИ НА ЭКСТРАСФИНКТЕРНЫХ СВИЩЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Евразийский журнал медицинских и естественных наук, 3(4), 55-67.
52. Boyce S.T., Kagan R.J., Yakuboff K.P., Meyer N.A., Rieman M.T., Greenhalgh D.G., Warden G.D. Cultured skin substitutes reduce donor skin harvesting for closure of excised,
53. full-thickness burns. Ann Surg 2002; 235(2): 269–279, <https://doi.org/10.1097/00000658-200202000-00016>.
54. Boyce S.T., Kagan R.J., Greenhalgh D.G., Warner P., Yakuboff K.P., Palmieri T., Warden G.D. Cultured skin substitutes reduce requirements for harvesting of skin autograft for closure of excised, full-thickness burns. J Trauma 2006; 60(4): 821–829.
55. Golinski P.A., Zöller N., Kippenberger S., Menke H., Bereiter-Hahn J., Bernd A. Development of an engraftable skin equivalent based on matriderm with human keratinocytes and fibroblasts. Handchir Mikrochir Plast Chir 2009; 41(6): 327– 332, <https://doi.org/10.1055/s-0029-1234132>.
56. Golinski P., Menke H., Hofmann M., Valesky E., Butting M., Kippenberger S., Bereiter-Hahn J., Bernd A., Kaufmann R., Zoeller N.N. Development and characterization of an engraftable tissue-cultured skin autograft: alternative treatment for severe electrical injuries. Cells Tissues Organs 2014; 200(3–4): 227–239, <https://doi.org/10.1159/000433519>.
57. Zöller N., Valesky E., Butting M., Hofmann M., Kippenberger S., Bereiter-Hahn J., Bernd A., Kaufmann R. Clinical application of a tissue-cultured skin autograft: an alternative for the treatment of non-healing or slowly healing wounds. Dermatology 2014; 229(3): 190–198, <https://doi.org/10.1159/000362927>.
58. Waymack P., Duff R.G., Sabolinski M. The effect of a tissue engineered bilayered living skin analog, over meshed split-thickness autografts on the healing of excised burn wounds. The Apligraf Burn Study Group. Burns 2000; 26(7): 609–619, [https://doi.org/10.1016/s0305-4179\(00\)00017-6](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(00)00017-6).
59. Fivenson D., Scherschun L. Clinical and economic impact of Apligraf® for the treatment of nonhealing venous leg ulcers. Int J Dermatol 2003; 42(12): 960–965, <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2003.02039.x>.
60. Горелик Ю.В., Блинова М.И., Пинаев Г.П. Влияние компонентов внеклеточного матрикса на распластывание кератиноцитов крысы на субстрате при культивировании в низкокальциевой среде. Цитология 1994; 36(12):
61. Gorelik Yu.V., Blinova M.I., Pinaev G.P. Effect of extracellular matrix components on rat keratinocyte spreading on the substrate during culturing in the low-calcium medium. Tsitologiya 1994; 36 (12): 1209–1212.



62. Раимкулова, Н. Р., & Усмонбекова, Г. У. (2017). Нефропротективное действие статинов у больных с хроническим гломерулонефритом. Молодой ученый, (8), 131-133.
63. Humoyun G'ayratjon o'g, P., Abdujabbor o'g'li, O. Q., & Dilshod o'g'li, O. F. (2023). DIAGNOSTIC AND TREATMENT TACTICS OF MINIMALLY INVASIVE SURGICAL TREATMENT OF PANCREATIC CYSTS. Galaxy International Interdisciplinary Research Journal, 11(4), 419-424.
64. Ивашкин А.Н., Фоминых Е.М., Максименко В.Н., Гасанов И.К., Смирнов А.В., Федоров Д.Н., Дашинамаев Э.Б., Киселева Е.В. Применение живого эквивалента кожи в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии. Военно-медицинский журнал 2009; 330(11): 51–52.
65. Роговая О.С., Киселева Е.В., Дашинамаев Э.Б., Щипицына В.С., Файзуллин Р.Р., Васильев А.В., Суханов Ю.В., Терских В.В. Исследование влияния перфторуглерода
66. (ПФУ) в составе живого эквивалента кожи (ЖЭК) на процесс регенерации кожных ран в модели лабораторных животных. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук 2011; 5: 169–173. Rogovaya O.S., Kiseleva E.V., Dashinimaev E.B., Schipitsina V.S., Chukanova A.G., Faizullin R.R., Vasilyev A.V., Terskikh V.V. Investigation of the perfluorocarbon (PFC) influence in the living skin equivalent (LSE) on the regeneration of skin wounds in laboratory animal models. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk 2011; 5: 169–173.
67. Larouche D., Cantin-Warren L., Desgagné M., Guignard R., Martel I., Ayoub A., Lavoie A., Gauvin R., Auger F.A., Moulin V.J., Germain L. Improved methods to produce tissue-engineered skin substitutes suitable for the permanent closure of full-thickness skin injuries. Biores Open Access 2016; 5(1): 320–329, <https://doi.org/10.1089/biores.2016.0036>.
68. Burd A., Ahmed K., Lam S., Ayyappan T., Huang L. Stem cell strategies in burns care. Burns 2007; 33(3): 282–291, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.08.031>.