

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ქეთევან ედიბერიძე

ადამიანის ამნიონისა და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებისაგან
ჭრილობის ბიოლოგიურად აქტიური საფენის შექმნა და მისი გამოყენება
სხივური თერაპიის შემდგომ განვითარებული შეუხორცებადი
ჭრილობის სამკურნალოდ

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის

მოსაპოვებლად



თბილისი

2024

სადისერტაციო ნამუშევარი შესრულებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ექსპერიმენტული და პრე-კლინიკური ანატომიის დეპარტამენტის ლაბორატორიაში.

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

კონსტანტინე მარდალეიშვილი - თსსუ-ის ემერიტუსი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი.

დავით ჩახუნაშვილი - თსსუ-ის ექსპერიმენტული და პრე-კლინიკური ანატომიის დეპარტამენტის ასისტენტ-პროფესორი, მედიცინის აკადემიური დოქტორი.

ექსპერტები:

ნოდარ ლომიძე - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, თსსუ ემერიტუსი.

რემა ღვამიჩავა - თსსუ ონკოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, პროფესორი.

გიორგი დიდავა - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, თსსუ პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი.

დისერტაციის აპრობაცია შედგა 2024 წლის 21 ივნისს თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ექსპერიმენტული და პრე-კლინიკური ანატომიის, კლინიკური ანატომიის და ოპერაციული ქირურგიის დეპარტამენტების და საქართველოს ექიმთა ასოციაციის გაერთიანებულ სხდომაზე.

სადისერტაციო ნაშრომის გაცნობა შესაძლებელია სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (ვაჟა-ფშაველას გამზ. #29).

დისერტაციის დაცვა შედგება 5 დეკემბერს, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის NI საკონფერენციო დარბაზში.

Tbilisi State Medical University

Ketevan Ediberidze

Creating a Biologically Active Wound Dressing from Human Amnion and Bone Marrow Stem Cells and its Use for the Treatment of Non-healing Wounds that Developed after the Radiation Therapy

Thesis of Scientific Study for the Academic PhD Degree

In Medicine



Tbilisi

2024

The scientific study was completed at the laboratory of Department of Experimental and Pre-Clinical Anatomy at Tbilisi State Medical University.

Scientific Tutors of Research:

Konstantine Mardaleishvili - TSMU Emeritus, Professor, MD, PhD.

David Chakhunashvili - TSMU Assistant Professor of Experimental and Pre - Clinical Anatomy Department, MD, PhD.

Experts:

Nodar Lomidze – MD, PhD, Professor, TSMU Emeritus.

Rema Gvamichava – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology of TSMU.

Giorgi Didava – MD, PhD, Professor, Associated Professor of Anatomic Pathology of TSMU.

The scientific data were approved at the joint meeting of Department of Experimental and Pre-Clinical Ana-my, Department of Clinical Ana-my and Operative Surgery Departments and Georgian Medical Assosiation at TSMU on June 21th.

The scientific study is available at the library of Tbilisi State Medical University (Vazha-Pshavela Ave # 29).

Defending PhD thesis will take place on December 5, at Tbilisi State Medical University, conference hall N1.

სარჩევი

შემოკლებათა განმარტებანი.....	7
თავი I.....	8
შესავალი.....	8
1.1 პრობლემის მიმოხილვა.....	8
1.2 თემის აქტუალობა	9
1.3 მეცნიერული სიახლე.....	10
1.4 კვლევის მიზანი.....	11
1.5 კვლევის ამოცანები.....	12
1.6 პუბლიკაციები.....	12
თავი II.....	14
ლიტერატურის მიმოხილვა.....	14
2.1 ქრონიკული ქრილობის ეპიდემიოლოგია და პათოგენეზი.....	14
2.2 ქრონიკული ქრილობის განმაპირობებელი მეტაბოლური დარღვევები.....	20
2.3 ქრონიკული ქრილობის პათოგენეზი.....	21
2.4 ქრონიკულ ქრილობაში მიკროსისხლძარღვების დაზიანება და ქსოვილების ჰიპოქსიის განვითარება.....	23
2.5 ქრონიკული შეუხორცებადი ქრილობის მკურნალობის მეთოდები.....	24
2.6 ქრონიკული ქრილობის სამკურნალო საფენების ძირითადი სახეები.....	25
2.6.1 ჰიდროგელის საფენები	26
2.6.2 ალგინატზე დამზადებული ჰიდროგელი.....	27
2.6.3 ქიტოსანზე დამზადებული ჰიდროგელი.....	27
2.6.4 ბიოლოგიურად აქტიური ჰიდროგელი.....	27
2.7 ღეროვანი უჯრედების და ზრდის ფაქტორების როლი ქრონიკული ქრილობების მკურნალობაში.....	28
2.8 ამნიონური მემბრანის გამოყენება ქრონიკული ქრილობის სამკურნალოდ.....	29
2.9 სხივური თერაპიით გამოწვეული შეუხორცებადი ქრილობის მკურნალობის მეთოდები.....	30
თავი III.....	33
მასალა და მეთოდები.....	33
3.1 ადამიანის ამნიონისაგან ბიოლოგიურად შეთავსებადი სამგანზომილებიანი სკაფორდის (მატრიქსის) შექმნის მეთოდი.....	33
3.2 ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მიღების ოპტიმიზაცია. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების რაოდენობის და მათი სიცოცხლისუნარიანობის განსაზღვრა.....	38
3.3 ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მოთავსების მეთოდის შემუშავება ადამიანის ამნიონისაგან მიღებულ დეცელულარიზებულ სამგანზომილებიან მატრიქსზე და შესასაბამისად, ბიოლოგიურად აქტიური მემბრანის შექმნა.....	40

3. 4 დასხივებით გამოწვეული მესამე ხარისხის დამწვრობის ჭრილობის მოდელირება და ბიოლოგიურად აქტიური ჭრილობის გამოყენება	42
3. 5 ანატომიური კვლევის მეთოდები.....	44
3. 6 ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოლოგიური კვლევის მეთოდები	45
3. 7 ადამიანის ამნიონური მემბრანის სკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპია დეცელულარიზაციამდე და დეცელულარიზაციის შემდეგ.....	45
3. 8 ჭრილობის შეხორცების პარამეტრების აღრიცხვა დინამიკაში პლანიმეტრიული მეთოდის გამოყენებით.	46
3. 9 კვლევის მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება.....	46
თავი IV.....	47
4. 1 კვლევის შედეგები	47
4.2 კვლევის შედეგების განხილვა	81
თავი V.....	84
5.1 სამეცნიერო დასკვნები	85
5.2 პრაქტიკული რეკომენდაციები.....	85
თავი VI.....	86
გამოყენებული ლიტერატურა	86
თავი VII	103
თეზისი	103

შემოკლებათა განმარტებანი

APACHE - მწვავე ფიზიოლოგიისა და ქრონიკული ჯანმრთელობის შეფასება

ECM - ექსტრაუჯრედული მატრიქსი

EGF - ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი

FGF - ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი

GM-CSF - გრანულოციტული მაკროფაგ - კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორი

HA - ჰიალურონის მჟავა

HGF - ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორი

IL - ინტერლეიკინი

KGF - კერატინოციტების ზრდის ფაქტორი

MMP - მატრიქსული მეტალოპროტეინაზები

NO - აზოტის ოქსიდი

PEG - პოლიეთილენგლიკოლი

PDGF - ზრდის თრომბოციტული ფაქტორი

PBS - ფოსფატ-მარილოვანი ბუფერული ხსნარი

SDS - ნატრიუმის დოდეცილ სულფატი

TGF-β - ტრანსფორმაციული β-ზრდის ფაქტორი

TNF - სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი

VEGF - სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი

ECM - ექსტრაცელულარული მატრიქსი

MMP - მატრიქსული მეტალოპროტეინაზები

თავი I

შესავალი

1.1 პრობლემის მიმოხილვა

სამედიცინო სფერო უამრავი გამოწვევის წინაშე დგას, ჯერ კიდევ, მრავალი პრობლემა საჭიროებს გადაწყვეტას, მათ შორის, ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი, ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობების წინააღმდეგ ბრძოლაა. მსოფლიოში უამრავი ადამიანი იტანჯება ამ დაავადებით. ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობის რამდენიმე კატეგორია არსებობს, სხივური თერაპიის შემდგომ განვითარებული ჭრილობა- - ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობის ერთ-ერთ სახეს წარმოადგენს.

სხივური თერაპია სიმსივნის მკურნალობის ერთ – ერთი ეფექტიანი მეთოდია. იგი შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც მონოთერაპიის, ასევე, სხვა სამკურნალო საშუალებებთან კომბინაციის სახით. მკურნალობის სხვადასხვა საშუალებებს კი, ქიმიოთერაპია და ქირურგიული ჩარევა წარმოადგენს. სხივური თერაპიის ძირითადი მიზანია სიმსივნური უჯრედების განადგურება ან მათი ზრდის დათრგუნვა. უმეტეს შემთხვევაში, მკურნალობის ეს მეთოდი უმტკივნეულო პროცედურაა, თუმცა, თერაპიის დროს, ზოგჯერ, სიმსივნურ უჯრედებთან ერთად, ზიანდება და მკვეთრად ირღვევა სიმსივნის ირგვლივ მდებარე ნორმალური ქსოვილის სტრუქტურა, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს რიგი გართულებები, მათ შორის, კანის ატროფია, რბილი ქსოვილების ფიბროზი, ეპითელური წყლულები და სხვა. სხივური თერაპიის შემდგომ განვითარებული გართულებები გვხვდება ქირურგიული პაციენტების 60%-ში. დასხივებულ ქსოვილზე ქირურგიული პროცედურების ჩატარების შედეგად შესაძლებელია ჩამოყალიბდეს ქრონიკული, არაშეხორცებადი ჭრილობები.

სხივური თერაპიის შედეგად განვითარებული ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობის ეფექტიანად მკურნალობა, ასევე, დიდი გამოწვევაა. ამ ტიპის ჭრილობების სამკურნალოდ გამოიყენება სხვადასხვა კონსერვატული და ქირურგიული მეთოდი. კონსერვატული მეთოდები, ძირითადად უმტკივნეულო და უსაფრთხოა, თუმცა მათი

გამოყენებით, ხშირ შემთხვევაში, ვერ მიიღწევა სასურველი შედეგი, რაც შეეხება ქირურგიული მეთოდებს, ამ ტიპის მკურნალობისთვის გამოიყენება კანის, ფასციის, კუნთებისა და ლორწოვანი გარსიდან მოპოვებული ადგილობრივი ან რეგიონალური ქსოვილის ნაფლეთები. ამ სახის ტრანსპლანტაციებს თავისი დადებითი და უარყოფითი მხარეები ახასიათებს. ადგილობრივი ქსოვილების გადანერგვა შეიძლება იყოს არაეფექტიანი, რადგან, დასხივებამ შესაძლებელია ირგვლივმდებარე ქსოვილების დაზიანება და მისი სტრუქტურის შეცვლა გამოიწვიოს, ხოლო, აღნიშნული ნაფლეთის გადანერგვამ, შესაძლებელია, ჭრილობის ირგვლივ არსებული ქსოვილების ფიბროზული გარდაქმნის რისკის მატებას შეუწყოს ხელი. ჭრილობის რეკონსტრუქციის დროს ადგილობრივმა ქსოვილებმა შეიძლება განაპირობოს ნაფლეთის გარშემო კანის ნეკროზი და თვითონ ნაფლეთის ქსოვილის ნეკროზიც კი. ამის გამო, ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობების ქირურგიულ მკურნალობაში უპირატესობა ენიჭება რეგიონალურ ნაფლეთებს, რომლებიც წარმოდგენილია კუნთოვანი, კან-კუნთოვანი ნაფლეთების სახით, ასევე ნაფლეთებით სისხლძარღვოვანი ფეხით. მართალია, მკურნალობის ეს მეთოდი საკმაოდ ეფექტიანია, თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ასეთი ტიპის ოპერაციები რთულად შესრულებადია, მოითხოვს კვალიფიციური პერსონალის ჩართულობას, არის ძვირადღირებული.

ბოლო წლებში ბიოინჟინერიის მეთოდების სწრაფმა განვითარებამ შესაძლებელი გახადა შექმნილიყო სხვადასხვა სახის ეფექტიანი ბიოლოგიურად აქტიური და ფუნქციური საფენები ქრონიკული, შეუხორცებადი ჭრილობების სამკურნალოდ. ისინი წარმოდგენილია სამგანზომილებიანი კოლაგენური მატრიქსით, რომელიც დატვირთულია ბიოაქტიური მოლეკულებით. აღნიშნული საფენები ხელს უწყობენ ჭრილობაში უჯრედების სწრაფ პროლიფერაციას, აძლიერებენ ანგიოგენეზს და აჩქარებენ ჭრილობის ეპითელიზაციას.

1.2 თემის აქტუალობა

ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობის ეფექტიანი მკურნალობის მეთოდების შემუშავება დღემდე გადაუჭრელ პრობლემად რჩება. ქრონიკულ, შეუხორცებად ჭრილობებს მიეკუთვნება: დიაბეტური წყლული, ვენური და არტერიული

უკმარისობით გამოწვეული წყლულები, ნაწოლები, ასევე, სხივური თერაპიის შემდგომ წარმოქმნილი ჭრილობა.

ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობის წარმოქმნა, სამწუხაროდ, სხივური თერაპიის ერთ-ერთი ხშირი გართულებაა, აღნიშნული პრობლემა იწვევს პაციენტის მდგომარეობის დამძიმებას, ცხოვრების ხარისხის გაუარესებას, კლინიკაში საწოლდღეების გაზრდას, შესაბამისად, ამ პრობლემის გადასაჭრელად იხარჯება უამრავი ადამიანური და მატერიალური რესურსი.

წლების განმავლობაში იქმნება და იხვეწება ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობის მკურნალობის მეთოდები. თანამედროვე მსოფლიოში, სხივური თერაპიის შემდგომ წარმოქმნილი ჭრილობის სამკურნალოდ ფართოდ გამოიყენება სხვადასხვა სახის კონსერვატიული და ქირურგიული მეთოდები: კანის, ფასციის, კუნთებისა და ლორწოვანი გარსიდან მოპოვებული ადგილობრივი და რეგიონალური ქსოვილის ნაფლეთები, ასევე სხვადასხვა ტიპის ბიოლოგიური, ბიოსინთეტიკური და სინთეტიკური საფენები. მკურნალობის თითოეულ ამ მეთოდს აქვს როგორც დადებითი, ასევე უარყოფითი მხარეები. გამომდინარე აქედან, დიდია ინტერესი შეიქმნას მკურნალობის ეფექტიანი, დახვეწილი მეთოდი.

ბოლო პერიოდში განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ბიოინჟინერული მეთოდების გამოყენებას და უკვე არსებული მკურნალობის მეთოდების დახვეწას, კერძოდ კი, ქრონიკული ჭრილობის სამკურნალო ისეთი ნახვევის შექმნას, რომელიც თავისი თვისებებით მიახლოებული იქნება იდეალურ მემბრანასთან და ქრონიკულ ჭრილობის წარმოქმნასთან დაკავშირებული ყველა ტიპის გართულების ეფექტიანად გადაჭრას უზრუნველყოფს.

1.3 მეცნიერული სიახლე

ადამიანის ამნიონურ მემბრანას განსაკუთრებული სტრუქტურა აქვს და ანთებისსაწინააღმდეგო, ანტიფიბროზული, ანტიმიკრობული და ტკივილგამაყუჩებელი თვისებები ახასიათებს, რაც დაკავშირებულია ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულების სინთეზისა და გამოყოფის შესაძლებლობასთან, ამის გამო, მისგან დამზადებული ბიოლოგიური საფენები აქტიურად გამოიყენება ქრონიკული

ჭრილობების სამკურნალოდ. [86, 87]. ქრონიკული ჭრილობების სამკურნალოდ ადამიანის ამნიონური მემბრანის გამოყენებას მნიშვნელოვანი ბენეფიტები აქვს, კერძოდ, მისი გამოყენება არ იწვევს მოცილებას, ინარჩუნებს ტენიან გარემოს, აქვს დაბალი იმუნოგენურობა და არ იწვევს უჯრედების უკონტროლო გამრავლებას [90].

მეორეს მხრის, ღეროვანი უჯრედები ასტიმულირებენ გრანულაციას, ანგიოგენეზს, ეპითელიზაციის პროცესს და ახალი ქსოვილების წარმოქმნას. გარდა ამისა, ღეროვანი უჯრედები ხელს უწყობენ რეგენერაციას პროლიფერაციის ფაზის დროს და იწვევენ ექსტრაცელულარული მატრიქსის წარმოქმნას.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, გაჩნდა მოსაზრება, რომ ადამიანის ამნიონისა და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებისაგან, ბიოინჟინერული მეთოდების გამოყენებით შეგვექმნა ბიოლოგიურად აქტიური საფენი (GEO მემბრანა).

ექსპერიმენტში ცხოველებზე დადასტურდა, რომ დეცელულარიზირებული და ლიოფილიზირებული ადამიანის ამნიონური მემბრანისა და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებისაგან შექმნილი ბიოლოგიურად აქტიური საფენი, თავისი თვისებებით, ახლოს არის იდეალურ მემბრანასთან, კერძოდ, მისი უპირატესობებია: ბიოშეთავსებადობა და კარგი ბიორეაბსორბცია, ანთებისსაწინააღმდეგო, ანტიმიკრობული და ტკივილგამაყუჩებელი თვისებები, იგი ხელს უწყობს უჯრედების პროლიფერაციას, აძლიერებს ანგიოგენეზს, ქმნის ტენიან გარემოს. კვლევის ფარგლებში, ბიოლოგიურად აქტიური საფენის გამოყენებამ მნიშვნელოვნად შეამცირა სხივური თერაპიის შემდგომ წარმოქმნილი ჭრილობის შეხორცების დრო, შესაბამისად, იმედისმომცემია მისი გამოყენება კლინიკურ პრაქტიკაში შეუხორცებადი ჭრილობების სამკურნალოდ.

1.4 კვლევის მიზანი

ბიოინჟინერული მეთოდების გამოყენებით ბიოლოგიურად აქტიური საფენის (GEO მემბრანის) შექმნა და მისი ეფექტიანობის განსაზღვრა სხივური თერაპიით გამოწვეული ჭრილობის სამკურნალოდ ცხოველებში.

1.5 კვლევის ამოცანები

1. ბიოინჟინერული მეთოდების გამოყენებით ადამიანის დეცელულარიზებული ამნიონური მემბრანისა და ძვლის ტვინის ლეროვანი უჯრედებისგან ბიოლოგიურად აქტიური საფენის (GEO მემბრანის) მიღება;
2. კანის სხივური დამწვრობის მოდელირება ექსპერიმენტში ცხოველებზე;
3. სხივური თერაპიის შემდგომ განვითარებული შეუხორცებადი ჭრილობების მკურნალობა ბიოლოგიურად აქტიური საფენის გამოყენებით ;
4. სხივური თერაპიის შემდგომ განვითარებული შეუხორცებადი ჭრილობების მკურნალობა ქირურგიული იმპლანტის (Colorado Therapeutics) გამოყენებით.
5. ექსპერიმენტში ცხოველებზე სხივური თერაპიის შემდგომ განვითარებული შეუხორცებადი ჭრილობების მკურნალობისათვის გამოყენებული ბიოლოგიურად აქტიური საფენისა და ქირურგიული იმპლანტის (Colorado Therapeutics) შედარებითი ანალიზი და მათი ეფექტიანობის განსაზღვრა ლაბორატორიული, მორფოლოგიური და მასკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპიის მეთოდების გამოყენებით.

1.6 პუბლიკაციები

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 4 სამეცნიერო პუბლიკაცია:

1. Karalashvili L, Kakabadze A, Uhryn M, Vyshnevskia H, Ediberidze K, Kakabadze Z. BONE GRAFTS FOR RECONSTRUCTION OF BONE DEFECTS (REVIEW). Georgian Med News. 2018 Sep;(282):44-49.
2. Kakabadze Z, Chakhunashvili D, Gogilashvili K, Ediberidze K, Chakhunashvili K, Kalandarishvili K, Karalashvili L. Bone Marrow Stem Cell and Decellularized Human Amniotic Membrane for the Treatment of Nonhealing Wound After Radiation Therapy. Exp Clin Transplant. 2019 Jan;17(Suppl 1):92-98.
3. Ediberidze K, Kakabadze Z, Chakhunashvili D, Amiranashvili I. Type of Wound Dressings (Review). Experimental and Clinical Medicine. 2022 June; 150-153

4. Teona Paresishvili, Kakabadze M, Ediberidze K, Chakhunashvili D, Rukhadze T, Kakabadze M. Red blood cells for the treatment of Ehrlich carcinoma in mice
Translational and Clinical Medicine – Georgian Medical Journal. Vol 7, No 4 (2022)

დისერტაციის მასალები მოხსენებულია:

- Bone Marrow Stem Cell and Decellularized Human Amniotic Membrane for the Treatment - Nonhealing Wound After Radiation Therapy - ორგანოთა გადანერგვის შუა აღმოსავლეთის საზოგადოების მე-16 კონგრესი (ანკარა, თურქეთი 2019);
- Use of Acellular Human Amniotic Membrane - Repair Large Pharyngocutaneous Fistulae Developing after Radiotherapy and -tal Laryngec-my - მე-5 საერთაშორისო კონფერენცია სტომატოლოგიური მეცნიერება და განათლება & ქირურგია და ქირურგთა მე-5 საერთაშორისო შეხვედრა (ნიუ-იორკი, აშშ 2019).

თავი II

ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1 ქრონიკული ჭრილობის ეპიდემიოლოგია და პათოგენეზი

ქრონიკული ჭრილობის მკურნალობა დღემდე აქტუალურ პრობლემად რჩება მთელ მსოფლიოში. ისეთ ქვეყანაშიც კი, როგორცაა, ამერიკის შეერთებულ შტატებში, სდაც ძალიან მაღალ დონეზეა გამვითარებული სამედიცინო სერვისები, ქრონიკული, შეუხორცებადი ჭრილობებით 6,5 მილიონამდე პაციენტი იტანჯება [1, 2]. და ყოველწლიურად მათ მკურნალობაზე 25 მილიარდ დოლარზე მეტი იხარჯება [3]. კლინიკურ პრაქტიკაში ქრონიკულად მიიჩნევა ჭრილობა, რომელშიც 4 კვირის განმავლობაში აქტიური შეხორცების არც ერთი ნიშანი არ გამოვლინდება. ამ ტიპის გართულების ხშირი მიზეზი სისხლის მიმოქცევის დარღვევა და იმუნური სისტემის მხრივ პრობლემებია. ქრონიკულ ჭრილობებს მიეკუთვნება დიაბეტური წყლული, ვენური და არტერიული უკმარისობით გამოწვეული წყლულები, ნაწოლი ჭრილობა და სხვა. ქრონიკული ჭრილობების ერთ-ერთ სახეობას სხივური თერაპიის შემდგომ წარმოქმნილი ჭრილობა წარმოადგენს. სხივური თერაპია სიმსივნესთან ბრძოლის ერთ-ერთი ეფექტური მეთოდია, თუმცა, მკურნალობის ამ ფორმამ შეიძლება კანის და კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის, სისხლძარღვების და ლიმფური სადინარების დაზიანება, გამოხატული ფიბროზი და მძიმე შემთხვევებში ქრონიკული სხივური წყლულების ჩამოყალიბებაც კი გამოიწვიოს. საბოლოოდ, ასეთი სახის დაზიანებები დასხივების დისტალურ ზონაში რეგიონალური ლიმფური და ვენური ცირკულაციის მოშლასაც განაპირობებს.

სხივურმა თერაპიამ შეიძლება გამოიწვიოს სხივური რეაქციები და ქსოვილების სხივური დაზიანებები. სხივური რეაქციები სხივური თერაპიის პროცესში ვითარდება და როგორც ადგილობრივ, ასევე ზოგად ფუნქციურ და მორფოლოგიურ ცვლილებებს განაპირობებს. ეს ცვლილებები შექცევად ხასიათს ატარებენ. სხივური თერაპიით გამოწვეული ზოგადი ცვლილებების დროს ორგანიზმში სიცოცხლისთვის მნიშვნელოვანი ორგანოების უჯრედული ელემენტები ზიანდება და მიმდინარეობს სიმსივნური ქსოვილის დაშლის პროცესი.

ზოგადი სხივური რეაქციის გამოხატულების დონე დამოკიდებულია დასხივების დოზასა და ფართობზე. მაგალითად: სხივური თერაპიით სარძევე ჯირკვლის კიბოს მკურნალობის დროს დასხივების ზონა მოიცავს კისრისა და გულმკერდის მიდამოს საპროექციო არეს, რამაც შეიძლება გამოწვიოს პაციენტში ტემპერატურული რეაქცია და ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემის მეტ-ნაკლები დისფუნქცია.

სხივური თერაპიის შემდგომ რეაქციების დროს ქსოვილებში მიმდინარე ცვლილებები პროცედურიდან 2-4 კვირა გრძელდება. ორგანოებზე და ქსოვილებზე სხივური ზემოქმედება ისეთ შეუქცევად ფუნქციურ და მორფოლოგიურ ცვლილებებს იწვევს, რომლებიც სპეციალურ მკურნალობას საჭიროებენ. სხივური თერაპიისთვის დამახასიათებელი გვერდითი ეფექტები შეიძლება იყოს ადრეული და შორეული.

სხივური თერაპიის შემდგომ განვითარებული ადრეული გართულებები წვისა და ტკივილის შეგრძნებით ხასიათდება. სხივური თერაპიის დროს, როდესაც ჯამური დასხივების დოზა (ჯდდ) შეადგენს 35 გრ-ს ვითარდება ერთემა, უმნიშვნელო შემუპება და ტკივილი. თუ ჯამური დასხივების დოზა შეადგენს 45 გრ-ს, ერთემა უფრო მკვეთრია და შემუპებაც უფრო თვალსაჩინო. შემდეგ ეტაპზე მშრალი რადიოდერმატიტი ვითარდება, რომელიც ეპიდერმისის აშრევებას იწვევს, მიმდინარეობს კანის ხანგრძლივი აქერცვლის პროცესი, ასევე, კანი ხდება მშრალი, პიგმენტირებული და იწყება თმის ცვენა.

დასხივების დოზის შემდგომი გაზრდისას ვითარდება ექსუდაციური ანუ სველი რადიოდერმატიტი, ამ დროს წარმოიქმნება სეროზული, სითხით სავსე ბუშტუკები, რომელიც სკდება, მიმდინარეობს ეპიდერმისის აშრევება და რჩება სველი, მკვეთრი ვარდისფერი შეფერილობის ზედაპირი, რომელიც ზოგჯერ ფიბრინის აპკით იფარება.

ეპითელიზაციის პროცესი 2-4 კვირა გრძელდება, კანი დიდი ხნის განმავლობაში ჰიპერპიგმენტირებულია და იქერცლება.

სხივური თერაპიის შემდგომ განვითარებული გვიანი გვერდითი მოვლენებია: ეპიდერმისის ატროფია, თმის სრული ან ნაწილობრივი ცვენა, კანის სიმშრალე, გათხელება და ხშირად ტელეანგიექტაზიებისკენ მიდრეკილება. მფარავ ქსოვილებში შეიძლება ნეკროზული უბნები და წყლულები განვითარდეს, რომლებიც ხანგრძლივი

მიმდინარეობით ხასიათდება და კონსერვატორულ მკურნალობას ცუდად ემორჩილება.

ზემოთ ჩამოთვლილი ცვლილებები სხივური თერაპიიდან რამდენიმე წლის შემდეგაც შეიძლება ახლიდან გამოვლინდეს, განსაკუთრებით დასხივების მიდამოზე ხანგრძლივი ინსოლაციის, ქიმიური აგენტების ან მექანიკური ტრავმის და სხვა გარე ფაქტორების ზემოქმედების შედეგად. სხივური თერაპიის შემდგომ წარმოქმნილი ქრონიკული წყლული გარკვეული პერიოდის შემდეგ შეიძლება კიბოდაც გადაგვარდეს.

სხივური დამწვრობები საშიში და მტკივნეულია, რაც ზოგჯერ განაპირობებს მკურნალობის შეწყვეტის აუცილებლობას. მკურნალობის პროცესში გამოხატული მკვეთრი გვერდითი ეფექტების დროს, ექიმი იღებს გადაწყვეტილებას თერაპიის დროებითი ან საბოლოო შეწყვეტის შესახებ, რაც თავის მხრივ, კიდევ უფრო ამძიმებს პაციენტის მდგომარეობას.

როგორც კანის თერმული, ასევე, სხივური დამწვრობისთვის ოთხი სტადიაა დამახასიათებელი:

პირველი სტადია ყველაზე მსუბუქია, რა დროსაც დასხივების არეში მკვეთრი სიწითლის გარდა შეიმჩნევა კანის ზედაპირის ძლიერი სიმშრალე, კანი თანდათან იქერცლება და იწყებს აშრევებას.

დამწვრობის მეორე სტადიაა, თუ სხივური თერაპიის შემდგომ კანის დაზიანებული მიდამო ძლიერ შეშუპებული და სველია (და არა მშრალი).

მესამე სტადიისას კანის დაზიანებულ მიდამოზე მკვდარი უბნები და წყლულოვანი გამონაყარი შეინიშნება.

მეოთხე სტადია ყველაზე საშიში და მტკივნეულია ამ დროს კანის ზედაპირული და ჯირკვლოვანი ქსოვილი დამწვარია, სხეული თითქმის მთლიანადაა დაფარული ბუშტებით და ადამიანი აუტანელ ტკივილს განიცდის.

როგორც წესი, სხივური თერაპიის შემდგომი დამწვრობები პირველ და მეორე სტადიაში თავისით ალაგდება ხოლმე, ხოლო მესამე და მეოთხე სტადიის დროს საჭიროა პაციენტის გადაუდებელი ჰოსპიტალიზაცია.

ქირურგიულ პრაქტიკაში ქრონიკული ჭრილობების და ტროფიკული წყლულების მკურნალობა ერთ-ერთი რთული ამოცანაა [4, 5].

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციასთან არსებული ჭრილობის შეხორცების საზოგადოების (The Wound Healing Society) მონაცემებით, ჭრილობის შეხორცების პროცესის დარღვევაში მონაწილეობს არა ერთი კონკრეტული ფაქტორი, არამედ სხვადასხვა ფაქტორების ერთობლიობა. ჭრილობის ნორმალური შეხორცების პროცესში ჩართული მექანიზმები ერთმანეთს გადაფარავს, ეს განაპირობებს იმას, რომ ჭრილობის შეხორცების პროცესში ჩართულ არც ერთ ფაქტორს არ ეძლევა საშუალება, დამოუკიდებლად დაარღვიოს პროცესის ნორმალური მიმდინარეობა, მაშინ როცა, აღნიშნული მექანიზმების ნორმალური ფუნქციონირება ირღვევა, ჭრილობის შეხორცების პროცესი ხანგრძლივდება და რთულდება და საბოლოო ჯამში, ყალიბდება ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობა. ხანგრძლივი, შეუხორცებადი ჭრილობები შემდეგი ცვლილებებით ხასიათდება: პროტეაზების მაღალი დონე, ანთების მარკერების მომატებული დონე, ზრდის ფაქტორის დაბალი აქტივობა და შემცირებული უჯრედული პროლიფერაცია. გარდა ზემოხსენებულისა, არსებობს რამდენიმე ფაქტორი, რომელიც ზემოქმედებს ჭრილობის შეხორცებაზე და თავისი წვლილი შეაქვს ქრონიკული ჭრილობის პათოგენეზში. მათ მიეკუთვნება ინფექცია, იშემია, ნივთიერებათა ცვლის დარღვევა, იმუნოსუპრესია და რადიაცია.

ჭრილობის დაინფიცირებამ შეიძლება დაარღვიოს ჭრილობის შეხორცებაში მონაწილე სხვადასხვა პროცესი. ბაქტერია წარმოქმნის ანთების მედიატორებს, რომლებიც აინჰიბირებენ ანთების ფაზას, ასევე - ჭრილობის შეხორცების ეპითელიზაციის ფაზას [6]. ინფიცირებულ ჭრილობაში არსებული ბაქტერია იწვევს უჯრედთა კვდომას, რაც აძლიერებს ადგილობრივ ანთებით პასუხს და ახანგრძლივებს მწვავე ანთების ფაზას. ნეკროზული ქსოვილის არსებობა ჭრილობაში აფერხებს ახალი ქსოვილის წარმოქმნას. ამასთანავე, ნეკროზული ქსოვილი წარმოადგენს კარგ ნიადაგს ბაქტერიათა გამრავლებისათვის, ამგვარად, ყალიბდება მანკიერი პათოლოგიური ციკლი.

არტერიული უკმარისობა იშემიურ ცვლილებებსაც იწვევს, კერძოდ, პაციენტებში არტერიული უკმარისობით, ქსოვილების არტერიული სისხლით

მომარაგება დაქვეითებულია, რაც იწვევს ჟანგბადისა და საკვები ნივთიერებების მიწოდების შემცირებასა და უჯრედებში მიმდინარე მეტაბოლიზმის პროცესის დარღვევას და შემდგომ, უჯრედიდან დაშლის პროდუქტების გამოდევნის დარღვევას [7]. კიდურისთვის საფრთხის შემცველი იშემია ვითარდება მაშინ, როდესაც სისხლის ნაკადი ვერ უზრუნველყოფს ქსოვილის აუცილებელ მეტაბოლურ მოთხოვნებს, ვლინდება ისეთი სიმპტომი, როგორცაა, ტკივილი მოსვენებულ მდგომარეობაში. ასეთ დროს, ასევე, შეიძლება ჩამოყალიბდეს შეუხორცებელი ჭრილობა. ჟანგბადისა და საკვები ნივთიერებების ნაკლებობა ქრონიკული არტერიული უკმარისობის გამო დაზიანებული კიდურში ვერ უზრუნველყოფს ქსოვილთა ნორმალურ შენებას. მეტაბოლური მოთხოვნები კანის მთლიანობის შესანარჩუნებლად აღემატება ჭრილობის შეხორცებისთვის აუცილებელ მეტაბოლურ მოთხოვნებს. მსუბუქ ჭრილობას ან ნაკაწრს, გამოწვეულს შეუსაბამო ფეხსაცმელით შეუძლია შეცვალოს მეტაბოლური მოთხოვნების ბალანსი, ამგვარად, გამოიწვიოს ქრონიკული ჭრილობა. არტერიული უკმარისობით გამოწვეული წყლულის უხშირესი მიზეზია მსხვილი და საშუალო ზომის არტერიების დახშობა ათეროსკლეროზის გამო. მდგომარეობებს, რომლებიც აზიანებენ მცირე არტერიებს, როგორცაა ვასკულიტი, მაობლიტირებელი თრომბოანგიიტი, სკლეროდერმია, ასევე შეუძლიათ გამოიწვიონ იშემიური წყლულების წარმოქმნა [8, 9].

პაციენტებში, რომლებსაც გამოხატული აქვთ ღრმა ვენების თრომბოზი, არტერიოვენური ფისტულა ან ვენური უკმარისობა, ვენურ სისტემაში ჰიდროსტატიკური წნევა მომატებულია, რაც იწვევს ვენურ ჰიპერტენზიას. შედეგად, იკარგება წნევათა სხვაობა არტერიოლებსა და ვენულებს შორის, რასაც მივყავართ კაპილარებში სისხლის დინების შენელებისკენ. მომატებული ჰიდროსტატიკული წნევა კაპილარში განაპირობებს კაპილარის კედლის განვლადობის მომატებას. დერმის კაპილარებიდან გამოჟონილი ფიბრინოგენი წარმოქმნის ფიბრინის წრიულ ჩანართს. ქსოვილოვან შემუპებასთან კომბინაციაში ის ამცირებს განვლადობას ჟანგბადის მიმართ, რაც იწვევს ქსოვილის ჰიპოქსიასა და ჭრილობის შეხორცების პროცესის დარღვევას. კაპილარებში „გაჭედილი“ ლეიკოციტები ემაგრებიან ენდოთელიუმს და გამოათავისუფლებენ ანთების მედიატორებსა და ჟანგბადის რეაქტიურ მეტაბოლიტებს. ეს, თავის მხრივ, იწვევს ენდოთელიუმის დაზიანებას, კაპილარების

ობლიტერაციასა და ქსოვილის თანმდევ იშემიას. პაციენტის კაპილარები, რომელსაც აღენიშნება ვენური სტაზი, ასევე დახშულია მიკროთრომბებით. ისინი, თავის მხრივ, ამცირებენ ჟანგბადის მიწოდებასა და ქსოვილის კვებას, ზრდიან წყლულების განვითარების რისკს [10, 11].

ნაწოლების განვითარება გამოწვეულია ხანგრძლივი წნევითი ზეწოლით, ურთიერთსაწინააღმდეგოდ მიმართული ძალების ერთდროული მოქმედებით, ხახუნით და სისველით. წნევა განიმარტება, როგორც ფართობის ერთეულზე მოქმედი ძალა. ნაწოლის წარმოქმნა ძვალსა და კანს შორის არსებული რბილი ქსოვილებზე ხანგრძლივად წნევითი მოქმედების შედეგია. ზეწოლა ყველაზე მეტია ძვლოვანი წანაზარდების არეში, სადაც კანი ყველაზე ახლოსაა ძვლის ზედაპირთან, ეს უბნები მაღალი წნევის ზემოქმედების ქვეშ არიან და შესაბამისად, ამ ადგილებში მაღალია ნაწოლების განვითარების რისკი. როდესაც კანზე მოქმედი წნევა აღემატება არტერიოლურ წნევას, ჟანგბადისა და საკვები ნივთიერებების მიწოდება წყდება, შედეგად ვითარდება ქსოვილის ჰიპოქსია და აღინიშნება მეტაბოლური პროცესების შემდგომ წარმოქმნილი ნივთიერებებისა და თავისუფალი რადიკალების დაგროვება [12]. ცხოველურ მოდელში, 70 მმ. ვრცხ. სვ-ზე მაღალი წნევით ზემოქმედება ორი საათის განმავლობაში იწვევს ქსოვილთა შეუქცევად დაზიანებას [13,14]. შედარებისთვის, საშუალოდ სტანდარტულ ლეიბზე მწოლიარე პაციენტზე წარმოქმნება 150 მმ. ვრცხ. სვ წნევა, ჯდომისას წნევა საჯდომი ძვლის ბორცვებზე შეადგენს 300 მმ. ვრცხ. სვ. -ს. [15]. თუმცა, იშემიის კრიტიკული ხანგრძლივობა ინდივიდუალურია, გამოცდილება გვაჩვენებს, რომ წნევის ზემოქმედების დროს ნაწოლები შეიძლება განვითარდეს 1-დან 4 საათამდე ინტერვალში [16]. გარდა გარედან მოქმედი წნევისა, ნაწოლების წარმოქმნის პროცესში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ქსოვილების მიერ იშემიისადმი ინდივიდუალური ამტანობა. მონაცემები ცხადყოფს, რომ პაციენტები პერიფერიული არტერიების ოკლუზიით არიან ნაწოლების განვითარების უფრო დიდი რისკის ქვეშ. კრიტიკულად მძიმე პაციენტებს, რომლებსაც მაღალი ქულა აქვთ ისეთი შეფასების სისტემით, როგორცაა APACHE-ს (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) შკალა, აქვთ ნაწოლების განვითარების უფრო დიდი ალბათობა [17]. სავარაუდოდ, კრიტიკულად მძიმე პაციენტების წინასწარგანწყობა იშემიით განპირობებული დაზიანებისადმი განპირობებულია

ქსოვილთა გლობალური ჰიპოპერფუზიით. თვითონ ქსოვილებიც განსხვავდება წნევის ზემოქმედებით წარმოქმნილი დაზიანებებისადმი მგრძობელობით. რბილი ქსოვილებიდან ყველაზე მგრძობიარეა კუნთები, მათ მოყვება კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილი, შემდეგ - დერმა. ამ მიზეზით, ქსოვილის დაზიანებამ შესაძლოა მოიცვას დიდი ფართობი, მაშინ როდესაც ზედაპირული ცვლილებები ძალიან მცირედ არის გამოხატული. ეს ართულებს წნევის ზემოქმედების შედეგად განვითარებული დაზიანების კლინიკურ შეფასებას. ჭარბი სინოტივე ოფლის გამოყოფის, შარდის და ფეკალიების სახით იწვევს ზედაპირული ქსოვილის მაცერაციას და ცვლის დაზიანების ადგილას ქიმიურ გარემოს. შესაბამისად, მას შეუძლია დაარღვიოს ჭრილობის შეხორცების პროცესი და განაპირობოს ქრონიკული ჭრილობის წარმოქმნა.

2.2 ქრონიკული ჭრილობის განმაპირობებელი მეტაბოლური დარღვევები

სხვადასხვა ლიტერატურაზე დაყრდნობით, არსებობს ნივთიერებათა ცვლის დარღვევის რამდენიმე სახე, რომელიც ხელს უწყობს შეუხორცებელი ჭრილობის წარმოქმნას.

შაქრიანი დიაბეტი: არსებობს დიაბეტთან დაკავშირებული რამდენიმე ფაქტორი, რომელიც მონაწილეობს დიაბეტური ტერფის წყლულის წარმოქმნის პათოგენეზში. დიაბეტური ნეიროპათიის დროს სენსორული, მოტორული და აუტონომიური ნერვული ბოჭკოების დაზიანება მოქმედებს პერიფერიულ მგრძობელობაზე, ტერფის წვრილი კუნთების მოტორულ ინერვაციაზე, ასევე ტერფის ცირკულაციის ვაზომოტორულ კონტროლზე [18]. სენსორული ნეიროპათიისას იკარგება მგრძობელობა, რომელსაც აქვს დამცველობითი ფუნქცია, შედეგად ვეღარ ხორციელდება ქსოვილზე მოქმედი წნევისა და დაზიანების შეგრძნება და აღქმა [18].

დიაბეტური წყლულის პათოგენეზში ძირითად როლს თამაშობს არტერიოლებიდან სისხლის შუნტირება უშუალოდ ვენებში, იმ ქსოვილების გვერდის ავლით, რომლებიც საჭიროებენ საკვებ ნივთიერებებს. თუმცა ტერფზე შეიძლება ისინჯებოდეს პულსი და გაგანიერებული ვენები, ქსოვილების პერფუზია არასაკმარისია ჭრილობის შეხორცებისათვის და ინფექციასთან საბრძოლველად [19]. გარდა ამისა, ტერფის საოფლე ჯირკვლების ვეგეტატიური ინერვაციის მოშლის შედეგად კანი ხდება

მშრალი და ქერცლიანი, შედეგად ადვილად ზიანდება და ბაქტერიებს შეჭრის შესაძლებლობას აძლევს [20].

2.3 ქრონიკული ჭრილობის პათოგენეზი

ჭრილობის ნორმალური შეხორცების პროცესი მოიცავს ოთხ ეტაპს: ჰემოსტაზი, ანთებითი ფაზა, პროლიფერაციის ფაზა და მომწიფების ფაზა [21]. ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობისთვის დამახასიათებელია გახანგრძლევებული ანთების, პროლიფერაციისა და რემოდელირების ფაზები, რაც ქსოვილების ფიბროზითაა განპირობებული. შეხორცების პროცესი კომპლექსურია და მასში ჩართულია სხვადასხვა ტიპის უჯრედი: თრომბოციტები, მაკროფაგები, ფიბრობლასტები, ეპითელური და ენდოთელური უჯრედები. შეხორცების პროცესში, ასევე, მონაწილეობენ პროტეინები, გლიკოპროტეინები, როგორცაა: ციტოკინები, ქემოკინები, ზრდის ფაქტორები: ბეტა ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი (TGF- β), ზრდის თრომბოციტული ფაქტორი (PDGF) და ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი (FGF). უჯრედების ფუნქციონირება ქრონიკული ჭრილობის შეხორცების სხვადასხვა ეტაპზე კონტროლდება ციტოკინებით, ქემოკინებით, ზრდის ფაქტორებით.

ამ კონტექსტში, სხივური თერაპია იწვევს ენდოთელიუმის დისფუნქციას და ანთებით ცვლილებებს, შესაბამისად, ძლიერდება თრომბოქსანის გამოყოფა და პროსტაციკლინების გამომუშავების შემცირება, სისხლძარღვთა გლუვი კუნთების დეგენერაციული ცვლილებები და, ასევე, სახეუა, ადვენტიციის ფიბროზი. სხივური თერაპია იწვევს სისხლძარღვების კედლების შეშუპებას, შესქელებას და მათ დახშობას, რითაც ფერხდება თრომბოციტების მიგრაცია [22], ასევე, ვლინდება ანგიოგენეზის პროცესის შეფერხება და მატრიქსული მეტალოპროტეინაზების (MMP) რაოდენობის გაზრდა. მატრიქსული მეტალოპროტეინაზები (MMP) მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ექსტრაცელულარული მატრიქსის (ECM) რემოდელირებაში, არეგულირებენ სიმსივნის ზრდას, ანგიოგენეზს. ციტოკინების რაოდენობის შემცირების გამო აღინიშნება ფიბრობლასტების შემცირება ჭრილობაში.

სხივური თერაპია, ასევე, გავლენას ახდენს სისხლძარღვების ელასტიურობაზე, რაც კოლაგენის წარმოქმნის შემცირებითა და მისი ფუნქციის შეცვლით არის

განპირობებული. სხივური თერაპიის დროს მაღალი ენერჯის იონიზირებული ფოტონები იწვევენ ქსოვილებში ისეთ პათოლოგიურ ცვლილებებს, როგორც არის უჯრედული გამოფიტვა, უჯრედგარეთა მატრიქსის ცვლილებები და მიკროვასკულარული დაზიანება, რასაც ადგილობრივად, ქსოვილის ჰიპოქსია მოჰყვება.

ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ უჯრედების სასიცოცხლო ციკლის G2 და M ფაზებში უჯრედები ძალიან მგრძობიარეა მაიონებელი გამოსხივების მიმართ [23]. სხივებით გამოწვეული აპოპტოზი ნაწილობრივ ხსნის ჭრილობის დაგვიანებით შეხორცებას. ავტორებმა აღნიშნეს, რომ სხივური თერაპიის დროს ვითარდება ეპითელიუმის დაგვიანებული ჰიპერპლაზია და დერმალური შევსება [24].

ლიტერატურაში განსაკუთრებით არის გამახვილებული ყურადღება იმაზე, თუ რა გავლენას ახდენს რადიაცია ფიბრობლასტებზე, რადგანაც, ეს უკანასკნელი, განსაკუთრებულ როლს ასრულებს ჭრილობების შეხორცების პროცესში. კვლევებმა აჩვენეს, რომ დასხივებულ ფიბრობლასტებს აქვთ შემცირებული რეპლიკაციური უნარი, რაც მიუთითებს ამ უჯრედების შეუქცევად დაზიანებაზე [25]. ასევე დაფიქსირდა მიოფიბრობლასტის შეკუმშვის შემცირება, რაც უარყოფითად მოქმედებს ჭრილობის დახურვის სიჩქარეზე [26]. ეს კი მიანიშნებს იმაზე, რომ სხივურმა თერაპიამ შეიძლება უარყოფითად იმოქმედოს ფიბრობლასტების საბოლოო დიფერენციაციაზე.

ფიბრობლასტები პასუხისმგებელი არიან კოლაგენის და ექსტრაცელულარული მატრიქსის (ECM) სხვა კომპონენტების სეკრეციაზე. ფიბრობლასტების საერთო რაოდენობისა და ფუნქციის შემცირების მიუხედავად, სხივური თერაპიის ზემოქმედება კოლაგენის სინთეზზე პარადოქსულია. დაზიანებისთანავე, დასხივებულ ჭრილობაში კოლაგენის შემცველობა და სიმკვრივე მცირდება [27], თუმცა, დასხივებიდან ორი კვირის შემდეგ კოლაგენის შემცველობა იზრდება [28][29]. სხივური თერაპია ასევე იწვევს პათოლოგიური კოლაგენის პოსტრანსლაციურ ცვლილებას, მას შემდეგ, რაც იგი გამომუშავდება ფიბრობლასტების მიერ შემაერთებელ ქსოვილში. მიუხედავად იმისა, რომ ვირთხებში კოლაგენის შემცველობა ჭრილობაში 2 კვირის შემდეგ გაიზარდა,

ჭრილობის სიმტკიცე 50% -ით შემცირდა კოლაგენის სტრუქტურის შეცვლის გამო. [29]. აუტოლოგიური ფიბრობლასტების გადანერგვამ დასხივებულ ჭრილობებში გამოიწვია ჭრილობის შეხორცების პროცესის ნორმალიზაცია, ეპიდერმისის სისქის, სიმკვრივისა და ელასტიურობის მომატება. ავტორებმა შეისწავლეს მატრიქსული მეტალოპროტეაზების (MMP), და კოლაგენის დამშლელი ენდოპეპტიდაზების როლი. დადგინდა, რომ დასხივების შემდეგ ფიბრობლასტებში, ენდოთელურ უჯრედებსა და მაკროფაგებში გამოვლინდა MMP-1 გამომუშავების მკვეთრი შემცირება, რაც უკავშირდებოდა ECM-ის ჭარბ რაოდენობას, უჯრედული მიგრაციის და ანგიოგენეზის ინჰიბირებას [30]. ჭრილობის შეხორცების მოგვიანებით მეტალოპროტეაზების (MMP) ძლიერი წარმოქმნა, ხელს უწყობს გრანულაციური ქსოვილების წარმოქმნის შეფერხებას [31].

2.4 ქრონიკულ ჭრილობაში მიკროსისხლძარღვების დაზიანება და ქსოვილების ჰიპოქსიის განვითარება.

სხივური თერაპია იწვევს ქსოვილებში ისეთ მორფოლოგიურ ცვლილებებს, როგორც არის სისხლძარღვების კედლების გასქელება და ფიბროზული რემოდელირება, სისხლის ნაკადის შემცირება, ენდოთელიუმის რემოდელირება, სისხლძარღვების დახშობა და ანგიოგენეზის დარღვევა [32].

სხივური თერაპია მკვეთრად ზრდის მიკროსისხლძარღვების კედლების განვლადობას, რაც იწვევს მიმდებარე ქსოვილების შემუშვებას და ბაზალური მემბრანის თანდათანობით გასქელებას. ეს პროცესი განაპირობებს აირების ცვლისა და უჯრედების მეტაბოლიზმის მოშლას, ცვლის უჯრედგარე გარემოს და იწვევს ქსოვილების ჰიპოქსიას [33].

ზოგიერთი ავტორი ვარაუდობს, რომ ქსოვილების ჰიპოქსია, რომელიც წარმოიქმნება სხივური თერაპიის დროს, წარმოადგენს ქრონიკულ პროცესს, რომელშიც ენდოთელიუმის პროგრესული გასქელება იწვევს ჟანგბადის რეაქტიული სახეობების წარმოებას, ამცირებს სისხლძარღვების გამტარიანობას და ასტიმულირებს ზრდის ბეტა ტრანსფორმაციულ ფაქტორს (TGF-β), რომელიც წარმოადგენს ფიბროზში მონაწილე ძირითად ციტოკინს [34]. TGF-β თრგუნავს ანტიკოაგულანტური პროცესის რეგულატორს - თრომბომოდულინს, ზრდის თრომბოციტების აგრეგაციას და იწვევს

ანთებითი პროცესების განვითარებას შევიწროებულ, დაზიანებულ მიკროსისხლძარღვებში [35]. ასევე, დადასტურებულია ენდოთელიუმის დისფუნქციის მნიშვნელობა რადიაციული თერაპიის შედეგად დაზიანებულ სისხლძარღვებზე, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს სისხლძარღვების სტენოზი და შესაბამისად, ჭრილობის შეხორცების პროცესის გახანგრძლივება [36].

2.5 ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობის მკურნალობის მეთოდები.

ჭრილობის სწრაფად და ეფექტიანად შეხორცებისთვის საჭიროა იგი განთავისუფლდეს ინფექციის გამომწვევი წყაროსა და ნეკროზული ქსოვილებისგან. ჭრილობის სწორი ადგილობრივი დამუშავება და ჯანსაღი გარემო ხელს უწყობს გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნას, უჯრედების პროლიფერაციას და ეპითელიზაციას.

ჭრილობის დამუშავება: ჭრილობის დამუშავება შესაძლოა განხორციელდეს ჭრილობის ირიგაციით, ბასრი, აუტოლიზური ან ენზიმური დამუშავებით. ინფიცირებული ჭრილობისთვის, რომელიც ნეკროზულ ქსოვილების დიდ რაოდენობას შეიცავს, ბასრი ქირურგიული დამუშავება ყველაზე ეფექტიანი მეთოდია, ვინაიდან ამცირებს ჭრილობაში ბაქტერიების რაოდენობას, ააქტიურებს გრანულაციის და ეპითელიზაციის პროცესებს.

ჭრილობის ძირიდან ნეკროზული უბნების მოსაცილებლად და ბაქტერიული დაინფიცირების რისკის შესამცირებლად ჭრილობის ირიგაცია გამოიყენება. ეს მეთოდი ეფექტურია ჭრილობის რუტინულად მართვისთვის. ჭრილობათა უმრავლესობისთვის საკმარისია დაბალი წნევით ირიგაცია. ძლიერ დაბინძურებული ჭრილობებისათვის კი, აუცილებელია ირიგაციის გამოყენება მაღალი წნევით [37-39].

ჭრილობის აუტოლიზური გაწმენდის მეთოდი - ჭრილობის აუტოლიზური გაწმენდის მეთოდით ხდება ნეკროზული ქსოვილის დაშლა და ამ პროცესში ჭრილობაში არსებული საკუთარი პროტეოლიზური ფერმენტები მონაწილეობენ [40, 41]. ეს მეთოდი ამარტივებს ნეკროზული ქსოვილის განცალკევებას ჭრილობის ძირიდან და ხელს უწყობს ჭრილობის შეხორცების პროცესის დაჩქარებას. ჭრილობის აუტოლიზური გაწმენდა შესაძლებელია გაძლიერდეს ისეთი ნახევრად ოკლუზიური

ნახვევების გამოყენებით, როგორცაა გამჭირვალე ფირფიტები, ჰიდროგელები ან ჰიდროკოლოიდები. თუმცა, უმჯობესია ეს მეთოდი მხოლოდ არაინფიცირებული ჭრილობების შემთხვევაში იქნას გამოყენებული.

ჭრილობის ენზიმური დამუშავება - ჭრილობის ენზიმური დამუშავება გულისხმობს კომერციულად ხელმისაწვდომი ფერმენტული საშუალებების გამოყენებას [42, 43]. მაგალითად, კოლაგენაზა, რომელიც წარმოადგენს ბაქტერიიდან (*Clostridium histolyticum*) იზოლირებულ ფერმენტს. კოლაგენაზას მალამო შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას ქრონიკული ჭრილობის სამკურნალოდ, რადგან ის ახორციელებს ჭრილობიდან ნეკროზული ქსოვილის გამოცალკევებას, ასევე, მას შეუძლია დაშალოს კოლაგენი, შერჩევითად ნეკროზულ ქსოვილში, მაშინ როცა, არ მოქმედებს ჯანსაღ ქსოვილზე.

2. 6 ქრონიკული ჭრილობის სამკურნალო საფენების ძირითადი სახეები

ჭრილობებზე საფენის დადება მნიშვნელოვად აჩქარებს მასში მიმდინარე შეხორცების პროცესებს. დღეისათვის, ქირურგიულ პრაქტიკაში, ქრონიკული ჭრილობის სამკურნალოდ, მოწოდებულია სხვადასხვა ტიპის საფენები. თითოეულს თავისი დადებითი და უარყოფითი მხარეები გააჩნია. სამწუხაროდ, არ არსებობს ერთი კონკრეტული საფენი, რომელიც შეიძლება ნებისმიერი სახის ჭრილობისთვის გამოდგეს და ჰქონდეს იდეალური მახასიათებლები.

ცნობილია, რომ ნოტიო გარემო დადებითად მოქმედებს ეპითელიური უჯრედების პროლიფერაციაზე და მიგრაციაზე, რაც ეპითელიზაციის აუცილებელ პირობას შეადგენს.

ადამიანებზე და ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ჭრილობის მკურნალობის პროცესში აუცილებელია ჩატარდეს სინოტივის დონის კონტროლი ჭრილობაში და მის გარშემო. ამასთანავე აუცილებელია ჭარბი ექსუდატის კონტროლი, რათა თავიდან ავიცილოთ ჯანსაღი ქსოვილის მაცერაცია.

ამგვარად, სინოტივესა და ექსუდაციას შორის ბალანსის დაცვა წარმოადგენს იმ ძირითად ფაქტორს, რომელიც უნდა გავითვალისწინოთ საფენის არჩევისას. ნახვევის შერჩევისას, ასევე, გასათვალისწინებელია ჭრილობის სტადია. ჭრილობის

დამუშავების ეტაპზე უპირატესობა ენიჭება საფენს, რომელსაც აქვს მექანიკური დამუშავების უნარი ან შეუძლია ხელი შეუწყოს ჭრილობის აუტოლიზურ გაწმენდას. ჭრილობის შეხორცების, გრანულაციის სტადიაზე - სინოტივის შემანარჩუნებელი, ნაკლებად მჭიდრო საფენები გამოიყენება.

დოლბანდის ნახვევი - დოლბანდის ნახვევი ყველაზე ხშირად ღია ქირურგიული ჭრილობების დროს გამოიყენება [44]. როგორც წესი, სველი დოლბანდის ზემოდან მშრალი დოლბანდი ან მაღალი აბსორბციის უნარის მქონე დოლბანდი ეფინება. გაჟღენთილი დოლბანდის ნახვევი: გაჟღენთილ დოლბანდის ნახვევს უწოდებენ ვაზელინით, პარაფინით ან ანტიბიოტიკების შემცველი მალამოთი გაჟღენთილ წვრილბადიან დოლბანდს [45].

გამჭვირვალე ნახვევი - გამჭვირვალე ნახვევები ისეთ წებვადოკლუზიურ სახვევებს წარმოადგენენ, რომლებიც ჟანგბადსა და წყლის ორთქლს ატარებენ, მაგრამ დიდი მოლეკულებისთვის (ცილები და ბაქტერიები) გაუმტარნი არიან [46-48];

ქაფიანი ნახვევი - ქაფიანი ნახვევი (Foam dressings) შედგება შიგნითა ჰიდროფილური და გარეთა ჰიდროფობური შრეებისგან. შიგნითა შრე უშუალოდ ეხება ჭრილობას, ხოლო გარეთა ჰიდროფობური შრე გამტარია აირების მიმართ და იცავს ჭრილობას გაჟონვისა და ინფიცირებისგან [49, 50].

ალგინატის ნახვევი წარმოადგენს ბიოაქტიურ საფენს: ალგინატის სახვევი მზადდება კალციუმის ალგინატისგან. ეს არის პოლისაქარიდული მარილი, რომელიც წყალმცენარისაგან მიიღება. ალგინატის საფენის სხვადასხვა სახე არსებობს. მაღალი აბსორბციის უნარის გამო ისინი ექსუდატის რაოდენობას ეფექტურად აკონტროლებენ და ამასთანავე ჭრილობის არეში სინოტივს ინარჩუნებენ. [51-53].

2.6.1 ჰიდროგელის საფენები

ამჟამად ქრონიკული ჭრილობის სამკურნალოდ სამედიცინო ბაზარზე ხელმისაწვდომია ჰიდროგელების საფენების ფართო სპექტრი [54].

ჰიდროგელები შედგება დაახლოებით 90% წყლისა და 10% ბუნებრივი ან სინთეზური პოლიმერებისგან. აღნიშნული საფენს აქვს სამგანზომილებიანი სტრუქტურა და ახდენს ექსტრაცელულარული მატრიქსის იმიტირებას, რომელიც უზრუნველყოფს

ტენიანი გარემოს შექმნას ჭრილობაში. წყლის მაღალი შემცველობა ჰიდროგელების საფენებს ქრონიკული ჭრილობის მკურნალობისათვის ეფექტურ საშუალებად ხდის. ჰიდროგელებით შექმნილი ტენიანი გარემო აძლიერებს ჭრილობიდან ნეკროზული ქსოვილის სწრაფ მოცილებას, ჰიდროგელის სორბციული შესაძლებლობების საშუალებით [55].

2.6.2 ალგინატზე დამზადებული ჰიდროგელი - ალგინატი ბიოლოგიურად აქტიური საფენების ერთ-ერთი სახეა. ალგინატი არის ბიოლოგიური წარმოშობის პოლისაქარიდი, რომელიც ფართოდ გამოიყენება, როგორც ჰიდროგელის საფენის ერთ-ერთი კომპონენტი. ჰიდროფილური ხასიათის გამო, ალგინატს შეუძლია მოახდინოს ჭრილობის ექსუდატის აბსორბცია დიდი რაოდენობით. სისხლმდენ ჭრილობებთან კონტაქტისას ალგინატი ავლენს ჰემოსტატიკურ ეფექტს. რაც მთავარია, ალგინატს შეუძლია აქტიურად შეუწყოს ხელი ჭრილობის შეხორცების პროცესს, უჯრედების მიგრაციის გაძლიერებას, ანგიოგენეზის დაჩქარების და კოლაგენის წარმოქმნის გაზრდის საშუალებით და, რაც მთავარია, ალგინატი ახდენს ქრონიკულ ჭრილობებში ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების კონცენტრაციის შემცირებას [56, 57].

2.6.3 ქიტოსანზე დამზადებული ჰიდროგელი - ქიტოზანი არის კიდევ ერთი ბუნებრივი პოლისაქარიდი, რომელიც გამოირჩევა თავისი ჰემოსტატიკური, ბაქტერიოსტატიკური და ფუნგისტატიკური თვისებებით. ცხოველებზე ჩატარებულმა მრავალმა კვლევამ აჩვენა, რომ ქიტოსანი აჩქარებდა ჭრილობების შეხორცების პროცესს. გარდა ამისა, ქიტოზანის არსებობა ჭრილობის ზედაპირზე ხელს უწყობდა უჯრედების პროლიფერაციას, კოლაგენისა და ჰიალურონის მჟავას (HA) წარმოქმნას [58 - 60].

2.6.4 ბიოლოგიურად აქტიური ჰიდროგელი - ბიოლოგიურად აქტიური ჰიდროგელი შეიცავს უჯრედებს, ზრდის ფაქტორებს და ციტოკინებს. ავტორები აღნიშნავენ, რომ ჰიდროგელში მოთავსებული ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (EGF), ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი (FGF), კერატინოციტების ზრდის ფაქტორი (KGF), ზრდის თრომბოციტული ფაქტორი (PDGF) და სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი (VEGF) მნიშვნელოვნად აჩქარებს ჭრილობის შეხორცების პროცესს,

რის შედეგადაც იზრდება გრანულაცია, ჭრილობის ეპითელიზაცია და ვასკულარიზაცია [61, 62].

დღეისათვის სამედიცინო ლიტერატურაში მოიპოვება მრავალი სამეცნიერო ნაშრომი, რომლებიც ეძღვნება ჰიდროგელების შექმნის პროცესს და მათ გამოყენებას ქრონიკული ჭრილობების სამკურნალოდ. წარმოდგენილია ჰიდროგელი, რომელიც ზრდის ჭრილობაში აზოტის ოქსიდის (NO) თერაპიულ დონეს [63]. ავტორებმა შეიმუშავეს ლიზინის აკრილატი, როგორც საფენი ნორმალური დაინფიცირებულ ჭრილობებისათვის, რომელიც შეიცავს პოლი (N- იზოპროპილ აკრილამიდის) ჰიდროგელებს, [64]. ბიო-ინჟინერული ჰიბრიდული ჰიდროგელის სისტემა მომზადებულია პოლიეთილენ გლიკოლის (PEG) ბაზაზე ჰიალურონის მჟავასა და ცხიმოვან ღეროვან უჯრედებთან ერთად [65,66].

2.7 ღეროვანი უჯრედების და ზრდის ფაქტორების როლი ქრონიკული ჭრილობების მკურნალობაში

მრავალი ავტორის აზრით, ღეროვანი უჯრედები და ზრდის ფაქტორები მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ქრონიკული ჭრილობების შეხორცების პროცესში [67-70]. როგორც აღნიშნავენ მკვლევრები, ღეროვანი უჯრედების გამოყენება საგრძნობლად ზრდის ანგიოგენეზის სტიმულირებას, ფიბრობლასტების მიგრაციას, უჯრედების პროლიფერაციასა და ჭრილობის ეპითელიზაციას [71-74].

ქრონიკული ჭრილობის მკურნალობაში ფართოდ გამოიყენება ისეთი ზრდის ფაქტორები, როგორც არის ზრდის თრომბოციტული ფაქტორი (PDGF), ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორი (FGF) და გრანულოციტული კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორი (GM-CSF). დღესდღეობით თრომბოციტული ზრდის ფაქტორი წარმოადგენს ერთადერთ ფარმაკოლოგიურ საშუალებას, რომელიც მიღებულია როგორც, დამატებითი თერაპია დიაბეტური ფეხის წყლულის სამკურნალოდ. მისი ეფექტურობა ნაწოლებისა და ვენური შეგუბებით გამოწვეული წყლულების სამკურნალოდ არ არის დამტკიცებული. ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორის, გრანულოციტული კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორის და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის გამოყენება ქრონიკული ჭრილობების სამკურნალოდ ჯერ კიდევ განხილვის ეტაპზეა [75-79].

2.8 ამნიონური მემბრანის გამოყენება ქრონიკული ჭრილობის სამკურნალოდ
 ადამიანის ამნიონური მემბრანა მედიცინაში პირველად გამოყენებულ იყო 1910 წელს. ჯონს ჰოპკინსის უნივერსიტეტის პროფესორმა დევისმა [80] პირველმა გამოიყენა ამნიონური მემბრანა დამწვრობით გამოწვეული ჭრილობების სამკურნალოდ. მას შემდეგ, არა ერთი ნაშრომი გამოქვეყნდა ამნიონური მემბრანის გამოყენების შესაძლებლობის შესახებ სხვადასხვა ეტიოლოგიის ჭრილობების სამკურნალოდ [81–84, 85].

ადამიანის ამნიონური მემბრანა განსაკუთრებული სტრუქტურის, ბიოლოგიური თვისებებისა და იმუნოლოგიური მახასიათებლების გამო, წარმოდგენილია როგორც ბიოლოგიური საფენი და ხშირად გამოიყენება ქრონიკული ჭრილობების სამკურნალოდ [86, 87]. როგორც აღნიშნავენ ავტორები, ადამიანის ამნიონური მემბრანა ავლენს დაბალ იმუნოგენურობას და ხელს უწყობს სწრაფ ეპითელიზაციას. უფრო მეტიც, ამნიონურ მემბრანას გააჩნია ანთების საწინააღმდეგო, ანტიფიბროზული, ანტიმიკრობული და ტკივილგამაყუჩებელი თვისებები. დადებითი ეფექტების ეს მრავალფეროვნება უკავშირდება ბიოლოგიურად აქტიური მოლეკულების სინთეზისა და გამოყოფის შესაძლებლობას, მათ შორის ციტოკინებისა და სასიგნალო ფაქტორების, როგორცაა: სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი - ალფა (TNF- α), ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი - ალფა (TGF- α), ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი - ბეტა (TGF- β), ფიბრობლასტის ზრდის ფაქტორი - ბეტა (b-FGF), ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (EGF), კერატინოციტების ზრდის ფაქტორი (KGF), ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორი (HGF), ინტერლეიკინი - IL - 4, IL - 6, IL - 8, მეტალოპროტეაზების ბუნებრივი ინჰიბიტორები, და პროსტაგლანდინები [88].

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ადამიანის ამნიონური მემბრანა, რომლის მიღებაც მარტივია, წარმოადგენს სამგანზომილებიან სკაფოლდს, სადაც უჯრედებს ადვილად შეუძლიათ გამრავლება, დიფერენცირება და მიგრაცია [89]. კანის გადანერგვასთან შედარებით, ადამიანის ამნიონური მემბრანის გამოყენება ქრონიკული ჭრილობების სამკურნალოდ მნიშვნელოვან უპირატესობებს გვთავაზობს. მისი გამოყენება არ იწვევს მოცილებას, რადგან მას აქვს დაბალი იმუნოგენურობა და არ იწვევს უჯრედების უკონტროლო გამრავლებას [90].

2.9 სხივური თერაპიით გამოწვეული შეუხორცებადი ჭრილობის მკურნალობის მეთოდები

ქირურგიული მეთოდებიდან გამოიყენება კანის, ფასციის, კუნთებისა და ლორწოვანი გარსიდან მოპოვებული ადგილობრივი ან რეგიონალური ქსოვილის ნაფლეთები [91-95]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ადგილობრივი ქსოვილები ხშირად არასაიმედოა, რადგან შესაძლოა, დასხივებამ მათზეც მოახდინოს გავლენა, რის გამოც, არსებობს რისკი, განვითარდეს ჭრილობის ირგვლივ არსებული ქსოვილების ფიბროზული გარდაქმნა. ჭრილობის რეკონსტრუქციისას ასეთი ქსოვილების გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს ნაფლეთის გარშემო კანის ნეკროზი და თვითონ ნაფლეთის ქსოვილის ნეკროზიც კი, ამის გამო, ქრონიკული, შეუხორცებადი ჭრილობების ქირურგიულ მკურნალობაში უპირატესობას ანიჭებენ რეგიონალურ ნაფლეთებს, რომლებიც წარმოდგენილია კუნთოვანი, კან-კუნთოვანი ნაფლეთების სახით, ასევე ნაფლეთები სისხლძარღვოვანი ფეხით [96-101]. თუმცა, უნდა აღინიშნოს რომ ასეთი ტიპის ოპერაციები რთულად შესასრულებადია, მოითხოვს კვალიფიციურ პერსონალს, ხანგრძლივ დროს და ძვირადღირებულია.

ბიოლოგიურად აქტიური საფენები არის ქრონიკული ჭრილობის მკურნალობის თანამედროვე, დახვეწილი მეთოდი, რომელიც შექმნილია ჭრილობის შეხორცების პროცესის დაჩქარებისთვის, ხელსაყრელი გარემოს უზრუნველსაყოფად, ქსოვილების აღდგენისა და რეგენერაციისთვის. როდესაც საქმე ეხება რადიაციული თერაპიის შემდგომ წარმოქმნილი ჭრილობის მკურნალობას, ბიოლოგიურად აქტიური საფენები უამრავ სარგებელს იძლევა ამ ტიპის ჭრილობებთან დაკავშირებული სპეციფიკური გართულებების თავიდან აცილების უნარის გამო, როგორცაა: ჭრილობების შეხორცების დარღვევა, ანთება და ინფექციისადმი მიდრეკილება. აქ მოცემულია ბიოლოგიურად აქტიური საფენების რამდენიმე მაგალითი, რომლებიც, ჩვეულებრივ, გამოიყენება სხივური თერაპიის შედგომ განვითარებული ჭრილობის სამკურნალოდ:

- ვერცხლის სახვევები: ვერცხლის სახვევები შეიცავს ვერცხლის იონებს, რომლებსაც აქვთ ანტიმიკრობული თვისებები, რაც ხელს უწყობს რადიაციული ჭრილობების დაინფიცირების რისკის შემცირებას. ამ სახვევებს ასევე

შეუძლიათ ჭარბი ექსუდატის მართვა (შეწოვა) და ჭრილობების შეხორცებისთვის აუცილებელი ტენიანი გარემოს შექმნა [114, 116].

- ჰიდროგელის სახვევები: ჰიდროგელის სახვევები შედგება წყლის მაღალი შემცველობის მქონე გელებისაგან, რომლებიც ხელს უწყობენ ჭრილობის არეში ტენიანობის შენარჩუნებას, რაც განსაკუთრებით სასარგებლოა რადიაციული ჭრილობებისთვის, რომლებიც მშრალია და ცუდად დატენიანებული. ჰიდროგელის სახვევებს ასევე შეუძლიათ ტკივილის შემსუბუქება და ნეკროზული ქსოვილის აუტოლიზური მოცილება [117, 118].
- ქაფიანი სახვევები: ქაფიანი სახვევები გამოირჩევა სითხის ძლიერად შთანთქმის უნარით და ეფექტურად ამორებს ექსუდატს რადიაციული ჭრილობებიდან. ისინი უზრუნველყოფენ ჭრილობის ადგილის დაცვას, ასევე, ინარჩუნებენ ტენიან გარემოს, რაც ხელს უწყობს შეხორცებას. ზოგიერთი ქაფიანი სახვევი ასევე შეიცავს ანტიმიკრობულ აგენტებს ინფექციის თავიდან ასაცილებლად [119, 120].
- კოლაგენის სახვევები: კოლაგენის სახვევები მიღებულია ბუნებრივი ან სინთეზური წყაროებიდან და წარმოადგენს ხელის შემწყობს უჯრედების ზრდისა და ქსოვილების რეგენერაციისთვის. მათ შეუძლიათ ხელი შეუწყონ გრანულაციური ქსოვილის ფორმირებას და დააჩქარონ რადიაციული ჭრილობების შეხორცების პროცესი [121 – 123].
- ალგინატის სახვევები: ალგინატის სახვევები მზადდება ზღვის წყალმცენარეების ბოჭკოებისგან და გამოირჩევა ჭრილობის ჭარბი ექსუდატის შთანთქმით, რაც ეფექტურს ხდის მას ექსუდაციური რადიაციული ჭრილობების სამკურნალოდ. ჭრილობის სითხესთან შეხებისას ეს სახვევები ქმნიან გელს, რაც ხელს უწყობს ტენიანი გარემოს შენარჩუნებას და ამცირებს ჭრილობის ბაქტერიული დაინფიცირების რისკს. ჰისტოლოგიური კვლევა ავლენს ფიბრობლასტების და მაკროფაგების აქტიურობის მომატებას, ეპითელიზაციის და ანგიოგენეზის პროცესების დაჩქარებას.[124 – 126].
- თრომბოციტებით მდიდარი პლაზმური (PRP) სახვევები: PRP სახვევები შეიცავს თრომბოციტებით მდიდარ პლაზმას, რომელიც ასევე, მდიდარია ზრდის ფაქტორებით, რომლებიც ხელს უწყობენ ქსოვილების აღდგენას და

რეგენერაციას. ეს საფენები განსაკუთრებით ეფექტურია ანგიოგენეზის პროცესის გასააქტიურებლად და კოლაგენის სინთეზის გასაძლიერებლად რადიაციული ჭრილობების შეხორცების პროცესში [127 – 130].

- უჯრედგარე მატრიქსის (ECM) სახვევები: ECM სახვევები მიღებულია ბუნებრივი ან სინთეზური წყაროებიდან და კანის უჯრედგარე მატრიქსის მსგავსია. ისინი უზრუნველყოფენ ჭრილობის სტრუქტურულ შენარჩუნებას და ხელს უწყობენ ჭრილობის ადგილას უჯრედების მიგრაციას, პროლიფერაციას და დიფერენციაციას, რითაც აჩქარებენ რეგენერაციის პროცესს რადიაციულ ჭრილობებში [131 – 133].
- ორფენიანი ან კომპოზიტური სახვევები: ორფენიანი ან კომპოზიტური სახვევები აერთიანებს სხვადასხვა მასალებს ან კომპონენტებს, მათ გამოყენებას გააჩნია მრავალმხრივი სარგებელი, როგორცაა: ანტიმიკრობული თვისებები, ტენიანობის მართვა, შენარჩუნება და ქსოვილების რეგენერაცია. ამ სახვევებისთვის დამახასიათებელი მრავალმხრივი ბენეფიტის გამო, იგი შეიძლება გამოყენებულ იქნას რადიაციული ჭრილობების მკურნალობის პროცესში [134 – 139].

თავი III

მასალა და მეთოდები

კვლევა დაიყო ორ ნაწილად. პირველი ნაწილი დაეთმო ადამიანის ამნიონისა და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებისაგან სამგანზომილებიანი ბიოლოგიურად აქტიური ჭრილობის საფენის შექმნას. კვლევის მეორე ნაწილი კი დასხივებით გამოწვეული მესამე ხარისხის დამწვრობის ჭრილობის მკურნალობას სამგანზომილებიანი ბიოლოგიურად აქტიური ჭრილობის საფენის გამოყენებით.

3.1 ადამიანის ამნიონისაგან ბიოლოგიურად შეთავსებადი სამგანზომილებიანი სკაფორდის (მატრიქსის) შექმნის მეთოდი.

ამნიონური მემბრანის მისაღებად გამოყენებული იყო 2 სრულვადიანი პლაცენტა. ჯანმრთელმა ორსულმა ქალებმა, ჯანმრთელი ახალშობილების დაბადების და პლაცენტის გამოძევების შემდეგ განაცხადეს თანხმობა, პლაცენტის გამოყენების შესახებ სამეცნიერო მიზნებისთვის და ხელი მოაწერეს ინფორმირებულ თანხმობის ფორმას.

კვლევა დამტკიცებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიოსამედიცინო კვლევის ეთიკის კომიტეტის მიერ. პლაცენტის მიღებისთანავე მოხდა მისი პირველადი დამუშავება გამდინარე ონკანის წყლით (სურათი 1).

დეცელულარიზაციისათვის ჭიპლარის ორივე არტერიაში და ვენაში მოთავსებულ იქნა პოლიეთილენის კათეტერები, რომლებიც დაფიქსირდა აბრეშუმის ლიგატურით (სურათი 2, 3), პლაცენტის სისხლისა და მისი ელემენტებისაგან გათავისუფლებისათვის გამოვიყენეთ ჰეპარინიზირებული 0,9%-იანი ფიზიოლოგიური ხსნარი. ჭიპლარის არტერიებში შეყვანილი კათეტერებიდან ვახდენდით პლაცენტის პერფუზიას ნატრიუმის დოდეცილ სულფატის (SDS - SIGMA) ხსნარით 72 საათის განმავლობაში. პირველი 24 საათის განმავლობაში გამოიყენებოდა 0,01 %-იანი SDS . ამის შემდეგ გამოყენებულ იქნა 0,1% და 1%-იანი SDS -ის ხსნარი (24-24 საათი). SDS-ის ხსნარით პერფუზიის შემდეგ პლაცენტა ირეცხებოდა 1%-იანი ტრიტონ X - 100 (სურათი 4).



სურათი 1. ადამიანის პლაცენტა დეცელულარიზაციამდე



სურათი 2. ჭიპლარის არტერიებისა და ვენის იზოლაციის პროცესი



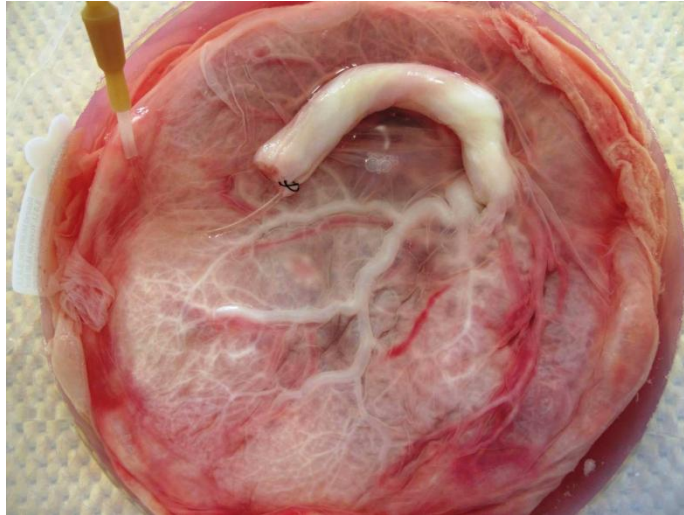
სურათი 3. ჭიპლარის არტერიებისა და ვენის კათეტერიზაცია



სურათი 4. ადამიანის პლაცენტის დეცელულარიზაციის პროცესი

ადამიანის პლაცენტის დეცელულარიზაციის პროცესის დასრულების შემდეგ ხდებოდა ამნიონური მემბრანის პლაცენტისაგან გამოცალკეება (სურათი 5, 6, 7) და ამნიონის მემბრანის დაჭრა 3x4 სმ ზომის ფირფიტებად. მიღებული მემბრანის

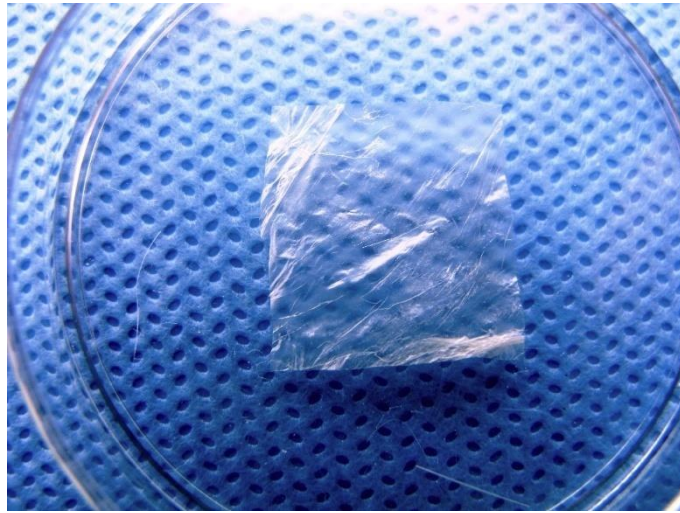
ფირფიტები თავსდებოდა ლიოფილიზაციის აპარატში “Power Dry PL 6000 Freeze Dryers” (He- Labware) (სურ. 8).



სურათი 5. ადამიანის პლაცენტა დეცელულარიზაციის შემდეგ



სურათი 6. ამნიონური მემბრანის პლაცენტისაგან გამოცალკეება ადამიანის პლაცენტის დეცელულარიზაციის პროცესის დასრულების შემდეგ



სურათი 7. ადამიანის დეცელულარიზებული ამნიონური მემბრანა
ლიოფილიზაციამდე



სურათი 8. დეცელულარიზირებული ადამიანის ამნიონური მემბრანის ფირფიტები
მოთავსებული ლიოფილიზაციის აპარატში

ადამიანის ამნიონისაგან მიღებული დეცელულარიზებული ფირფიტები ლიოფილიზაციის შემდეგ თავსდება სტერილულ პირობებში და ინახებოდა გამოყენებამდე. (სურ. 9).



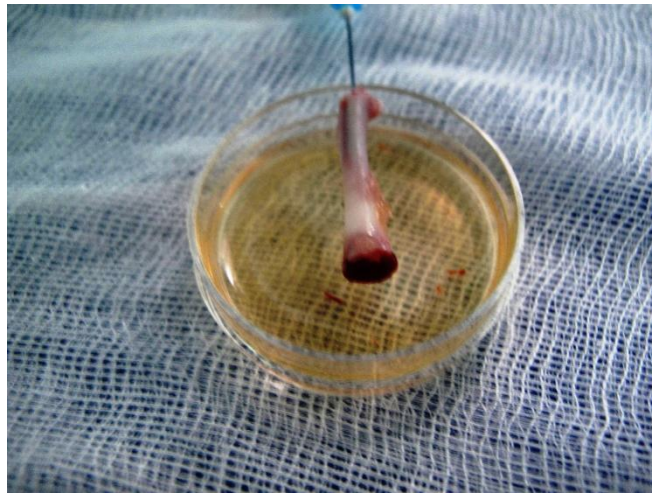
სურათი 9. ადამიანის ამნიონის დეცელულარიზებული მემბრანა ლიოფილიზაციის შემდეგ შენახული გამოყენებამდე

ამნიონური მემბრანის დნმ-ის რაოდენობრივი განსაზღვრა დეცელულარიზაციამდე და დეცელულარიზაციის შემდეგ - ამნიონური მემბრანის დნმ-ს იზოლაცია დეცელულარიზაციამდე და დეცელულარიზაციის შემდეგ მოხდა სტანდარტული კომერციული ნაკრების გამოყენებით (G - spin Kit; iNtRON ბიოტექნოლოგია). მთლიანი დნმ განისაზღვრა სპექტროფოტომეტრზე (NanoDrop 1000; Thermo Fisher Scientific) ტალღის სიგრძეზე 260 ნმ. ყველა ნიმუში ნორმალიზდა ადამიანის ამნიონის მშრალ წონაზე.

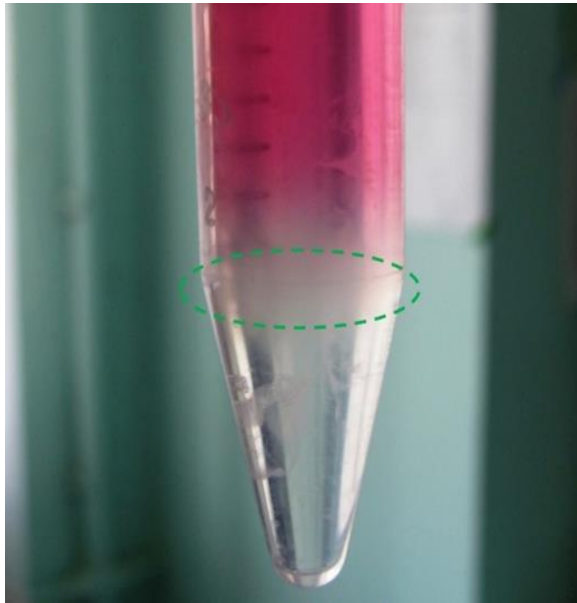
ადამიანის ამნიონის მემბრანაში დნმ-ის შემცველობა დეცელულარიზაციამდე იყო 338 მკგ / მლ. დეცელულარიზაციის პროცედურის შემდეგ, დნმ-ის ნარჩენი შემცველობა 2%-ზე ნაკლები გახდა.

3. 2 ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მიღების ოპტიმიზაცია. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების რაოდენობის და მათი სიცოცხლისუნარიანობის განსაზღვრა. ადამიანის დეცელულარიზირებული ამნიონისაგან ბიოლოგიურად აქტიური მემბრანის შექმნისათვის გამოვიყენეთ ვირთაგვის ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მისაღებად გამოყენებულ იქნა

ორივე სქესის Lewis - ის ხაზის 15 თეთრი ლაბორატორული ვირთაგვა მასით 200-250გ. ექსპერიმენტის ოქმები და ცხოველთა გამოყენება დამტკიცებული იყო ცხოველთა დაცვის ინსტიტუტის კომიტეტის მიერ. ლეტალური ინექციის შემდეგ (0,5% ნატრიუმის თიოპენტალის ხსნარი) მოხდა ცხოველებისთვის ქვედა კიდურების ამპუტაცია, ბარძაყის ძვლის კუნთოვანი ქსოვილისგან გასუფთავება და ძვლის რეზექცია ეპიფიზისა და დიაფიზის არეში. ძვლის ტვინის ასპირაციის შემდეგ განხორციელდა მისი დისოციაცია ციტრატით, EDTA და Dulbecco's phosphate-buffered saline (DPBS) -ს ხსნარის გამოყენებით. მონონუკლეარული ფრაქცია გამოიყო გრადიენტული მათოდით Ficoll Paque Plus-ის გამოყენებით (სურათი 10, 11).



სურათი 10. ვირთაგვის ბარძაყის ძვლიდან ძვლის ტვინის იზოლაციის პროცესი

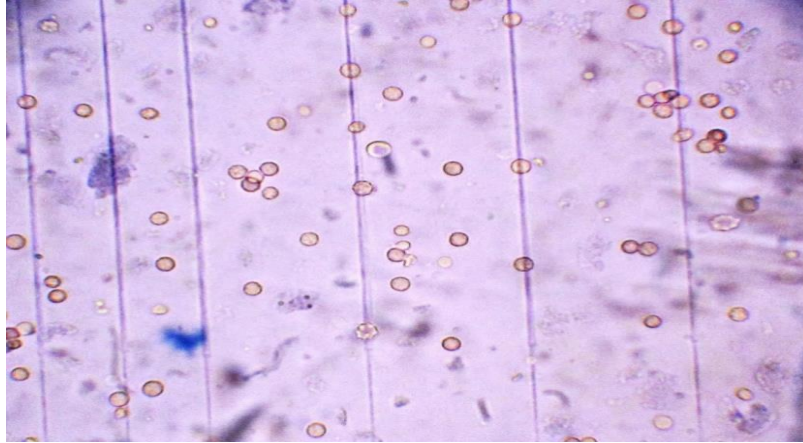


სურათი 11. ვირთაგვის ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მონონუკლეარული ფრაქციის გამოყოფა გრადიენტული მათოდით Ficoll Paque Plus-ის გამოყენებით

ღეროვანი უჯრედების ნაწილი მოთავსდა Neubauer-ის კამერაში, და მოხდა მათი სიცოცხლისუნარიანობის შემოწმება (სურათი 12) ტრიპან ლურჯით (Sigma).

3. 3 ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მოთავსების მეთოდის შემუშავება ადამიანის ამნიონისაგან მიღებულ დეცელულარიზებულ სამგანზომილებიან მატრიქსზე და შესასაბამისად, ბიოლოგიურად აქტიური მემბრანის შექმნა. ღეროვანი უჯრედების დანარჩენი ნაწილი მოთავსდა რეგიდრირებულ ადამიანის დეცელულარიზებული ამნიონის მემბრანის ზედაპირზე (სურათი 13, 14). დეცელულარიზებული ამნიონური მემბრანა კარგად გაირეცხა სტერილურ phosphate-buffered saline (PBS) 30 წუთის განმავლობაში. მთლიანობაში ადამიანის დეცელულარიზებულ ამნიონურ მემბრანის ზედაპირზე მოთავსდა 2.5×10^6 მონონუკლეარული უჯრედი. 15 წუთის შემდეგ მონონუკლეარული უჯრედების იგივე რაოდენობა მოთავსდა დეცელულარიზებული ამნიონური მემბრანის მეორე მხარეზეც, ასე გაგრძელდა 1 საათის განმავლობაში. ყოველ 15 წთ-ში ხდებოდა ამნიონური მემბრანის ორივე მხარეს ღეროვანი უჯრედების მოთავსება.

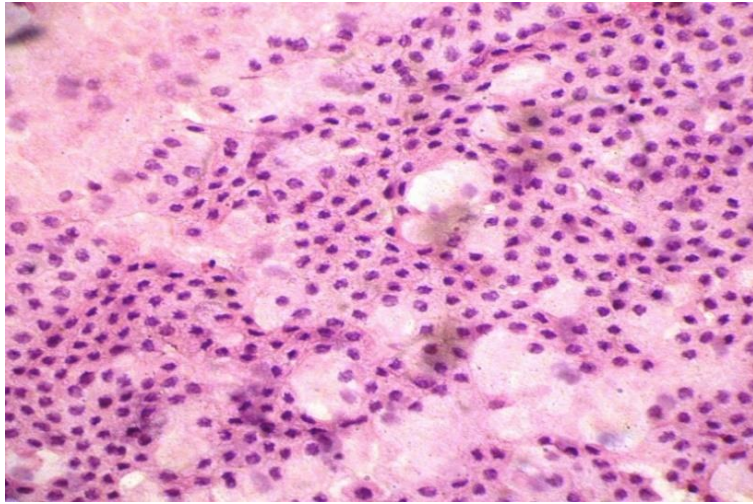
დეცელულარიზებული ამნიონური მემბრანა, რომელზეც მოთავსებული იყო მონონუკლეარული უჯრედები მოთავსდა ტენიან გარემოში, ინკუბატორში (37°C, 5% CO₂) 4 დღის განმავლობაში. შემდგომში, ბიოლოგიურად აქტიური მემბრანის ლიოფილიზაცია და გამოყენებამდე მისი შენახვა ასეპტიკურ გარემოში.



სურათი 12. ძვლის ტენის მონონუკლეარული ფრაქციის სიცოცხლიუნარიანობის განსაზღვრა ტრიპან ლურჯის ხსნარის გამოყენებით



სურათი 13. საკვებ ნიადაგში მოთავსებული დეცელულარიზებული ამნიონის მემბრანა და მასზე განლაგებული ძვლის ტენის ღეროვანი უჯრედები



სურათი 14. ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები მოთავსებულია ადამიანის დეცელულარიზირებულ ამნიონის მემბრანის ზედაპირზე. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება X400.

3. 4 დასხივებით გამოწვეული მესამე ხარისხის დამწვრობის ჭრილობის მოდელირება და ბიოლოგიურად აქტიური ჭრილობის გამოყენება.

დასხივებით გამოწვეული მესამე ხარისხის დამწვრობის ჭრილობის მოდელირებისთვის შერჩეულ იქნა ორივე სქესის Lewis-ის ხაზის 45 თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვა, 8-10 კვირის ასაკის და 200-250გრ მასით. ცხოველები მიღებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ცხოველთა დაწესებულებიდან და გამოყენებულ იქნა როგორც დონორებად, ისე რეციპიენტებად.

ექსპერიმენტის ოქმები და ცხოველთა გამოყენება დამტკიცებული იყო ცხოველთა დაცვის ინსტიტუტის კომიტეტის მიერ. ყველა ოპერაცია მიმდინარეობდა ინტრააბდომინალური ანესთეზიის ქვეშ, ეტამინალ-ნატრიუმის გამოყენებით (30მგ/კგ), ასეპტიკისა და ანტისეპტიკის დაცვის პირობებში.

ცხოველები დაიყო 3 ეკვივალენტურ ჯგუფად, თითო ჯგუფში 15 ცხოველი.

ცხრილი 1 -ში ასახულია ოპერაციული ჩარევის სახეები, საცდელი ცხოველების ჯგუფები და ჯგუფებში ცხოველთა რაოდენობა.

ჯგუფი	ოპერაციული ჩარევის სახეები	ცხოველების რაოდენობა
I	III ხარისხის კანის სხივური დამწვრობის მოდელი. კანის სხივური დამწვრობის მკურნალობა 10% სინტომიცინის ლინიმენტით	15
II	III ხარისხის კანის სხივური დამწვრობის მოდელი. კანის სხივური დამწვრობის მკურნალობა ქირურგიული იმპლანტით (Colorado Therapeutics USA)	15
III	III ხარისხის კანის სხივური დამწვრობის მოდელი. კანის სხივური დამწვრობის მკურნალობა ჩვენს მიერ შემუშავებული ბიოლოგიურად აქტიური საფენის გამოყენებით	15

ცხრილი 1. საცდელი ცხოველების ჯგუფები, ოპერაციული ჩარევის სახეები, საცდელი ცხოველების რაოდენობა ჯგუფებში.

პირველი ჯგუფის ცხოველებში (n=15) დასხივებიდან 5 დღის შემდეგ ჩატარდა ჭრილობის ქირურგიული დამუშავება, ამოიკვეთა დასხივების შედეგად დამწვარი გარშემომდებარე კანი, კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილი, ზედაპირული ფასცია და წარმოქმნილი დეფექტი დიამეტრით 1 სმ² დაიფარა 10% სინტომიცინის ლინიმენტით. მეორე ჯგუფის ცხოველებში (n=15) ასევე დასხივებიდან 5 დღის შემდეგ ჩატარდა ჭრილობის ქირურგიული დამუშავება და კანის დეფექტი დიამეტრით 1 სმ² დაიფარა ქირურგიული იმპლანტით (Colorado Therapeutics), რომელიც დაფიქსირდა კანზე

კვანძოვანი ნაკერებით. მესამე ჯგუფის ცხოველებში (n=15) დასხივებიდან 5 დღის შემდეგ ჩატარდა ქრილობის ქირურგიული დამუშავება და კანის დეფექტი დიამეტრით 1 სმ² დაიფარა ჩვენს მიერ შემუშავებული ბიოლოგიურად აქტიური საფენით.

დასხივების წყაროდ გამოიყენებოდა რადიაციული მოწყობილობა (RUM-17, რუსეთი). მილის ვოლტაჟი იყო 250 kV, მილში დენის ნაკადი იყო 10 mA, ხოლო მანძილი დასხივების მოწყობილობიდან საცდელი ცხოველამდე იყო 25 სმ. 60 Gy-მდე დოზამ მიაღწია ზედაპირამდე, ხოლო ზედაპირის დაზიანების დიამეტრმა - 1-დან 1.3 სმ-მდე.

ოპერაციის შემდეგ ყველა ცხოველი მოთავსებული იქნა ვივარიუმის სტანდარტულ პირობებში და ცდიდან 3, 7, 14, 30, 60 და 90 დღეზე ხდებოდა დაკვირვება.

პოსტოპერაციულ პერიოდში, პლანიმეტრული მეთოდით განისაზღვრა ქრილობების შეხორცების სიჩქარე. პოსტოპერაციულად ქრილობის ანგიოგენეზის განსაზღვრისათვის გამოყენებული იქნა ტრანსილუმინაციის მეთოდი. აუტოპსიაზე მიღებული მასალა შევისწავლეთ ციტოლოგიური, ჰისტოლოგიური და სკანირებადი მიკროსკოპის მეთოდების გამოყენებით.

3. 5 ანატომიური კვლევის მეთოდები

ანატომიური კვლევისთვის ჩატარდა აუტოპსია 10 თეთრ ლაბორატორიულ ვირთაგვაზე. კანის, კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის, ზედაპირული ფასციის, აპონევროზებისა და კუნთების ტოპოგრაფიის შესწავლა მოხდა ანატომიური დისექციის მეთოდით. კანის ზედაპირული და ღრმა სისხლძარღვთა სისტემის შესასწავლად გამოვიყენეთ ფერადი საღებარი (ცივი მასა) და რადიოკონტრასტული ნივთიერებები (კარდიოტრასტი) რომლებიც შეყვანილ იქნა ვირთაგვების აორტაში პუნქცია-ინფუზიის მეთოდით. პარალელურად, გამოვიყენეთ ტრანსილუმინაციის მეთოდი OS-100 ილუმინატორის (რუსეთი) და MBS-9 ბიოლოგიური მიკროსკოპის საშუალებით.

3. 6 ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოლოგიური კვლევის მეთოდები

ჰისტოლოგიური გამოკვლევისთვის ზურგის მიდამოდან აღებული იყო ნორმალური კანის სრულშრიანი ანათალები 3 x 3 x 0,5 სმ ზომით.

ადამიანის ნატიური ამნიონური მემბრანა, დეცელულარიზირებული ამნიონური მემბრანა, ბიოლოგიურად აქტიური ჭრილობის საფენი გამოყენებამდე და გამოყენების შემდეგ ჰისტოლოგიური კვლევისათვის დაფიქსირდა 10% ნეიტრალურ ფორმალინში, ჩაყალიბდა პარაფინში და დაიჭრა 5 მიკრონი სისქის ნაჭრებად. დეპარაფინიზაციისა და რეჰიდრატაციის შემდეგ ქსოვილი შეიღება ჰემატოქსილინ ეოზინით და მასონ - ტრიქრომით.

თითოეული ჰისტოლოგიური პრეპარატის შესწავლა მოხდა მიკროსკოპით (E100; Nikon Corporation, Tokyo, Japan) და სტერესკოპული მიკროსკოპით (MBS-9; Lomo, St. Petersburg, Russia).

იმუნოჰისტოქიმიური შედეგისათვის გამოყენებული იყო პარაფინში დაფიქსირებული 3 მიკრონი სისქის ქსოვილი. ბიოლოგიურად აქტიურ საფენში კოლაგენის I α 1-ის და ფიბრონექტინის ანტისხეულების განსაზღვრისათვის, მოხდა სლაიდებზე დაფიქსირებული მასალის დეპარაფინიზირება და რეჰიდრატაცია.

თითოეული ჰისტოლოგიური პრეპარატის შესწავლა მოხდა სტერეოსკოპული მიკროსკოპით.

3. 7 ადამიანის ამნიონური მემბრანის სკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპია დეცელულარიზაციამდე და დეცელულარიზაციის შემდეგ

სკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპით მასალის ანალიზისთვის, მოხდა ნორმალური ამნიონური მემბრანის და ბიოაქტიური ამნიონური საფენის ქსოვილების ლიოფილიზაცია. გამოშრობის დასრულების შემდეგ, ყველა ქსოვილი დაიფარა ოქროთი დაფარვის ვაკუუმ ტექნოლოგიის გამოყენებით და მათი გამოსახვა მოხდა JEOL JSM-65 10 LW სკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპით (JEOL Ltd, ტოკიო, იაპონია).

3. 8 ჭრილობის შეხორცების პარამეტრების აღრიცხვა დინამიკაში პლანიმეტრიული მეთოდის გამოყენებით.

ჭრილობის შეხორცების სიჩქარის ობიექტური შეფასებისთვის გამოვიყენეთ პლანიმეტრიული მეთოდი. ამისათვის ჭრილობაზე ვაფარებდით ცელოფანის ფირფიტას, რომელზეც მელნით ვაფიქსირებდით ჭრილობის კონტურებს დინამიკაში. შემდეგ ცელოფანი და მასზე აღნიშნული ჭრილობის კონტურები თავსდებოდა მილიმეტრიანი ქაღალდზე და ჭრილობის ფართობი განისაზღვრებოდა კონტურის შიგნით კვადრატული მილიმეტრის რაოდენობის დათვლით. ჭრილობის შემცირების პროცენტული მაჩვენებელი დღის განმავლობაში განისაზღვრა ფორმულით:

$$St = So \exp (-t/T)$$

სადაც So - ჭრილობის არე, St - ჭრილობის არე დროში t , და T პარამეტრი ასახავს ჭრილობის შეხორცების სიჩქარეს. T პარამეტრი განსხვავებულია ყველა ჯგუფისთვის. რაც უფრო მცირეა T პარამეტრი, მით უფრო სწრაფად მიმდინარეობს ჭრილობის შეხორცების პროცესი.

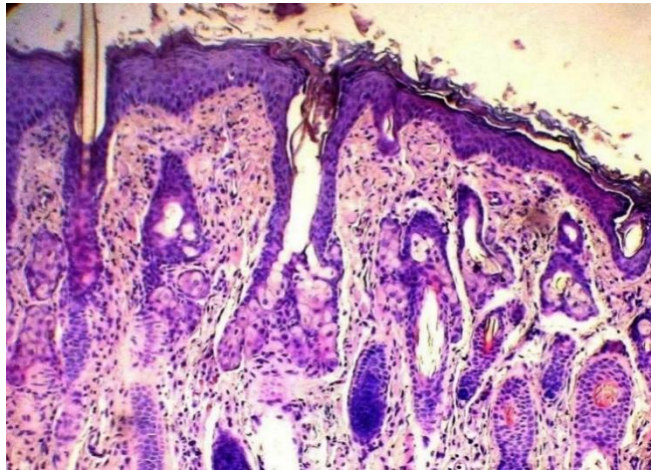
3. 9 კვლევის მონაცემების სტატისტიკური დამუშავება

კვლევის ფარგლებში შეფასდა ჭრილობის შეხორცების პროცესი ექსპერიმენტში მონაწილე ერთ ძირითად და 2 შესადარებელ ჯგუფში. ჭრილობის არეების გაზომვა ხდებოდა ჭრილობის მოდელირებიდან მე-3, მე-7, 14-ე, 30-ე, 45-ე, მე-60 და 75-ე დღეებზე. ანალიზის დროს გამოთვლილ იქნა ჭრილობის უბნების საშუალო არითმეტიკული, სტანდარტული გადახრა, სარწმუნობის ინტერვალი. ძირითად და საკონტროლო ჯგუფებში მიღებული შედეგების სხვაობის სარწმუნობის დასადგენად გამოთვლილ იქნა t -ტესტი. დამაჯერებლობის დონედ განსაზღვრულ იქნა 0.05. შედეგი დამაჯერებლად ჩაითვლება როცა $P < 0.05$. მონაცემთა დასამუშავებლად გამოყენებულ იქნა სტატისტიკური პროგრამა IBM SPSS Statistics 26 ვერსია.

თავი IV

4.1 კვლევის შედეგები

როგორც აჩვენა ჩატარებულმა ანატომიურმა კვლევებმა, კანის სტრუქტურა და მისი დანამატები თეთრ ლაბორატორიულ ვირთაგვებში ზურგის არეში წარმოდგენილია ეპიდერმისით, დერმით, ცხიმოვანი და ფიბროზული შრეებით. თვითონ ეპიდერმისი წარმოდგენილია ბაზალური, წვეტიანი, მარცვლოვანი, და რქოვანი შრეებით (სურათი 15).



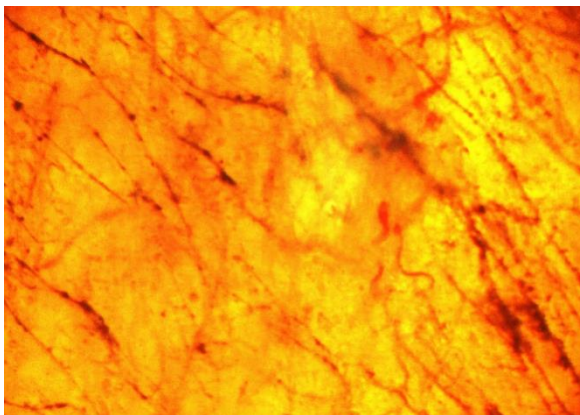
სურათი 15. ვირთაგვის კანის ჰისტოლოგიური სურათი. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება x 200

ბაზალური შრე შედგება ბაზალურ მემბრანაზე ერთ რიგად განლაგებული პრიზმული უჯრედებისგან (ბაზალური ეპიდერმოციტები), რომლებშიც არის ბაზალური მემბრანის მიმართ პერპენდიკულარულად მიმართული ბირთვები. წვეტიანი შრის პლაზმოლემები წარმოქმნიან ღრმა, ურთიერთშემღწევ წანაზარდებს და დესმოსომებთან დამაკავშირებელ წანაზარდებს. წვეტიანი შრის უჯრედებში ტონოფიბრილები უფრო მეტია, ვიდრე ბაზალურ შრეში, ისინი ბირთვების გარშემო არიან მჭიდროდ და კონცენტრირებულად განლაგებულნი და ჩაზრდილი არიან დესმოსომებში.

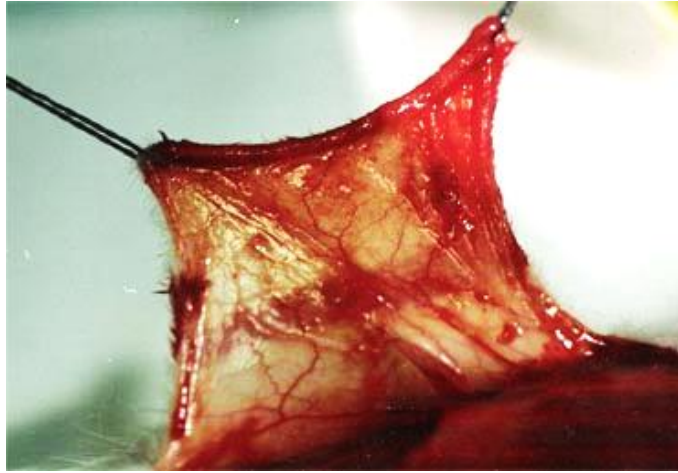
მარცვლოვან შრეში განლაგებულია სწორი კონტურების მქონე უჯრედები რომლებიც შეიცავენ კერატოჰიალინის გრანულებს. რქოვანა შრე წარმოქმნილია მთლიანად გარქოვანებული უბირთვო უჯრედებით. რქოვანა გარსის მემბრანა გასქელებულია, უჯრედები შეიცავენ კერატინს.

დერმა შედგება ბოჭკოებით მდიდარი და უჯრედებით შედარებით ღარიბი მკვრივი, შემაერთებული ქსოვილისგან, რომელიც წარმოადგენს კანის დანამატების (თმების, ფრჩხილების, საოფლე და ცხიმოვანი ჯირკვლების), სისხლძარღვების და ნერვების საყრდენს. მასში გამოყოფენ ორ შრეს: ეპიდერმისის მოსაზღვრე დვრილისებრი და ბადისებრი (რეტკულური) შრეები. კანქვეშა ქსოვილი შედგება კოლაგენური, ელასტიური და რეტკულური ბოჭკოების ფაშარი ქსელისაგან, რომელთა მარყუქებშიც განლაგებულნი არიან ცხიმოვანი ქსოვილის გროვები. დერმაში ხორციელდება სისხლძარღვების განტოტიანება და ანასტომოზების ჩამოყალიბება ღრმა და ზედაპირული პარალელური სისხლძარღვოვანი ქსელების სახით. ფიბროზული შრე წარმოდგენილია შემაერთებული ქსოვილის ბოჭკოებით.

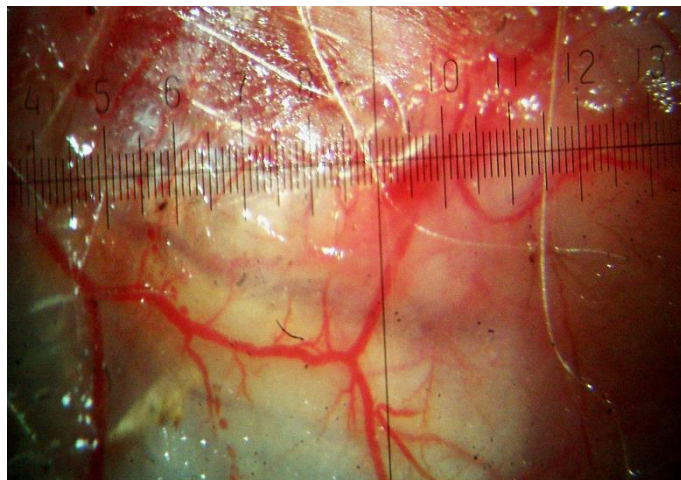
ვირთაგვის კანზე ჩატარებულმა ტრანსილუმინაციის მეთოდებმა გვიჩვენა, რომ ვირთაგვის კანის მიკროკაპილარული ქსელი ნაკლებად არის განვითარებული ადამიანის კანთან შედარებით (სურათი 16, 17, 18, 19, 20)



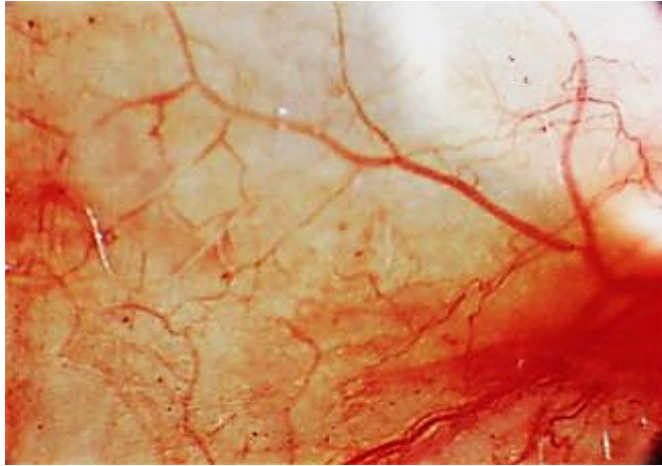
სურათი 16. ვირთაგვის კანის მიკროკაპილარული ქსელი



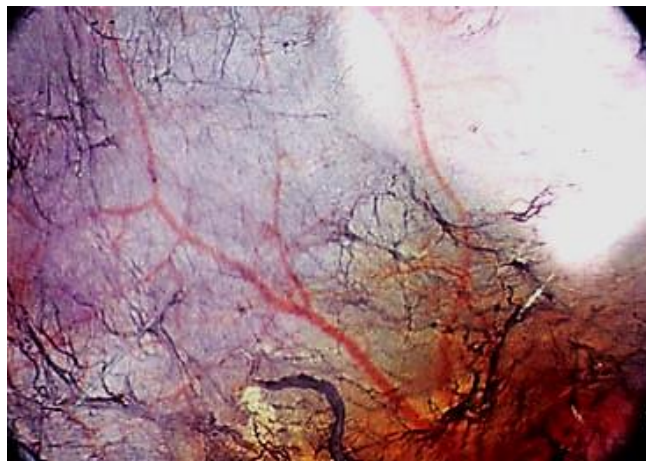
სურათი 17. ვირთაგვის კანქვეშა მიკროკაპილარული ქსელი



სურათი 18. სტერესკოპული მიკროსკოპია. ვირთაგვის კანქვეშა მიკროკაპილარული ქსელი



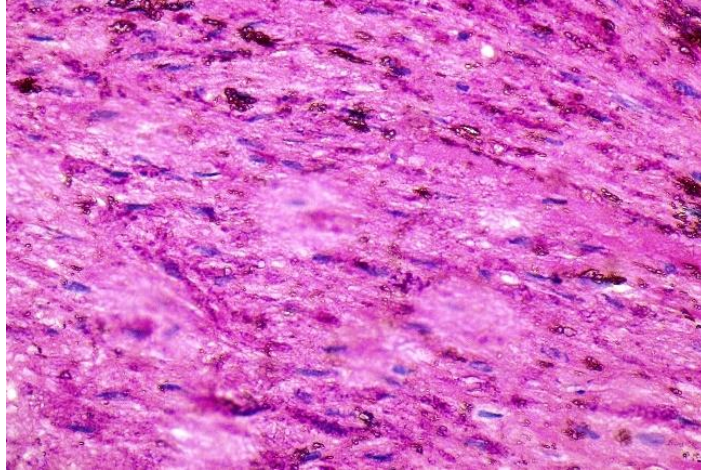
სურათი 19. ვირთაგვის კანქვეშა მიკროკაპილარული ქსელის ტრანსილუმინაცია.
გადიდება - 20X



სურათი 20. ვირთაგვის კანის მიკროკაპილარული ქსელი. არტერიებში შეყვანილია წითელი ფერის კონტრასტული მასა, ვენებში, კი, ლურჯი ფერის კონტრასტული მასა

აქედან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ ადამიანის კანისა და კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის სტრუქტურა დიდად არ განსხვავდება ვირთაგვის კანის სტრუქტურისაგან, რაც გვამღევეს საშუალებას, გამოვიყენოთ ვირთაგვის კანი ჭრილობის მოდელირებისათვის.

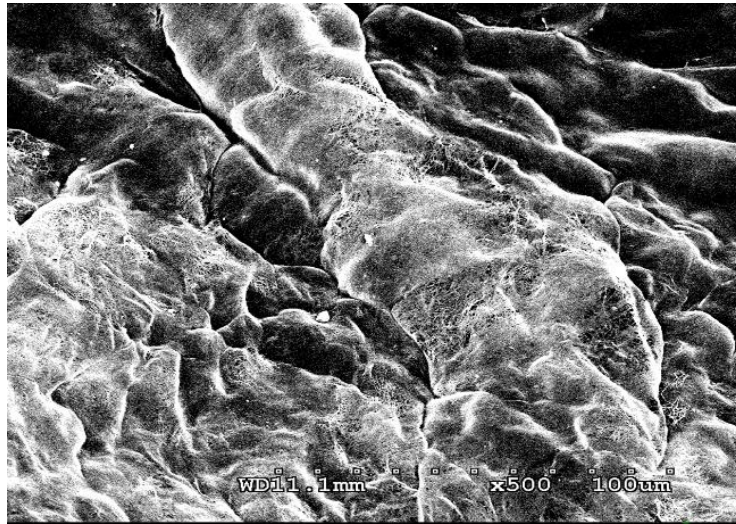
ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა რომ ადამიანის ამნიონური მემბრანა დეცელულარიზაციის შემდეგ ინარჩუნებს თავის ბუნებრივ სტრუქტურას დაზიანების გარეშე (სურათი 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28).



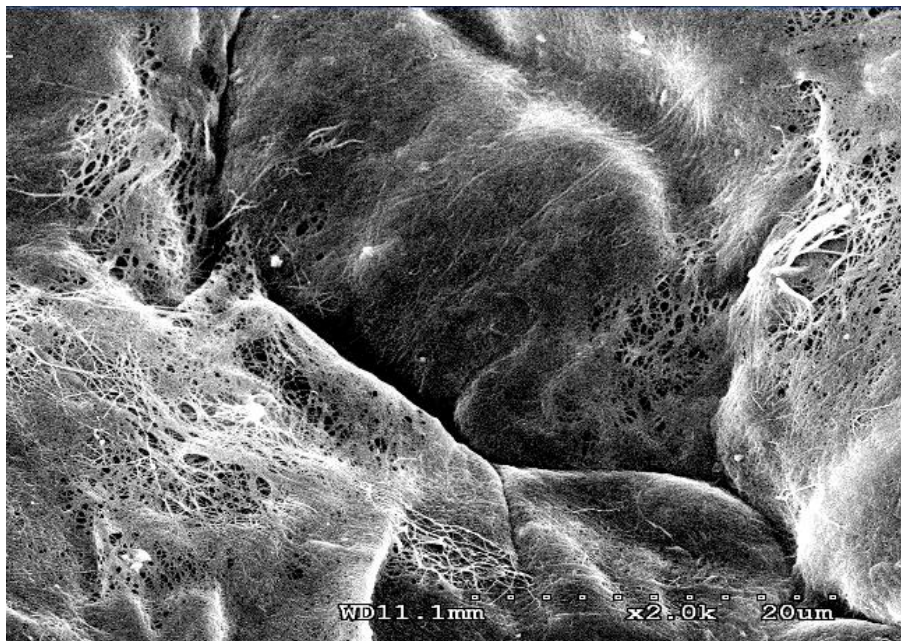
სურათი 21. ადამიანის ამნიონური მემბრანა დეცელულარიზაციამდე. შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება - 200X



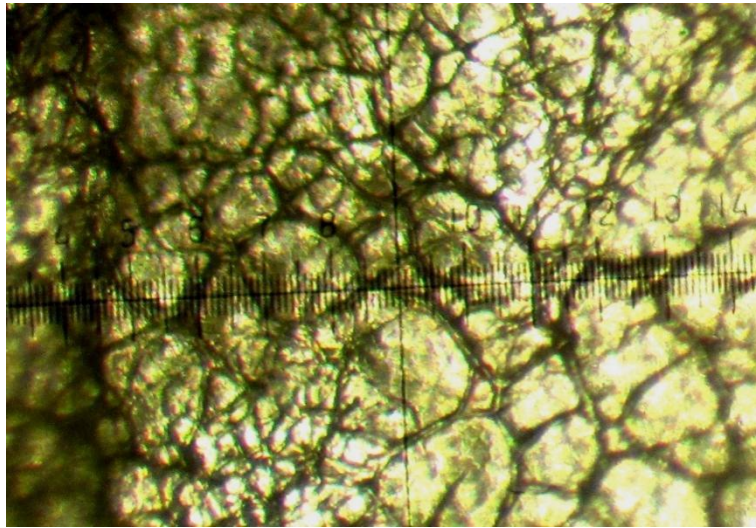
სურათი 22. ადამიანის ამნიონური მემბრანა დეცელულარიზაციამდე. სტერეოსკოპული მიკროსკოპია. გადიდება - 20X



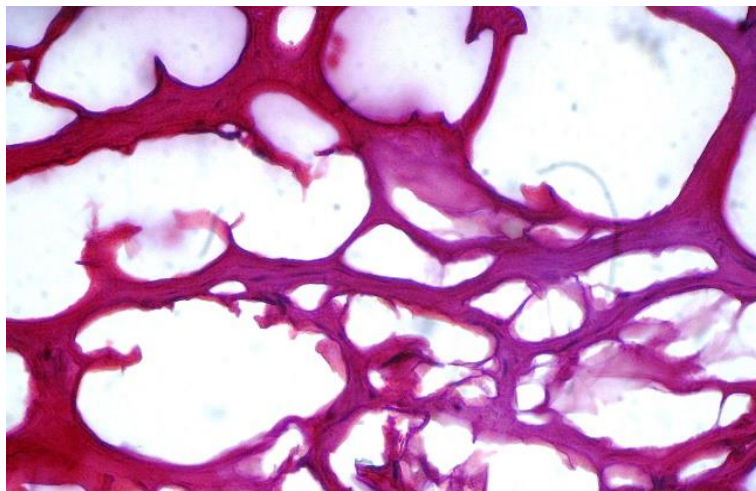
სურათი 23. მასკანირებული ელექტრონული მიკროსკოპია. ადამიანის ამნიონური მემბრანა დეცელულარიზაციამდე.



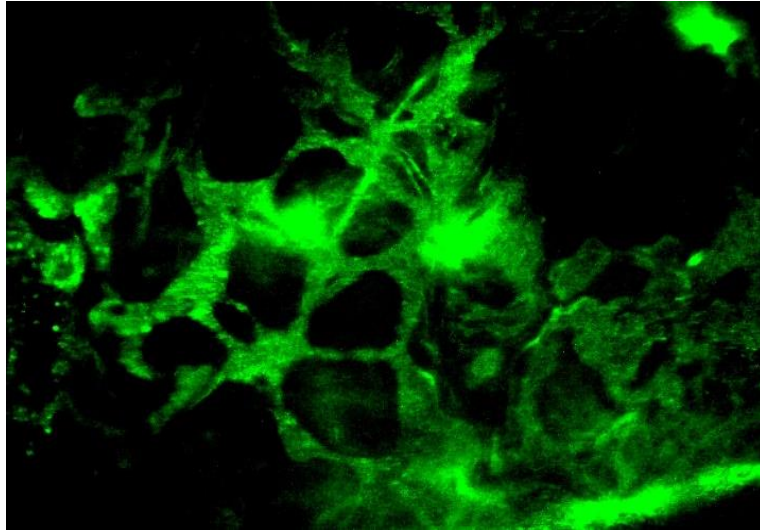
სურათი 24. მასკანირებული ელექტრონული მიკროსკოპია. ადამიანის ამნიონური მემბრანა დეცელულარიზაციამდე.



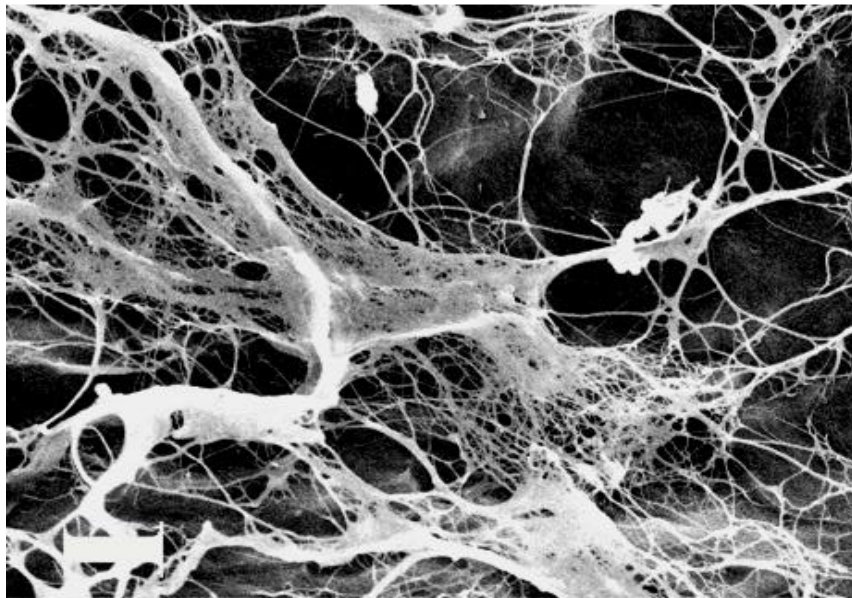
სურათი 25. ადამიანის ამნიონური მემბრანა დეცელულარიზაციის შემდეგ.
სტერეოსკოპული მიკროსკოპია. გადიდება X-20



სურათი 26. ადამიანის ამნიონური მემბრანა დეცელულარიზაციის შემდეგ. შეღებვა
ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება X-800

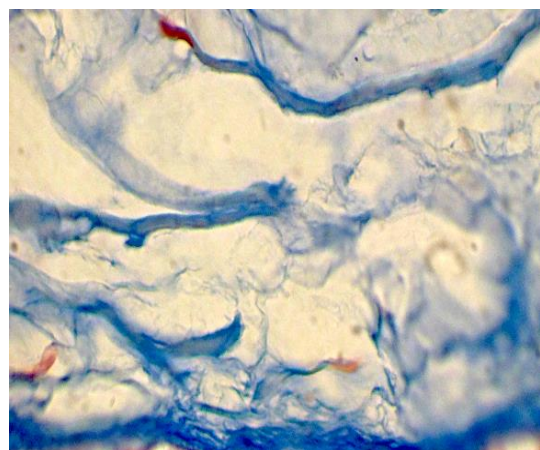
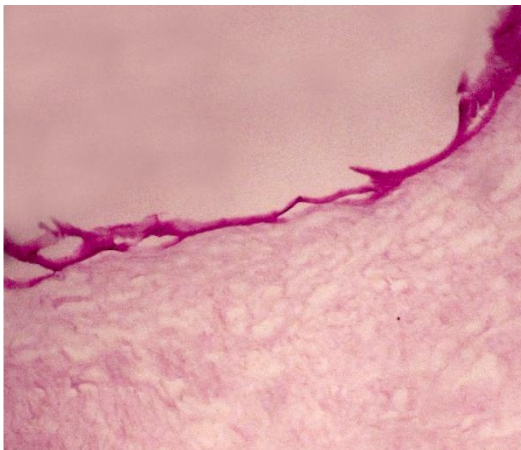


სურათი 27. ადამიანის ამნიონური მემბრანა. ფლუორესცენტული მიკროსკოპია.
გადიდება X-80

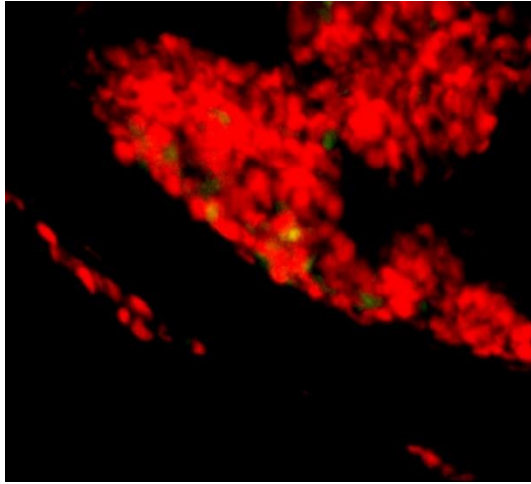


სურათი 28. ადამიანის ამნიონური მემბრანა დეცელულარიზაციის შემდეგ.
სკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპია.

ადამიანის დეცელულარიზირებული ამნიონური მემბრანა შეიცავს დიდი რაოდენობით ციტოკინებს და ზრდის ფაქტორებს, მათ შორის ეპიდერმულ ზრდის ფაქტორს (EGF), ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორს (FGF), კერატინოციტების ზრდის ფაქტორს (KGF), სისხლძარღვთა ენდოთელურ ზრდის ფაქტორს (VEGF) და ზრდის თრომბოციტულ ფაქტორს (PDGF). კვლევებმა ასევე გვიჩვენა, რომ ადამიანის ამნიონური მემბრანა შეიცავს ეპითელურ, ბაზალურ, კომპაქტურ, ფიბრობლასტურ და ღრუბლოვან შრეებს. ეპითელურ შრეში განლაგებულია ერთბირთვიანი ეპითელური უჯრედები. ბაზალური შრე შეიცავს რეტიკულური ბოჭკოების თხელ ქსელს და წარმოდგენილია III, IV, V ტიპის კოლაგენით, ფიბრონექტინით, და ლამინინით (სურათი 16). კომპაქტური შრე შეიცავს რეტიკულურ ბოჭკოებს. მასში ასევე განლაგებულია I, III, V, VI ტიპის კოლაგენი. ფიბრობლასტების შრე შეიცავს ჰისტიოციტებს, მიოფიბრობლასტებს და მაკროფაგებს. ღრუბლოვანი შრე კი წარმოდგენილია I, III, V ტიპის კოლაგენითა და პროტეოგლიკანებით (სურათი 29, 30).

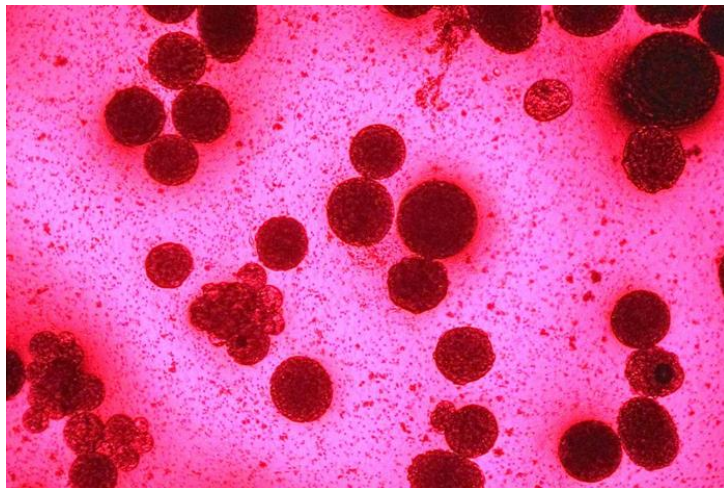


სურათი 29. ადამიანის ამნიონური მემბრანა დეცელულარიზაციის შემდეგ ინარჩუნებს თავის ბუნებრივ სტრუქტურას დაზიანების გარეშე. ა) შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება x 200 ბ) შეღებვა მასონ ტრიქრომით. გადიდება x

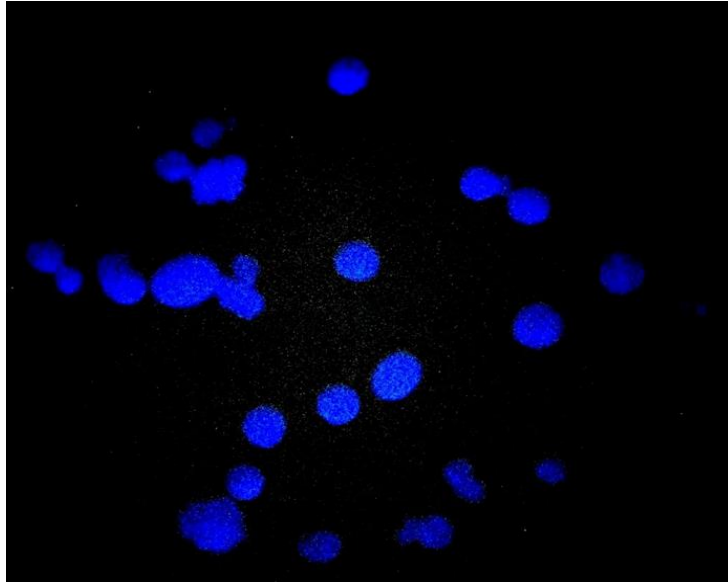


სურათი 30. ფლუორესცენტული იმუნოჰისტოქიმია, ადამიანის დეცელულარიზირებულ ამნიონურ მემბრანაში გამოვლენილია ფიბრონექტინი და ლამინინი

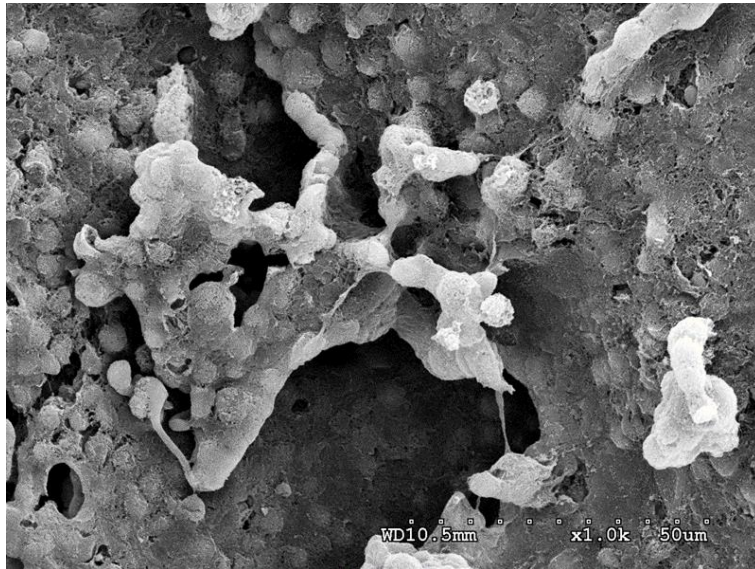
ჩატრებული კვლევების მიხედვით, ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების გამოყოფის მეთოდმა Ficoll Paque Plus-ის გამოყენებით, საშუალება მოგვცა მიგველო 90 %-ზე მეტი სიცოცხლისუნარიანი ღეროვანი უჯრედები (სურათი 31, 32, 33).



სურათი 31. იმუნოფლუორესცენტული მიკროსკოპია. იზოლირებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მონონუკლეარული ფრაქცია. შეღებვა MID126-1KT. გადიდება x 1000

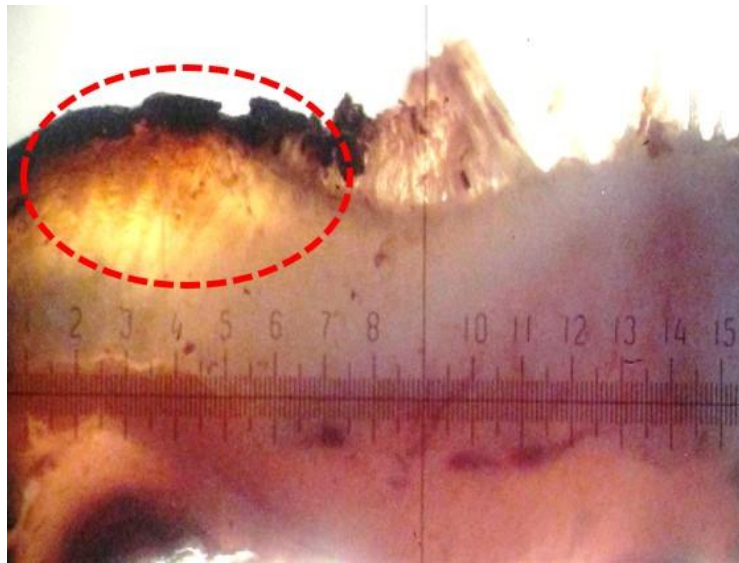


სურათი 32. იმუნოფლუორესცენტული მიკროსკოპია. იზოლირებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მონონუკლეარული ფრაქცია. შეღებვა DAPI, ან 4',6-დიამინო-2-ფენილინდოლი. გადიდება x 1000



სურათი 33. მასკანირებული ელექტრონული მიკროსკოპია. იზოლირებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მონონუკლეარული ფრაქცია.

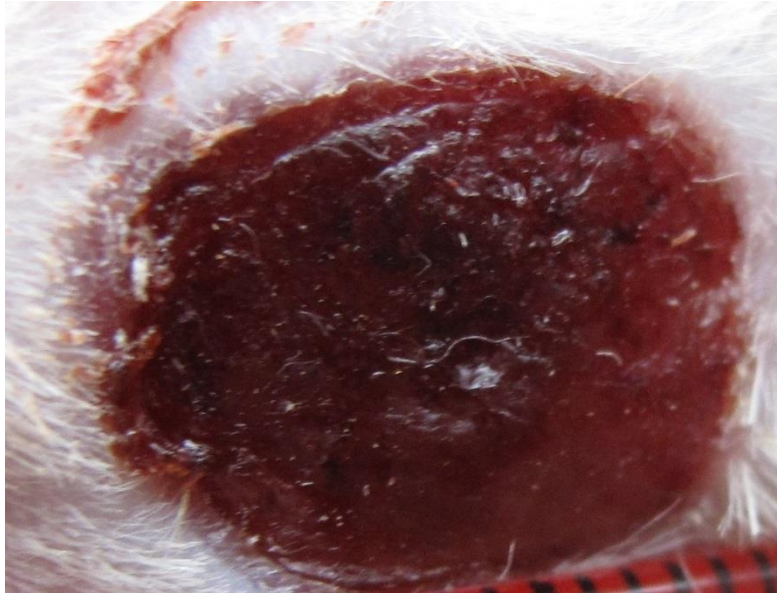
პირველი ჯგუფის ცხოველებში ზურგის არეში შეიქმნა სხივური დამწვრობის მოდელი 1 სმ² დიამეტრით და 0,3 სმ. სიღრმით. დასხივებიდან 5 დღის შემდეგ ჭრილობის ქირურგიული დამუშავება, ამოიკვეთა დასხივების შედეგად დამწვარი კანი, კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილი, ზედაპირული ფასცია და წარმოქმნილი დეფექტი დიამეტრით 1 სმ², დაიფარა 10 % სინტომიცინის ლინიმენტით. კანის ჭრილობის მოდელირების შემდეგ იმყოფებოდნენ დაკვირვების ქვეშ (სურათი 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41)



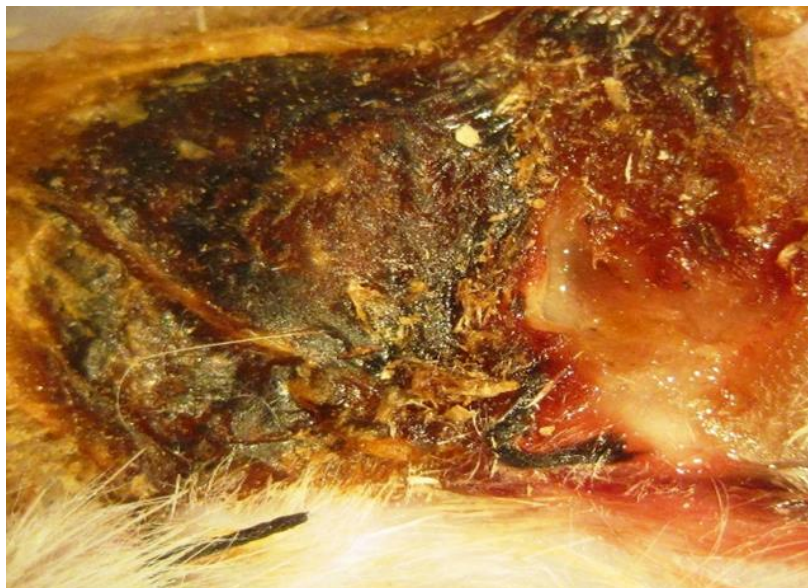
სურათი 34. სტერეოსკოპული მიკროსკოპია. III ხარისხის კანის სხივური დამწვრობის მოდელი გადიდება x20



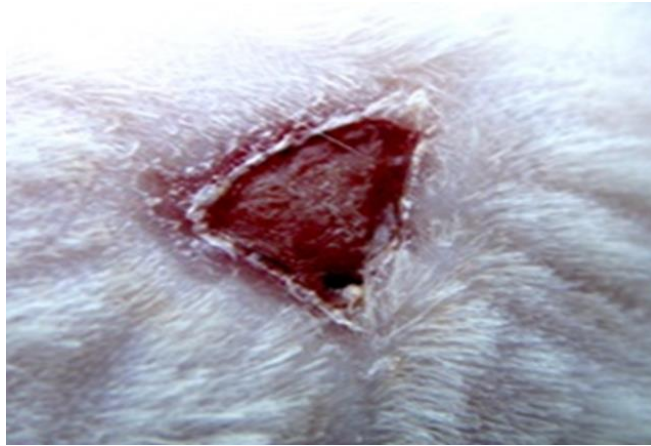
სურათი 35. III ხარისხის კანის სხივური დამწვრობის ჭრილობის ქირურგიული დამუშავების შემდეგ



სურათი 36. III ხარისხის კანის სხივური დამწვრობის ჭრილობა მკურნალობის შემდეგ. დაკვირვების ვადა - 8 დღე



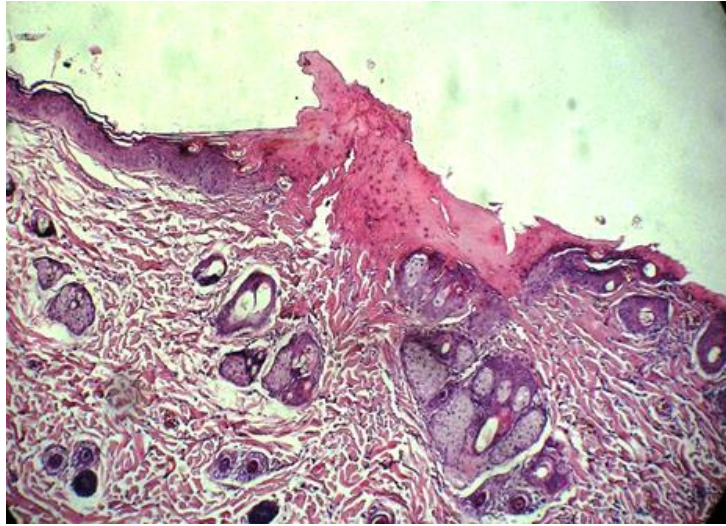
სურათი 37. III ხარისხის კანის სხივური დამწვრობის ჭრილობა მკურნალობის შემდეგ. დაკვირვების ვადა - 14 დღე.



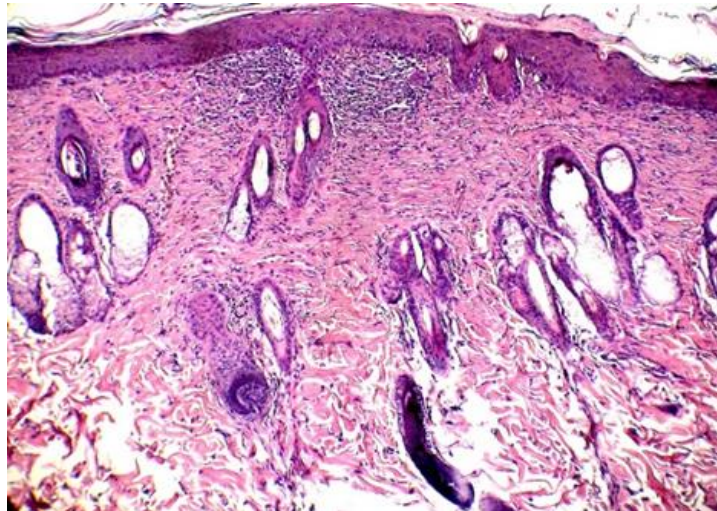
სურათი 38. III ხარისხის კანის სხივური დამწვრობის ჭრილობის დახურვის პროცესი დაკვირვების ვადა - 28 დღე.



სურათი 39. III ხარისხის კანის სხივური დამწვრობის ჭრილობის დახურვის პროცესი დაკვირვების ვადა - 45 დღე.

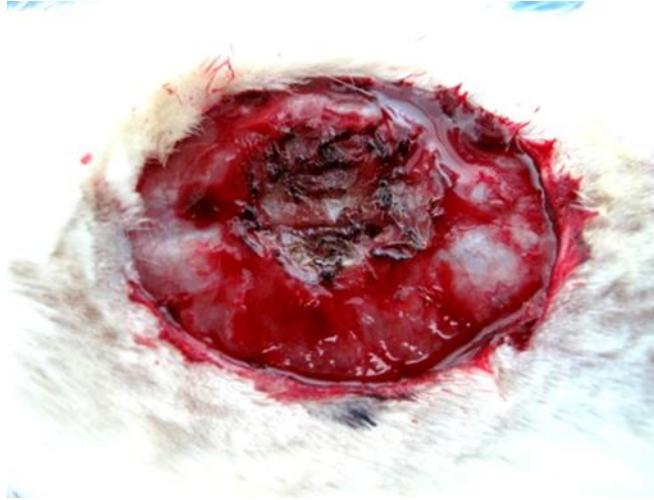


სურათი 40. III ხარისხის კანის სხივური დამწვრობის ჭრილობა. დაკვირვების ვადა-28 დღე. შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით. გადიდება x 400



სურათი 41. III ხარისხის კანის სხივური დამწვრობის ჭრილობა. დაკვირვების ვადა-45 დღე. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება x 400

ზურგის არეში ცხოველის კანის დასხივება 60 Gy დოზით იწვევდა მესამე ხარისხის დამწვრობას. მე-2 ჯგუფის ცხოველებში, დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის ქირურგიული დამუშავების შემდეგ ჭრილობა დაიფარა ქირურგიული იმპლანტით (Colorado Therapeutics. USA) (სურათი 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50).



სურათი 42. დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის მოდელირების 5 დღის შემდეგ ჩატარდა ჭრილობის პირველადი ქირურგიული დამუშავება.



სურათი 43. დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის ქირურგიული დამუშავების შემდეგ ჭრილობა დაფარულია ქირურგიული იმპლანტით (Colorado Therapeutics, USA) , დაკვირვების ვადა - 12 დღე



სურათი 44. ჭრილობა დაფარულია ქირურგიული იმპლანტით (Colorado Therapeutics, USA) , დაკვირვების ვადა - 15 დღე.



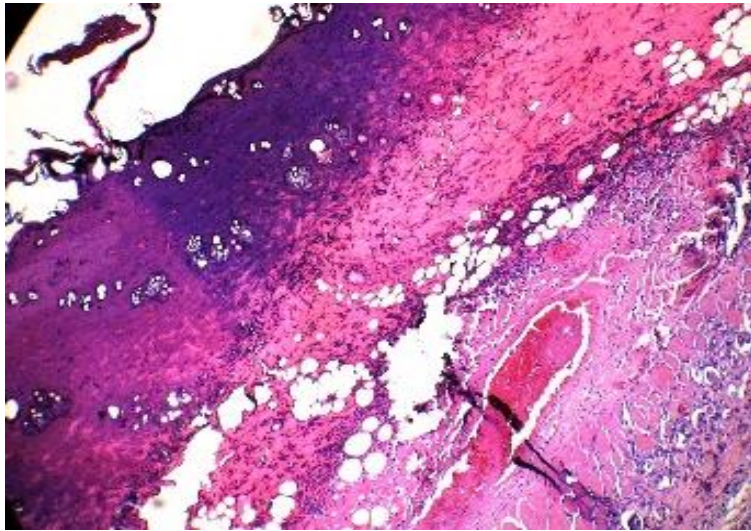
სურათი 45. ჭრილობა დაფარულია ქირურგიული იმპლანტით (Colorado Therapeutics, USA). დაკვირვების ვადა - - 20 დღე.



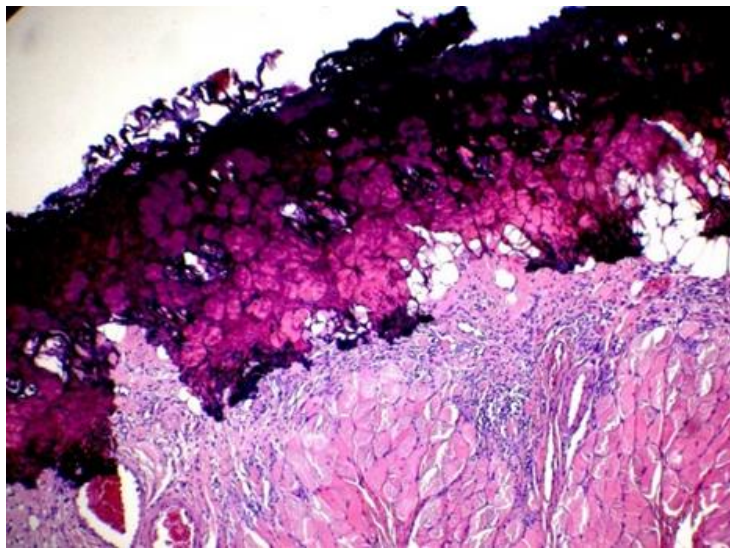
სურათი 46. დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის დახურვის პროცესი. დაკვირვების
ვადა - 24 დღე.



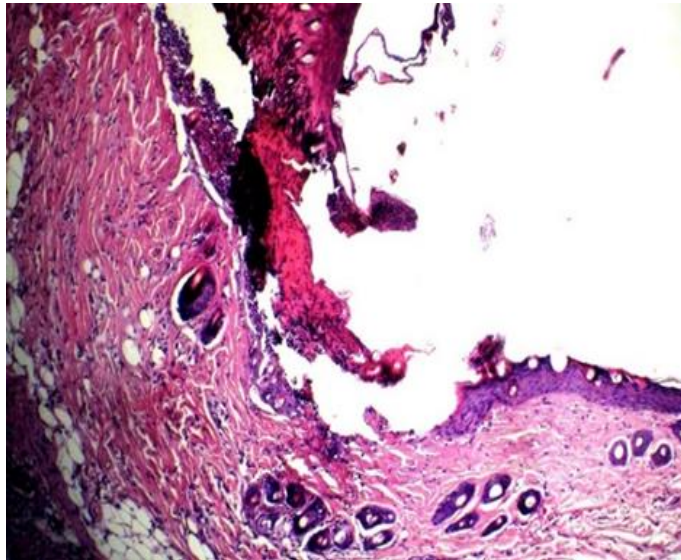
სურათი 47. დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის დახურვის პროცესი. დაკვირვების
ვადა - 30 დღე.



სურათი 48. დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის მოდელირება. დაკვირვების ვადა მკურნალობიდან - 14 დღე. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება x 400



სურათი 49. დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის მოდელირება. დაკვირვების ვადა მკურნალობიდან - 28 დღე. შეღებვა ჰემატოქსილინ - ეოზინით. გადიდება x 400



სურათი 50. დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის მოდელირება. დაკვირვების ვადა მკურნალობიდან - 45 დღე. შეღებვა ჰემატოქსილინ - ეოზინით. გადიდება x 400

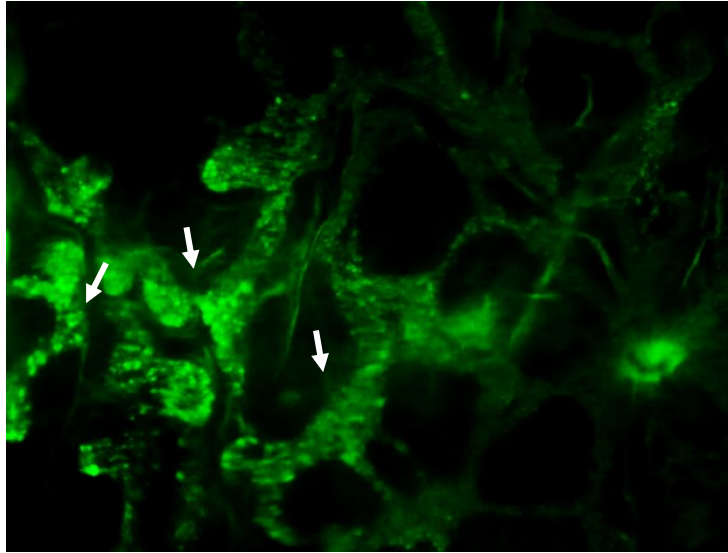
სამივე ჯგუფის ცხოველებში ექსპერიმენტის დასაწყისში ჭრილობის საშუალო ფართობი იყო 7.07 ± 0.93 სმ².

პირველი ჯგუფის ცხოველებში ჭრილობის შექმნიდან 24 საათის შემდეგ წარმოიქმნა ყავისფერი ფუფხი, რომელიც იყო ინფილტრირებული სხვადასხვა უჯრედული ელემენტებით. მესამე დღეს, ჭრილობის საშუალო ფართობი სამივე ჯგუფში განსხვავდებოდა. პირველ ჯგუფში იგი შეადგენდა $3,98 \pm 0,72$ სმ² (CI_{95%}=3.581 - 4.379). მე - 5 დღიდან ფუფხის ცენტრალურმა ნაწილმა დაიწყო დარბილება, ფუფხზე ზეწოლის შედეგად, ჭრილობიდან სეროზულ-ჩირქოვანი ექსუდატი გამოიყოფოდა. მე - 7 დღეს ჭრილობის საშუალო ფართობი კიდევ უფრო შემცირდა და გახდა 1.55 ± 0.49 სმ² (CI_{95%}=1.279- 1.821). მე-12 დღეს დაზიანებულ უბანში აღინიშნა შემუპება, ნეიტროფილური ინფილტრაცია და ქსოვილების ნეკროზული უბნების წარმოქმნა. მე-14 დღეს ჭრილობის საშუალო ფართობი 3.6-ჯერ შემცირდა 0.43 ± 0.12 სმ² (CI_{95%}=0.364 - 0.496). 25-ე დღეს ჭრილობის ზედაპირი დაფარული იყო რამდენიმე ვარდისფერი გრანულაციური ქსოვილით. პირველი ჯგუფის ცხოველებში შეხორცების პროცესი დასრულდა 45-ე დღეს, როდესაც ჭრილობის საშუალო ფართობი შეადგენდა მხოლოდ 0.01 ± 0.01 -სმ² (CI_{95%}=0.004 - 0.016).

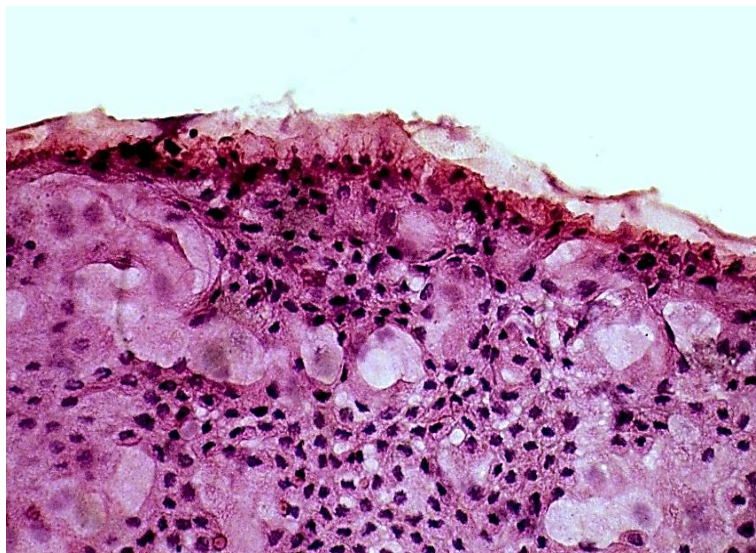
მეორე ჯგუფის ცხოველებში, დასხივებიდან 5 დღის შემდეგ, ჩატარდა ჭრილობის ქირურგიული დამუშავება და კანის დეფექტის დიამეტრით 1 სმ², დაიფარა ქირურგიული იმპლანტით, რომელიც დაფიქსირდა კანზე კვანძოვანი ნაკერით, საფენის დაფარებიდან 24 საათის შემდეგ, ქირურგიული იმპლანტის ქვეშ წარმოიქმნა ყავისფერი ფუფხი, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ჭრილობის საშუალო ფართობი ექსპერიმენტის დასაწყისში შეადგენდა 7.07 ± 0.93 სმ²-ს. მესამე დღეს მეორე ჯგუფისთვის მისმა ფართობმა შეადგინა 5.85 ± 0.83 სმ² (CI_{95%}=5.39 - 6.31). მე-5 დღიდან ფუფხის ცენტრალურმა ნაწილმა დაიწყო დარბილება და გამოჩნდა ქირურგიული იმპლანტის ქსოვილები. ქირურგიულ იმპლანტზე ზეწოლის შედეგად, ჭრილობიდან გამოიყო სეროზულ-ჩირქოვანი ექსუდატი. მე-7 დღეს ჭრილობის საშუალო ფართობი შემცირდა და გახდა 3.58 ± 0.58 სმ² (CI_{95%}=3.259 - 3.901). მეორე ჯგუფის ცხოველებში, მე-14 დღეს, დაზიანებულ უბანში აღინიშნებოდა შეშუპება, ჭარბი ნეიტროფილური ინფილტრაცია და ქსოვილების ნეკროზული უბნები, რაც მიჩნეულ იყო მიმდინარე ანთების ექსუდაციურ ფაზად. ჭრილობაში მიკროციროცირკულაციური დარღვევები გამოვლინდა კაპილარული სტაზით და ერითროციტების ჰემოლიზის სახით. ჭრილობის ფართობმა კი შეადგინა 1.93 ± 0.32 სმ² (CI_{95%}=1.753 - 2.107). მე-20 დღეს, ჭრილობის საშუალო ფართობი 3-ჯერ შემცირდა და შეადგინა 0.64 ± 0.11 სმ² (CI_{95%}=0.579 - 0.701). მეორე ჯგუფის ცხოველებში, 24-ე დღეზე ჭრილობის ზედაპირი დაფარული იყო რამდენიმე ვარდისფერი გრანულაციური უბნით და აღინიშნებოდა ქირურგიული იმპლანტის ნარჩენი ქსოვილები. 28-ე დღეს ჭრილობის მთლიანი ზედაპირი დაფარული იყო ახალი გრანულაციური ქსოვილით. აღინიშნებოდა არათანაბარი სისქის ეპითელიური შრე. მეორე ჯგუფის ცხოველებში, ჭრილობების შეხორცება დასრულდა 28-30 დღეებზე. დამწვრობის შედეგად წარმოქმნილმა ჭრილობამ მიიღო წაგრძელებული ფორმა შემდგომი ეპითელიზაციისა და უხეში ნაწიბურის განვითარების გამო. 24-ე დღეზე ჭრილობის საშუალო ფართობი შეადგენდა 0.22 ± 0.04 სმ²-ს (CI_{95%}=0.198 - 0.242), ხოლო 28 - 30-ე დღეზე - 0.03 ± 0.02 სმ²-ს (CI_{95%}=0.019 - 0.041).

მესამე ჯგუფის ცხოველებში დასხივებით გამოწვეული მესამე ხარისხის დამწვრობის ჭრილობის მოდელირების შემდეგ მოხდა ჭრილობის პირველადი ქირურგიული დამუშავება, რაც გამოიხატა ნეკროზული ქსოვილების მოცილებაში. ამის შემდეგ, მე-5

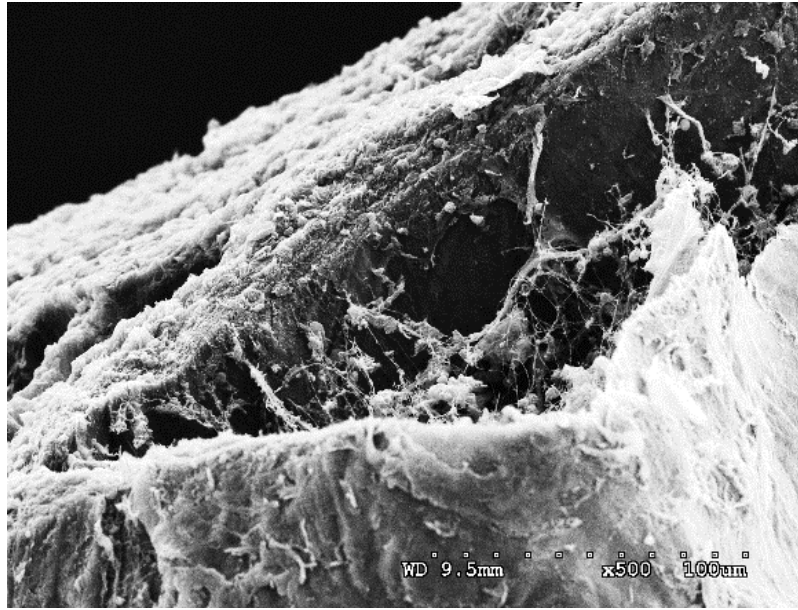
დღეს, ჭრილობა დაიფარა ადამიანის ამნიონისაგან მიღებული ბიოლოგიურად აქტიური საფენით (GEO მემბრანით) (51, 52, 53, 54).



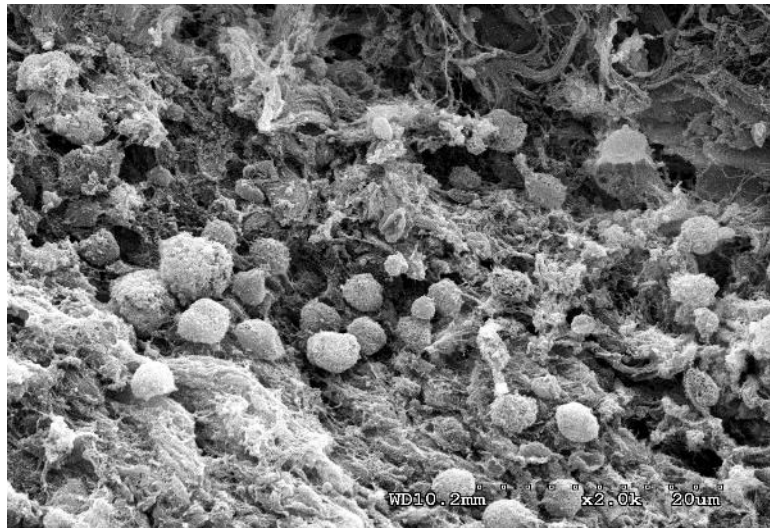
სურათი 51. ფლუორესცენტული იმუნოჰისტოქიმია. დეცელულარიზებული ადამიანის ამნიონური მემბრანა და მასზე მოთავსებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები (თეთრი ისრები). გადიდება X 1000.



სურათი 52. დეცელულარიზებული ადამიანის ამნიონური მემბრანა და მასზე მოთავსებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები. შეღებვა ჰემატოქსილინ-ეოზინით, გადიდება X800.



სურათი 53. დეცელულარიზებული ადამიანის ამნიონური მემბრანა და მასზე მოთავსებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები. სტერეოსკოპული მიკროსკოპია.



სურათი 54. დეცელულარიზებული ადამიანის ამნიონური მემბრანა და მასზე მოთავსებული ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედები. სკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპია.

კვლევებმა ასევე გვიჩვენა, რომ GEO მემბრანის გამოყენებიდან მე-3 დღეს, ბიოლოგიურად აქტიური საფენი იყო მშრალი, მუქი ყავისფერი შეფერილობით, რომელიც მჭიდროდ ეფარებოდა ჭრილობის ზედაპირს (სურათი 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64). მე-3 დღეს, მესამე ჯგუფში, ჭრილობის საშუალო ფართობმა შეადგინა 2.92 ± 0.68 სმ² ($CI_{95} = 2.543 - 3.297$). ბიოაქტიური საფენზე ზეწოლის შემდეგ ჭრილობიდან გამონაჟონი არ აღინიშნა. წარმოქმნილი ფუფხი, მეორე ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, იყო შესამჩნევად უფრო თხელი და ნაკლებად ინფილტრირებული უჯრედული ელემენტებით. მე-3 ჯგუფის ცხოველებში ფუფხის მოცილება დაიწყო მე-7 დღიდან. ამავე ვადებში ბიოლოგიურად აქტიური საფენის ქვეშ, შესამჩნევი იყო გრანულაციური ქსოვილის ვარდისფერი უბნები. ექსუდაცია არ აღინიშნებოდა. ჩვენ ვფიქრობთ, რომ ეს გამოწვეული იყო ბიოლოგიურად აქტიური საფენის კარგი აბსორბციის უნარით. მე-7 დღეს ჭრილობის საშუალო ფართობი შეადგენდა 0.85 ± 0.34 სმ² ($CI_{95} = 0.662 - 1.038$). მე-14 დღეს ჭრილობის მთლიანი ზედაპირი დაფარული იყო ახალგაზრდა გრანულაციური ქსოვილით. აღნიშნული ქსოვილი შეიცავდა დიდი რაოდენობით ახლად წარმოქმნილ სისხლძარღვებს. თხელკედლიანი სისხლძარღვები ბიოლოგიურად აქტიური მემბრანის მიმართ რადიალურად იყვნენ განლაგებულნი. ჭრილობის საშუალო ფართობმა კი მხოლოდ 0.09 ± 0.02 სმ² ($CI_{95} = 0.079 - 0.101$) შეადგინა.

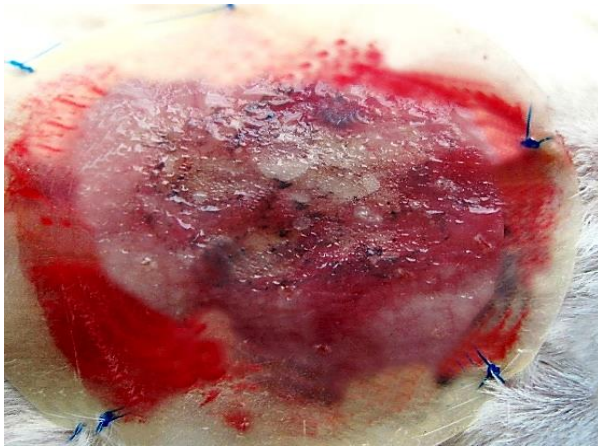


სურათი 55. სტერეოსკოპული მიკროსკოპია.

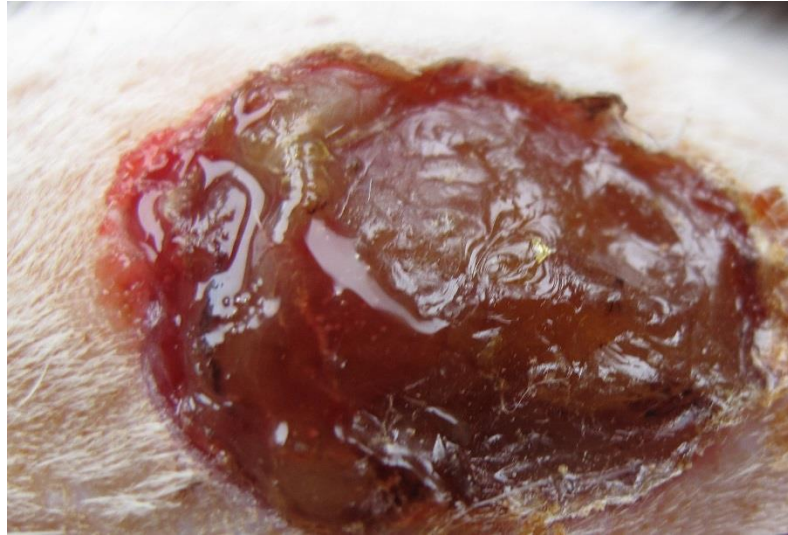
დასხივებით გამოწვეული III ხარისხის ჭრილობა . გადიდება x20



სურათი 56. დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის მოდელირების შემდეგ ჩატარებული ჭრილობის ქირურგიული დამუშავება



სურათი 57. დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის მოდელირება. ჭრილობის ქირურგიული დამუშავება. ჭრილობა დაიფარა ბიოლოგიურად აქტიური საფენით და დაფიქსირდა კვანძოვანი ნაკერებით.



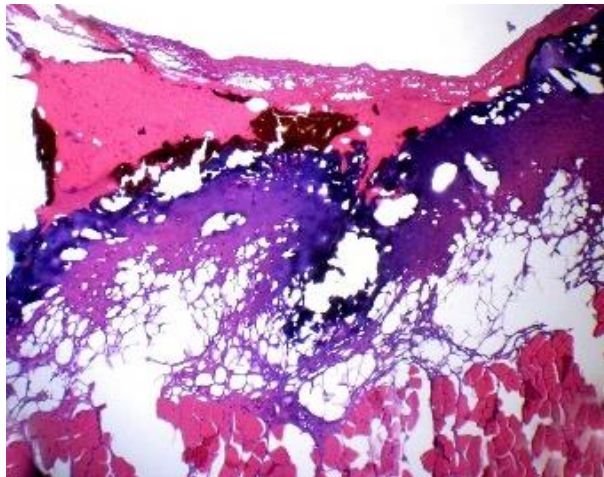
სურათი 58. ჭრილობა დაფარულია ბიოაქტიური საფენით,
დაკვირვების ვადა - მე-3 დღე.



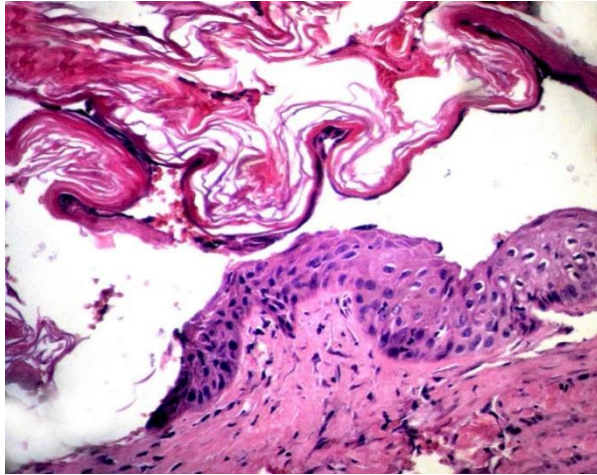
სურათი 59. ჭრილობა დაიხურა ნაწილობრივ, დაკვირვების ვადა - 14 დღე



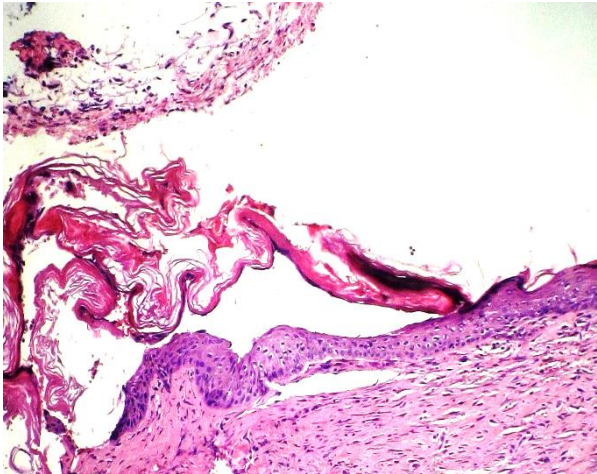
სურათი 60. ჭრილობა სრულად დაიხურა



სურათი 61. დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის მოდელირება. დაკვირვების ვადა -
10 დღე. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება x 400

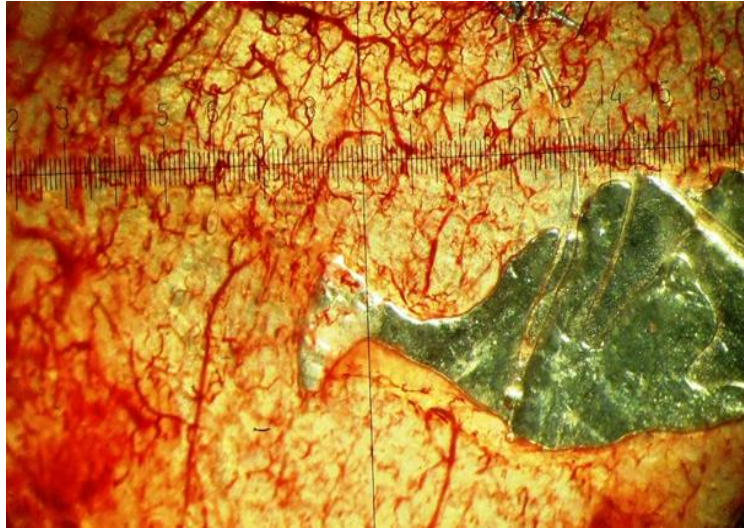


სურათი 62. დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის მკურნალობა ბიოაქტიური საფენის გამოყენებით. დაკვირვების ვადა მოდელირებიდან 14 დღე. შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება x 400



სურათი 63. დასხივებით გამოწვეული ჭრილობის მკურნალობა ბიოაქტიური საფენის გამოყენებით. დაკვირვების ვადა მოდელირებიდან 18 დღე, შეღებვა ჰემატოქსილინ ეოზინით. გადიდება x 400

მიკროცირკულაციაზე დაკვირვების პროცესმა გამოავლინა მიკროცირკულაციური დარღვევა ყველა ჯგუფში, პირველი სამი დღის განმავლობაში. (სურათი 60).

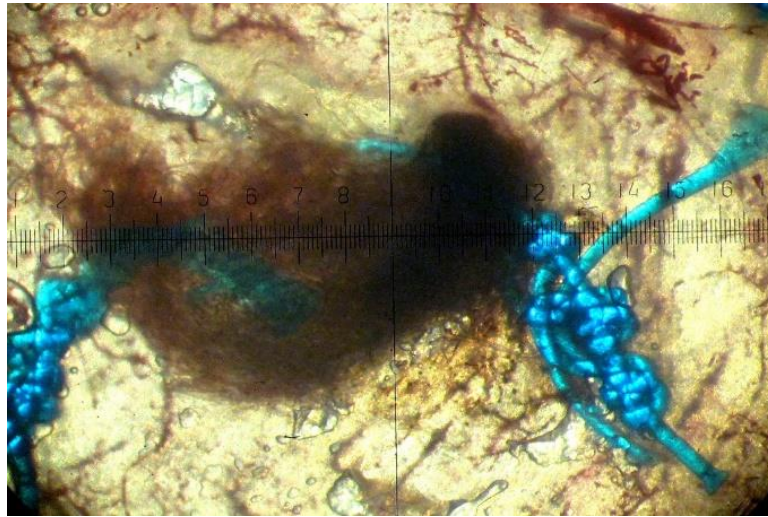


სურათი 64. ტრანსილუმინაცია. ჭრილობაში აღინიშნებოდა მიკროცირკულაციური დარღვევა. სტერეოსკოპული მიკროსკოპია, გადიდება X20

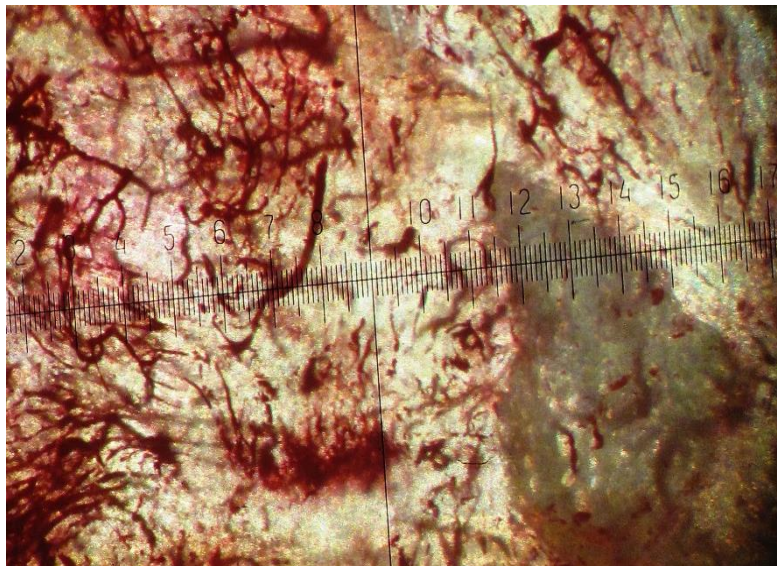
თუმცა, მესამე ჯგუფის ცხოველებში მეხუთე დღიდან აღინიშნებოდა კაპილარების რაოდენობრივი მატება, რაც მიუთითებდა ნეოვასკულარიზაციის პროცესზე, ხოლო ორი კვირის შემდეგ, კაპილარების რაოდენობა მცირდებოდა და უახლოვდებოდა ნორმას (სურათი 65, 66, 67, 68, 69).



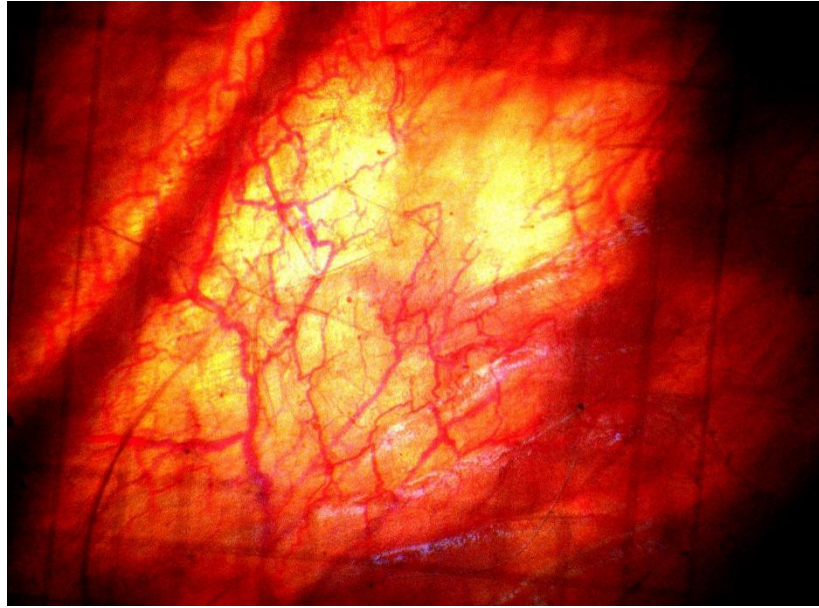
სურათი 65. ტრანსილუმინაცია. ჭრილობა დაფარულია ბიოაქტიური საფენით. სტერეოსკოპული მიკროსკოპია, გადიდება X20



სურათი 66. ტრანსილუმინაცია. ჭრილობა დაფარულია ბიოაქტიური საფენით, რომელიც დაფიქსირებულია კვანძოვანი ნაკერებით. სტერეოსკოპული მიკროსკოპია, გადიდება X20



სურათი 67. ტრანსილუმინაცია. ბიოაქტიური საფენის მოცილების პროცესი. სტერეოსკოპული მიკროსკოპია, გადიდება X20

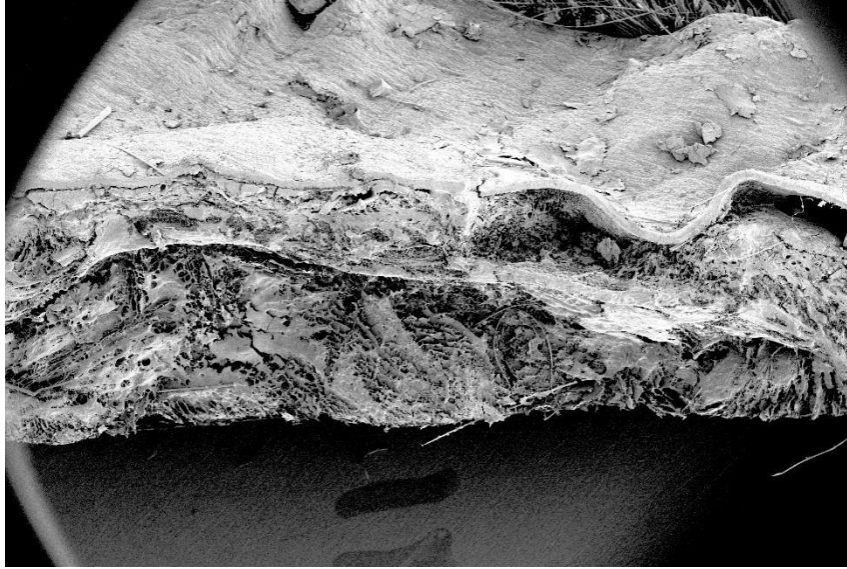


სურათი 68. ტრანსილუმინაცია. ბიოაქტიური საფენის მოცილების შემდეგ, კაპილარული ქსელის აღდგენის პროცესი. სტერეოსკოპული მიკროსკოპია, გადიდება X20



სურათი 69. ტრანსილუმინაცია. ბიოაქტიური საფენის მოცილების შემდეგ, კაპილარული ქსელის აღდგენა. სტერეოსკოპული მიკროსკოპია, გადიდება X20

ჩატარებული კვლევებით დადგინდა, რომ მესამე ჯგუფის ცხოველებში, დასხივებით გამოწვეული დამწვრობის ჭრილობის სრული შეხორცება აღინიშნა მე-14 დღეს, რასაც თან დაერთო თხელი, ნაზი ნაწიბურის წარმოქმნა (სურათი 70)



სურათი 70. მასკანირებადი ელექტრონული მიკროსკოპია. მაკროპრეპარატი. ჭრილობის სრული შეხორცება. დაკვირვების ვადა -17 დღე.

სტატისტიკური ანალიზი

როგორც #2 ცხრილიდან ჩანს, პირველი ჯგუფში ჭრილობის საშუალო ფართობის შემცირება 40-45 დღის განმავლობაში ხდებოდა და 45-ე დღეს უკვე ნულის ტოლი იყო. მეორე ჯგუფში პირველ ჯგუფთან შედარებით ჭრილობის საშუალო ფართობი 28 დღემდეა წარმოდგენილი და მხოლოდ 30-ე დღეს აღინიშნა ნული, ხოლო მესამე, ძირითად ჯგუფში ჭრილობის შეხორცება მეორე კვირის თავზე აღინიშნება.

ჭრილობის ფართობის საშუალო არითმეტიკული ექსპერიმენტის სხვადასხვა დროს

სამივე შესასწავლ ჯგუფში

დღეები	0	3	7	14	30	45	60	75
I ჯგუფი	7.07±0.93	5.85±0.83	3.58±0.58	1.93±0.32	0.64±0.11	0.08±0.04	0.01±0.02	0
CI _{95%}	6.555 - 7.585	5.39 - 6.31	3.259 - 3.901	1.753 - 2.107	0.579 - 0.701	0.198 - 0.242	0.019 - 0.041	
II ჯგუფი	7.07±0.93	3.98±0.72	1.55±0.49	0.43±0.12	0.01±0.01	0	0	0
CI _{95%}	6.555 - 7.585	3.581 - 4.379	1.279 - 1.821	0.364 - 0.496	0.004 - 0.016			
III ჯგუფი	7.07±0.93	2.92±0.68	0.85±0.34	0.09±0.02	0	0	0	0
CI _{95%}	6.555 - 7.585	2.543 - 3.297	0.662 - 1.038	0.079 - 0.101				

მეორე ცხრილში მოცემული მონაცემების ანალიზის მიხედვით, ჭრილობის ფართობის საშუალო არითმეტიკულის სარწმუნობის ინტერვალის შემცირება პირველ ჯგუფში, მიუთითებს ჭრილობის თანმიმდევრულ შეხორცებაზე.

ფართო სარწმუნობის ინტერვალი მეორე ჯგუფში გამოხატავს ჭრილობათა შეხორცების განსხვავებულ პროცესს, რაც ზემოთაც არის აღწერილი, ხოლო მესამე ჯგუფში ჭრილობის საშუალოს სარწმუნობის ინტერვალის ანალიზი ხაზს, კიდევ ერთხელ, უსვამს ჭრილობის სწრაფ და თანმიმდევრულ შეხორცებას.

კვლევის სტატისტიკური პარამენტრები

ჯგუფები	დღეები	3	7	14	30	45	60
I-III	P	p= 0.0003	p=0.0001	p< 0.0001	P=0,001768		
	T	t=4.145	t=4.546	t=10.824	t=3.85		
II-III	P	p< 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	P=0,00001	P=00001	p=0,000049
	T	t=11.458	t=15.727	t=22.226	t=22,535	t=22	t=5,77

მესამე ცხრილში მოცემულია ძირითად და საკონტროლო ჯგუფებში მიღებული შედეგების სხვაობის სარწმუნოება ჭრილობის შემოწმების ყველა ეტაპზე. როგორც პირველი და მესამე, ისე მეორე და მესამე ჯგუფების შედეგების შედარებამ აჩვენა მაღალი სარწმუნოების შედეგები. ყველა შემთხვევაში P სიდიდე<0.05, რაც კვლევის დასაწყისში მითითებულია სარწმუნოების დონედ.

III ჯგუფი აჩვენებს ჭრილობის უსწრაფეს შეხორცებას. ჭრილობა შეხორცებულია სრულად მე-14 დღისთვის. ჭრილობის ფართობის საშუალო არითმეტიკულების სხვაობა ძირითად მე-3 და ექსპერიმენტულ ჯგუფებს შორის ჭრილობის შემოწმების ყველა ეტაპზე სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად სარწმუნოა.

პირველ ჯგუფში შეხორცების პროცესი ყველაზე ნელა მიმდინარეობს საბოლოო შეხორცებით 45-50-ე დღეს.

მეორე ჯგუფში ჭრილობის ფართობის საშუალო სტაბილურად მცირდება, რაც თითქმის სრულ შეხორცებას 28 - 30-ე დღეს აღწევს, თუმცა ამ პროცესით ჩამორჩება ძირითად ჯგუფს, განსაკუთრებით შეხორცების საწყის ეტაპზე.

მეორე და მესამე ჯგუფებს შორის საშუალოთა სხვაობა სტატისტიკურად სარწმუნოა, თუმცა, ჩამოუვარდება პირველი და მესამე ჯგუფების შედეგებს შორის სარწმუნობას.

4.2 კვლევის შედეგების განხილვა

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის ფარგლებში, ბიოინჟინერული მეთოდების გამოყენებით, შევქმენით ბიოლოგიურად აქტიური საფენი (GEO მემბრანა), რისთვისაც გამოყენებულ იქნა ადამიანის დეცელულარიზებული და ლიოფილიზებული ამნიონური მემბრანა და ძვლის ტვინის ლეროვანი უჯრედები. როგორც ცნობილია, მეზენქიმური ლეროვანი უჯრედები ახორციელებენ ისეთი პარაკრინული ფაქტორების სეკრეციას, როგორცაა, სისხლძარღვთა ენდოთელიუმის ზრდის ფაქტორი (VEGF), გრანულოციტების კოლონიამასტიმულირებელი ფაქტორი, ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორი (HGF), ინტერლეიკინი - 6, ბეტა ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი ($\beta 1$ TGF) [140]. სწორედ ამ პარაკრინული ფაქტორების გამომუშავებით არის განპირობებული ის რომ, ზოგიერთ კვლევაზე დაყრდნობით, ლეროვანი უჯრედებით მკურნალობამ დადებითი ეფექტი გამოავლინა შეუხორცებადი ჭრილობების მკურნალობასა და ქსოვილების აღდგენის პროცესის გაუმჯობესებაში [141, 142].

ადამიანის ამნიონური მემბრანა შეიცავს დიდი რაოდენობით ზრდის ფაქტორებს და ციტოკინებს: ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (EGF), კერატინოციტების ზრდის ფაქტორი (KGF), სისხლძარღვთა ენდოთელიალური ზრდის ფაქტორი (VEGF), ალფა ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი (TGF- α), ბეტა ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორი (TGF- β) და ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორს (HGF) [143, 144]. როგორც აღმოჩნდა, დეცელულარიზებული და ლიოფილიზებული ამნიონური მემბრანა, შეიძლება გამოყენებულ იქნას, როგორც სამგანგანზომილებიანი სკაფორდი, უჯრედების ადჰეზიის, მიგრაციისა და პროლიფერაციისათვის. გარდა ამისა, დეცელულარიზებული და ლიოფილიზებული ამნიონური მემბრანა ხასიათდება ანტიანთებითი და ანტიმიკრობული თვისებებით. როგორც კვლევებმა აჩვენა, ადამიანის ამნიონური მემბრანის გამოყენება ქრონიკული ჭრილობის სამკურნალოდ, იწვევს ტკივილის შემცირებას, აგრეთვე მისი გამოყენებით ხდება ფიბროგენეზის და ანგიოგენეზის გაძლიერება და უჯრედშორის სივრცეში (ECM) კომპონენტების წარმოქმნის გააქტიურება [145, 146].

თანამედროვე მსოფლიოში დიდია ინტერესი ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების მიმართ, აქტიურად მიმდინარეობს ამ უჯრედების მიერ გამომუშავებული პარაკრინული ფაქტორების როლის შესწავლა.

ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ დეცელულარიზებული და ლიოფილიზებული ადამიანის ამნიონური მემბრანის და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედების გამოყენებით შექმნილი ბიოლოგიურად აქტიური საფენი ააქტიურებს ჭრილობაში ეპითელიზაციის პროცესს და აჩქარებს შეხორცების პროცესს, შესაბამისად, შეიძლება გამოყენებულ იქნას ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობების სამკურნალოდ.

ჭრილობის შეხორცების სიჩქარის შესასწავლად გამოყენებულ იქნა მათემატიკური მოდელირების ნახევრადემპირიული მეთოდი. იგი დაფუძნებულია მათემატიკური ფუნქციის არჩევაზე, რომელიც ასახავს შერჩევით ფუნქციას, რომელიც ცდომილების ფარგლებში ემთხვევა ექსპერიმენტულ მეთოდს.

#4 ცხრილში მოცემულია ჭრილობის შეხორცების პროცესი. ცხოველთა ყველა ჯგუფში ჭრილობის ფართობი შემცირდა გარკვეული კანონზომიერების მიხედვით, რომელშიც, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ჭრილობის ფართობი აღწერილია შემდეგი მათემატიკური ფორმულით: $S_t = S_0 \exp(-t/T)$, სადაც T პარამეტრი ყველასთვის განსხვავებულია ჯგუფების მიხედვით. რაც უფრო მცირეა T პარამეტრი, მით უფრო სწრაფად ხდება ჭრილობის შეხორცების პროცესი.

$T_{1/2} = T \ln 2 \approx 0,693$, სადაც $T_{1/2}$ მნიშვნელობა წარმოადგენს იმ დროს, რა დროშიც ჭრილობის ფართობი 2-ჯერ შემცირდა.

ცხრილი # 4, ჭრილობის შეხორცების პარამეტრების სიჩქარე

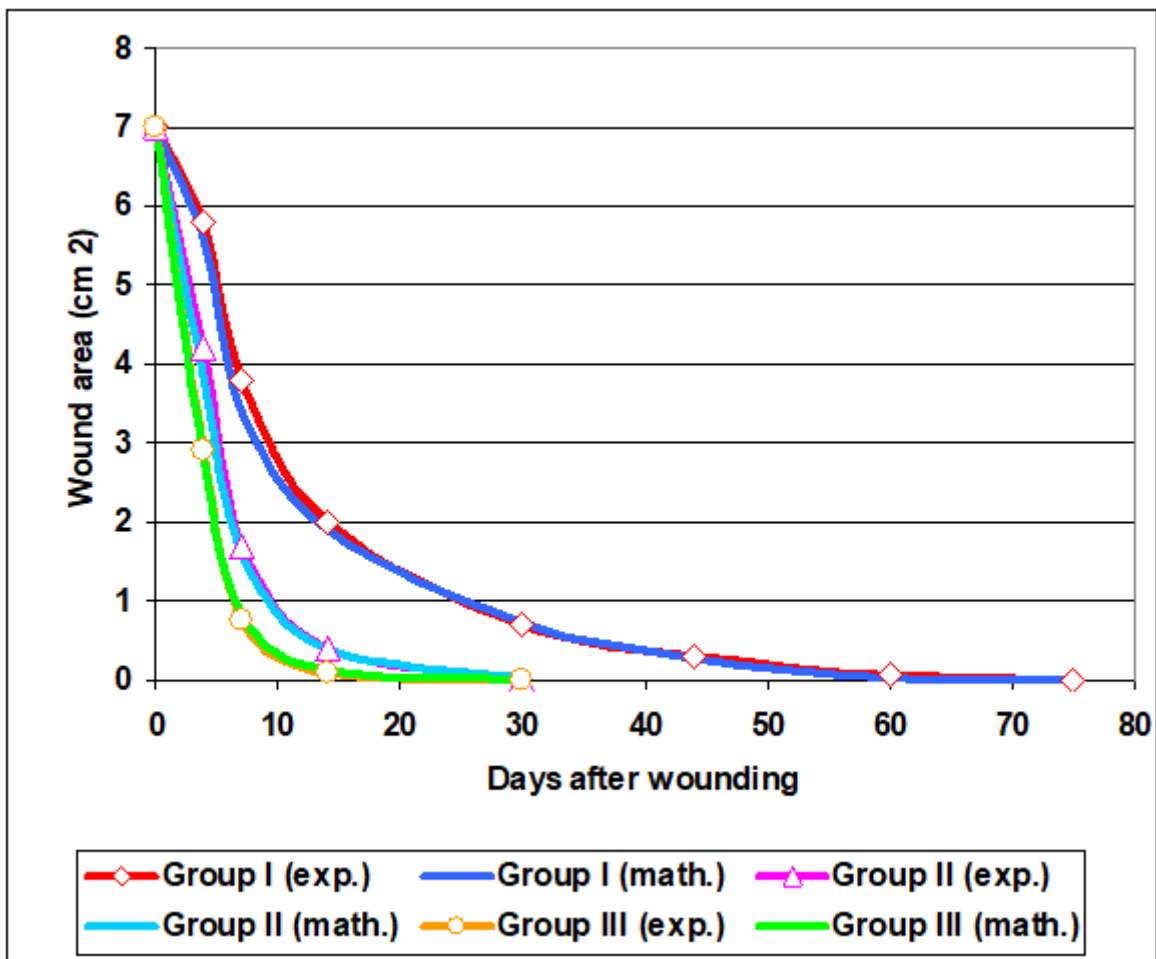
ჭრილობის შეხორცების სიჩქარე (დღე)

	ჯგუფი I	ჯგუფი II	ჯგუფი III
T	11.5	4.3	3.0
T ½	8.0	3.0	2.1

კვლევის ფარგლებში გამოთვლილ იქნა ჭრილობის ზომების საშუალო არითმეტიკული და სტანდარტული გადახრა სამივე შესასწავლ ჯგუფში. ძირითად და საკონტროლო ჯგუფებში მიღებული შედეგების სხვაობის სარწმუნობის დასადგენად გამოთვლილ იქნა t-test. სხვაობა განხილულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნოდ, როდესაც $p < 0.05$.

სურათი #71

სხივური თერაპიის შემდგომ წარმოქმნილი დამწვრობის ჭრილობის შეხორცების დინამიკა



სურათი #71 ასახავს ჭრილობის შეხორცების პროცესის დინამიკას სხვადასხვა ჯგუფში. როგორც ნაჩვენებია, აშკარაა, რომ გამოთვლილი მრუდები

სტატისტიკური ვარიაციის ფარგლებში ემთხვეოდა ექსპერიმენტულ მონაცემებს.

T პარამეტრის მნიშვნელობების შედარების შემდეგ ცხოველთა სხვადასხვა ჯგუფისთვის, შემდეგი დასკვნების გამოტანაა შესაძლებელი:

- ჭრილობის შეხორცება I ჯგუფის ცხოველებში დაახლოებით 2,7-ჯერ უფრო ნელი იყო, ვიდრე II ჯგუფის ცხოველებში;
- ადამიანის დეცელულარიზებული ამნიონური მემბრანის და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებისაგან შექმნილი ბიოლოგიურად აქტიური საფენის (GEO მემბრანის) გამოყენებისას III ჯგუფის ცხოველებში, შეხორცების მაჩვენებელი 4-ჯერ გაიზარდა I ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით.

როგორც ჩვენი კვლევით გამოვლინდა, სხივური თერაპიის შემდგომ განვითარებული ქრონიკული შეუხორცებადი ჭრილობის სამკურნალოდ ბიოაქტიური საფენის გამოყენებით, ჭრილობის შეხორცების პროცესში შემცირდა ანთების პროცესის გამოვლენა და ასევე, ბიოაქტიური მემბრანის კარგი სორბციული თვისების გამო, ნაკლებად გამოიხატა ექსუდაცია, რაც მთავარია, დაჩქარდა ჭრილობის შეხორცების პროცესი და ჩამოყალიბდა თხელი, ნაზი ნაწიბური.

კვლევაში ჩართულ იმ ვირთაგვებში, რომლებშიც მოხდა სხივური დამწვრობის ჭრილობის მოდელირება და დატოვებულ იქნა დეფექტი მკურნალობის გარეშე, ჭრილობის დახურვის პროცესი გახანგრძლივდა, გამოიხატა ანთება და შეხორცების შემდეგ ჩამოყალიბდა უხეში სქელი ნაწიბური.

თავი V

5.1 სამეცნიერო დასკვნები

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ:

- ღეროვანი უჯრედების შემცველი ბიოაქტიური მემბრანის გამოყენება შეუხორცებადი ქრილობების სამკურნალოდ ნაჩვენებია, როცა მკურნალობის ჩვეულებრივი მეთოდები არაეფექტიანია დაზიანების კერის სიდიდის და სიმძიმის გამო;
- ბიოაქტიური მემბრანა უზრუნველყოფს კარკასს, რომელიც აკეთებს უჯრედშიდა მატრიქსის იმიტირებას, ხელს უწყობს უჯრედების ადჰეზიას, პროლიფერაციას, დიფერენციაციას, შესაბამისად გააჩნია რეგენერაციული პოტენციალი;
- ბიოაქტიური მემბრანა მოქმედებს როგორც ფიზიკური ბარიერი, რომელიც ხელს უშლის მიკრობების შეღწევას და ამცირებს ინფიცირების რისკს;
- ბიოაქტიური მემბრანა ქმნის ტენიან გარემოს, რომელიც ხელს უწყობს შეხორცების პროცესს;
- ბიოაქტიური მემბრანა აძლიერებს ნეოვასკულარიზაციასა და რეპიტელიზაციას, აჩქარებს ქრილობის შეხორცების პროცესს და ყალიბდება თხელი, ნაზი ნაწიბური.

5.2 პრაქტიკული რეკომენდაციები

დეცელულარიზირებული ადამიანის ამნიონური მემბრანის და ძვლის ტვინის ღეროვანი უჯრედებისაგან შექმნილი ბიოლოგიურად აქტიური საფენი შეიძლება გამოყენებულ იქნას ქრონიკული, შეუხორცებადი ქრილობების სამკურნალოდ, ვინაიდან ბიოლოგიურად აქტიურ მემბრანას ახასიათებს იდეალური მემბრანის მახასიათებლები: იგი ხელს უწყობს ეპითელიზაციას და უჯრედების სწრაფ პროლიფერაციას, არის თხელი, ადვილად ერგება ქრილობის ფორმას, ქმნის ტენიან გარემოს, ახასიათებს დაბალი იმუნოგენურობა, ანთების საწინააღმდეგო და ანტიმიკრობული თვისებები, შესაბამისად, იმედისმომცემია ბიოაქტიური მემბრანის გამოყენება კლინიკურ პრაქტიკაში, რისთვისაც აუცილებელია შემდგომი კვლევები, მათ შორის კლინიკურიც და მეთოდოლოგიის დახვეწა, რათა მოხდეს მისი ფართომასშტაბიანი გამოყენება

თავი VI

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, Gottrup F, Gurtner GC, Longaker MT. Human skin wounds: a major and snowballing threat - public health and the economy. *Wound Repair Regen.* 2009 Nov-Dec;17(6):763-71.
2. Kim J, Yang GS, Lyon D, Kelly DL, Stechmiller J. Metabolomics: Impact of Comorbidities and Inflammation on Sickness Behaviors for Individuals with Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020 Sep 18.
3. Groppa E, Colliva A, Vuerich R, Kocijan T, Zacchigna S. Immune Cell Therapies - Improve Regeneration and Revascularization of Non-Healing Wounds. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 23;21(15):5235.
4. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fison M, Xia J. -pical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 14;6(6):CD011038.
5. Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S, Backhouse M, Lipsky BA, Bhogal M, Reynolds C, Vowden P, Jude EB, Nixon J, Nelson EA. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med.* 2018 Jan;35(1):78-88.
6. Yang M, Zhang C, Hansen SA, Mitchell WJ, Zhang MZ, Zhang S. Antimicrobial efficacy and -xicity of novel CAMPs against *P. Aeruginosa* infection in a murine skin wound infection model. *BMC Microbiol.* 2019 Dec 16;19(1):293.
7. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in Chronic Wounds. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 11;17(12):2085.
8. Shanmugam VK, Angra D, Rahimi H, McNish S. Vasculitic and au-immune wounds. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017 Mar;5(2):280-292.

9. D'Alessio I, Settembrini AM, Romagnoli S, Di Luca G, Domanin M, Gabrielli L. Successful Fat Grafting in a Patient with Thromboangiitis Obliterans. *Adv Skin Wound Care*. 2019 Dec;32(12):1-4.
9. Ham W, Schoonhoven L, Schuurmans MJ, Leenen LP: Pressure ulcers from spinalimmobilization in trauma patients: a systematic review. *J Trauma Acute Care Surg* 2014,76(4):1131-1141.
10. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med*. 2019 Mar;34(2):269-283.
11. Uccioli L, Izzo V, Meloni M, Vainieri E, Ruo-lo V, Giura- L: Non-healing foot ulcers in diabeticpatients: general and local interfering conditions and management options with advanced wounddressings. *J Wound Care* 2015, 24(4 Suppl):35-42.
12. McInnes E, Jammali-Blasi A, Bell-Syer SE, Dumville JC, Middle-n V, Cullum N. Support surfaces for pressure ulcer prevention. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 3;2015(9):CD001735.
13. Anders J, Heinemann A, Leffmann C, Leutenegger M, Profener F, von Renteln-Kruse W:Decubitus ulcers: pathophysiology and primary prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2010, 107(21):371-381; quiz 382.
14. Inman KJ, Sibbald WJ, Rutledge FS, Clark BJ: Clinical utility and cost-effectiveness of an airsuspension bed in the prevention of pressure ulcers. *JAMA* 1993, 269(9):1139-1143.
15. Jeffcoate WJ, Harding KG: Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003, 361(9368):1545-1551.
16. Williams JZ, Barbul A: Nutrition and wound healing. *Surg Clin North Am* 2003, 83(3):571-596.
17. Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW: Corticosteroids and wound healing: clinicalconsiderations in the perioperative period. *Am J Surg* 2013, 206(3):410-417.
18. Gordon CR, Rojavin Y, Patel M, Zins JE, Grana G, Kann B, Simons R, Atabek U: A review onbevacizumab and surgical wound healing: an important warning - all surgeons. *Ann Plast Surg*2009, 62(6):707-709

19. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016 Jun 10;17(6):917.
20. Patel S, Srivastava S, Singh MR, Singh D. Mechanistic insight in- diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies - pace wound healing. *Biomed Pharmacother.* 2019 Apr;112:108615.
21. Reinke JM, Sorg H. Wound Repair and Regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49:35–43.
22. Tibbs MK. Wound healing following radiation therapy: A review. *Radiother Oncol.* 1997;42:99–106.
23. Q. Gu, D. Wang, C. Cui, et al. Effects of radiation on wound healing
J Environ Pathol -xicol Oncol, 17 (1998), pp. 117-123
24. A. Franklin, P. Coultas Some effects of radiation on the healing of transected mouse ear. *Radiat Res*, 100 (1984), pp. 55-64
25. R. Rudolph, T. Arganese, M. Woodward The ultrastructure and etiology of chronic radiotherapy damage in human skin. *Ann Plast Surg*, 9 (1982), pp. 282-292
26. H.P. Rodemann, M. Bamberg Cellular basis of radiation-induced fibrosis
Radiother Oncol, 35 (1995), pp. 83-90
27. E.F. Bernstein, L. Harisiadis, G.D. Salomon, et al. Healing impairment of open wounds by skin irradiation *J Derma-l Surg Oncol*, 20 (1994), pp. 757-760
28. M.C. Illsley, J.H. Peacock, R.J. McAnulty, J.R. Yarnold Increased collagen production in fibroblasts cultured from irradiated skin and effect of TGF beta(1)- clinical study *Br J Cancer*, 83 (2000), pp. 650-654 View Record in Scopus Google Scholar *Br J Cancer*, 83 (2000), pp. 650-654
29. A. Gurung, F. Uddin, R.P. Hill, P.C. Ferguson, B.A. Alman Beta-catenin is a media-r of the response of fibroblasts - irradiation *Am J Pathol*, 174 (2009), pp. 248-255 Article Download PDF View Record in Scopus Google Scholar

30. Q. Gu, D. Wang, Y. Gao, et al. Expression of MMP1 in surgical and radiation-impaired wound healing and its effects on the healing process. *J Environ Pathol -xicol Oncol*, 21 (2002), pp. 71-78
31. F. Riedel, K. Philipp, H. Sadick, et al. Immunohis-chemical analysis of radiation-induced non-healing dermal wounds of the head and neck *In Vivo*, 19 (2005), pp. 343-350
32. D.G. Baker, R.J. Krochak The response of the microvascular system - radiation: a review. *Cancer Invest*, 7 (1989), pp. 287-294
33. J.W. Doyle, Y.Q. Li, A. Salloum, et al. The effects of radiation on neovascularization in a rat model *Plast Reconstr Surg*, 98 (1996), pp. 129-139
34. M.S. Anscher, L. Chen, Z. Rabbani, et al. Recent progress in defining mechanisms and potential targets for prevention of normal tissue injury after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62 (2005), pp. 255-259
35. K.K. Richter, L.M. Fink, B.M. Hughes, et al. Is the loss of endothelial thrombomodulin involved in the mechanism of chronicity in late radiation enteropathy? *Radiother Oncol*, 44 (1997), pp. 65-71
36. T. Sugihara, Y. Hat-ri, Y. Yamamo-, et al. Preferential impairment of nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in human cervical arteries after irradiation *Circulation*, 100 (1999), pp. 635-641
37. Norman G, Atkinson RA, Smith TA, Rowlands C, Rithalia AD, Crosbie EJ, Dumville JC. Intracavity lavage and wound irrigation for prevention of surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 30;10(10):CD012234.
38. FLOW Investigators, Bhandari M, Jeray KJ, Petrisor BA, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Schemitsch EH, Anglen J, Della Rocca GJ, Jones C, Kreder H, Liew S, McKay P, Papp S, Sancheti P, Sprague S, S-ne TB, Sun X, Tanner SL, -rnetta P 3rd, Tufescu T, Walter S, Guyatt GH. A Trial of Wound Irrigation in the Initial Management of Open Fracture Wounds. *N Engl J Med*. 2015 Dec 31;373(27):2629-41

39. Chao C, Runde D. Tap Water vs. Sterile Saline for Wound Irrigation. *Am Fam Physician*. 2015 Aug 1;92(3):Online. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2016 Sep 15;94(6):419. PMID: 26280149.
40. Peng L, Wen Q. Practice of autolysis and mechanical debridement in cancerous wound. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017 Aug 1;10(8):9068-9072.
41. Atkin L, Rippon M. Autolysis: mechanisms of action in the removal of substituted tissue. *Br J Nurs*. 2016 Nov 10;25(20 Suppl):S40-S47. Doi: 10.12968/bjon.2016.25.20.S40. PMID: 27834531.
42. Ramundo J, Gray M. Enzymatic wound debridement. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2008 May-Jun;35(3):273-80. Doi: 10.1097/01.WON.0000319125.21854.78. PMID: 18496083.
43. Anderson I. Debridement methods in wound care. *Nurs Stand*. 2006 Feb 22-28;20(24):65-6, 68, 70 passim. Doi: 10.7748/ns2006.02.20.24.65.c4077. PMID: 16526165.
44. Westby MJ, Dumville JC, Soares MO, Stubbs N, Norman G. Dressings and topical agents for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 22;6(6):CD011947. Doi: 10.1002/14651858.CD011947.pub2. PMID: 28639707; PMCID: PMC6481609.
45. Teobaldi I, Sico V, Perrone F, Bruti M, Bonora E, Manvini A. Honey dressing on a leg ulcer with tendon exposure in a patient with type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018:18-0117. Doi: 10.1530/EDM-18-0117. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30475216; PMCID: PMC6240024.
46. Ezzelarab MH, Nough O, Ahmed AN, Anany MG, Rachidi NGE, Salem AS. A Randomized Control Trial Comparing Transparent Film Dressings and Conventional Occlusive Dressings for Elective Surgical Procedures. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Aug 29;7(17):2844-2850.
47. Pivkina AI, Gusarov VG, Blot SI, Zhivotneva IV, Pasko NV, Zamyatin MN. Effect of an acrylic terpolymer barrier film beneath transparent catheter dressings on skin integrity, risk of dressing disruption, catheter substituting and infection. *Intensive Crit Care Nurs*. 2018 Jun;46:17-23.

48. Silveira RC, Braga FT, Garbin LM, Galvão CM. The use of polyurethane transparent film in indwelling central venous catheter. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2010 Nov-Dec;18(6):1212-20. Doi: 10.1590/s0104-11692010000600023. PMID: 21340288.
49. Walker RM, Gillespie BM, Thalib L, Higgins NS, Whitty JA. Foam dressings for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 12;10(10):CD011332. Doi: 10.1002/14651858.CD011332.pub2. PMID: 29025198; PMCID: PMC6485618.
50. Davies P, McCarty S, Hamberg K. Silver-containing foam dressings with Safetac: a review of the scientific and clinical data. *J Wound Care*. 2017 Jun 1;26(Sup6a):S1-S32. Doi: 10.12968/jowc.2017.26.Sup6a.S1. PMID: 28594320.
51. Aderibigbe BA, Buyana B. Alginate in Wound Dressings. *Pharmaceutics*. 2018 Apr 2;10(2):42. Doi: 10.3390/pharmaceutics10020042. PMID: 29614804; PMCID: PMC6027439.
52. Zhang M, Zhao X. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management. *Int J Biol Macromol*. 2020 Nov 1;162:1414-1428. Doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.311. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32777428.
53. Varaprasad K, Jayaramudu T, Kanikireddy V, -ro C, Sadiku ER. Alginate-based composite materials for wound dressing application:A mini review. *Carbohydr Polym*. 2020 May 15;236:116025. Doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116025. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32172843.
54. S-ica AE, Chircov C, Grumezescu AM. Hydrogel Dressings for the Treatment of Burn Wounds: An Up---Date Overview. *Materials (Basel)*. 2020 Jun 25;13(12):2853. Doi: 10.3390/ma13122853. PMID: 32630503; PMCID: PMC7345019.
55. N. Sahiner, S. Sagbas, M. Sahiner, C. Silan, N. Aktas, M. Turk. Biocompatible and biodegradable poly(tannic acid) hydrogel with antimicrobial and antioxidant properties *Int. J. Biol. Macromol.*, 82 (2016), pp. 150-159
56. W.-R. Lee, J.-H. Park, K.-H. Kim, S.-J. Kim, D.-H. Park, M.-H. Chae, S.-H. Suh, S.-W. Jeong, K.-K. Park. The biological effects of -pical alginate treatment in an animal model of skin wound healing. *Wound Rep. Regen.*, 17 (2009), pp. 505-510

57. C. Wiegand, T. Heinze, U.-C. Hipler. Comparative in vitro study on cytotoxicity, antimicrobial activity, and binding capacity for pathophysiological factors in chronic wounds of alginate and silver-containing alginate. *Wound Repair Regen.*, 17 (2009), pp. 511-521
58. K. Azuma, R. Izumi, T. Osaki, S. Ifuku, M. Morimoto, H. Saimo, S. Minami, Y. Okamoto. Chitin, chitosan, and its derivatives for wound healing: old and new materials. *J. Funct. Biomater.*, 6 (2015), pp. 104-142
59. R. Jayakumar, M. Prabakaran, P.T. Sudheesh Kumar, S.V. Nair, H. Tamura. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnol. Adv.*, 29 (2011), pp. 322-337
60. L.I.F. Moura, A.M.A. Dias, E.C. Leal, L. Carvalho, H.C. de Sousa, E. Carvalho. Chitosan-based dressings loaded with neurotensin—An efficient strategy to improve early diabetic wound healing. *Acta Biomater.*, 10 (2014), pp. 843-857
61. M. Goh, Y. Hwang, G. Tae. Epidermal growth factor loaded heparin-based hydrogel sheet for skin wound healing. *Carbohydr. Polym.*, 147 (2016), pp. 251-260
62. L. Han, Y. Zhang, X. Lu, K. Wang, Z. Wang, H. Zhang. Polydopamine nanoparticles modulating stimuli-responsive PNIPAM hydrogels with cell/tissue adhesiveness. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 8 (2016), pp. 29088-29100
63. Masters KS, Leibovich SJ, Belem P, West JL, Poole-Warren LA. Effects of nitric oxide releasing poly (vinyl alcohol) hydrogel dressings on dermal wound healing in diabetic mice. *Wound Repair Regen.* 2002 Sep-Oct; 10(5):286-94.
64. Jiang B, Larson JC, Drapala PW, Pérez-Luna VH, Kang-Mieler JJ, Brey EM. Investigation of lysine acrylate containing poly(N-isopropylacrylamide) hydrogels as wound dressings in normal and infected wounds. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2012 Apr;100(3):668-76.

65. Dong Y , Hassan WU , Kennedy R , Greiser U , Pandit A , Garcia Y , Wang W . Performance of an in situ formed bioactive hydrogel dressing from a PEG-based hyperbranched multifunctional copolymer. *Acta Biomater.* 2014 May;10(5):2076-85.
66. Anghel I , Holban AM, Andronescu E, Grumezescu AM, Chifiriuc MC. Efficient surface functionalization of wound dressings by a phy-active nanocoating refrac-ry - *Candida albicans* biofilm development. *Biointerphases.* 2013 Dec;8(1):12.
67. Marfia G, Navone SE, Di Vi- C, Ughi N, Tabano S, Miozzo M, Tremolada C, Bolla G, Crotti C, Ingegnoli F, Rampini P, Riboni L, Gualtierotti R, Campanella R. Mesenchymal stem cells: potential for therapy and treatment of chronic non-healing skin wounds. *Organogenesis.* 2015;11(4):183-206.
68. Dabiri G, Heiner D, Falanga V. The emerging use of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of human chronic wounds. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2013 Dec;18(4):405-19.
69. Rodriguez-Menocal L, Shareef S, Salgado M, Shabbir A, Van Badiavas E. Role of whole bone marrow, whole bone marrow cultured cells, and mesenchymal stem cells in chronic wound healing. *Stem Cell Res Ther.* 2015 Mar 13;6(1):24. Doi: 10.1186/s13287-015-0001-9. PMID: 25881077; PMCID: PMC4414366.
70. Hirsch T, Rothoefl T, Teig N, Bauer JW, Pellegrini G, De Rosa L, Scaglione D, Reichelt J, Klausegger A, Kneisz D, Romano O, Secone Seconetti A, Contin R, Enzo E, Jurman I, Carulli S, Jacobsen F, Luecke T, Lehnhardt M, Fischer M, Kueckelhaus M, Quaglino D, Morgante M, Biccia- S, Bondanza S, De Luca M. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature.* 2017 Nov 16;551(7680):327-332
71. Gorecka J, Kostiuk V, Fereydooni A, Gonzalez L, Luo J, Dash B, Isaji T, Ono S, Liu S, Lee SR, Xu J, Liu J, Taniguchi R, Yastula B, Hsia HC, Qyang Y, Dardik A. The potential and limitations of induced pluripotent stem cells - achieve wound healing. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Mar 12;10(1):87. Doi: 10.1186/s13287-019-1185-1. PMID: 30867069; PMCID: PMC6416973.

72. Ti D, Hao H, -ng C, Liu J, Dong L, Zheng J, Zhao Y, Liu H, Fu X, Han W. LPS-preconditioned mesenchymal stromal cells modify macrophage polarization for resolution of chronic inflammation via exosome-shuttled let-7b. *J Transl Med.* 2015 Sep 19;13:308. Doi: 10.1186/s12967-015-0642-6. PMID: 26386558; PMCID: PMC4575470.
73. Marfia G, Navone SE, Di Vi- C, Ughi N, Tabano S, Miozzo M, Tremolada C, Bolla G, Crotti C, Ingegnoli F, Rampini P, Riboni L, Gualtierotti R, Campanella R. Mesenchymal stem cells: potential for therapy and treatment of chronic non-healing skin wounds. *Organogenesis.* 2015;11(4):183-206. Doi: 10.1080/15476278.2015.1126018. PMID: 26652928; PMCID: PMC4879897.
74. Holm JS, -yserkani NM, Sorensen JA. Adipose-derived stem cells for treatment of chronic ulcers: current status. *Stem Cell Res Ther.* 2018 May 15;9(1):142. Doi: 10.1186/s13287-018-0887-0. PMID: 29764508; PMCID: PMC5952370.
75. Capilla-González V, López-Beas J, Escacena N, Aguilera Y, de la Cuesta A, Ruiz-Salmerón R, Martín F, Hmadcha A, Soria B. PDGF Res-res the Defective Phenotype of Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells from Diabetic Patients. *Mol Ther.* 2018 Nov 7;26(11):2696-2709.
76. Xu HL, Tian FR, Xiao J, Chen PP, Xu J, Fan ZL, Yang JJ, Lu CT, Zhao YZ. Sustained-release of FGF-2 from a hybrid hydrogel of heparin-ploxamer and decellular matrix promotes the neuroprotective effects of proteins after spinal injury. *Int J Nanomedicine.* 2018 Feb 1;13:681-694.
77. Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. GM-CSF, IL-3, and IL-5 Family of Cy-kines: Regula-rs of Inflammation. *Immunity.* 2019 Apr 16;50(4):796-811. Doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.022. PMID: 30995500.
78. Brough-n SE, Dhagat U, Hercus TR, Nero TL, Grimbaldes-n MA, Bonder CS, Lopez AF, Parker MW. The GM-CSF/IL-3/IL-5 cy-kine recep-r family: from ligand recognition - initiation of signaling. *Immunol Rev.* 2012 Nov;250(1):277-302.

79. Miyajima A, Mui AL, Ogorochi T, Sakamaki K. Receptors for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-3, and interleukin-5. *Blood*. 1993 Oct 1;82(7):1960-74. PMID: 8400249.
80. Davis JS. A method of splinting skin grafts. *Skin transplantation*. 1910; 21:44.
81. Sabella N. Use of fetal membranes in skin grafting. *Med Records NY*. 1913;83:478–80.
82. Stern M. The grafting of preserved amniotic membrane - burned and ulcerated surfaces, substituting skin grafts: a preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1913;60(13): 973–4.
83. Ganatra MA. Amniotic membrane in surgery. *J Pak Med Assoc*. 2003;53(1):29–32.
84. Trelford JD, Trelford-Sauder M. The amnion in surgery, past and present. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;134(7):833–45.
85. Yang L, Shirakata Y, Shudou M, Dai X, Kumar S, Hirakawa S, et al. New skin equivalent model from de-epithelialized amnion membrane. *Cell Tissue Res*. 2006; 326(1):69–77.
86. Parolini O, Alviano F, Bagnara GP, Bilic G, Buhning HJ, Evangelista M, et al. Concise review: isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first International Workshop on Placenta Derived Stem Cells. *Stem Cells*. 2008; 26(2): 300–11.
87. Miki T, Strom SC. Amnion-derived pluripotent/multipotent stem cells. *Stem Cell Rev*. 2006;2(2):133–42.
88. Insausti CL, Blanquer M, Bleda P, Iniesta P, Majado MJ, Castellanos G, et al. The amniotic membrane as a source of stem cells. *Hispanic Pathol*. 2010; 25(1):91–8.
89. Kogan S, Sood A, Granick MS. Amniotic Membrane Adjuncts and Clinical Applications in Wound Healing: A Review of the Literature. *Wounds*. 2018 Jun;30(6):168-173. PMID: 30059334.
90. Garoufalidis M, Nagesh D, Sanchez PJ, Lenz R, Park SJ, Ruff JG, Tien A, Goldsmith J, Seat A. Use of Dehydrated Human Amnion/Chorion Membrane Allografts in More Than 100 Patients

with Six Major Types of Refractory Nonhealing Wounds. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2018 Mar;108(2):84-89.

90. Garoufalidis M, Nagesh D, Sanchez PJ, Lenz R, Park SJ, Ruff JG, Tien A, Goldsmith J, Seat A. Use of Dehydrated Human Amnion/Chorion Membrane Allografts in More Than 100 Patients with Six Major Types of Refractory Nonhealing Wounds. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2018 Mar;108(2):84-89.

91. Chang KP, Lai CH, Chang CH, Lin CL, Lai CS, Lin SD. Free flap options for reconstruction of complicated scalp and calvarial defects: report of a series of cases and literature review. *Microsurgery.* 2010;30(1):13-8. Doi: 10.1002/micr.20698. PMID: 19774627.

92. Yoon SH, Burm JS, Yang WY, Kang SY. Vascularized bipedicle pericranial flaps for reconstruction of chronic scalp ulcer occurring after cranioplasty. *Arch Plast Surg.* 2013 Jul;40(4):341-7. Doi: 10.5999/aps.2013.40.4.341. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23898429; PMCID: PMC3723993.

93. Kanuri A, O'Kelly ND, Shuck J, Kim P, Evans KK, Attinger CE. The Effect of Positive Postdebridement Cultures on Local Muscle Flap Reconstruction of the Lower Extremity. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018 Sep 5;6(9):e1864.

94. Georgescu AV, Matei IR, Capota IM. The use of propeller perforator flaps for diabetic limb salvage: a retrospective review of 25 cases. *Diabet Foot Ankle.* 2012;3.

95. Singh R, Pavithran NM. Adipo-fascio-cutaneous flaps in the treatment of pilonidal sinus: experience with 50 cases. *Asian J Surg.* 2005 Jul;28(3):198-201.

96. Ekçi B, Gökçe O. A new flap technique - treat pilonidal sinus. *Tech Coloproctol.* 2009 Sep;13(3):205-9.

97. Demiryilmaz I, Yilmaz I, Peker K, Celebi F, Cimen O, Isik A, Bicer S, Firat D. Application of fasciocutaneous V-Y advancement flap in primary and recurrent sacrococcygeal pilonidal sinus disease. *Med Sci Monit.* 2014 Jul 21;20:1263-6

98. Cheng L, Yang X, Chen T, Li Z. Peroneal artery perforator flap for the treatment of chronic lower extremity wounds. *J Orthop Surg Res.* 2017 Nov 10;12(1):170.

99. Stephens CJ, Spec-r JA, Butcher JT. Biofabrication of thick vascularized neo-pedicle flaps for reconstructive surgery. *Transl Res.* 2019 Sep;211:84-122.
100. Shandalov Y, Egozi D, Koffler J, Dado-Rosenfeld D, Ben-Shimol D, Freiman A, Shor E, Kabala A, Levenberg S. An engineered muscle flap for reconstruction of large soft tissue defects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Apr 22;111(16):6010-5.
101. Shandalov Y, Egozi D, Freiman A, Rosenfeld D, Levenberg S. A method for constructing vascularized muscle flap. *Methods.* 2015 Aug;84:70-5.
102. Ojeh N, Pastar I, -mic-Canic M, S-jadinovic O. Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):25476-25501.
103. Marfia G, Navone SE, Di Vi- C, et al. Mesenchymal stem cells: potential for therapy and treatment of chronic non-healing skin wounds. *Organogenesis.* 2015;11(4):183-206.
104. Asanuma H, Meldrum DR, Meldrum KK. Therapeutic applications of mesenchymal stem cells - repair kidney injury. *J Urol.* 2010;184(1):26-33.
105. Burdon TJ, Paul A, Noiseux N, Prakash S, Shum-Tim D. Bone marrow stem cell derived paracrine fac-rs for regenerative medicine: current perspectives and therapeutic potential. *Bone Marrow Res.* 2011;2011:207326.
106. Chen L, Tredget EE, Wu PY, Wu Y. Paracrine fac-rs of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PLoS One.* 2008;3(4):e1886.
107. Walter MN, Wright KT, Fuller HR, MacNeil S, Johnson WE. Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates skin wound healing: an in vitro study of fibroblast and keratinocyte scratch assays. *Exp Cell Res.* 2010;316(7):1271-1281.
108. Kwon HM, Hur SM, Park KY, et al. Multiple paracrine fac-rs secreted by mesenchymal stem cells contribute - angiogenesis. *Vascul Pharmacol.* 2014;63(1):19-28.

109. Baraniak PR, McDevitt TC. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration. *Regen Med.* 2010;5(1):121-143.
110. Linero I, Chaparro O. Paracrine effect of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue in bone regeneration. *PLoS One.* 2014;9(9):e107001.
111. Nowotny J, Farack J, Vater C, et al. Translation of cell therapy in- clinical practice: validation of an application procedure for bone marrow progeni-r cells and platelet rich plasma. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2016;14(1):e1-8.
112. Liang X, Ding Y, Zhang Y, Tse HF, Lian Q. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant.* 2014;23(9):1045-1059.
113. Peng Y, Xuan M, Zou J, et al. Freeze-dried rat bone marrow mesenchymal stem cell paracrine fac-rs: a simplified novel material for skin wound therapy. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(5-6):1036-1046.
114. Tran TPA, Luong AH, Lin WC. Characterizations of Centrifugal Electrospun Polyvinyl Alcohol/Sodium Alginate/Tamanu Oil/Silver Nanoparticles Wound Dressing. *IEEE Trans Nanobioscience.* 2024 Apr;23(2):368-377. doi: 10.1109/TNB.2024.3371224.
115. Rodriguez-Arguello J, Lienhard K, De Grood J, Geransar R, Somayaji R, Khan D, Conly J, Ho C, Parsons L. The Use of Silver Oxynitrate Wound Dressings in the Treatment of Chronic Wounds: A Feasibility Pilot Study. *Adv Skin Wound Care.* 2024 Apr 1;37(4):197-202. doi: 10.1097/ASW.0000000000000085.
116. Qiang K, Jiang H, Xing Y, Liang X, Luo Y, Wu X. Comparative efficacy of silver alginate dressings versus standard gauze in enhancing wound healing post-mastec-my for triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* 2024 Apr;21(4):e14558. doi: 10.1111/iwj.14558.
117. Zheng Y, Zhang H, Wang Z, Lu A, Yu A, Duan B. Chitin nanofibrils assisted 3D printing all-chitin hydrogels for wound dressing. *Carbohydr Polym.* 2024 Jun 15;334:122028. doi: 10.1016/j.carbpol.2024.122028.

118. Duan Y, Jiang F, Li Q, McDowell A, Li Y, Wang Y, Liu S, Zhang C, Pan X. Multifunctional polysaccharide/metal/polyphenol double-crosslinked hydrogel for infected wound. *Carbohydr Polym.* 2024 May 15;332:121912. doi: 10.1016/j.carbpol.2024.121912.
119. Eskandarinia A, Morowvat MH, Niknezhad SV, Baghbadorani MA, Michálek M, Chen S, Nemati MM, Negahdaripour M, Heidari R, Azadi A, Ghasemi Y. A pho-crosslinkable and hemostatic bilayer wound dressing based on gelatin methacrylate hydrogel and polyvinyl alcohol foam for skin regeneration. *Int J Biol Macromol.* 2024 Mar 28;131231. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131231.
120. Vo NH, Richman P, -rres R, Xu KT, Miller M. The incidence of dermatitis following application of foam tape in healthy volunteers-A prospective trial. *Am J Emerg Med.* 2024 Mar 5:S0735-6757(24)00111-6. doi: 10.1016/j.ajem.2024.02.043
121. Wang Y, Zhang Y, Yang YP, Jin MY, Huang S, Zhuang ZM, Zhang T, Cao LL, Lin XY, Chen J, Du YZ, Chen J, Tan WQ. Versatile dopamine-functionalized hyaluronic acid-recombinant human collagen hydrogel promoting diabetic wound healing via inflammation control and vascularization tissue regeneration. *Bioact Mater.* 2024 Feb 14;35:330-345. doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.02.010.
122. Sahebjam F, Chambers P, Kongara K, Zhang Y, Lopez N, Jacob A, Singh P, Prabakar S. Minimizing pain in deer antler removal: Local anaesthetics in ZnO nanoparticle based collagen dressings as a promising solution. *Eur J Pharm Biopharm.* 2024 Apr;197:114237. doi: 10.1016/j.ejpb.2024.114237.
123. Sabolinski ML, Archambault T. Real-world data analysis of bilayered living cellular construct and fetal bovine collagen dressing treatment for pressure injuries: a comparative effectiveness study. *J Comp Eff Res.* 2024 Apr;13(4):e230109. doi: 10.57264/cer-2023-0109.
124. Tran TPA, Luong AH, Lin WC. Characterizations of Centrifugal Electrospun Polyvinyl Alcohol/Sodium Alginate/Tamanu Oil/Silver Nanoparticles Wound Dressing. *IEEE Trans Nanobioscience.* 2024 Apr;23(2):368-377. doi: 10.1109/TNB.2024.3371224.
125. Qiang K, Jiang H, Xing Y, Liang X, Luo Y, Wu X. Comparative efficacy of silver alginate dressings versus standard gauze in enhancing wound healing post-mastec-my for triple-

negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* 2024 Apr;21(4):e14558. doi: 10.1111/iwj.14558.

126. Beram FM, Ali SN, Mesbahian G, Pashizeh F, Keshvadi M, Mashayekhi F, Khodadadi B, Bashiri Z, Moeinzadeh A, Rezaei N, Namazifard S, Hossein-Khannazer N, Tavakkoli Yaraki M. 3D Printing of Alginate/Chi-san-Based Scaffold Empowered by Tyrosol-Loaded Niosome for Wound Healing Applications: In Vitro and In Vivo Performances. *ACS Appl Bio Mater.* 2024 Mar 18;7(3):1449-1468. doi: 10.1021/acsabm.3c00814. Epub 2024 Mar 5.

127. Shafizadeh S, Heydari P, Zargar Kharazi A, Shariati L. Coaxial electrospun PGS/PCL and PGS/PGS-PCL nanofibrous membrane containing platelet-rich plasma for skin tissue engineering. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2024 Apr;35(4):482-500. doi: 10.1080/09205063.2023.2299073.

128. Dinter MC, Bickelmann C, Nickels RM, Menger MD, Laschke MW. Microvascular Fragment-Loaded Platelet-Rich Plasma Dressing Promotes Cutaneous Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2024 Mar 4. doi: 10.1089/wound.2023.0029.

129. Zhu J, Yan L, Hu R, Yang C, Wu M, An Y, Li S. Artificial dermis combined with negative pressure wound therapy and platelet-rich plasma - treat traumatic wounds: a retrospective study. *J Wound Care.* 2024 Mar 2;33(3):189-196. doi: 10.12968/jowc.2024.33.3.189

130. Mazzucco L, Balbo V, Zingarelli EM, Desilvestri M, Marchioni M, Perrero L, Pollis F, Varvello I. Treatment of severe pressure ulcers with protein-enriched filtered platelet-rich plasma (PEFPRP): a possible management. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024 Jan 15;11:1279149. doi: 10.3389/fbioe.2023.1279149.

131. Seo S, Yang Q, Jeong S, Della Porta A, Kapoor H, Gibson DJ. A surfactant-based dressing can reduce the appearance of *Pseudomonas aeruginosa* pigments and uncover the dermal extracellular matrix in an ex vivo porcine skin wound model. *Int Wound J.* 2024 Apr;21(4):e14510. doi: 10.1111/iwj.14510.

132. Zhou Y, Xu Y, Zhang R, Wang H, Wang F, Wang Z, Zhang C, Zhang Z, Mei J, Tao S. Hyaluronic Acid-Dopamine-NCSN Hydrogel Combined With Extracellular Matrix Promotes Wound Healing. *Macromol Biosci.* 2024 Mar 21:e2300549. doi: 10.1002/mabi.202300549.

133. Kesavan R, Sheela Sasikumar C, Narayanamurthy VB, Rajagopalan A, Kim J. Management of Diabetic Foot Ulcer with MA-ECM (Minimally Manipulated Acellular Extracellular Matrix) Using 3D Bioprinting Technology - An Innovative Approach. *Int J Low Extrem Wounds*. 2024 Mar;23(1):161-168. doi: 10.1177/15347346211045625.
134. Kobayashi K, Ichihara Y, Sa- N, Umeda N, Fields L, Fukumitsu M, Tago Y, I- T, Kainuma S, Podaru M, Lewis-McDougall F, Yamahara K, Uppal R, Suzuki K. Corrigendum - "On-site fabrication of bi-layered adhesive mesenchymal stromal cell dressings for the treatment of heart failure" [*Biomaterials* 209 (2019) 41-53]. *Biomaterials*. 2024 Apr;306:122499. doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.
135. Xie C, Yan J, Cao S, Liu R, Sun B, Xie Y, Qu K, Zhang W, Weng Z, Wang Z. Bi-layered disulfiram-loaded fiber membranes with antibacterial properties for wound dressing. *Appl Biochem Biotechnol*. 2022 Mar;194(3):1359-1372. doi: 10.1007/s12010-021-03663-0.
136. Sun L, Li L, Wang Y, Li M, Xu S, Zhang C. A collagen-based bi-layered composite dressing for accelerated wound healing. *J Tissue Viability*. 2022 Feb;31(1):180-189. doi: 10.1016/j.jtv.2021.09.003
137. Ma W, Zhou M, Dong W, Zhao S, Wang Y, Yao J, Liu Z, Han H, Sun D, Zhang M. A bi-layered scaffold of a poly(lactic-co-glycolic acid) nanofiber mat and an alginate-gelatin hydrogel for wound healing. *J Mater Chem B*. 2021 Sep 22;9(36):7492-7505. doi: 10.1039/d1tb01039e.
138. Sun L, Li M, Gong T, Feng J. Preparation and evaluation of an innovative antibacterial bi-layered composite dressing for skin wound healing. *J Tissue Viability*. 2021 Aug;30(3):454-461. doi: 10.1016/j.jtv.2021.04.008.
139. Palo M, Rönkönharju S, Tiirik K, Viidik L, Sandler N, Kogermann K. Bi-Layered Polymer Carriers with Surface Modification by Electrospinning for Potential Wound Care Applications. *Pharmaceutics*. 2019 Dec 12;11(12):678. doi: 10.3390/pharmaceutics11120678.
140. Asanuma H, Meldrum DR, Meldrum KK. Therapeutic applications of mesenchymal stem cells to repair kidney injury. *J Urol*. 2010;184(1):26-33.

141. Ojeh N, Pastar I, Tomic-Canic M, Stojadinovic O. Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):25476-25501.
142. Marfia G, Navone SE, Di Vito C, et al. Mesenchymal stem cells: potential for therapy and treatment of chronic non-healing skin wounds. *Organogenesis.* 2015;11(4):183-206.
143. Mrugala A, Sui A, Plummer M, et al. Amniotic membrane is a potential regenerative option for chronic non-healing wounds: a report of five cases receiving dehydrated human amnion/chorion membrane allograft. *Int Wound J.* 2016;13(4):485-492.
144. Russo A, Bonci P, Bonci P. The effects of different preservation processes on the total protein and growth factor content in a new biological product developed from human amniotic membrane. *Cell Tissue Bank.* 2012;13(2):353-361.
145. Koob TJ, Lim JJ, Masee M, Zabek N, Denoziere G. Properties of dehydrated human amnion/chorion composite grafts: Implications for wound repair and soft tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2014;102(6):1353-1362.
146. Masee M, Chinn K, Lei J, et al. Dehydrated human amnion/ chorion membrane regulates stem cell activity in vitro. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2016;104(7):1495-1503.

თავი VII

დისერტაციის თეზისი

Problem Review

The medical field faces many challenges, many more problems remain to be solved, one of the important ones is the fight against cancer. Many people around the world still suffer from this disease. Modern cancer treatments are often characterized by complications.

One component of cancer treatment is radiation therapy, either alone or in combination with other treatments such as surgery or chemotherapy. The main goal of radiation therapy is - destroy cancer cells or suppress their growth. In most cases, radiation therapy is a painless procedure. However, during the procedure, normal tissue surrounding the tumor is damaged along with tumor cells, which can lead - a number of complications, including skin atrophy, soft tissue fibrosis, epithelial ulcers and fistulas. Complications that develop after radiation therapy occur in 60% of surgical patients. As a result of performing surgical manipulations on irradiated tissues, the development of chronic non-healing wounds is possible.

Various conservative and surgical methods are used - treat chronic wounds that develop as a result of radiation. However, conservative methods often do not give the desired results. Surgical methods include local or regional tissue flaps obtained from the skin, fascia, muscles and mucous membrane. It should also be noted that local tissues may be unreliable as radiation may also affect them, increasing the risk of fibrotic transformation of the tissues around the wound. During wound reconstruction, such tissue can cause necrosis of the skin around the scar and even necrosis of the scar tissue itself. Because of this, in the surgical treatment of chronic non-healing wounds, preference is given - regional flaps, which are presented in the form of muscular, skin-muscular flaps, as well as flaps with a vascular foot. At the same time, it should be noted that such operations are difficult - perform, require qualified personnel and a long time. In recent years, rapid developments in bioengineering have made it possible - create effective, diverse bioactive and functional dressings for the treatment of non-healing, chronic wounds. They are represented by a three-dimensional extracellular matrix loaded

with bioactive molecules. These dressings promote the rapid proliferation of cells in the wound, activate angiogenesis and accelerate the re-epithelialization of the wound.

Relevance of the Problem

The development of effective treatments for chronic non-healing wounds remains an unresolved problem. However, many people suffer from chronic wounds, including: diabetic ulcers, ulcers caused by venous and arterial insufficiency, pressure ulcers, and radiation therapy wounds.

A chronic non-healing wound, unfortunately, is one of the common complications of radiation therapy; this problem aggravates the patient's condition, worsens the quality of life, increases the number of bed days in the clinic, and therefore requires a lot of human and material resources. are spent on solving this problem.

Over the years, treatments for chronic non-healing wounds have been developed and improved. In the modern world, various types of conservative and surgical methods are widely used to treat wounds after radiation therapy. Each of these treatment methods has both advantages and disadvantages. Therefore, there is great interest in creating an effective, sophisticated method of treatment.

Particular attention is paid to the use of bioengineering methods and improvement of existing treatment methods, in particular the creation of dressings for the treatment of chronic wounds, which in their properties will be close to an ideal membrane and will provide an effective solution to the problem. to all types of complications associated with the formation of chronic wounds.

Scientific News

The biologically active diaper we created from decellularized and lyophilized human amniotic membrane and bone marrow stem cells is close in its properties to an ideal membrane.

In particular, its advantages are: biocompatibility and good bioresorption. In the study, the use of a biologically active dressing significantly reduced the healing time of wounds formed after radiation therapy, so its use in the treatment of non-healing wounds is promising.

Aim of the Study:

The aim of the study was to treat chronic non-healing wounds developed after physical therapy using a three-dimensional collagen matrix.

Objective of the Study:

1. Obtaining a biologically active membrane (GEO membrane) from human decellularized amniotic membrane and bone marrow stem cells using bioengineering methods.
2. Modeling of radiation skin burns in animal experiments;
3. Treatment of non-healing wounds developed after radiation burns using a three-dimensional matrix obtained from human decellularized amniotic membrane;
4. Treatment of non-healing wounds after radiation burns using a surgical implant (Colorado Therapeutics).
5. Comparative analysis of matrix derived from human decellularized amniotic membrane and surgical implant (Colorado Therapeutics) used for the treatment of non-healing wounds developed after radiation burns on animals and determination of their effectiveness using laboratory, morphological and scanning electron microscopy methods.

თავი VIII. დანართი (გამოქვეყნებული ლიტერატურა)

#	სამეცნიერო ნაშრომის დასახელება	გამომცემლობა, ჟურნალი, კრებული (დასახელება, წელი, ნომერი, გვერდები), ან საავტორო მოწმობის/პატენტი ს ნომერი	თანაავტორები	შენიშვნა (ინფორმაცია გამოცემის რეფერირებადობის, იმპაქტ-ფაქტორის, სხვ. შესახებ)
1	2	3	4	5
1	ჭრილობის შესახვევი მასალების ტიპები	ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა, JECM 2022/6: 150 - 154	ზურაბ კაკაბაძე, დავით ჩახუნაშვილი, ირაკლი ამირანაშვილი	ჟურნალი ინდექსირებულია შემდეგ საერთაშორისო ინდექსაციის ბაზებში: Google Scholar, Crossref, DRJI, Cosmos, WorldCat
2	Bone Marrow Stem Cell and Decellularized Human Amniotic Membrane for the Treatment of Nonhealing Wound After Radiation Therapy	Experimental and Clinical Transplantation (2019) 1: 92-98	ზურაბ კაკაბაძე, დავით ჩახუნაშვილი, ქეთევან გოგილაშვილი, კონსტანტინ ჩახუნაშვილი, ლია ყარალაშვილი	Impact Factor (IF) – 3.456 The journal is fully indexed in EBSCO, PubMed, Journal Citation Reports/Science Edition, MEDLINE, Science Citation Index Expanded™, and Turkey Citation Index.
3	Bone Grafts for Reconstruction of Bone Defects (Review)	Georgian Medical News N9 (282), 2018: 44-49	ლია ყარალაშვილი, ა.კაკაბაძე, ზურაბ კაკაბაძე	ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE -ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის, მონაცემთა ბაზებში, სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.
4	Red Blood Cells for the Treatment of Ehrlich Carcinoma in Mice	Translational and Clinical Medicine – Georgian Medical Journal. Vol 7, No 4 (2022): 30-34	თეონა ფარესიშვილი, მარიამ კაკაბაძე, დავით ჩახუნაშვილი, თამარ რუხაძე, მანანა კაკაბაძე	Publish articles and issues online and have them fully indexed in global discovery services like Google Scholar, Crossref, DOAJ, and many others.

2022 • 6

ექსპერიმენტული და კლინიკური
მედიცინა

EXPERIMENTAL AND CLINICAL
MEDICINE
GEORGIA



Print-ISSN 1512-0392
E-ISSN 2667-9736

მთავარი რედაქტორების გვერდი Page of Editors-in-chief



ნინო ჯავახიშვილი - მთავარი რედაქტორი 1999-2012 წლებში

გამორჩენილი ქართველი მეცნიერი და საზოგადო მოღვაწე. დიდი ანატომი. საქართველოში კლინიკური მორფოლოგიის ფუძემდებელი. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის კურსდამთავრებული (1935). მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი (1941). მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი (1949), პროფესორი (1953), საქართველოს მეცნიერებათა დამსახურებული მოღვაწე (1965), საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის აკადემიკოსი (1979). საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ექსპერიმენტული მორფოლოგიის ინსტიტუტის დირექტორი (1959-2006), საპატიო დირექტორი (2006-2012). ჯილდოები: ღირსების ორდენი, ლენინის ორდენი, შრომის წითელი დროშის ორდენი, ხალხთა მეგობრობის ორდენი, საპატიო ნიშნის ორდენი. 300-მდე სამეცნიერო ნაშრომის, 9 მონოგრაფიის ავტორი.

Nino Javakhiashvili - Editor-in-Chief in 1999-2012

Prominent Georgian scientist and public figure. Great anatomy. Founder of clinical morphology in Georgia. Graduate of Tbilisi State Medical Institute (1935). Candidate of Medical Sciences (1941). Doctor of Medical Sciences (1949), Professor (1953), Honored Worker of Science of Georgia (1965), Academician of the Georgian Academy of Sciences (1979). Director of the Institute of Experimental Morphology of the Georgian Academy of Sciences (1959-2006), Honorary Director (2006-2012). Awards: Order of Honor, Order of Lenin, Order of the Red Banner of Labor, Order of Friendship of Peoples, Order of Merit. Author of about 300 scientific works, 9 monographs.



ბორის კორსანტია - მთავარი რედაქტორი 2013-2020 წლებში

გამორჩენილი ქართველი მეცნიერი, იმუნოლოგი. საქართველოში ვირუსოლოგიის ერთ-ერთი ფუძემდებელი. ვიტებსკის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის კურსდამთავრებული (1964). ლენინგრადის ექსპერიმენტული მედიცინის ინსტიტუტის ასპირანტი (1964-1967). მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი (1967), ლენინგრადის სსრკ ჯანდაცვის სამინისტროს გრიპის ინსტიტუტის დოქტორანტი (1972-1975), მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი (1975), პროფესორი (1980), მედიცინის და ბიოლოგიურ მეცნიერებათა აკადემიის აკადემიკოსი. საქართველოს ექიმთა პოსტდიპლომური განათლების ასოციაციის დამფუძნებელი, ვიცე-პრეზიდენტი, კონფერენციების სამეცნიერო დირექტორი. 290 სამეცნიერო ნაშრომის და 5 მონოგრაფიის ავტორი.

Boris Korsantia - Editor-in-Chief in 2013-2020

Prominent Immunologist, one of the founders of Virology in Georgia. Graduate of Vitebsk State Medical Institute (1964). Postgraduate student at the Leningrad Institute of Experimental Medicine (1964-1967), Candidate of Medical Sciences (1967), PhD student at the Leningrad Institute of Influenza of the Ministry of Health of the USSR (1972-1975), Doctor of Medical Sciences (1975), Professor (1980), Academician of Academy of Medicine and Biology. Founder, Vice President and Scientific Director of the Georgian Postgraduate Medical Association. Author of 290 scientific works and 5 monographs.



ნატო კორსანტია - მთავარი რედაქტორი 2021 წლიდან

ექიმი დერმატოვენეროლოგი. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის, კანისა და ვენეროლუგია სწავლებათა დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის კურსდამთავრებული (2001). საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის ასპირანტი იმუნოლოგიასა და ალერგოლოგიაში (2001-2003), თსუ დერმატო-ვენეროლოგიის რეზიდენტი (2002-2005). მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატი (2003). 50-ზე მეტი სამეცნიერო ნაშრომის ავტორი.

Nato Korsantia - Editor-in-Chief since 2021

Doctor Dermatovenereologist. Associate Professor, Department of Dermato-venereology, Tbilisi State Medical University. Graduate of Tbilisi State Medical University (2001). Postgraduate student in Immunology and Allergy at the Institute of Biotechnology of the Georgian Academy of Sciences, Resident of TSMU Dermato-Venereology (2002-2005). Candidate of Medical Sciences (2003). Author of more than 50 scientific works.

6060 ჯავახიშვილის სახელობის
სამეცნიერო-პრაქტიკული ჟურნალი

ექსპერიმენტული და კლინიკური
მედიცინა

NINO JAVAKHISHVILI
SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

EXPERIMENTAL AND CLINICAL
MEDICINE

№6

ჟურნალი ინდექსირებულია შემდეგ საერთაშორისო ინდექსაციის ბაზებში
The journal is indexed in the following international indexing databases

Google Scholar, Crossref, DRJI, Cosmos, WorldCat



ჟურნალში გამოქვეყნებულ სტატიებს მინიჭებული აქვთ **DOI**
Articles published in the journal are assigned a **DOI**

სადისერტაციო საბჭოების მიერ ჟურნალი ჩართულია სამეცნიერო გამოცემების ნუსხაში,
სადაც რეკომენდებულია სადისერტაციო ნაშრომების ფრაგმენტების გამოქვეყნება

BY THE DISSERTATION COUNCILS JOURNAL IS INCLUDED IN A LIST OF SCIENTIFIC EDITIONS
RECOMMENDED FOR PUBLISHING OF THE DISSERTATION FRAGMENTS

მთავარი რედაქტორი:

ასოც. პროფესორი
ნატო კორსანტია

პამწიგნმელი:

პროფესორი
ჯ.სილაგაძე

დამფუძნებელი:

შპს „ინტერფარმი“

EDITOR-IN-CHIEF:

ASSOCIATE PROFESSOR
NATO KORSANTIA

PUBLISHER:

PROFESSOR
J.SILAGADZE

FOUNDER:

LTD "INTERPHARM+"

სარედაქციო კოლეგია: ნინო კორსანტია, ნატო კორსანტია, ჯ.სილაგაძე, რ.შაქარიშვილი, მ.ხუბუტია

EDITORIAL BOARD: NINO KORSANTIA, NATO KORSANTIA, J.SILAGADZE, R.SHAKARISHVILI, M.KHUBUTIA

სარედაქციო საბჭო:

ო.აბრამოვიჩი (უკრაინა), ა.აზნაურიანი (სომხეთი), ა.ბაკურიძე, ი.ბელეცკაია (რუსეთი), გ.ბექაია, ლ.გოგიაშვილი, ი.გოდოვანეცი (უკრაინა), ს.დალაქიშვილი, დ.დელისტრატე (აშშ), ალ.თელია, ი.იორდანოვი (ბულგარეთი), ზ.კაციტაძე, ი.კვაჭაძე, დ.კორძია, ა.ლარინი (უკრაინა), ნ.ლომიძე, პ.ლუკენჰაიმერი (გერმანია), თ.მაჭავარიანი, ნ.მითავარია, დ.მიქელაძე, ვ.საპინი (რუსეთი), ო.სლეგაკი (სლოვაკეთი), ნ.ყიფშიძე (აშშ), ი.ფანცულაია, ვ.შადლინსკი (აზერბაიჯანი), ზ.ცაგარელი, ნ.ჭიჭინაძე

EDITORIAL COUNCIL:

O.ABRAHAMOVYCH (Ukraine), A.AZNAURIAN (Armenia), A.BAKURIDZE, G.BEKAIA, L.BELETSKAIA (Russia), L.GOGIASHVILI, Y.HODOVANETS (Ukraine), S.DALAKISHVILI, D.DELISTRATY (USA), AL.TELIA, Y.YORDANOV (Bulgaria), Z.KATSITADZE, I.KVACHADZE, D.KORDZAIA, A.LARIN (Ukraine), N.LOMIDZE, R.LUNKENHEIMER (Germany), T.MACHAVARIANI, N.MITAGVARIA, D.MIKELADZE, M.SAPIN (Russia), J.SLEZAK (Slovakia), I.PANTSULAIA, N.KIPSHIDZE (USA), V.SHADLINSKI (Azerbaijan), Z.TSAGARELI, N.CHICHINADZE

მთავარი რედაქტორი:	EDITOR-IN-CHIEF:
nkorsantia@yahoo.com (995) 599530376	
რედაქცია:	EDITORIAL OFFICE:
0161, თბილისი, კოსტავას 67 (995) 597927171	67, Kostava str., Tbilisi, Georgia, 0171 (995) 597927171

journals.4science.ge www.jecm.ge
www.interpharm.edu.ge

სარჩმ30 / CONTENT

ანშორ ვოვიბერიძე, რამაზ ხეცურიანი, რამაზ ჩიხლაძე, მარინა ფაილოძე, მანანა არაბული-ჭლიკაძე, ელენე შვანჯირაძე	118
ჩართული დისკების ასაკობრივი ცვლილებების მნიშვნელობა კარდიომიოციტების ფუნქციონირებაში	
თამარ მეტრეველი, მანანა ივერიელი, თინათინ მიქაძე, ნინო აბაშიძე, ხატია ვოვიშვილი	123
ღრძილის ფენოტიპისა და რეცესიის შეხვედრის სიხშირე თანკბილვის სხვადასხვა ანომალიის დროს	
MALVINA JAVAKHADZE, IRMA G. KORINTELI, LALI KHUTSISHVILI, RUSUDAN KOBAKHIDZE, AZA REVISHVILI	127
ASYMPTOMATIC, MILD AND MODERATE COVID-19 IN CHILDREN: EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS, GEORGIAN EXPERIANCE	
IRINE KORINTELI, MZIA KHALVASHI, ELISO TURKADZE	132
MODERN ASPECTS OF EVIDENCE-BASED MEDICINE	
თეა ჯანჯალაშვილი, მანანა ივერიელი	135
პაროდონტიტის მკურნალობის მეთოდების ეფექტურობის შეფასება სპეციფიკური კლინიკო-ლაბორატორიული მარკერებით	
ნინო ორჯონიკიძე, თინათინ მიქაძე, ია ფანცულაია, ირინე კვაჭაძე, თინათინ ჩიქოვანი	141
ნერწყვის ჰემორული მახასიათებლები და მათი კორელაცია ორთოდონტიული მკურნალობის დროს	
თინათინ გორგოლაძე, ეკატერინე მუჭირი	146
ანტიმიკრობული საშუალებების ეფექტურობა შექცევადი პულპიტის ბიოლოგიური მეთოდით მკურნალობის დროს	
ქეთევან ედიბერიძე, ზურაბ კაკაბაძე, დავით ჩახუნაშვილი, ირაკლი ამირანაშვილი	150
ჭრილობის შესახვევი მასალების ტიპები - მომიხილვა	
მარინა ფაილოძე, მინდია იობაშვილი, კახა ტატუნაშვილი, თეიმურაზ ჯორბენაძე, ირმა ჭიქია, სერგო მათითაშვილი, ანშორ ვოვიბერიძე, მანანა მახარაძე	154
საშვილოსნოს ტანის მოპროლიფერაციე ლეიომიომების სტრომულ - სისხლმყოფანი პარამეტრები რეპროდუქციული პერიოდის ქალებში ასაკობრივ ასპექტში	
ემირ ბაიანდუროვი, ზურაბ ორჯონიკიძე, თეა ვაბუნია, თამარ სანიკიძე	164
ოსტეინტეგრაციის ამსახველი მარკერების ცვლილებები სტომატოლოგიური იმპლანტაციის შემდეგ	

ქეთევან ედიბერიძე, ზურაბ კაკაბაძე, დავით ჩახუნაშვილი, ირაკლი ამირანაშვილი
ჭრილობის შესახვევი მასალების ტიპები - მომხილვა
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.030>

KETEVAN EDIBERIDZE, ZURAB KAKABADZE, DAVID CHAKHUNASHVILI,
 IRAKLI AMIRANASHVILI
TYPES OF WOUND DRESSING MATERIALS – A REVIEW
 Tbilisi State Medical University

SUMMARY

Wound healing process is dynamic and complex, which depends on the synergic effect of a different cells, enzymes, cytokines and growth factors. Deregulation in the healing process can result in the development of non-healing chronic ulcer. Together with the technological advancement, over 3,000 types of wound healing produces have been developed for the treatment of various types of wounds. All currently existing wound treatment materials have their respective advantages and limitations and in order to achieve fast wound healing, it is necessary to select the appropriate method. In this article, we examine the effects of different types of wound dressing materials on the wound healing process.

Keywords: Wound dressing, semi-permeable foam dressing, hydrogel, bioactive wound dressing

შესავალი. ჭრილობა წარმოადგენს ფიზიკური ან თერმული დაზიანების შედეგად წარმოქმნილ კანის ეპითელიუმის ან ლორწოვანი მთლიანობის დარღვევას. მკურნალობის ხანგრძლივობისა და ხასიათის მიხედვით, ჭრილობა შესაძლებელია იყოს მწვავე და ქრონიკული [1,2]. მწვავე ჭრილობა განისაზღვრება როგორც კანის უცარი დაზიანება, რომელიც ძირითადად ვითარდება ტრავმის შედეგად და რომელიც ხშირ შემთხვევაში ექვემდებარება მკურნალობას. თუმცა, მკურნალობის ხანგრძლივობა დამოკიდებულია ეპიდერმისის და დერმის დაზიანების სიღრმესა და ზომაზე და საშუალოდ წარმოადგენს 8-12 კვირას [3,4]. რაც შეეხება ქრონიკულ ჭრილობას, იგი ძირითადად ვითარდება ნაწილების, ფეხის წყლულის ან დაზიანების შედეგად. ქრონიკული ჭრილობების შემთხვევაში, მკურნალობის დროის განსაზღვრა უფრო რთულია, რადგანაც ასეთი ჭრილობების შემთხვევაში მკურნალობის სტადიები არის არასტანდარტული. აქედან გამომდინარე, შეუძლებელია მისი მკურნალობა დროის განსაზღვრულ მონაკვეთში [5,6].

ჭრილობის მკურნალობა ქსოვილების რეგენერაციის დინამიური და კომპლექსური პროცესია, რომელიც მოიცავს შემდეგ ფაზებს: 1) კოაგულაცია და ჰემოსტაზი (დაუყოვნებელი, დაზიანებისთანავე); 2) ანთება (დაზიანებიდან მოკლე დროში), რის დროსაც ვითარდება შეშუპება; 3) პროლიფერაცია - ახალი ქსოვილის და სისხლძარღვების წარმოქმნის პროცესი; 4) მომწიფება, რა დროსაც ხდება ახალი ქსოვილის რემოდელირება [7-12]. ჭრილობის შეხორცების ფაზები შესაძლებელია მიმდინარეობდეს ერთმანეთის გადაფარვით [13,14]. ტექნოლოგიების პროგრესირებასთან ერთად, სხვადასხვა ტიპის ჭრილობების სამკურნალოდ, ხელმისაწვდომი ხდება სხვადასხვა ტიპის სახვევი. კონკრეტული დაზიანების სამკურნალოდ, სწრაფი და ეფექტური შედეგის მისაღწევად აუცილებელია მასალის სწორი შერჩევა [15].

ჭრილობის შეხორცება ციტოკინების, ზრდის ფაქტორების, სისხლის და ექსტრაცელულარული მატრიქსის ურთიერთქმედების შედეგია [16].

ჭრილობის არანორმალურ შეხორცებასთან ასოცირდება ზოგიერთი სინდრომი. ასეთია, ელერს-დანლოს სინდრომი, რომელიც წარმოადგენს თანდაყოლილ, შემაერთებელ-ქსოვილოვან დაავადებას, რომელიც ხასიათდება მთავარი სტრუქტურული პროტეინის, კოლაგენის დეფექტით. იგი თანაბრად გვხვდება როგორც ქალებში, ასევე მამაკაცებში. ვინაიდან კოლაგენი არის პროტეინი, რომელიც ელასტიურობას ანიჭებს უჯრედებს და ქსოვილებს, მისი დაზიანება იწვევს მოქნილი ძვლების და სახსრების განვითარებას [17].

ღუნე კანის სინდრომი ხასიათდება ფერმენტ ლიზილ ოქსიდაზას ნაკლებობით, რომელიც განაპირობებს სპილენძის ცვლის დარღვევას, რომელიც თავის მხრივ იწვევს კანის ელასტიურობის პათოლოგიურ დარღვევას და ასევე, კუნთოვანი ორგანოებისა და ჩონჩხის პათოლოგიას [18].

ჭრილობის ყველა აღნიშნული და სხვა ტიპისათვის აუცილებელია შესაფერისი სახვევის გამოყენება. სახვევის შერჩევა უნდა ეფუძნებოდეს მის შესაძლებლობას, შექმნას და შეინარჩუნოს ტენიანი გარემო. გააძლიეროს ეპიდერმული მიგრაცია, ხელი შეუწყოს შემაერთებელი ქსოვილის სინთეზს, შეინარჩუნოს ქსოვილების შესაფერისი ტემპერატურა, რათა გაუმჯობესდეს სისხლის მიწოდება ჭრილობასთან და გაააქტიურდეს ეპიდერმული მიგრაცია, მოხდეს ბაქტერიული ინფექციისაგან დაცვა. ჭრილობის სახვევი უნდა იყოს სტერილური, არატოქსიური და არააღვრავი. 1990 წლების შუა პერიოდში ჭრილობის სინთეზური სახვევების სახეობების გამოყენება გაფართოვდა და შეიქმნა ისეთი პროდუქტები, როგორცაა ჰიდროგელები, ჰიდროკოლოიდები, სინთეზური ქაფის სახვევები, სილიკონის ბადეები და ვერცხლის/კოლაგენის შემცველი სახვევები.

ჭრილობის ტრადიციული სახვევები. ტრადიციულ სახვევებს მიეკუთვნება დოლბანდი, ელასტიური და ნებოვანი ბინტები, თაბაშირი (ნატურალური ან სინთეზური) და მშრალი ბამბა. აღნიშნული ტიპის სახვევები გამოიყენება ჭრილობის დაბინძურებისაგან დასაცავად, როგორც პირველადი და მეორადი სახვევები [19].

ჭრილობის თანამედროვე ტიპის სახვევები. ჭრილობის თანამედროვე ტიპის სახვევები შემუშავდა არამხოლოდ ჭრილობის დასაფარად, არამედ ფუნქციური გაუმჯობესების მიზნითაც. ასეთი ტიპის სახვევები იყავს ჭრილობას დეჰიდრატაციისაგან და ხელს უწყობს მკურნალობას. თანამედროვე სახვევები ხშირად ეფუძნება სინთეზურ პოლიმერებს და კლასიფიცირებულია როგორც პასიური, ინტერაქტიული და ბიოაქტიური პროდუქტები. პასიური პროდუქტები, როგორცაა ბინტი და ბადისებრი სახვევი, არ არიან ოკლუზიური და ასეთი სახვევები გამოიყენება ჭრილობის დასაფარად და ფუნქციის აღსადგენად. ინტერაქტიული სახვევები არის ნაწილობრივ ოკლუზიური ან ოკლუზიური და ხელმისაწვდომია აპკის, ქაფის, ჰიდროგელის და ჰიდროკოლოიდის სახით. ასეთი ტიპის სახვევი ხელს უშლის ბაქტერიების პენეტრაციას ჭრილობაში [11-14].

ნახევრად გამტარი აპკიანი სახვევი. თავდაპირველად, აპკი მზადდებოდა ნელონისაგან წარმოებული ადჰეზიური პოლიეთილენის კარკასით, რომელიც ანიჭებდა მას ოკლუზიურობას. პირველ ეტაპზე, ნელონისაგან წარმოებული აპკიანი სახვევები არ გამოიყენებოდა ექსუდაციური ჭრილობების დასაფარად დაბალი აბსორბციის უნარის გამო [20]. მაგრამ ასეთი სახვევი არის ძალზედ ელასტიური და შესაძლებელია დაფაროს ნებისმიერი ზომის ჭრილობა. ასეთი ტიპის სახვევი რეკომენდებულია ეპითელიზაციისთვის, ზედაპირული, არალრმა ჭრილობებისთვის, ნაკლები ექსუდაციით [21].

ნახევრად გამტარი ღრუბლოვანი სახვევი. ჭრილობის ღრუბლოვანი სახვევები შექმნილია ჰიდროფილური და ჰიდროფობური ქაფისაგან. ასეთი ტიპის სახვევს აქვს შესაძლებლობა შეინარჩუნოს ნებისმიერი რაოდენობის გამონაჟონი. ხელმისაწვდომია როგორც ადჰეზიური, ასევე არაადჰეზიური. აღნიშნული ტიპის სახვევები შესაძლებელია გამოყენებული იქნას ქვედა კიდურის წყლულის, საშუალო და უხვი გამონადენის მქონე, გრანულაციური ჭრილობის სამკურნალოდ. ნახევრად გამტარი ქაფის სახვევის ძირითადი ნაკლი არის ის, რომ ვერ ხერხდება მისი გამოყენება მცირე ექსუდაციის, მშრალი ჭრილობის და იარების სამკურნალოდ, რადგან მკურნალობის ეფექტურობა დამოკიდებულია გამონადენის რაოდენობაზე [22,23].

ჰიდროკოლოიდური სახვევი ყველაზე ხშირად გამოყენებადი სახვევია და შედგება შიდა კოლოიდური და გარეთა წყალგაუმტარი შრეებისაგან. აღნიშნული ტიპის სახვევების გამოყენება შესაძლებელია მსუბუქი და საშუალო ექსუდაციური ჭრილობის სამკურნალოდ და ასევე, პედიატრიულ პრაქტიკაში, ვინაიდან სახვევის მოხსნისას არ იწვევს ტკივილს [24]. ჰიდროკოლოიდისა და ჭრილობის გამონაჟონის ურთიერთქმედებისას წარმოიქმნება გელი, რომელიც ხელს უწყობს ტენიანი გარემოს შექმნას და უზრუნველყოფს გრანულაციური ქსოვილის დაცვას. ჰიდროკოლოიდური სახვევის სუსტ მხარეს წარმოადგენს ის, რომ მისი გამოყენება არ არის ნაჩვენები ნეიროპათიური წყლულის ან უხვი გამონადენის მქონე ჭრილობის სამკურნალოდ [19].

ჭრილობის ბიოაქტიური სახვევები. ბიოაქტიური სახვევები წარმოადგენენ თანამედროვე სახვევების უახლეს მოდელებს, რომელიც შექმნილია ისეთი ბიომასალებისაგან, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ მკურნალობის პროცესში. ასეთი სახვევები გამოირჩევიან ბიოთავსებადობით, ბიოდეგრადიულობითა და არატოქსიური ბუნებით. ძირითადად შექმნილია

ბუნებრივი ქსოვილისაგან ან ხელოვნური მასალებისგან, როგორებიცაა კოლაგენი, ჰიალურონის მჟავა, ქიტინი, ალგინატი, ელასტინი [25-28].

კოლაგენი არის მთავარი სტრუქტურული პროტეინი, რომელიც აქტიურ როლს ასრულებს შეხორცების პროცესში. კოლაგენის დახმარებით, იწყება ფიბრობლასტების ფორმაცია და იგი აჩქარებს ენდოთელიუმის მიგრაციას ჭრილობის ქსოვილთან კონტაქტისას. ჰიალურონის მჟავას აქვს უნიკალური ბიოლოგიური და ფიზიკო-ქიმიური თვისებები. კოლაგენის მსგავსად, იგი არის ბიოთავსებადი, ბიოდეგრადიული და ბუნებრივად არ გააჩნია იმუნოგენურობა [29]. ქიტინი იწვევს გრანულაციური ქსოვილის წარმოქმნას ჭრილობის შეხორცების პროლიფერაციული სტადიის დროს [30].

ქსოვილოვანი ინჟინერიით მიღებული კანის შემცვლელი. ადამიანის კანს ან დერმის ექვივალენტს აქვს ორი ტიპის კანის შემცვლელი: ერთი ტიპი ქმნის კერატინოციტებისგან და ფიბრობლასტებისგან შემდგარი შრის იმიტაციას, ხოლო მეორე შეიცავს მხოლოდ დერმის ელემენტებს, ფიბრობლასტებით კოლაგენურ მატრიქსზე. მოქმედების ძირითადი მექანიზმია ჭრილობის შრდის ფაქტორების სეკრეცია და სტიმულაცია, რითაც მიიღწევა ეპითელიზაცია. ბიოინჟინერიით მიღებული სახვევები გამოიყენება დიაბეტური ტერფის შედეგად განვითარებული წყლულის, ასევე ფეხის ვენური წყლულის სამკურნალოდ.

არსებობს აშშ საკვებისა და წამლის ადმინისტრაციის მიერ დამტკიცებული ბიოინჟინერული კანის ექვივალენტი პროდუქტები, რომლებიც შეიცავენ კერატინოციტებს და კოლაგენს, რომელზეც დასმულია ფიბრობლასტები და გამოიყენება ვენური წყლულების სამკურნალოდ.

მედიკამენტების შემცველი სამკურნალო სახვევები. მედიკამენტების შემცველი სამკურნალო სახვევები პირდაპირ, თუ არაპირდაპირ, ნეკროზული ქსოვილის მოცილების გზით მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ჭრილობის შეხორცებაში. აღნიშნული მიიღწევა ჭრილობის გასუფთავებით ან ნეკროზული ქსოვილის მოშორებით. ანტიმიკრობული მედიკამენტები ახდენენ ინფექციის პრევენციას და ხელს უწყობენ ქსოვილის რეგენერაციას.

დასკვნა. დღეისათვის, ხელმისაწვდომია ჭრილობის 3000-ზე მეტი ტიპის სახვევი, რომლებიც გამოიყენება შესაბამისი ჭრილობების სამკურნალოდ. მიუხედავად აღნიშნულისა, ჯერ კიდევ არ არსებობს სრულყოფილი პროდუქტი ისეთი ქრონიკული ჭრილობების სამკურნალოდ, როგორცაა ფეხის ვენური, დიაბეტური წყლული და ნაწილები. აუცილებელია გაგრძელდეს ისეთი მასალების შემუშავებაზე მუშაობა, რომელიც იმოქმედებს ჭრილობის ნორმალური შეხორცების ხელისშემშლელ ფაქტორებზე და გაადვილებს მკურნალობის პროცესს.

References:

1. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biological features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Prob Surg* 2001; 38: 77-89.
2. Szycher M and Lee SJ. Modern wound dressings: a systemic approach to wound healing. *J Biomater Appl* 1992; 7: 142-213.
3. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. Oxygen in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol* 2010; 163: 257-68.
4. Rajendran S, Anand SC. Hi-tech textiles for interactive wound therapies: *Handbook of Med Textiles*; 2011
5. Lazurus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch Dermatol* 1994; 130: 489-93.
6. Bischoff M, Kinzi L, Schmelz A. The complicated wound. *Unfallchirurg* 1999; 102: 797-804.
7. Tarnuzzer RW, Schultz GS. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen* 1996; 4: 321-5.
8. Clark RAF. Wound repair Overview and general considerations. *The molecular and cellular biology of wound repair* 2nd edition. Plenum: New York; 1996; 3-5.
9. Dowsett C, Newton H. Wound bed preparation: TIME in practice. *WOUNDS UK* 2005; 1: 58-70.
10. Vanwijck R. Surgical biology of wound healing. *Bulletin et mem oires de l'Academie royale de medecine de Belgique* 2000; 156: 175-84.
11. Degreef HJ. How to heal a wound fast. *Dermatol Clin* 1998; 16: 365-75.
12. Hunt TK, Hopf H, Hussain Z. Physiology of wound healing. *Adv Skin Wound Care* 2000; 13: 6-11.

13. Rivera AE, Spencer JM. Clinical aspects of full-thickness wound healing. Clin Derm. 2007; 25: 39-48.
14. Strecker-McGraw MK, Jones TR, Baer DG. Soft tissue wounds and principles of healing. Emerg Med Clin North Am 2007; 25: 1-22.
15. Baxter E. Complete crime scene investigation handbook: CRC press. 2015; p 313.
16. Finn G, Kirsner R, Meaume S, Munter C, Sibbald G. Clinical wound assessment a pocket guide, Coloplast 2006; p 6.
17. Baranoski S, Ayello EA. Wound dressing: an evolving art and science. Adv Skin Wound Care: the J Preven Healing 2012; 25: 87-92.
18. Fernandes NF, Schwartz RA. A hyperextensive review of Ehlers-Danlos syndrome: Pubfacts 2008; 82: 242-8.
19. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HNE, Eccleston GM. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. Indian J Pharm Sci 2008; 97: 2892-923.
20. Debra JB, Cheri O. Wound healing: Technological innovations and market overview. 1998; 2: 1-185.
21. Thomas S, Loveless P. Comparative review of the properties of six semipermeable film dressings. Pharm J 1988; 240: 785-7.
22. Thomson T. Foam Composite. US Patent 7048966. 2006.
23. Marcia RES, Castro MCR. New dressings, including tissue engineered living skin. Clin Dermatol 2002; 20: 715-23.
24. Thomas S. Hydrocolloids. J Wound Care 1992; 1: 27-30.
25. Barlett RH. Skin substitutes. J Trauma 1981; 21: S731.
26. Ramshaw JAM, Werkmeister JA, Glatteur V. Collagen based biomaterials. Biotech Rev 1995; 13: 336-82.
27. Doillon CJ, Silver FH. Collagen-based wound dressing: Effect of hyaluronic acid and fibronectin on wound healing. Biomaterials 1986; 7: 3-8.
28. Ishihara M, Nakanishi K, Ono K, Sato M, Kikuchi M, Saito Y, et al. Photo crosslinkable chitosan as a dressing for wound occlusion and accelerator in healing process. Biomaterials 2002; 23: 833-40.
29. Supp DM, Boyce ST. Engineered skin substitutes: Practices and potentials. Clin Derm 2005; 23:403-12.
30. Ueno H, Mori T, Fujinaga T. Topical formulations and wound healing applications of chitosan. Adv Drug Deliv Rev 2001; 52: 105-15.

ქეთევან ელიბერიძე, ზურაბ კაკაბაძე, დავით ჩახუნაშვილი, ირაკლი ამირანაშვილი
ჭრილობის შესახვევი მასალების ტიპები - მომიხილვა
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

ჭრილობის მკურნალობა ქსოვილის აღდგენის დინამიური და კომპლექსური პროცესია, რომელიც ეფუძნება სხვადასხვა უჯრედის, ციტოკინების, ენზიმების და ზრდის ფაქტორების სინერგიულ მოქმედებას. აღნიშნული პროცესის დერეგულაციის შედეგად შესაძლებელია განვითარდეს შეუხორცებადი ქრონიკული წყლული. ტექნოლოგიურ განვითარებასთან ერთად, სხვადასხვა ტიპის ჭრილობების მკურნალობისათვის დღეისათვის შექმნილია 3,000-ზე მეტი სახის პროდუქტი. ჭრილობის მკურნალობის დღეისათვის არსებულ ყველა მასალას გააჩნია შესაბამისი უპირატესობები და შეზღუდვები, ხოლო ჭრილობის სწრაფი შეხორცებისათვის, აუცილებელია აღნიშნული მასალების სწორი შერჩევა. აღნიშნულ სტატიაში, ჩვენ მიმოვიხილავთ ჭრილობების შესახვევი სხვადასხვა ტიპის მასალების შემოქმედებას ჭრილობის შეხორცების პროცესზე.



GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 9 (282) Сентябрь 2018

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სახელგაზე

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 9 (282) 2018

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Константин Кишани (Грузия), Георгий Камкаидзе (Грузия),
Паата Курганидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Тенгиз Асатиани,
Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Елене Гиоргадзе, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогебашвили, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе,
Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили,
Рамаз Хедуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

www.geomednews.org

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council**

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),
Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA), Konstantin Kipiani (Georgia),
Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),
Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA),
Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**Lauri Managadze - Head of Editorial board**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,
Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze,
Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Otar Gerzmava, Elene Giorgadze,
Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner,
Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia,
Irina Kvachadze, Nana Kvirkevelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti,
Kharaman Pagava, Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili,
Ramaz Shengelia, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 3th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

NINITEX INTERNATIONAL, INC.
3 PINE DRIVE SOUTH
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.org

Содержание:

Нагрошвили И.Г., Прудков М.И., Шулушко А.М. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА И ТЯЖЕСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА.....	7
Tkachenko O., Chekhlov M., Riabokon A., Stoliarchuk E. RESULTS OF EVLT: RADIAL FIBER VERSUS BARE-TIP FIBER WITH CHEMICAL ASSISTANCE	12
Goldman A., Staub H., Wollina U. HYPERCALCEMIA DUE TO POLYMETHYLMETHACRYLATE INJECTIONS? (LITERATURE REVIEW AND CASE REPORTS).....	17
Fomenko Yu., Cialkowska-Rysz A., Muravlyova L., Sirota V., Sapar B. ASSESSMENT OF DIRECT RESULTS OF CERVICAL CANCER COMBINED TREATMENT.....	21
Stetsyshyn R., Schukin D., Tsyganenko O., Danylenko S. CONTACT ULTRASOUND LITHOTRIPSY DURING URETEROLITHIASIS THERAPY. AN ANALYSIS OF LATE POSTOPERATIVE COMPLICATIONS	25
Zhumakayeva A., Rakhimov K., Sirota V., Arystan L., Madiyarov A., Adekenov S. LONG-TERM RESULTS OF COMBINATION THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER.....	30
Andreychyn M., Kopcha V., Klymnyuk S., Andreichyn I., Kopcha Yu. THERMOSEMIOTICS OF ACUTE TONSILLITIS	35
Nikolaishvili M., Omiadze S., Shishniashvili T., Zurabashvili D., Parulava G. COMPLEX STUDY OF MEDICINAL PROPERTIES OF RADON IN MINERAL WATER OF TSKALTUBO AND ORAL CAVITY MINERALIZATION RECOVERY IN PATIENTS WITH PERIODONTITIS.....	39
Karalashvili L., Kakabadze A., Uhryn M., Vyshnevskaya H., Ediberidze K., Kakabadze Z. BONE GRAFTS FOR RECONSTRUCTION OF BONE DEFECTS (REVIEW).....	44
Джапаридзе Ф.В., Шониа Н.О., Бакрадзе М.С. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КАРИЕСА, СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ШКОЛЬНИКОВ КОБУЛЕТСКОГО И ХЕЛВАЧАУРСКОГО МУНИЦИПАЛИТЕТОВ АДЖАРИИ И РАЗРАБОТКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ	50
Иванов В.П., Ювишнина Е.В., Баранова О.Л., Савицкая Ю.В., Сухарев В.А. ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ФОРМИРОВАНИЕМ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ПОЛА	53
Копица Н.П., Гилёва Я.В., Вишневская И.Р., Петюнина О.В. БИОМАРКЕР ST2 КАК НОВЫЙ ПРЕДИКТОР ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST.....	61
Лазиди Е.Л., Рудык Ю.С. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ И ГИПОНАТРИЕМИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СМЕРТНОСТЬ И КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ.....	65
Колесникова Е.Н., Крахмалова Е.О., Трутаев С.И. ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	73
Terenda N., Petrashyk Y., Slobodian N., Lishtaba L., Yuriyiv K. MORBIDITY AND PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN UKRAINE: TRENDS AND FORECASTS UNTILL 2025.....	79
Kanashvili B., Saganelidze K., Ratiani L. CORRELATION OF RED BLOOD FACTORS IN POLYTRAUMA INDUCED SEPSIS AND SEPTIC SHOCK PATIENTS.....	82
Табукашвили Р.И., Капетиадзе В.И., Чаава Х.М., Гегемидзе Н.Д., Лазашвили Т.Ц., Маглаперидзе З.В. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ	87

BONE GRAFTS FOR RECONSTRUCTION OF BONE DEFECTS (REVIEW)**¹Karalashvili L., ¹Kakabadze A., ²Uhryn M., ³Vyshnevskaya H., ¹Ediberidze K., ¹Kakabadze Z.**¹Tbilisi State Medical University, Georgia; ²Lviv National Medical University;³Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

For many decades, various auto-, allo- and xenografts have been used for the bone defect reconstructions that have been caused by an injury, bone tumor resection or congenital malformations of the bones. In the recent years, alloplasts have also been proposed for the bone defect reconstruction. Reconstruction of large size defects of the bone is a challenging task, and a successful result primarily depends on the material with which the bone graft is created. Out of auto-, allo-, xenografts, synthetic materials or grafts created through the methods of bioengineering, which one can be preferred the most? According to the authors, the grafts used for the reconstruction of bone defects have the following requirements: they should be biomechanically stable, able to degrade within an appropriate time frame, exhibit osteoconductive, osteogenic and osteoinductive properties and provide a favourable environment for invading blood vessels and bone forming cells [1].

Autologous bone graft

Autologous bone graft is considered as the gold standard in the reconstruction of bone defects [2-5]. It possesses osteogenic, osteoconductive and osteoinductive features [6]. Autologous graft contains viable cells and osteoinductive proteins such as BMP-2, BMP-7, FGF, IGF, and PDGF [7]. Autologous bone graft is fully biocompatible. However, in the cases of large size defects of the bone, the use of autologous bone in the clinical practice has its boundaries since harvesting them from the body of the recipient is limited [8,9]. It is noteworthy that the main negative aspect of the autologous bone graft is the need for an additional surgery for obtaining it, which may cause different complications at the donor's site [10-13]. Autologous graft is harvested from the regions of the recipient's body such as tibia, iliac crest, scapula and rib regions [14-16].

According to the structures of the bone, there are three types of autogenic bone grafts: cancellous, cortical and cancellous-cortical. The type of bone graft required for the reconstruction is often determined by the location of the defect.

However, because of the structure of the cortical segment, it can cause hindering of the revascularization that is necessary for the graft integration and slow down the process of regeneration, which then becomes the cause of the autologous graft resorption.

Allogenic graft

Allografts are considered to be the alternative for the autogenic bone grafts [17], and it can be obtained both from the cancellous and cortical bone segments in different forms: powder, fragmented or cubes. Allogenic grafts can be mineralized or demineralized, native, native-lyophilized and lyophilized [18]. Their main advantage is that harvesting does not require additional surgery on the patient. It is also possible to obtain any amount, shape and size of the bone grafts. Allogenic grafts possess osteoconductive features but the osteogenic feature is less expressed and at the same time, the risk of various infection transmission is high [19]. The probability of development of immunological conflict is also high, that itself prevents bone healing and causes the rejection of the grafts [20-22].

Xenogenic grafts

Xenogenic grafts are also used for the reconstruction of the bone defects [23]. Xenografts are acquired from the cattle bones. Their main advantage is the availability, the low cost of processing and acquisition, and most importantly, just like with the allografts the amount is not limited. Xenogenic grafts have osteoconductive and osteoinductive features, but osteogenic characteristics are less expressed. The quite high transmission risk of the zoonotic infections and the probability of development of immunological conflict can be considered to be the disadvantages of this graft [6,24]. Therefore the availability of synthetic substitutes such as ceramics, composites, and polymers at a cheaper cost is challenging the growth of the natural bone grafts segment.

Synthetic graft

Synthetic bone grafts are mainly represented with the materials created on the basis of Flexible hydrogel-hydroxyapatite (HA) composite which has a mineral to organic matrix ratio, almost similar to that of human bone. Artificial bone can be created from ceramics such as calcium phosphates [25-30], bioglass [25], and calcium sulphate that are biologically active depending on solubility in physiological environment.

The main advantages of the grafts created from the synthetic materials are the biocompatibility and a good bioabsorption. Despite these features, they do not provide the perfect regeneration. The above mentioned is associated with an insufficient vascularization, low osteoconductive feature, inadequacy of bone formation, low mechanical resistance and stability [31]. Currently, grafts created from various materials are being present on the medical market. As a result, synthetic substitutes segment is anticipated to show significant growth during the forecast period. Despite the diversity of the existing grafts, considering their advantages and disadvantages (Table), the studies for finding an ideal graft that will satisfy all of the requirements put into a claim for an ideal graft continue to take place.

The rapid development of tissue bioengineering in the recent years has given the hope of creating an ideal bone graft that will be efficiently used for the bone defect reconstruction.

Bone tissue engineering

Tissue engineering is a major component of regenerative medicine and in recent years, it has moved in the foreground together with the other new approaches of tissue formation. Tissue engineering is an interdisciplinary field that is based on a careful selection of materials such as: cells, scaffold/extracellular matrix and signaling molecules [32]. Cells are often categorized by their source: autologous, allogenic and xenogenic. Scaffolds are the key components of engineered tissues that provide the structural support for the cell attachment and subsequent tissue development [33]. Bone tissue bioengineering is directed towards the development of bone grafts that will have the ability to accelerate the osteogenesis process in the area of the bone defect following the transplantation [34-42]. The technology of creating three-dimensional biomaterials and optimization of bioreactor systems has significantly increased the quality of in vitro bone graft creation [43,44].

Table. Advantages and disadvantages of the bone grafts

Properties	Auto graft	Allo graft	Xeno graft	Coral-line graft	Synthetic graft					
					Hydroxyapatite (HA)	Calcium sulfate	Calcium phosphate cement (CPC)	Beta-tricalcium phosphate (TCP)	Bioactive glasses	Synthetic polymers
Bio-compartabiliti	Yes	No	Partly	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Osteo-conduction	Yes	Yes	Yes	Yes		Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Osteo induction	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No	No
Osteogenic	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Additional surgical site	Need	Needn't	Needn't	Needn't	Needn't	Needn't	Needn't	Needn't	Needn't	Needn't
Resorption rate	Variable	Variable	Variable	Slow (6 months)	Slow (6 months to 10 years)	Fast (4-6 weeks)	Very Slowly	Slow (6-8 months)	Low resorption	Cell-mediated
Resource	Limited	Unlimited	Unlimited	Unlimited	Unlimited	Unlimited	Unlimited	Unlimited	Unl-imited	Un-imited
Donor site morbidity	Marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked
Potential infection transmission	Not marked	Marked	Marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked	Not marked
Rejection	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	No

Scaffolds are an integral part of bone tissue engineering. Scaffolds are three-dimensional (3D) biocompatible structures which can mimic the extracellular matrix (ECM) properties and provide a template for cell attachment and stimulate for bone tissue formation in vivo [45; 46]. Pore size, volume and mechanical strength are important parameters for the creation of scaffolds.

A minimum pore size between 100 and 150 μm is needed for bone formation although, it is reported that enhanced bone formation and vascularization is achieved in scaffolds with pore sizes larger than 300 μm [47].

Porous bone scaffolds can be made by a variety of methods. Chemical/gas foaming [48], solvent casting, particle/salt leaching [49, 50], freeze drying [51], thermally induced phase separation, and foam-gel [52] are some of those that have been used extensively. However, pore size, shape, and its interconnectivity cannot be fully controlled with these approaches. Currently, the methods that are successfully used for the creation of porous bone scaffold are: bioprinting, electrospinning and decellularization.

3D printing

3D printing is a powder based freeform fabrication method, which uses regular inkjet print-head; the biomelan practically represents the spores that contain thousands of different cells. In general, a wide range of powders including ceramics, polymers and composite materials can be processed using inkjet 3D

printing, but binder selection is a key factor in successful part for the fabrication of tissues and scaffolds [53,54]. Three different types of binders are commonly used in the inkjet 3D printing method: water-based binders [55], polymer solution binders [56] and phosphoric acid-based and citric acid-based binders [57]. But, as it is underlined by the authors, the technology of bioprinting is associated with various types of complexities: the material used for printing needs to be dissolved into liquid states at low viscosities; the heat, ultrasound, and mechanical stresses generated during the inkjet bioprinting have adverse effects on cell viability; it is difficult to update the required hardware and software; and also the biomaterials used for cell loading are limited [58].

Electrospinning

Electrospinning is a polymer fabrication technique which has also been considered for tissue engineering application due to its potential of producing polymer fibers with nano to micrometer diameter scale that are physically and topographically comparable to the collagen fibers, commonly found in the natural ECM [59]. However, electrospinning has some limitations such as poor cell invasion, since usually the electrospun biomaterials are highly compacted, they impede cell migration towards the inner side of the scaffold. The search for different solvents and electrospinning conditions may solve this issue [60].

Decellularization method

Most of the grafts suffer from several limitations such as im-

munological rejection caused by the presence of residual cellular components of unmodified biological materials. Consequently, through the decellularization techniques, the cells from tissue can be removed with chemical, biological and physical agents [61]. ECM is typically derived through the decellularization processes of mammalian tissues or organs. Authors mention that methods of decellularization result in disruption of the architecture, loss of surface structure and composition [62, 45]. Despite this, the preservation of the natural biologic ECM scaffold components during the decellularization process would result in the ideal scaffold for tissue remodeling [63].

Nowadays, there is an attempt of creating grafts that additionally contain platelet-rich plasma [64], growth factors or stem cells [65] for strengthening the osteoconduction and osteoinduction of the bone grafts.

In 2016, we created a bioactive bone from the decellularized bovine femoral bone and freeze-dried bone marrow stem cell (BMSC) paracrine factors. We hypothesized that freeze-dried BMSC paracrine factors have the ability to strengthen osteoinduction, osteoconduction and osteointegration [66].

We have conducted multiple preclinical studies that have shown that the biologically active bone, together with the BMSC paracrine factors is safe, efficient and has osteoinductive, osteoconductive and osteointegration features.

The biologically active bone has been used in clinical practice [66]. A novel biologically active bone (BAB) graft has been developed and used for the reconstruction of large size defects of the mandible bone following tumor resection. The bone decellularization was performed according to the protocol developed by us, which has been published earlier [67,68]. Sodium dodecyl sulfate (SDS; Sigma-Aldrich; EMD Millipore) and 1% Triton X-100 (Sigma-Aldrich; EMD Millipore) has been used for the decellularization. Biologically active bone graft was developed by using human freeze-dried BMSC paracrine factors and three-dimensional bone scaffold derived from cancellous bovine bone following decellularization [66]. Preliminary clinical investigations indicated that BAB grafts seeded with freeze-dried BMSC paracrine factors hold great promise for the future of mandible defect reconstruction following tumor resection. As a result, this type of composite graft should be able negate the need for harvesting donor bone.

Conclusion

Bioactive bone grafts containing freeze-dried BMSC paracrine factors may be used for the reconstruction of large size mandibular bone defects following tumor resection. Despite the acquired positive results, it is too early to make statements whether or not the biologically active graft that is developed by us is an ideal graft for the reconstruction of the bone defects or not since it requires multiple experimental and clinical studies for determining the positive and negative features.

REFERENCE

- Janicki P1, Schmidmaier G. What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells // *Injury*.2011 Sep;42 Suppl 2:S77-81.
- Misch CM. Autogenous bone: is it still the gold standard? // *Implant Dent*. 2010 Oct; 19(5):361.
- Beris AE, Lykissas MG, Korompilias AV, Vekris MD, Mitsionis GI, Malizos KN, Soucacos PN. Vascularized fibula transfer for lower limb reconstruction. *Microsurgery* // 2011; 31(3):205–211
- Soucacos PN, Korompilias AV, Vekris MD, Zoubos A, Beris AE. The free vascularized fibulargraft for bridging large skeletal defects of the upper extremity//*Microsurgery*. 2011; 31(3):190–197.
- Korompilias AV, Paschos NK, Lykissas MG, Kostas-Agnantis I, Vekris MD, Beris AE. Recent updates of surgical techniques and applications of free vascularized fibular graft in extremity and trunk reconstruction// *Microsurgery*. 2011; 31(3):171–175.
- Oryan A, Alidadi S, Moshiri AI, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J Orthop Surg Res*. 2014 Mar 17; 9(1):18.
- Brydone AS, Meek D, MacLaine S. Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering// *Proc Inst Mech Eng H*. 2010; 224:1329–1343.
- Oryan A, Alidadi S, Moshiri A: Current concerns regarding healing of bon defects// *Hard Tissue* 2013, 2:13.
- Gomes KU, Carlini JL, Biron C, Rapoport A, Deditivis RA: Use of allogeneic bone graft in maxillary reconstruction for installation of dental implants// *J Oral Maxillofac Surg* 2008, 66:2335–2338.
- Clokic CM, Sándor GK.Reconstruction of 10 major mandibular defects using bioimplants containing BMP-7// *J Can Dent Assoc*. 2008 Feb; 74(1):67-72.
- Giudice G, Cutrignelli DA, Leuzzi S, Robusto F, Sportelli P, Nacchiero E. Autologous bone grafting with platelet-rich plasma for alveolar cleft repair in patient with cleft and palate// *Ann Ital Chir*. 2016; 87:5-12.
- Fröhlich M, Grayson WL, Wan LQ, Marolt D, Drobnic M, Vunjak-Novakovic G. Tissue engineered bone grafts: biological requirements, tissue culture and clinical relevance// *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008 Dec; 3(4):254-64.
- Bishop AT, Shin AY (2011) *Vascularized Bone Grafting in "Green's Operative Hand surgery"*, 6 ed. Wolfe SW Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin SH. (eds). Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia pp: 1603–1644
- Al Harbi H, Al Yamani A. Long-term follow-up of tibial bone graft for correction of alveolar cleft// *Ann Maxillofac Surg*. 2012 Jul; 2(2):146-52.
- Lee YH, Choi JH, Hwang K, Choi JH. Rib Bone Graft Adjusted to Fit the Facial Asymmetry: A Frame Structure Graft// *J Craniofac Surg*. 2015 Oct; 26(7):2160-2
- Delawi D, Jacobs W, van Susante JL, Rillardon L, Prestamburgo D, Specchia N, Gay E, Verschoor N, Garcia-Fernandez C, Guerado E, Quarles van Ufford H, Kruyt MC, Dhert WJ, Oner FC. OP-1 Compared with Iliac Crest Autograft in Instrumented Posterolateral Fusion: A Randomized, Multicenter Non-Inferiority Trial // *J Bone Joint Surg Am*. 2016 Mar 16; 98(6):441- 8.
- Wenhao Wang, Kelvin W.K.Yeung. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review // *Bioactive Materials* 2017.
- Zimmermann G, Moghaddam A: Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes// *Injury* 2011, 42:S16–S21.
- Fishman JA, Greenwald MA, Grossi PA. Transmission of infection with human allografts: essential considerations in donor screening// *Clin Infect Dis*. 2012 Sep; 55(5):720-7.
- Kaláb M, Karkoška J, Kamínek M, Šantavý P. Successful three-year outcome in a patient with allogeneous sternal bone graft in the treatment of massive post-sternotomy defects// *Int J Surg Case Rep*. 2014 Dec 24; 7C:6-9.
- Schleicher I, Lips KS, Sommer U, Schappat I, Martin AP, Szalay G, Schnettler R. Allogeneous bone with collagen for repair of deep osteochondral defects// *J Surg Res*. 2013 Dec;185(2):667- 75.

22. Gumbiner B, Jacobsen E, Stancukas M, Nguyen N. A Rare Case of Chondroblastoma with Revision after Graft Rejection A Case Report// *J Am Podiatr Med Assoc.* 2017 Sep; 107(5):440-445.
23. Kubosch EJ, Bernstein A, Wolf L, Fretwurst T, Nelson K, Schmal H. Erratum to: Clinical trial and in-vitro study comparing the efficacy of treating bony lesions with allografts versus synthetic or highly-processed xenogeneic bone grafts// *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Mar 9;17(1):118.
24. Prasanna Kumar, Bellappa Vinitha, Ghousia Fathima. Bone grafts in dentistry // *J Pharm Bioallied Sci.* 2013 Jun; 5(Suppl 1): S125-S127..
25. Hanke A, Bäumlein M, Lang S, Gueorguiev B, Nerlich M, Perren T, Rillmann P, Ryf C, Miclau T, Loibl M. Long-term radiographic appearance of calcium-phosphate synthetic bone grafts after surgical treatment of tibial plateau fractures // *Injury.* 2017 Oct 19. pii: S0020-1383(17)30718-0.
26. Mafina MK, Sullivan AC, Hing KA. Use of a fluorescent probe to monitor the enhanced affinity of rh-BMP-2 to silicated-calcium phosphate synthetic bone graft substitutes under competitive conditions// *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017 Nov 1; 80:207-212.
27. Kobayashi H, Kageyama Y, Shido Y. Calcaneocuboid Distraction Arthrodesis with Synthetic Bone Grafts: Preliminary Results of an Innovative Bone Grafting Procedure in 13 Patients. // *J Foot Ankle Surg.* 2017 Nov - Dec; 56(6):1223-1231.
28. Sheikh Z, Hamdan N, Ikeda Y, Grynepas M, Ganss B, Glogauer M. Natural graft tissues and synthetic biomaterials for periodontal and alveolar bone reconstructive applications: a review// *Biomater Res.* 2017 Jun 5; 21:9.
29. Steffensmeier AM, Kirkham K, Wiemann JM. Core Decompression with Synthetic Grafting as a Joint Preservation Strategy in Humeral Avascular Necrosis Due to Sickle Cell Anemia: A Case Report// *J Orthop Case Rep.* 2016 Nov-Dec; 6(5):62-64.
30. Joo MJ, Cha JK, Lim HC, Choi SH, Jung UW. Sinus augmentation using rhBMP-2-loaded synthetic bone substitute with simultaneous implant placement in rabbits// *J Periodontal Implant Sci.* 2017 Apr; 47(2):86-95.
31. Friesenbichler J, Maurer-Ertl W, Sadoghi P, Pirker-Fruehauf U, Bodo K, Leithner A. Adverse reactions of artificial bone graft substitutes: lessons learned from using tricalcium phosphate geneX® // *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Mar; 472(3):976-82.
32. Cameron R. M. Black, Vitali Goraiainov, David Gibbs, Janos Kanczler, Rahul S. Tare, Richard O. C. Oreffo. Bone Tissue Engineering// *Curr Mol Biol Rep.* 2015; 1(3): 132-140
33. B. P. Chan, K. W. Leong. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissuespecific considerations. *Eur Spine J.* 2008 Dec; 17(Suppl 4): 467-479.
34. Fröhlich M, Grayson WL, Marolt D. et al. (2010) Bone grafts engineered from human adiposederived stem cells in perfusion bioreactor culture// *Tissue Eng Part A.* Jan; 16(1):179-89.
35. Deepthi S, Venkatesan J, Kim SK, Bumgardener JD, Jayakumar R. An overview of chitin or chitosan/nano ceramic composite scaffolds for bone tissue engineering// *Int J Biol Macromol.* 2016 Mar 21. pii: S0141-8130(16)30265-3.
36. Prakasham M, Loes J, Salma-Ancane K, Loca D, Largeteau A, Berzina-Cimdina L. Fabrication, Properties and Applications of Dense Hydroxyapatite: A Review// *J Funct Biomater.* 2015 Dec 21; 6(4):1099-140.
37. Konopnicki S, Troulis MJ. Mandibular Tissue Engineering: Past, Present, Future// *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Dec; 73(12 Suppl):S136-46.
38. Denry I, Kuhn LT. Design and characterization of calcium phosphate ceramic scaffolds for bone tissue engineering// *Dent Mater.* 2016 Jan; 32(1):43-53.
39. Melke J, Midha S, Ghosh S, Ito K, Hofmann S. Silk fibroin as biomaterial for bone tissue engineering// *Acta Biomater.* 2016 Feb; 31:1-16.
40. Baydik OD, Titarenko MA, Sysolyatin PG. Tissue engineering in dentistry. *Stomatologiya (Mosk).* 2015; 94(2):65-8.
41. Santos LJ, Reis RL, Gomes ME. Harnessing magnetic-mechano actuation in regenerative medicine and tissue engineering// *Trends Biotechnol.* 2015 Aug;33(8):4719.
42. Venkatesan J, Kim SK. Nano-hydroxyapatite composite biomaterials for bone tissue engineering—a review// *J Biomed Nanotechnol.* 2014 Oct; 10(10):3124-40.
43. Youngstrom DW, Barrett JG. Engineering Tendon: Scaffolds, Bioreactors, and Models of Regeneration// *Stem Cells Int.* 2016; 2016:3919030.
44. Dhaliwal K, Kunchur R, Farhadieh R. Review of the cellular and biological principles of distraction osteogenesis: An in vivo bioreactor tissue engineering model// *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016 Feb; 69(2):e19-26.
45. B. P. Chan, K. W. Leong. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissuespecific considerations// *Eur Spine J.* 2008 Dec; 17(Suppl 4): 467-479.
46. Ami R. Amini, Cato T. Laurencin, Syam P. Nukavarapu. Bone Tissue Engineering: Recent Advances and Challenges// *Crit. Rev Biomed Eng.* Author manuscript; available in PMC 2013 Sep 7.
47. Qiu Li Loh, Cleo Choong. Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size// *Tissue Eng Part B Rev.* 2013 Dec; 19(6): 485-502.
48. M. Kucharska, et al. Fabrication of in-situ foamed chitosan/β-TCP scaffolds for bone tissue engineering application// *Mater. Lett.*, 85 (2012), pp. 124-127.
49. M. Stoppato, et al. Influence of scaffold pore size on collagen I development: A new in vitro evaluation perspective// *J. Bioact. Compat. Pol.*, 28 (2013), pp. 16-32
50. H. Cao, N. Kuboyama. A biodegradable porous composite scaffold of PGA/β-TCP for bone tissue engineering// *Bone*, 46 (2010), pp. 386-395
51. N. Sultana, M. Wang. Fabrication of HA/PHBV composite scaffolds through the emulsion freezing/freeze-drying process and characterisation of the scaffolds// *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 19 (2008), pp. 2555-2561.
52. H. Yoshikawa, et al. Interconnected porous hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering// *J. R. Soc. Interface*, 6 (2009), pp. S341-S348
53. R. Detsch, et al. In vitro -Osteoclastic Activity Studies on Surfaces of 3D Printed Calcium Phosphate Scaffolds// *J. Biomater. Appl.*, 26 (2011), pp. 359-380
54. Seyed Farid Seyed Shirazi et al. review on powder-based additive manufacturing for tissue engineering: selective laser sintering and inkjet 3D printing. 2015. *Sci. Technol. Adv. Mater.* 16 033502A
55. Farzadi A, Solati-Hashjin M, Asadi-Eydivand M and Osman N A A 2014 Effect of layer thickness and printing orientation on mechanical properties and dimensional accuracy of 3D printed porous samples for bone tissue engineering *PLoS One* 9 e108252
56. Wu C, Fan W, Zhou Y, Luo Y, Gelinsky M, Chang J and Xiao Y 2012 3D-printing of highly uniform CaSiO₃ ceramic scaffolds: preparation, characterization and in vivo osteogenesis // *J Mater. Chem.* 22 12288-95.
57. Castilho M, Moseke C, Ewald A, Gbureck U, Groll J, Pires I, Teßmar J and Vorndran E 2014 Direct 3D powder printing of bi-

phasic calcium phosphate scaffolds for substitution of complex bone defects *Biofabrication* 6 015006

58. Xiaohong Wang, Qiang Ao, Xiaohong Tian, Jun Fan, Yujun Wei, Weijian Hou, Hao Tong, Shuling Bai. 3D Bioprinting Technologies for Hard Tissue and Organ Engineering // *Materials (Basel)* 2016 Oct; 9(10):

59. Vince Beachley, Xuejun Wen. Polymer nanofibrous structures: Fabrication, biofunctionalization, and cell interactions // *Prog Polym Sci. Author manuscript; available in PMC* 2011 Jul 1.

60. Juliana Lott Carvalho, Pablo Herthel de Carvalho, Dawidson Assis Gomes and Alfredo Miranda de Goes (2013). *Innovative Strategies for Tissue Engineering, Advances in Biomaterials Science and Biomedical Applications*, Prof. Rosario Pignatello (Ed.), InTech, Available from: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-biomaterials-science-and-biomedical-applications/innovative-strategies-for-tissue-engineering>

61. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. // *Biomaterials* 2011; 32(12) 3233–3243.

62. Peter M. Crapo, Thomas W. Gilbert, Stephen F. Badylak, An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011 Apr; 32(12): 3233–3243.

63. Keane TJ, Swinehart IT, Badylak SF. Methods of tissue decellularization used for preparation of biologic scaffolds and in

vivo relevance // *Methods*. 2015 Aug; 84:25-34.

64. Alice Roffi, Giuseppe Filardo, Elizaveta Kon, Maurilio Marcacci. Does PRP enhance bone integration with grafts, graft substitutes, or implants? A systematic review. *BMC // Musculoskelet Disord*. 2013; 14: 330.

65. Branko Skovrlj, Javier Z. Guzman, Motasem Al Maaieh, Samuel K. Cho, James C. Iatridis, Sheeraz A. Quresh. Cellular bone matrices: viable stem cell-containing bone graft substitutes. // *Spine J*. 2014 Nov 1; 14(11): 2763–2772.

66. A Kakabadze, K Mardaleishvili, G Loladze, L Karalashvili, G Chutkerashvili, D Chakhunashvili, Z Kakabadze. Reconstruction of mandibular defects with autogenous bone and decellularized bovine bone grafts with freeze-dried bone marrow stem cell paracrine factors // *Oncol Lett*. 2017 Mar; 13(3): 1811–1818. Published online 2017 Jan 25.

67. Z Kakabadze, K Mardaleishvili, G Loladze, I Javakhishvili, K Chakhunashvili, L Karalashvili, N Sukhitashvili, G Chutkerashvili, AKakabadze, D Chakhunashvili. Clinical application of decellularized and lyophilized human amnion/chorion membrane grafts for closing post laryngectomy pharyngocutaneous fistulas // *J Surg Oncol*. 2016 Apr 1

68. Karalashvili L, Kakabadze A, Vyshnevskaya G, Kakabadze Z. Acellular Human Amniotic membrane as a Three-dimensional Scaffold for the Treatment of Mucogingival Defects // *Georgian Med News*. 2015 Jul-Aug ; (244-245):84-9.

SUMMARY

BONE GRAFTS FOR RECONSTRUCTION OF BONE DEFECTS (REVIEW)

¹Karalashvili L., ¹Kakabadze A., ²Uhrin M., ³Vyshnevskaya H., ¹Ediberidze K., ¹Kakabadze Z.

¹Tbilisi State Medical University, Georgia; ²Lviv National Medical University;

³The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine

Reconstruction of large size defects of bone is a challenging task. To this date, discussions and controversies on selection of auto-, allo-, xeno- or synthetic grafts continue to take place. Vascularized autologous bone graft is considered as gold standard in reconstruction of large size defects of bone; however an additional surgery is required for obtaining it. Allografts and xenografts possess osteoconductive features, but osteogenesis is less expressed and risk of various infection transmissions is high and may have probability of developing immunological conflict. Main advantages of grafts created from synthetic materials through bioengineering methods are biocompatibility and good bioreabsorption. Despite these features, studies related to the creation of an ideal bone graft continue to take place that should have biomechanical stability, be able to degrade within an appropriate period, exhibit osteoconductive, osteogenic and osteoinductive properties. Nowadays, there is

an attempt of creating grafts that contain platelet-rich plasma, growth factors or stem cells for strengthening osteoconduction and osteoinduction of bone grafts. In 2016, we created bioactive bone from decellularized bovine femoral bone and freeze-dried bone marrow stem cell paracrine factors. We hypothesized that freeze-dried BMSC paracrine factors would have ability to strengthen osteoinduction, osteoconduction and osteointegration. Experimental and preliminary clinical investigations indicated that bioactive bone grafts containing freeze-dried BMSC paracrine factors may be used for reconstruction of large size bone defects. Despite acquired positive results, it requires multiple experimental and clinical studies for further improvement of graft.

Keywords: Allograft, Autograft, Xenograft, Bioengineering, Bone reconstruction.

РЕЗЮМЕ

КОСТНЫЕ ГРАФТЫ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ (ОБЗОР)

¹Каралашвили Л.Г., ¹Какабадзе А.З., ²Угрин М.М., ³Вышневецкая А.А., ¹Эдидеридзе К.О., ¹Какабадзе З.Ш.

¹Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия; ²Львовский национальный медицинский университет;

³Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины, Одесса, Украина

Восстановление дефектов кости больших размеров является одной из сложных задач реконструктивной хирургии.

Обсуждения по поводу выбора костного трансплантата продолжают по сей день. Нерешенным является вопрос: ка-



78 ... Renal Transplant and Its Outcomes: Single-Center Experience From India

K. L. Gupta, Navin Pattanashetti, Raja Ramachandran, Ritambhra Nada, Ritu Aggarwal, Ashish Sharma

Online Publication Date : Feb 19 2019

Pages : 78 - 82

DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.O14

[ABSTRACT](#)[REFERENCES](#)[FULL TEXT](#)[PDF \[120\] KB.](#)**83 ... Screening for BK Viremia/Viruria and the Impact of Management of BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients**

Zakaria E. Zakaria, Amir M. Elokely, Adel A. Ghorab, Adel I. Bakr, Medhat A. Halim, Osama A. Gheith, Ayman M. Nagib, Yahya Makkeyah, Mohamed A. Balaha, Mahmoud M. Magdy, Torki Al-Otaibi

Online Publication Date : Feb 19 2019

Pages : 83 - 91

DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.O17

[ABSTRACT](#)[REFERENCES](#)[FULL TEXT](#)[PDF \[159\] KB.](#)**92 ... Bone Marrow Stem Cell and Decellularized Human Amniotic Membrane for the Treatment of Nonhealing Wound After Radiation Therapy**

Zurab Kakabadze, David Chakhunashvili, Ketevan Gogilashvili, Ketevan Ediberidze, Konstantine Chakhunashvili, Konstantine Kalendarishvili, Lia Karalashvili

Online Publication Date : Feb 19 2019

Pages : 92 - 98

DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.O29

[ABSTRACT](#)[REFERENCES](#)[FULL TEXT](#)[PDF \[254\] KB.](#)**99 ... Pregnancy After Renal Transplant: Single Center Experience From the Middle East in Patients Using Different Calcineurin Inhibitors**

Torki Al-Otaibi, Osama A. Gheith, Ayman M. Nagib, Prasad Nair, Zakaria E. Zakaria, Medhat A. Halim, Tarek Said, Mohamed Abdelmonem, Yahya Makkeyah, Hassanen Aboatteya, Islam S. Elswawi, Ahmed F. Atta

Online Publication Date : Feb 19 2019

Pages : 99 - 104

DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.O42

Bone Marrow Stem Cell and Decellularized Human Amniotic Membrane for the Treatment of Nonhealing Wound After Radiation Therapy

Zurab Kakabadze,¹ David Chakhunashvili,¹ Ketevan Gogilashvili,² Ketevan Ediberidze,¹
Konstantine Chakhunashvili,¹ Konstantine Kalandarishvili,¹ Lia Karalashvili¹

Abstract

Objectives: In this study, our aim was to create a bioactive wound dressing that combined decellularized and lyophilized human amniotic membrane and freeze-dried rat bone marrow stem cells for the treatment of nonhealing wounds.

Materials and Methods: For the decellularized human amniotic membrane, sodium dodecyl sulfate and 1% Triton X-100 were used. The mononuclear fraction of bone marrow stem cells was isolated by density gradient centrifugation using Ficoll Paque Plus (GE Healthcare Bio-Sciences, Pittsburgh, PA, USA). Investigations were conducted on Lewis inbred rats with the radiation wound model (dose of 60 Gy). On day 20 after application of radiation, the skin was excised around the radiation burn. The wound was treated with decellularized human amniotic membrane seeded with and without freeze-dried bone marrow stem cells.

Results: The use of a decellularized amniotic membrane for closing the burn wound increased the rate of healing by 2.5 times; the use of a decellularized amniotic membrane seeded with bone marrow stem cells or freeze-dried bone marrow stem cells increased the rate of wound healing by approximately 4 times.

Conclusions: Administration of freeze-dried bone marrow stem cell may represent a novel therapeutic approach in the treatment of nonhealing wounds and other conditions. We observed no evidence of local or systemic complications related to the procedure. However, further efforts with better protocol design for future studies are needed.

Key words: Animal model, Bioactive wound dressing, Paracrine bioactive factors

From the ¹Tbilisi State Medical University, and the ²Tbilisi State University, Tbilisi, Georgia
Acknowledgements: The authors have no conflicts of interest to declare. This research was supported by Shota Rustaveli National Science Foundation (SRNSF) (grant number PPDF2016_144).

Corresponding author: Lia Karalashvili, 33 Vozho-Pskavets Ave, Tbilisi, Georgia 0186
Phone: +995 598 703722 E-mail: likaralashvili@gmail.com

Experimental and Clinical Transplantation (2019) 1: 92-98

Copyright © Başkent University 2019
Printed in Turkey. All Rights Reserved.

Introduction

Radiotherapy is one of the components of cancer treatment that is used alone or in conjunction with other treatments such as surgery or chemotherapy. The main objectives of radiotherapy are to destroy or damage tumors and suppress their growth.¹⁻⁵ Radiotherapy is usually painless and well tolerated by patients. However, during the procedure, together with tumor cells, the surrounding normal tissues are also damaged, which can lead to complications, including skin atrophy, soft tissue fibrosis, desquamation, epithelial ulceration, and fistula formation.^{6,7} Complications after radiation therapy occur in up to 60% of surgical patients.⁸ Surgical procedures performed on previously irradiated tissues can also lead to the emergence of nonhealing wounds (nonhealing irradiated wounds that are unamenable to surgical repair).⁹ For the treatment of chronic nonhealing radiation wounds, local or regional free flaps from skin, fascia, muscle, and mucous membrane and fasciocutaneous flaps with the cutaneous pedicle are used.¹⁰⁻¹⁴ However, local flaps can be unreliable since, in some cases, they are affected by the radiation, which can lead to a gaping wound, fistula development, skin necrosis around the graft, and necrosis of the graft itself.¹⁵⁻¹⁷ The use of regional flaps for radiation wound treatment can lead to only a slight reduction in the number of complications.¹⁸

Various bioactive and functional wound dressings from biologic scaffold materials comprising extracellular matrix (ECM) and bioactive molecules or bone marrow stem cells (BMSCs) have recently been developed to treat nonhealing wounds¹⁹⁻²²; these materials stimulate granulation, tissue formation, angiogenesis, and reepithelization.²³ Encouraging wound repair results have been obtained after

DOI: 10.6002/ect.MESOT2018.O29

treatment with infiltration or local application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells (MSCs).^{24,25} Once directly injected into a wound, MSCs can regulate the wound-healing process by means of early activation of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor (VEGF).²⁶⁻²⁹ In addition, MSCs can support tissue regeneration during the proliferation phase and promote production of an ECM.³⁰⁻³² In an animal experiment, the systematic administration of allogeneic and syngeneic bone marrow-derived MSCs caused the rapid resolution of the acute inflammatory phase and early formation of granulation tissue, resulting in wound healing.³³

We hypothesized that freeze-dried stem cells could be used to treat nonhealing wounds. Here, we created a bioactive wound dressing (BAWD) that combined decellularized and lyophilized human amniotic membrane seeded with freeze-dried rat BMSCs for the treatment of nonhealing wounds.

Materials and Methods

Preparation of decellularized and lyophilized human amniotic membrane

This study included use of 2 full-term placentas obtained from donors who signed an informed consent form and gave birth at 38 to 42 weeks of gestation. The women had normal pregnancies and delivered healthy newborn babies (weight ranging from 2500-3800 g). Newly acquired placentas were washed with 0.9% saline solution and heparin at 37°C under physiological pressure. Decellularization of placentas together with amniotic membrane was performed according to our previously described method.^{34,35} After decellularization, amniotic membrane was separated from the placenta and cut into 6 × 6-cm flaps and placed in a lyophilization device (Power Dry PL 6000 Freeze Dryers, Shenzhen, China). The decellularized and lyophilized human amniotic membrane grafts were stored aseptically at room temperature until use.

Fabrication of bioactive wound dressing

Isolation and seeding of bone marrow-derived MSCs on decellularized human amniotic membrane was performed according to our previously described method.³⁶ For acquisition of BMSCs, 20 Lewis inbred laboratory rats of both sexes weighing 200 to 250 g were used. Animals were euthanized with lethal injection of 0.5% sodium thiopental solution (Sigma,

St. Louis, MO, USA). The lower extremities were amputated after they were processed with 70% alcohol solution. Femurs, which were cleared of muscle tissues, were resected in the epiphysis and diaphysis area. A needle was inserted into the lumen of the bone canal, and the syringe was used to elute the bone marrow with Dulbecco's modified eagle's medium (Sigma). The mononuclear fraction was isolated by density gradient centrifugation at 400g for 30 minutes at room temperature using Ficoll Paque Plus or Ficoll Paque Premium solution (GE Healthcare Bio-Sciences, Pittsburgh, PA, USA). After they were washed with phosphate-buffered saline (PBS), cells were centrifuged at 200g for 5 minutes. A portion of cells was dissolved in 1 mL of PBS and then placed in a Neubauer chamber, with vitality determined with Trypan blue (Sigma). The remaining portion was seeded on the surface of the 6 × 6-cm samples of decellularized human amniotic membrane.

The decellularized human amniotic membrane was thoroughly rinsed in sterile PBS for 30 minutes and immersed in RPMI 1640 medium (Sigma-Aldrich; EMD Millipore, St. Louis, MO, USA). In total, 2.5×10^6 mononuclear cells were seeded on the top surface of the decellularized human amniotic membrane. After 15 minutes, the decellularized human amniotic membrane was turned over, and the same quantity of cells was seeded on the opposite side. This process was repeated every 15 minutes for up to 1 hour to facilitate uniform cell distribution. Decellularized human amniotic membranes with mononuclear cells were cultivated in a humidified incubator (37°C, 5% CO₂) for 4 days in nutritive medium containing Dulbecco's modified Eagle's medium-low glucose (Sigma-Aldrich; EMD Millipore) supplemented with 10% fetal bovine serum (Sigma-Aldrich; EMD Millipore) and antibiotics (100 U/mL penicillin G and 0.1 mg/mL streptomycin; Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Subsequently, the decellularized human amniotic membrane with the seeded mononuclear cells was lyophilized. The BAWD was stored aseptically at room temperature until use.

Radiation wound model and bioactive wound dressing application

Seventy-five Lewis inbred rats (age 8-10 weeks, weight 200-250 g) were obtained from the breeding facility of the Tbilisi State Medical University (Tbilisi, Georgia). This study was carried out in strict accordance with the recommendations in the Guide

for the Care and Use of Laboratory Animals and the Institutional Animal Care and Use Committee. The protocol was approved by the Committee of Ethics of the Georgian National Medical Research Institute in Tbilisi, Georgia (permit number 5/26). All surgical animals were under anesthesia with intraabdominal administration of pentobarbital sodium (30 mg/kg). The animals were divided into 5 equivalent groups.

In group I animals ($n = 15$), a wound model (diameter of 2 cm² and depth of no more than 0.3 cm) was created in the spinal area. In animal groups II, III, IV, and V, a model of third-degree radiation burn was created in the spinal area. A radiation device (RUM-17, Russia) was used as the source of radiation. The tube voltage was 250 kV, the tube current was 10 mA, and the distance from target to the point of measurement was 25 cm. The dose reached 60 Gy, and the diameter of the damaged surface area was 1 to 1.3 cm².

On day 20 after administration of radiation, the skin was excised around the radiation burn (diameter of 2 cm² and depth of 0.3 cm). After excision of the radiation wound, group II animals ($n = 15$) were not treated and the wound remained open. For group III animals ($n = 15$), the skin wound defect was covered with decellularized human amniotic membrane (diameter of 4 cm). For group IV animals ($n = 15$), the skin wound defect was covered with the decellularized human amniotic membrane (diameter of 4 cm) on the inner surface where BMSCs were seeded. In group V animals ($n = 15$), the skin wound defect was covered with the 4-cm-diameter BAWD that we developed and that contained the freeze-dried BMSC paracrine factors.

Postoperative care

Animals were housed in standard laboratory conditions under 12:12-hour day-night cycles with provision of pelleted rodent diet and water ad libitum. In the postoperative period, the rate of wound healing was determined using the planimetric method. To characterize wound vascularization postsurgery, the number of dermal microvessels was counted using the transillumination method.

On days 3, 7, 14, 30, 45, 60, and 90 after surgery, rats were euthanized by a lethal intraperitoneal injection of 0.5% sodium thiopental solution. Full-thickness skin samples, including subcutaneous tissue at the center of the wound and surrounding connective tissues, were obtained with surgical scissors.

Scanning electron microscopy

For scanning electron microscopy analyses, the collected wound tissues with and without BAWD were dehydrated by processing them with an ethanol solution before they were dried with a Tousimis Samdri-780 Critical Point Dryer (Tousimis Research Corporation, Rockville, MD, USA). After completion of drying, all tissues were sputter coated lightly with gold and imaged on a JEOL JSM-65 10 LW scanning electron microscopy (JEOL Ltd, Tokyo, Japan).

Energy-dispersive spectroscopy

Energy-dispersive spectroscopy was used to determine what elements and chemical compounds were present in BAWD before and after its application to the wound. For energy-dispersive analysis of the scanning electron microscopy results, we used AZtecEnergy analysis software (Oxford Instruments, Oxford, UK) and the X-MaxN SDD detector (Oxford Instruments).

Histologic study

Each wound tissue was harvested in its entirety by using sterile surgical scissors and placed in a tube. The sample was fixed overnight in 10% buffered formalin solution, after which the tissue was trimmed and cut through on the widest margin, embedded in paraffin, and sectioned in 3- μ m increments. Sections were made perpendicular to the anteroposterior axis and perpendicular to the surface of the wound. For each wound, sections were placed on a slide and stained with hematoxylin and eosin and Masson trichrome stain. Histologic slides were analyzed with an upright microscope (E100; Nikon Corporation, Tokyo, Japan) and with a stereoscopic microscope (MBS-9; Lomo, St. Petersburg, Russia).

Results

Our studies showed that irradiation of the animal skin in the spinal area with a dose of 60 Gy caused third-degree burns that covered the same surface area without causing a lethal outcome.

On days 2 and 3 after excision of the burn wound in animals in group II, a hemorrhagic scab was formed. Starting on day 7, the central part of the scab started to soften; after pressure was applied, the serous-purulent exudate was discharged. The rejection of the scab started on days 22 and 23 in group II animals.

In group III, IV, and V animals, on day 3 after excision of the burn wound, the amniotic membrane was tightly attached to the wound, which was dry and dark brown in color. After pressure was applied on the membrane, there was no discharge from the wound. The formed scab was noticeably thinner and less infiltrated by the cellular elements than in group II animals. Scab rejection in these animals started on days 7 and 8. Under the membrane, we observed granulation tissue foci of pink color. The presence of exudate under the amniotic membrane was not observed. We suggest that this was caused by the good sorption feature of the amniotic membrane.

On day 14 in group III, IV, and V animals, the entire surface of the wound was lined with young granulation tissue. This tissue consisted of a large number of vascular vessel formations that were oriented perpendicular to the wound surface and numerous fibroblast bundles. Thin-walled vessels were directed radially to the center of the wound and were nearly of the same diameter. In group II animals on day 14, edema and neutrophilic tissue infiltration persisted in the affected area, with necrotic changes being spread to the hypodermis and adjacent muscles, which we considered as signs of the still-continuing exudative phase of inflammation. Microcirculatory disorders in the wound were expressed in the form of venous plethora, the presence of capillary stasis, and hemolysis of the erythrocytes. In group I animals, complete healing of the wound was observed on days 28 to 30. On day 30 in group II animals, in the histologic skin samples, the zone of the regenerate was partially covered with an epithelial stratum of uneven thickness. The healing of wounds was finalized on days 55 to 60. Burn wounds took an oblong form with subsequent epithelization and formation of a coarse scar. In group III animals, complete healing of the wound was observed on days 18 to 20. In group IV and V animals, healing was observed on days 14 to 18 after start of treatment with the formation of a thin, tender, mobile scar in which the rudiments of the sebaceous glands and hair follicles were detected (Figures 1 and 2).

Discussion

In our development of composite wound dressings for nonhealing wounds, we focused on both the structure of the amnion and freeze-dried BMSCs. Stem cell therapy for the treatment of nonhealing

Figure 1. Healing Process of a Cutaneous Radiation Wound Treated With and Without Decellularized Human Amniotic Membrane

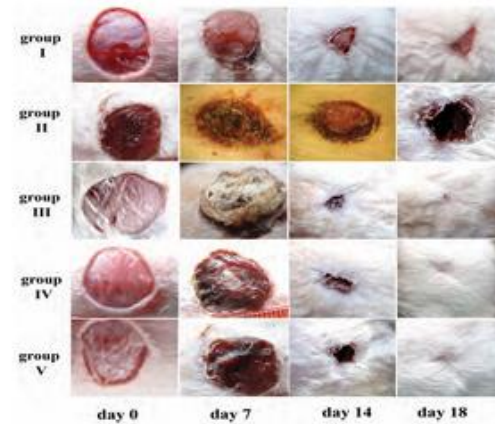
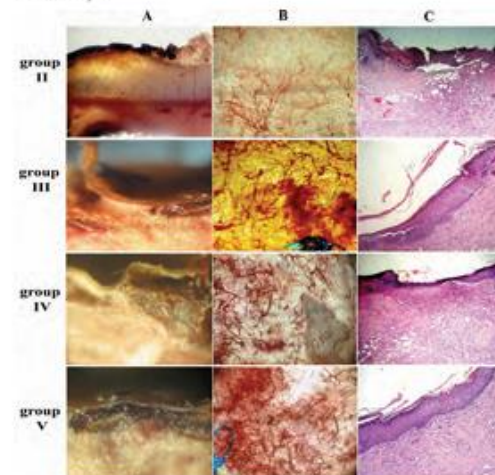


Figure 2. Radiation Wound Model and Bioactive Wound Dressing Application Over 14 Days



(A) Stereomicroscopy. (B) Wound tissue transillumination. (C) Histologic examination of wound tissue. Hematoxylin-eosin staining ($\times 200$ magnification) was used.

chronic wounds has shown potentially positive therapeutic effects in several preclinical and clinical studies.^{37,38} It is known that cells are potential sources of paracrine factors, and, as previously suggested, the therapeutic effects of stem cells in the treatment of chronic wounds is associated with these paracrine bioactive factors.³⁹ The group's³⁹ MSC-conditioned media contained epidermal growth factor, keratinocyte growth factor, insulin-like growth factor 1, VEGF- α , erythropoietin, stromal cell-derived factor 1, and macrophage inflammatory proteins 1a and 1b. It has been suggested that MSCs may work via a

paracrine mechanism to accelerate the wound-healing process.^{40,41} Mesenchymal stem cells can also secrete such paracrine angiogenesis-enhancing factors as VEGF, granulocyte colony-stimulating factor, hepatocyte growth factor, monocyte chemoattractant protein-1, interleukin 6, and transforming growth factor (TGF) β 1.⁴²⁻⁴⁴ However, the mechanism by which MSCs may exert beneficial effects is debated, with no definitive answers.³⁹

We found that freeze-dried BMSCs retained their unique paracrine factors and, in combination with decellularized and lyophilized human amniotic membrane, improved clinical wound healing and reepithelialization of the wound. We found that decellularized and lyophilized human amniotic membrane to be a promising potential candidate as a 3-dimensional scaffold for cell adhesion, migration, and proliferation. In addition, decellularized and lyophilized human amniotic membrane was shown to possess immunomodulative and immune privilege, anti-microbial, anti-scarring, and anti-inflammatory features. It has also been reported that amniotic membrane reduces pain, enhances fibrogenesis and angiogenesis, and increases ECM deposition.⁴⁵⁻⁴⁹

The human amniotic membrane contains a large number of cytokines and growth factors, including epidermal growth factor, basic fibroblast growth factor, keratinocyte growth factor, VEGF, TGF- α , TGF- β , platelet-derived growth factor, hepatocyte growth factor, and nerve growth factor.⁵⁰⁻⁵³ Human amniotic membrane loaded with MSCs has been shown to play an effective role during the healing of skin defects, with no significant differences observed in wound healing between autologous and allogeneic MSC transplant.⁵⁴

There is currently growing interest in the process of preservation of stem cells by lyophilization.^{55,56} Bone marrow stem cell paracrine factors and their role in the process of damaged tissue and organ restoration are increasingly being studied.⁵⁷⁻⁶⁰ Here, we found that BAWD containing decellularized and lyophilized human amniotic membrane and freeze-dried BMSC paracrine factors could be used for the treatment of nonhealing wounds.

To analyze wound-healing speed, the so-called semiempirical method of mathematical modeling was used, which is based on the selection of a mathematical function that describes the dynamics of the reduction of the wound area with sufficient accuracy. This method allowed use not only to assess the advantages

of a particular treatment method but also how one method was more effective than the other.

In all animal groups, the wound area decreased according to a certain regularity, which can be described with the following mathematical formula: $St = So \exp(-t/T)$, where So is the wound area at the time of its formation, St is the wound area at time t , and the T parameter characterizes the speed of the wound healing. The T parameter is different for all of the groups. The smaller the T parameter, the faster the wound-healing process occurs. We entered that $T_{1/2} = T \ln 2 \approx 0.693 T$ value, which represented the time during which the wound area was reduced by 2 times. The T and $T_{1/2}$ values are shown in Table 1.

Figure 3 illustrates the dynamics of the wound-healing process in the various groups. As shown, it is evident that the calculated curves within the limits of statistical variation matched the experimental data.

After comparison of the values of the T parameter for different groups of animals, the following conclusions can be drawn: (1) wound healing in group II animals was about 2.7 times slower than in group I animals; (2) the use of a decellularized amniotic membrane for closing the burn wound increased the rate of healing by 2.5 times; (3) the use of a decellularized amniotic membrane seeded with BMSCs increased the rate of wound healing by 4 times; (4) BAWD increased the wound-healing rate by approximately 4 times, similarly to that shown in group IV animals.

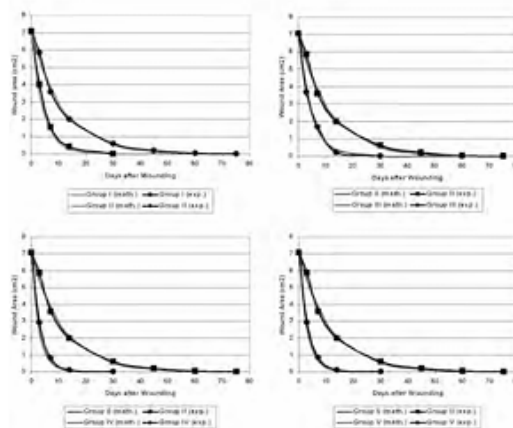
As shown in our study, when the decellularized human amniotic membrane was used, inflammation did not develop, which obviously was associated with its expressive anti-inflammatory and barrier features. It has to be also mentioned that, when the decellularized human amniotic membrane was used, there were no exudations present. We believe that this was associated with the good sorption feature of the decellularized and lyophilized human amniotic membrane. Radiation wounds in rats that were not treated showed incomplete reparative regeneration and thick, rough scar tissue formation.

Table 1 Speed of Wound-Healing Parameters

	Speed of Wound Healing, days				
	Group I	Group II	Group III	Group IV	Group V
T	4.3	11.5	4.6	2.8	3.0
$T_{1/2}$	3.0	8.0	3.2	1.9	2.1

Abbreviations: T, parameter for speed of wound healing ($T_{1/2} = T \ln 2 \approx 0.693$, where $T_{1/2}$ is time during which the wound area is reduced by 2 times)

Figure 3. Dynamics of Healing of Radiation Burn Wounds



Conclusions

Administration of freeze-dried BMSC paracrine factors may represent a novel therapeutic approach in the treatment of nonhealing wounds and other conditions. We observed no evidence of local or systemic complications related to the procedure. However, further efforts into the design of better protocols for future studies are needed.

References

- Gieringer M, Gosepath J, Naim R. Radiotherapy and wound healing: principles, management and prospects (review). *Oncol Rep*. 2011;26(2):299-307.
- Lawrence TS, Ten Haken RK, Giaccia A. Principles of radiation oncology. In: DeVita VT, Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology (8th ed)*. Philadelphia, PA: Lippincott-Williams and Wilkins; 2008.
- Ngwa W, Kumar R, Sridhar S, et al. Targeted radiotherapy with gold nanoparticles: current status and future perspectives. *Nanomedicine (Lond)*. 2014;9(7):1063-1082.
- Milliat F, Francois A, Tamarat R, Benderitter M. [Role of endothelium in radiation-induced normal tissue damages]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2008;57(3):139-148.
- Rothkamm K, Crosbie JC, Daley F, et al. In situ biological dose mapping estimates the radiation burden delivered to 'spared' tissue between synchrotron X-ray microbeam radiotherapy tracks. *PLoS One*. 2012;7(1):e29853.
- Marks JE, Freeman RB, Lee F, Ogura JH. Pharyngeal wall cancer: an analysis of treatment results complications and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1978;4(7-8):587-593.
- Tang Y, Shen Q, Wang Y, et al. A randomized prospective study of rehabilitation therapy in the treatment of radiation-induced dysphagia and trismus. *Strahlenther Onkol*. 2011;187(1):39-44.
- Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Strutz J, Gassner HG. Wound healing after radiation therapy: review of the literature. *Radiat Oncol*. 2012;7:162.
- Dormand EL, Banwell PE, Goodacre TE. Radiotherapy and wound healing. *Int Wound J*. 2005;2(2):112-127.
- Ferrari S, Ferri A, Bianchi B, et al. Donor site morbidity after scapular tip free flaps in head-and-neck reconstruction. *Microsurgery*. 2015;35(6):447-450.
- Anicin A, Sifrer R, Strojjan P. Pectoralis major myocutaneous flap in primary and salvage head and neck cancer surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(10):2057-2064.
- Knott PD, Seth R, Waters HH, et al. Short-term donor site morbidity: A comparison of the anterolateral thigh and radial forearm fasciocutaneous free flaps. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1: E945-E948.
- Riecke B, Assaf AT, Heiland M, et al. Local full-thickness skin graft of the donor arm—a novel technique for the reduction of donor site morbidity in radial forearm free flap. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(8):937-941.
- Li J, Han Z. Sternocleidomastoid muscle flap used for repairing the dead space after supraomohyoid neck dissection. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):1296-1300.
- Hirsch DL, Bell RB, Dierks EJ, Potter JK, Potter BE. Analysis of microvascular free flaps for reconstruction of advanced mandibular osteoradionecrosis: a retrospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(12):2545-2556.
- Robinson DW. Surgical problems in the excision and repair of radiated tissue. *Plast Reconstr Surg*. 1975;55(1):41-49.
- Rudolph R. Complications of surgery for radiotherapy skin damage. *Plast Reconstr Surg*. 1982;70(2):179-185.
- Saito A, Saito N, Funayama E, Minakawa H. The surgical treatment of irradiated wounds: a report on 36 patients. *Plast Surg Int J*. 2013;874416.
- Dhillon M, Carter CP, Morrison J, Hislop WS, Currie WJ. A comparison of skin graft success in the head & neck with and without the use of a pressure dressing. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015;14(2):240-242.
- Achauer BM, VanderKam VM, Celikoz B, Jacobson DG. Augmentation of facial soft-tissue defects with AlloDerm dermal graft. *Ann Plast Surg*. 1998;41(5):503-507.
- Pearl AW, Woo P, Ostrowski R, et al. A preliminary report on micronized AlloDerm injection laryngoplasty. *Laryngoscope*. 2002;112(6):990-996.
- MacLeod TM, Cambrey A, Williams G, Sanders R, Green CJ. Evaluation of Permacol as a cultured skin equivalent. *Burns*. 2008;34(8):1169-1175.
- Turner NJ, Badyalak SF. The use of biologic scaffolds in the treatment of chronic nonhealing wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(8):490-500.
- Francois S, Mouiseddine M, Mathieu N, et al. Human mesenchymal stem cells favour healing of the cutaneous radiation syndrome in a xenogenic transplant model. *Ann Hematol*. 2007;86(1):1-8.
- Lataillade JJ, Doucet C, Bey E, et al. New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy. *Regen Med*. 2007;2(5):785-794.
- Brown JM, Nemeth K, Kushnir-Sukhov NM, Metcalfe DD, Mezey E. Bone marrow stromal cells inhibit mast cell function via a COX2-dependent mechanism. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(4):526-534.
- Jeon YK, Jang YH, Yoo DR, et al. Mesenchymal stem cells' interaction with skin: wound-healing effect on fibroblast cells and skin tissue. *Wound Repair Regen*. 2010;18(6):655-661.
- Peranteau WH, Zhang L, Muvarak N, et al. IL-10 overexpression decreases inflammatory mediators and promotes regenerative healing in an adult model of scar formation. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1852-1860.
- Kim CH, Lee JH, Won JH, Cho MK. Mesenchymal stem cells improve wound healing in vivo via early activation of matrix metalloproteinase-9 and vascular endothelial growth factor. *J Korean Med Sci*. 2011;26(6):726-733.
- Sasaki M, Abe R, Fujita Y, et al. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol*. 2008;180(4):2581-2587.

31. Jin G, Prabhakaran MP, Ramakrishna S. Stem cell differentiation to epidermal lineages on electrospun nanofibrous substrates for skin tissue engineering. *Acta Biomater*. 2011;7(8):3113-3122.
32. Wu Y, Chen L, Scott PG, Tredget EE. Mesenchymal stem cells enhance wound healing through differentiation and angiogenesis. *Stem Cells*. 2007;25(10):2648-2659.
33. McFarlin K, Gao X, Liu YB, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells accelerate wound healing in the rat. *Wound Repair Regen*. 2006;14(4):471-478.
34. Kakabadze Z, Kakabadze A, Chakhunashvili D, et al. Decellularized human placenta supports hepatic tissue and allows rescue in acute liver failure. *Hepatology*. 2018;67(5):1956-1969.
35. Kakabadze A, Kakabadze Z. Prospect of using decellularized human placenta and cow placentome for creation of new organs: targeting the liver (part I: anatomic study). *Transplant Proc*. 2015; 47(4):1222-1227.
36. Karalashvili L, Kakabadze A, Vyshnevskaya G, Kakabadze Z. Acellular human amniotic membrane as a three-dimensional scaffold for the treatment of mucogingival defects. *Georgian Med News*. 2015(244-245):84-89.
37. Ojeh N, Pastar I, Tomic-Canic M, Stojadinovic O. Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their clinical applications. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):25476-25501.
38. Marfia G, Navone SE, Di Vito C, et al. Mesenchymal stem cells: potential for therapy and treatment of chronic non-healing skin wounds. *Organogenesis*. 2015;11(4):183-206.
39. Asanuma H, Meldrum DR, Meldrum KK. Therapeutic applications of mesenchymal stem cells to repair kidney injury. *J Urol*. 2010; 184(1):26-33.
40. Burdon TJ, Paul A, Noiseux N, Prakash S, Shum-Tim D. Bone marrow stem cell derived paracrine factors for regenerative medicine: current perspectives and therapeutic potential. *Bone Marrow Res*. 2011;2011:207326.
41. Chen L, Tredget EE, Wu PY, Wu Y. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PLoS One*. 2008;3(4):e1886.
42. Walter MN, Wright KT, Fuller HR, MacNeil S, Johnson WE. Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates skin wound healing: an in vitro study of fibroblast and keratinocyte scratch assays. *Exp Cell Res*. 2010;316(7):1271-1281.
43. Kwon HM, Hur SM, Park KY, et al. Multiple paracrine factors secreted by mesenchymal stem cells contribute to angiogenesis. *Vascul Pharmacol*. 2014;63(1):19-28.
44. Baraniak PR, McDermott TC. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration. *Regen Med*. 2010;5(1):121-143.
45. Koob TJ, Lim JJ, Masee M, Zabek N, Denozziere G. Properties of dehydrated human amnion/chorion composite grafts: Implications for wound repair and soft tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2014;102(6):1353-1362.
46. Guo Q, Lu X, Xue Y, et al. A new candidate substrate for cell-matrix adhesion study: the acellular human amniotic matrix. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:306083.
47. Gruss JS, Jirsch DW. Human amniotic membrane: a versatile wound dressing. *Can Med Assoc J*. 1978;118(10):1237-1246.
48. Alcaraz A, Mrowiec A, Insausti CL, et al. Amniotic membrane modifies the genetic program induced by Tgfss, stimulating keratinocyte proliferation and migration in chronic wounds. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135324.
49. Masee M, Chinn K, Lei J, et al. Dehydrated human amnion/chorion membrane regulates stem cell activity in vitro. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2016;104(7):1495-1503.
50. Mrugala A, Sui A, Plummer M, et al. Amniotic membrane is a potential regenerative option for chronic non-healing wounds: a report of five cases receiving dehydrated human amnion/chorion membrane allograft. *Int Wound J*. 2016;13(4):485-492.
51. Zelen CM, Snyder RJ, Serena TE, Li WW. The use of human amnion/chorion membrane in the clinical setting for lower extremity repair: a review. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015;32(1):135-146.
52. Lopez-Valladares MJ, Teresa Rodriguez-Ares M, Tourino R, et al. Donor age and gestational age influence on growth factor levels in human amniotic membrane. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(6):e211-e216.
53. Russo A, Bonci P, Bonci P. The effects of different preservation processes on the total protein and growth factor content in a new biological product developed from human amniotic membrane. *Cell Tissue Bank*. 2012;13(2):353-361.
54. Kim SS, Song CK, Shon SK, et al. Effects of human amniotic membrane grafts combined with marrow mesenchymal stem cells on healing of full-thickness skin defects in rabbits. *Cell Tissue Res*. 2009;336(1):59-66.
55. Ward MA, Kaneko T, Kusakabe H, et al. Long-term preservation of mouse spermatozoa after freeze-drying and freezing without cryoprotection. *Biol Reprod*. 2003;69(6):2100-2108.
56. Natan D, Nagler A, Arav A. Freeze-drying of mononuclear cells derived from umbilical cord blood followed by colony formation. *PLoS One*. 2009;4(4):e5240.
57. Linero I, Chaparro O. Paracrine effect of mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue in bone regeneration. *PLoS One*. 2014;9(9):e107001.
58. Nowotny J, Farack J, Vater C, et al. Translation of cell therapy into clinical practice: validation of an application procedure for bone marrow progenitor cells and platelet rich plasma. *J Appl Biomater Funct Mater*. 2016;14(1):e1-e8.
59. Liang X, Ding Y, Zhang Y, Tse HF, Lian Q. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant*. 2014;23(9):1045-1059.
60. Peng Y, Xuan M, Zou J, et al. Freeze-dried rat bone marrow mesenchymal stem cell paracrine factors: a simplified novel material for skin wound therapy. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(5-6):1036-1046.

Red blood cells for the treatment of Ehrlich carcinoma in mice

Teona Paresishvili, Mariam Kakabadze, Ketevan Ediberidze, David Chakhunashvili, Tamar Rukhadze, Manana Kakabadze

Abstract

Introduction. Over the last years, due to their unique biological and biophysical properties, erythrocytes have been used as the carriers of various drug delivery systems. **Materials and methods.** In this study, a hypotonic method was used for loading platinum nanoparticles into erythrocytes in a combination of SDS solution of various concentrations and Triton 100 solution for washing erythrocytes. After loading the erythrocytes with platinum nanoparticles, their effectiveness was evaluated in a subcutaneous model of Ehrlich's carcinoma in 60 white laboratory mice. On 16th day, after the size of the carcinoma reached 2x2 cm, the animals were divided into 3 equivalent groups. The animals of the first group received no treatment and were only observed. The animals of the second group received intravenous cisplatin. In animals of the third group, the platinum nanoparticle loaded erythrocytes were injected directly into the carcinoma tissue. **Results.** All animals of the first group have died due to the progression of Ehrlich carcinoma and invasion into the tissues surrounding the carcinoma and abdominal cavity, 40-50 days after the inoculation. In the second group, 60% of animals died in 40-50 days, and the rest of the 40% died in 60-80 days. The main reason of death was the progression of the carcinoma. In the animals of the third group, necrosis with purulent liquefying of the carcinoma tissue and the release of pus was noted on days 5-7. In this group, 40% of animals have died on days 40-50. The wound was closed with secondary intention in the rest of the surviving animals. The maximum period of observation of animals was 3 months during which no recurrence was noted. **Conclusion.** Erythrocytes loaded with platinum nanoparticles are safe because they are biocompatible, and may be effective for sustained drug delivery for cancer treatment. Direct injection of erythrocytes loaded with platinum nanoparticles into the tumor parenchyma provides efficient delivery of anti-cancer drugs to all tumor cells and promotes their prolonged release.

Full Text:

[PDF](#)
