

**ПЕРСПЕКТИВЫ И НЕДОСТАТКИ ПРИМЕНЕНИЕ КОЛЛАГЕНА И ДРУГИХ  
БИОТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИЕ ОЖОГОВЫХ РАН  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Гафуров Бекзод Тохирович

Ассистент кафедры Общей хирургии №2, Ташкентская Медицинская Академия

**Аннотация**

В течение последних десятилетий появились новые методы лечения ожоговых ран, основанные на биотехнологиях. В обзоре представлены основные материалы для лечения ожогов, которые были созданы с помощью тканевой инженерии – биологические раневые покрытия и заменители кожи.

**Ключевые слова:** биологические раневые покрытия, децеллюляризованная дерма, «живой эквивалент кожи», заменители кожи, коллагены, кератиноциты, фибробласты.

**Введение.** Одной из важных задач лечения больных с ожогами остается как можно более быстрое восстановление кожного покрова, которое, к сожалению, не всегда сопровождается полным структурным и функциональным восстановлением исходной ткани. Нередко после излечения от ожогов качество жизни больного снижается из-за косметических дефектов и ограничения подвижности суставов вследствие образования рубцовой ткани.

**Принципы восстановления кожи.** Восстановление кожи при поверхностных ожогах (I, II степени) так же, как и при физиологической регенерации, происходит за счет сохранившихся стволовых клеток базального слоя эпидермиса. При ожогах IIIA степени (так называемых пограничных), когда базальный слой эпидермиса разрушен, восстановление кожи происходит за счет стволовых и/или клеток-предшественников в ране (эпителиальных — в придатках кожи и дермальных — в стенке микрососудов) [1]. Функционирование таких клеток обеспечивает восстановление эпидермиса, а также клеточных и бесклеточных компонентов дермы, взаимодействие которых определяет процесс рубцевания в восстанавливающейся коже [2]. При глубоких ожогах (ШБ, IV степеней) для восстановления кожи возникает необходимость в аутодермопластике, основным недостатком которой становится дополнительная кожная рана в месте забора лоскута, а при обширных поражениях — дефицит донорских ресурсов [3–6]. Современные исследования направлены на поиск методов, ускоряющих процесс заживления раны, уменьшающих образование рубцов, а также на разработку заменителей кожи, которые можно использовать в качестве функциональных эквивалентов аутотрансплантата кожи.

**Обзор основных продуктов, созданных с помощью тканевой инженерии.** Начальный этап исследований, направленных на создание современных раневых покрытий и

заменителей кожи, включал изучение возможности ферментативного разделения эпидермиса и дермы [7] и культивирования кератиноцитов *in vitro* [8]. Впервые успешную пересадку аутологичных кератиноцитов из первичной культуры на раны осуществили М. Karasek и М. Charlton в 1971 г. в ходе экспериментов на кроликах [9]. В качестве подложки для культивирования кератиноцитов авторы использовали коллагеновый гель. В 1975 г. J. Rheinwald и Н. Green [10] удалось вырастить первичные эпидермальные клетки в серийной культуре на слое летально облученных 3Т3 мышинных фибробластов. Результаты исследований, выполненных этими авторами, свидетельствовали о том, что размер эпидермального трансплантата в течение 3–4 нед может быть увеличен более чем в 500 раз по сравнению с первоначальным. После первого клинического применения [11] эффективность использования культивированных эпидермальных ауто трансплантатов была подтверждена почти во всех ведущих ожоговых центрах разных стран [12–19]. Однако в ходе выполнения исследований отмечались и отрицательные результаты, проявляющиеся высокой вариабельностью эффективности применения клеток эпидермального трансплантата, которая зависела от расположения и состояния раны, возраста больного и квалификации специалистов [16, 20]. В 1981 г. Е. Bell и др. [21] создали трансплантат, содержащий элементы дермы и эпидермиса, так называемый «живой эквивалент кожи», и испытали его на модели животных. В дальнейшем эта технология была трансформирована в продукт Apligraf®, который представляет собой аллофибробласты на коллагеновом гелевом матриксе и кератиноциты, выращенные на предварительно сформированном дермальном слое. В литературе приводятся неоднозначные мнения по поводу «живого эквивалента кожи» [22, 23]. Причинами не всегда удачных результатов использования покрытий, содержащих коллаген, по мнению ряда авторов, становятся: снижение пролиферативной активности фибробластов, контактирующих с коллагеном; повышение уровня синтеза коллагеназ; неустойчивость такого рода покрытий к воздействию ферментов и инфекции [23–25]. Следует отметить, что в подобных конструкциях используют как алло-, так и аутоклетки, а также их сочетание [12, 16, 26–28].

Дальнейший значительный прогресс был достигнут за счет создания двухслойной «искусственной кожи», верхний слой которой состоял из тонкой силиконовой пленки, а нижний — из биodeградирующей пористой мембраны, которые включали коллаген и хондроитин-6-сульфат [29]. «Искусственная кожа» накладывалась на глубокие ожоговые раны после некрэктомии. В течение 2–3 нед в поры нижнего слоя проникали фибробласты и эндотелиальные клетки больного, прорастали сосуды, одновременно с этим происходила биodeградация самого нижнего слоя. В результате образовывалась ткань, более похожая на дерму, чем на рубец. После образования «неодермы» верхний силиконовый слой удаляли и выполняли аутодермопластику тонким трансплантатом толщиной около 0,1 мм. Такой бесклеточный коллаген-гликозаминогликановый заменитель дермы теперь доступен как материал под названием «Integra Artificial Skin®. Integra®» была создана в 80-е гг. XX века, а ее коммерческий выпуск начался в США в 1996 г. Гипотеза о возможном объединении культивируемых кератиноцитов с Integra® стала основанием планирования новой серии исследований, в результате чего появилась

надежда получить дерму и выращенный в лаборатории эпидермис, которые бы избавили больного от необходимости использования донорских ресурсов. Однако на практике оказалось, что культивируемые эпидермальные аутооттрансплантаты не приживаются на дерме, образованной Integra® [30, 31].

Изобретение Integra® было важным шагом в создании заменителей кожи. Но для получения заменителя кожи с улучшенными функциональными и косметическими результатами требовались дальнейшие исследования в этой области. В течение последних 30 лет были созданы несколько коммерческих продуктов. Они содержат клетки различного происхождения (ауто-, алло- и ксеногенные) и разлагаемые микроорганизмами материалы (естественные или синтетические полимеры), которые составляют основу для переноса клеток, а также обеспечивают лучшее прилегание к ране. Условно их можно разделить на заменители кожи, содержащие клетки эпидермиса (эпидермальные), дермы (дермальные) и элементы как дермы, так и эпидермиса (дермо-эпидермальные) [32].

Эпидермальные заменители имеют в своем составе аутогенные кератиноциты, часто выращиваемые в присутствии мышинных фибробластов. Большинство продуктов принадлежит к категории «культивируемых эпидермальных аутооттрансплантатов» (Epicel®, Epidex™, Myskin™), для которых кератиноциты выращены в виде многослойного клеточного пласта [33, 34]. От момента биопсии кожи пациента до создания конечного продукта проходит около 3 нед. В течение этого времени ожоговые раны лечат при помощи повязок. «Культивируемый эпидермальный аутооттрансплантат» может быть наложен только на хорошо подготовленное раневое ложе. Результаты многоцентровых исследований свидетельствовали о широком диапазоне результатов приживления со средним значением 50% и меньше [33, 35, 36]. К недостаткам такого метода следует отнести, главным образом, большую продолжительность периода подготовки, небольшую частоту приживления и высокую стоимость.

Культивируемые аутогенные кератиноциты могут быть применены и в виде суспензии (ReCell®) [37–39]. При этом методе кератиноциты «распыляют» на рану. Несмотря на то что результаты применения этого метода свидетельствовали о несколько более быстрой эпителизации и созревании эпидермиса при моделировании ран [40], он не подходит для лечения глубоких ожогов.

Поскольку в вышеописанных методах отсутствует дермальный компонент, низкая степень эпидермального соединения и высокая частота образования рубцов обуславливают чрезвычайно высокие требования к подготовке раны [41].

Созданные заменители дермы восстанавливают дерму, вызывая рост новой ткани, и создают оптимальные условия для заживления ожоговой раны [42]. После наложения их накрывают постоянным эпидермальным покрытием или его заменителем. Некоторые заменители дермы состоят из бесклеточной основы и на длительное время связываются с раневым ложем (AlloDerm®, Integra®, Matriderm®) [43–49]. В ране изготовленный аналог дермы заселяется основными клетками дермы и васкуляризуется [50]. Когда аутогенный неодермис сформировался и васкуляризировался, обычно спустя 2–3 нед после наложения аналога дермы, на него может быть наложен расщепленный кожный лоскут [51].

Следует отметить, что применение дермального аналога и эпидермального трансплантата возможно как одномоментно [38, 45, 46, 52, 53], так и в два этапа [47].

Созданы также дермо-эпидермальные заменители для временного закрытия ран, в которых человеческие неонатальные аллогенные кератиноциты и фибробласты комбинируют с раневыми покрытиями (Apligraf®, Orcel®). Их используют в основном для лечения хронических ран [42, 50, 54, 55]. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности их применения [56, 57], в том числе у обожженных больных [58].

Для изготовления аутогенного дермо-эпидермального аналога [42] кератиноциты и аллофибробласты брали у обожженного больного и добавляли к коллаген-гликозаминогликановому субстрату [59] и гиалуроновой кислоте [26]. Время изготовления такого трансплантата достигало около 4 нед. Подобных клинических испытаний пока выполнено немного, но в ходе их проведения отмечены более благоприятные результаты в отношении образования рубцов по сравнению с использованием аллоклеток [42].

Продолжается выполнение и исследований по оценке эффективности применения мезенхимальных стромальных клеток костного мозга [60–62]. Такой клеточный материал аутологичен, легко культивируется и дифференцируется.

### **Биологические раневые покрытия для лечения поверхностных ожогов в практике ожогового центра НИИ СП им. Н. В. Склифосовского**

В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского для лечения ожогов III степени используют аллофибробласты линии М-22 на кремнеорганической подложке. Была также разработана и успешно используется повязка на основе коллагена I типа с тромбоцитарным фактором роста (PDGF-BB), которая обладает выраженным стимулирующим влиянием на заживление ожоговых ран [63]. Применение обоих методов как минимум в 2 раза ускоряет эпителизацию поверхностных ожогов (I–II–III степени), а также способствует их заживлению с хорошим косметическим эффектом. Однако как самостоятельные методы они не могут применяться для восстановления кожи при ожогах IIIБ и IV степени из-за отсутствия дермы, что является основной проблемой при глубоких ожогах. Для этих целей необходимо создание аналога человеческой кожи, который был бы близок к коже по анатомическим и функциональным характеристикам; впоследствии такой аналог мог бы васкуляризироваться.

### **Перспективы применения раневых покрытий для лечения глубоких ожогов.**

Для местного лечения глубоких ожогов традиционно используют иссечение некротических тканей (некрэктомия) и восстановление кожного покрова способом аутотрансплантации расщепленного кожного лоскута. Перспективным направлением в лечении глубоких ожогов представляется использование децеллюляризированной (бесклеточной) кожи кадаверов. К основным преимуществам такого биологического материала относят соответствие состава и организации используемой дермы характеристикам собственной дермы больного, а также возможность сохранения базальной мембраны. Однако данный метод имеет ряд существенных недостатков.

Аллогенный характер таких структур может обуславливать развитие отторжения из-за оставшихся клеток, которые часто трудно удалить. Кроме того, существует риск заражения реципиента инфекцией через естественные биологические материалы, полученные из трупного материала. Именно поэтому их часто используют в качестве временных биологических повязок, а не постоянных кожных заменителей.

Кадаверная кожа — хорошее биологическое покрытие, но она подвергается иммунному отторжению спустя 10–21 сут после наложения ее на ожоговую рану. Для того чтобы использовать эту кожу как заменитель, необходимо тщательно удалить все иммуногенные факторы, которые могут привести к отторжению донорского материала. В то же время необходимо сохранить нативную структуру и состав кожи. Методы, используемые для достижения этих целей, имеют, как правило, противоположные эффекты: чрезмерно активное удаление иммуногенных компонентов может разрушить структуру и состав ткани, в то время как более щадящие методы могут сохранить иммуногенность ткани [64]. В настоящее время предложены физические и химические методы децеллюляризации, позволяющие сохранять структуру и свойства аллогенных трансплантатов [65, 66]. Результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что бесклеточная кожная матрица поддерживает проникновение фибробластов, неоваскуляризацию и эпителизацию в отсутствие иммунного ответа [67]. Также были получены данные о том, что косметические и функциональные результаты после применения аллогенных дермальных трансплантатов в области глубоких ожогов существенно превосходят результаты после аутодермопластики перфорированным лоскутом, а также способствуют более быстрому заживлению донорских ран в связи с тем, что при этом требуется использование более тонких аутодермотрансплантатов [68].

AlloDerm® компании LifeCell™ — фактически единственный на рынке коммерческий продукт на основе бесклеточной коллагеновой дермы. Его цена за 100 см<sup>2</sup> достигает 300 долларов США. Узбекских аналогов этого продукта нет. Таким образом, разработка отечественного препарата на основе децеллюляризированной аллогенной дермы — коллагена представляется весьма актуальным и перспективным направлением исследований.

#### Литература:

1. ЭРГАШЕВ, У., МОМИНОВ, А., ГАФУРОВ, Б., МАЛИКОВ, Н., & МИНАВАРХУЖАЕВ, Р. (2023). ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЯЗВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). *European Journal of Interdisciplinary Research and Development*, 11, 181-187.
2. Ergashev, U. Y., Malikov, N. M., Yakubov, D. R., Abdusalomov, B. A., & Gafurov, B. T. (2023). Use of Collagen and Fibroblasts in Modern Medicine (Review of Literature). *Eurasian Research Bulletin*, 17, 78-84.
3. Teshaeв, O. R., Madaminov, R. M., Gafurov, B. T., Khudoyberganova, N. S., & Ismoilov, M. U. (2020). Surgical Treatment Of Acute Calculous Cholecystitis In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 7(8), 1296-1309.

4. Ergashev, U. Y., Minavarkhujayev, R. R., Gafurov, B. T., Malikov, N. M., Ortiqboyev, F. D., & Abdusalomov, B. A. (2022). Efficiency of Percutaneous Minimally Invasive Technologies in the Treatment of Patients with Obstructive Jaundice.
5. Yusufjanovich, E. U., Rafiqovich, Z. A., & Tohirovich, G. B. (2023). PRINCIPLES OF STUDYING LIVER MORPHOLOGY IN EXPERIMENTAL DIABETIC FOOT SYNDROME. *World Bulletin of Public Health*, 19, 63-65.
6. Yusufjanovich, E. U., Rafiqovich, Z. A., Tashkarganovich, M. A., & Tohirovich, G. B. (2023). ASSESMENT THE EFFECTIVENESS OF MINIMALLY INVASIVE SURGICAL METHODS IN ACUTE CHOLECYSTITIS. *International Journal of Scientific Trends*, 2(2), 14-23.
7. Mustafakulov, Gaybulla I., and Farhod D. Ortiqboyev. "Comprehensive approach to improving autoimmune thrombocytopenic purpura treatment results." (2023).
8. 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.
9. Ortiqboyev, F. (2023). TO'QIMA MUHANDISLIK KONSTRUKTSIYALARI, TERI EKVIVALENTLARI VA ULARNI TROFIK YARA KASALIGINI DAVOLASHDA FOYDALANISH. *Евразийский журнал медицинских и естественных наук*, 3(8), 43-52.
10. Mirzaxmedov, M., Axmedov, M., & Ortiqboyev, F. (2023). KATTALARDA HIRSHPRUNG KASALLIGINI OPTIMAL JARRURIK TAKTIKASI. *Евразийский журнал медицинских и естественных наук*, 3(8), 77-81.
11. Polvonniyozov, H., & Ortiqboyev, F. (2023). PANKREATIK KISTALARNI JARROHLIK DAVOLASHDA MINIMAL INVAZIV TEXNOLOGIYALARNING SAMARADORLIGI. *Евразийский журнал медицинских и естественных наук*, 3(8), 82-87.
12. Мустафакулов, Г. И., Моминов, А. Т., & Ортикбоев, Ф. Д. (2023). Комплексный подход к улучшению результатов лечения аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры.
13. Agzamova, M. N., & Ortiqboyev, F. D. (2023). Effectiveness of complex treatment of patients with acute peritonitis.
14. Хайитов, И. Б., О. Р. Тешаев, and Ф. Д. Ортикбоев. "РОЛЬ И МЕСТО АЛЬБЕНДАЗОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭХИНОКОККОЗЕ ПЕЧЕНИ." (2020).
15. 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.
16. Раимкулова, Н. Р., & Усмонбекова, Г. У. (2017). Нефропротективное действие статинов у больных с хроническим гломерулонефритом. *Молодой ученый*, (8), 131-133.
17. 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.
18. 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.

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

20. Эргашев, У. Ю., Маликов, Н. М., Ортикбоев, Ф. Д., & Минавархужаев, Р. Р. (2023). Перитониальный индекс Мангейма в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных с перитонитом.

21. Исмоилов, Ф. М. Диагностика и лечение больных с острой кишечной непроходимостью. Zbiór artykułów naukowych recenzowanych, 69.

22. Yusufjanovich, E. U. (2023). Management of Patients with Acute Arterial Ischemia of the Lower Limb. International Journal of Scientific Trends, 2(2), 43-48.

23. Ergashev, U. Y., Abdusalomov, B. A., Minavarkhojayev, R. R., Ortiqboyev, 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.

24. Тешаев, О. Р., Холов, Х. О., & Бабажонов, А. Б. (2022). ПРИМЕНЕНИЕ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТОВ ПРИ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

25. Ergashev, U. Y., Minavarkhujayev, R. R., Gafurov, B. T., Malikov, N. M., Ortiqboyev, F. D., & Abdusalomov, B. A. (2022). Efficiency of Percutaneous Minimally Invasive Technologies in the Treatment of Patients with Obstructive Jaundice.

26. Эргашев, У. Ю., & Зохилов, А. Р. (2023). ИЗУЧЕНИЕ ПАТОМОРФОЛОГИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. European Journal of Interdisciplinary Research and Development, 12, 27-31.

27. Эргашев, У. Ю., & Зохилов, А. Р. (2023). ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ И ПРИМЕНЕНИЕ АЛГОРИТМА. European Journal of Interdisciplinary Research and Development, 12, 6-16.

28. Yusufjanovich, Ergashev Ulugbek, and Zokhirov Adkhamjon Rafiqovich. "DETERMINATION OF CHANGES IN THE LIPID PEROXIDASE INDEX IN PURULENT-NECROTIC LESIONS OF THE LOWER EXTREMITIES." (2022).

29. Хайитов, И. Б., et al. "ЭХИНОКОКК И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ХИРУРГИИ." (2023).

30. Zokhirov, A. R. "Advantages and disadvantages of laparoscopic appendectomy in pregnant women." Material of The International Conference of Young Scientist "Actual problems of modern medicine", 2023.

31. Zokhirov, A. R. "Surgical principles for the treatment of laryngotracheal stenoses." Material of The International Conference of Young Scientist "Actual problems of modern medicine", 2023.

32. Zokhirov, A. R. "The use and outcome of sclerotherapy for varicose veins." Material of The International Conference of Young Scientist "Actual problems of modern medicine", 2023.

33. Yusufjanovich, E. U., Irisbaevich, M. G., Tashkarganovich, M. A., & Rafiqovich, Z. A. (2023). ACTIONS OF RHEOMANNISOLE ON THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL DIABETIC FOOT SYNDROME. *Journal of Advanced Zoology*, 44(S-2), 672-689.
34. Rafiqovich, Z. A., & Rustamovich, T. S. (2023). A Modern Approach to the Study and Analysis of Biochemical Parameters in Diabetic Foot Syndrome. *Texas Journal of Medical Science*, 19, 39-47.
35. Ergashev, U. Y., B. A. Abdusalomov, and A. R. Zohirov. "Eksperimental diabetik tavon sindromida hayotiy muhim a'zolarning morfologik o'zgarishlarini nazorat qilish." /Material of International scientific and practical conference" An integrated approach to the treatment of complications of diabetes", 2023.
36. Rafiqovich, Z. A., & Ogli, O. Q. A. (2023). PRINCIPLES OF SURGICAL TREATMENT OF TRACHEAL STENOSIS. *International Journal of Medical Sciences And Clinical Research*, 3(03), 104-110.
37. Ulugbek, E., Alisher, M., Nodirbek, M., Adkhamjon, Z., & Bekhzod, G. (2023). DIFFICULTIES OF LOWER LIMB AMPUTATION IN PURULENT SURGERY (LITERATURE REVIEW). *Journal of Academic Research and Trends in Educational Sciences*, 2(2), 7-14.
38. Ogli, A. B. A., & Rafiqovich, Z. A. (2023). THE MECHANISM OF ACTION OF THE GEL FORM OF COLLAGEN IN DIABETIC WOUNDS. *International Journal of Medical Sciences And Clinical Research*, 3(03), 96-103.
39. Zokhirov, A. (2023). SURGICAL TREATMENT OF TRACHEAL STENOSIS WITH SCARS. *Journal of Academic Research and Trends in Educational Sciences*, 2(1), 236-241.
40. Fozilovich, M. S., Mamatkulovich, M. B., & Rafiqovich, Z. A. (2023). METHODS OF APPROACHES TO IMPROVING THE QUALITY AND EFFECTIVENESS OF THE PREVENTIVE WORK OF SURGEONS IN CLINICS. *Conferencea*, 74-78.
41. Yusufjanovich, E. U., Mamatkulovich, M. B., Fozilovich, M. S., & Rafiqovich, Z. A. (2023). VOLUME OF OUTPATIENT AND POLYCLINIC SURGICAL CARE PROVIDED IN THE PRIMARY HEALTH CARE. *Open Access Repository*, 4(3), 171-186.
42. Зохилов, А. Р. (2023). СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА У БЕРЕМЕННЫХ. *European Journal of Interdisciplinary Research and Development*, 13, 121-126.
43. Fozilovich, M. S., Yusufjanovich, E. U., & Rafiqovich, Z. A. (2023). IMPROVEMENT OF METHODS OF PROVIDING OUTPATIENT SURGICAL CARE IN PRIMARY HEALTH CARE. *British Journal of Global Ecology and Sustainable Development*, 14, 50-57.
44. Каримов, Ш. И., et al. "Построение математических моделей оценки степени тяжести и прогноза эффективности лечения критической ишемии нижних конечностей при мультифокальном атеросклерозе." (2019).
45. Rafiqovich, Z. A. (2023). SURGICAL TREATMENT OF ACUTE APPENDICITIS IN PREGNANCY. *British Journal of Global Ecology and Sustainable Development*, 14, 32-38.
46. Ergashev, U., & Zohirov, A. (2023). COURSE AND PRINCIPLES OF TREATMENT OF ACUTE APPENDICITIS IN PREGNANCY. *Journal of Academic Research and Trends in Educational Sciences*, 2(1), 218-225.

47. Ergashev, U., & Zohirov, A. (2023). STUDYING THE EFFICACY OF MODERN SCLEROTHERAPY IN VASCULAR SURGERY. *Journal of Academic Research and Trends in Educational Sciences*, 2(1), 211-217.
48. Zohirov, A., Anvarjonov, M., Abdugarimov, S., & Rahmonov, S. (2023). EVALUATION OF THE EFFICACY OF SCLEROTHERAPY IN VENOUS PATHOLOGY. *Journal of Academic Research and Trends in Educational Sciences*, 2(1), 185-190.
49. Rafiqovich, Z. A., Sobirjonovich, S. S., Faxriddinovich, F. F., & Ubaydullaxonovich, O. S. (2023). Experimental Treatment of Purulent-Necrotic Lesions of The Lower Extremities with New Generation Drugs. *Texas Journal of Medical Science*, 18, 30-38.
50. Зохилов, А. Р., & Эрнazarов, Х. И. (2022, June). Патоморфологическая картина жизненноважных органов при экспериментальной модели диабетической стопы. In *International scientific forum-2022* (pp. p146-153).
51. Rafiqovich, Z. A., Sobirjonovich, S. S., Faxriddinovich, F. F., & Ubaydullaxonovich, O. S. (2023). THE ROLE OF MODERN SCLEROTHERAPY IN VASCULAR SURGERY. *American Journal of Interdisciplinary Research and Development*, 14, 1-6.
52. Abduraimovna, A. F., Komilovna, S. G., Yusufjanovich, E. U., & Rafiqovich, Z. A. (2023, February). EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PHYSICAL ACTIVITY IN PELVIC ORGAN PROLAPSE. In *E Conference Zone* (pp. 42-48).
53. Атаходжаева, Ф. А., Сохибова, Г. К., Эргашев, У. Ю., & Зохилов, А. Р. (2023, February). ВЛИЯНИЯ ВИТАМИНА Д НА ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКОЙ. In *E Conference Zone* (pp. 35-41).
54. Zokhirov, A. R. (2022, June). Ernazarov Kh. I. In *THE STUDY OF PATHOPHYSIOLOGICAL CHANGES IN PURULENT-NECROTIC PROCESSES OF THE DIABETIC FOOT SYNDROME.* *International scientific forum-2022* (pp. p597-605).
55. Yusufjanovich, E. U., Irisbaevich, M. G., Rafiqovich, Z. A., Abduraimovna, A. F., & Komilovna, S. G. (2023, February). IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PREGNANCY. In *E Conference Zone* (pp. 13-20).
56. Rafiqovich, Z. A. (2023, February). IMPROVING THE DETECTION OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN PURULENT WOUNDS. In *E Conference Zone* (pp. 51-57).
57. Yusufjanovich, E. U., Rafiqovich, Z. A., & Tohirovich, G. B. (2023). PRINCIPLES OF STUDYING LIVER MORPHOLOGY IN EXPERIMENTAL DIABETIC FOOT SYNDROME. *World Bulletin of Public Health*, 19, 63-65.
58. Эргашев, У. Ю., & Зохилов, А. Р. (2023). ИЗУЧЕНИЕ ПАТОМОРФОЛОГИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. *European Journal of Interdisciplinary Research and Development*, 12, 27-31.
59. Зохилов, А. Р., Эрнazarов, Х. И., & Эргашев, У. Ю. (2022, January). ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. 64-ОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ОБУЧАЮЩИХСЯ «НАУКА И ЗДОРОВЬЕ» ПОСВЯЩЕННАЯ ДНЮ НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ.

60. Эрнazarов, Х., Зохиrow, А., Эргашев, У. Ю., & Исраилоv, Р. (2022). ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ОРГАНОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ.
61. Zohirov, A. R., Ergashev, U. Y., & Ernazarov, H. I. (2022, June). Qandli diabetda oyoqning yiringlinekrotik shikastlanishlarining patomorfologik jihatlarini kompleks davolashni o'rganish. In International scientific forum-2022 (pp. p132-136).
62. Зохиrow, А. Р., & Набиева, А. Ш. (2023). ИЗУЧЕНИЕ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СОВРЕМЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ. Interpretation and researches, 1(2), 25-36.
63. Ergashev, U. Y., A. R. Zokhirov, and R. R. Minavarkhujaev. "Study and treatment of changes in biochemical processes in complications of diabetes mellitus." (2023).
64. Yusufjanovich, E. U., Irisbaevich, M. G., Rafiqovich, Z. A., & Irsaliyevich, E. K. (2023). EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF SPLENECTOMY IN CHRONIC LEUKEMIAS. World Bulletin of Public Health, 19, 79-83.
65. Yusufjanovich, E. U., Rafiqovich, Z. A., Tashkarganovich, M. A., & Tohirovich, G. B. (2023). ASSESMENT THE EFFECTIVENESS OF MINIMALLY INVASIVE SURGICAL METHODS IN ACUTE CHOLECYSTITIS. International Journal of Scientific Trends, 2(2), 14-23.
66. Эргашев, У. Ю., Зохиrow, А. Р., Мустафакулов, Г. И., & Моминов, А. Т. (2023). ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОСТРАНСТВАХ ПЕЧЕНИ. European Journal of Interdisciplinary Research and Development, 12, 17-26.
67. Эрнazarов, Х. И., Эргашев, У. Ю., Зохиrow, А. Р., & Каримов, Х. Я. (2022). ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА РЕОМАННИСОЛ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ.
68. Зохиrow, А. Р. (2023). ОБОСНОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ЭПИТЕЛИЗАЦИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ. Conferencea, 174-180.
69. Rafiqovich, Z. A. (2023). OBSERVATION OF BIOCHEMICAL RESULTS IN EXPERIMENTAL DIABETIC FOOT SYNDROME. Conferencea, 181-188.
70. Rafiqovich, Z. A. (2023). MONITORING OF THE REGENERATION PROCESS IN PURULENT-NECROTIC PROCESSES OF THE LOWER EXTREMITIES. Conferencea, 189-194.
71. Rafiqovich, Z. A. (2023). STUDY OF THE EFFECT OF LIPID PEROXIDASE ANALYSIS ON THE BODY IN DIABETIC FOOT SYNDROME. Conferencea, 76-82.
72. Rafiqovich, Z. A. (2023). CONTROL OF INDICATORS OF ENDOTOXICOSIS IN DIABETIC FOOT SYNDROME. Conferencea, 83-90.
73. Эргашев, У. Ю., & Зохиrow, А. Р. (2023). ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ И ПРИМЕНЕНИЕ АЛГОРИТМА. European Journal of Interdisciplinary Research and Development, 12, 6-16.

74. Ergashev, U. Y., Zokhirov, A. R., & Minavarkhujaev, R. R. (2022). Determination of changes in the lipid peroxidase index in purulent-necrotic lesions of the lower extremities.
75. Ergashev, U. Y., Zokhirov, A. R., & Minavarkhujaev, R. R. (2023). The study of pathological physiology of indicators of endogenous intoxication in purulent-necrotic lesions of the lower extremities.
76. Ergashev, U. Y., Zohirov, A. R., Minavarkhojayev, R. R., & Mominov, A. T. (2023). IMPROVING METHODS FOR DIAGNOSING AND MONITORING ENDOTOXICOSIS IN EXPERIMENTAL DIAETIC FOOT SYNDROME. *World Bulletin of Public Health*, 19, 84-95.
77. Yusufjanovich, E. U., & Rafiqovich, Z. A. (2023). The Use of Endovascular Laser Coagulation in the Recurrence of Varicose Veins of the Lower Extremities. *International Journal of Scientific Trends*, 2(2), 24-31.
78. Ergashev, U. Y., Mustafakulov, G. I., Mominov, A. T., Yakubov, D. R., Zohirov, A. R., & Ernazarov, X. I. (2022). Effective of Simultaneous Surgeries in Chronic Immune Thrombocytopenia.
79. Ergashev, U. Y. (2022). Ernazarov Kh. I., Zohirov AR, Alzabni ID 2022. Complex Treatment of Experimental Model of Diabetic Foot Syndrome. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 12(5), 471-480.
80. Ergashev, U. Y., Zokhirov, A. R., & Ernazarov, K. I. (2022). THE STUDY OF PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF VITAL ORGANS AFTER MODERN TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME.
81. Ergashev, Ulugbek Yusufjonovich, Adkhamjon Rafiqovich Zokhirov, and Khojimurod Irsaliyevich Ernazarov. "THE STUDY OF DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF PATHOPHYSIOLOGICAL PARAMETERS AFTER MODERN TREATMENT OF PURULENT-NECROTIC PROCESSES IN DIABETIC." (2022).
82. Зохиоров, А. Р., Абдусаломов, Б. А., & Моминов, А. Т. (2022). Совершенствование комплексного лечения с учетом патофизиологических изменений гнойно-некротических поражений нижних конечностей при сахарном диабете.
83. Yusufjanovich, E. U., & Rafiqovich, Z. A. (2023). Treatment of purulent-necrotic lesions of the lower extremities with modern drugs. *Conferencea*, 88-94.
84. Yusufjanovich, E. U., Rafiqovich, Z. A., & Irsaliyevich, E. K. (2023). Assessment of the Process of Epithelialization After Complex Treatment of Diabetic Foot Syndrome. *Texas Journal of Medical Science*, 16, 19-23.