ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

КСЕНОТРАНСПЛАНТАТЛАР ИМПЛАНТАЦИЯСИДАН КЕЙИН ЮЗ ЮМШОҚ ТЎҚИМАЛАРИ РЕГЕНЕРАЦИЯСИНИНГ ГИСТОКИМЁВИЙ ВА ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ КОРРЕЛЯЦИЯЛАРИ

Оқбоев Заирулло Бўриевич – Ph.D., доцент
Термиз иқтисодиёт ва сервис университети (Термиз,Ўзбекистон)
Нишанов Данияр Анарбоевич – т.ф.д., профессор, директор
Республика патологик анатомия маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация*. Мақсад. Қўй, қорамол ва чўчқа юрак перикардидан олинган ксенотрансплантатлар имплантациясидан кейин реципиент юмшоқ тўқималарида кечувчи репаратив регенерацияни бириктирувчи тўқима матриксининг гистокимёвий қайта ташкилланиши ҳамда ангиогенез, ҳужайралар пролиферацияси, антиапоптотик ҳимоя ва мезенхимал фаолликнинг иммуногистокимёвий кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқлик асосида комплекс баҳолаш. Материал ва усуллар. Интеграл таҳлил икки ўзаро тўлдирувчи экспериментал серия маълумотлари асосида амалга оширилди. Гистокимёвий серияда 20 та лаборатория қуёнда қўй, қорамол ва чўчқа перикарди ксенотрансплантатлари пешона соҳасининг тери ости юмшоқ тўқималарига имплантация қилиниб, 3, 7, 14, 21, 28 ва 35-суткаларда тўқима ўзгаришлари баҳоланди, коллаген толалар Van Gieson усулида визуализация қилинди. Иммуногистокимёвий серияда 30 та қуён (5 та назорат ва 25 та тажриба) иштирок этиб, 3, 7, 14, 21 ва 35-суткаларда CD31, Ki-67, Bcl-2 ва Vimentin маркерлари BenchMark ULTRA plus (Ventana, Roche Diagnostics) тизимида DAB-хромоген билан аниқланди. Натижалар вақт босқичлари ва биологик манба бўйича интеграция қилинди. Натижалар. 3-суткада Van Gieson бўйича коллагенли тузилмалар нотекис ва кам ташкилланган бўлиб, имплантат-реципиент интерфейсида гетерогенлик сақланди. Шу босқичда иммуногистокимёвий маркерлар репаратив жавобнинг бошланганини кўрсатди; қўй перикарди гуруҳида CD31, Ki-67, Bcl-2 ва Vimentin фаоллиги бошқа ксеноматериалларга нисбатан юқорироқ бўлди. 7-14-суткаларда CD31 ва Ki-67 фаоллашуви ангиогенез ва пролиферациянинг кучайишини, Vimentin экспрессияси эса мезенхимал/фибробластик қайта қурилишни акс эттирди. 14-суткада бу молекуляр-ҳужайравий фаоллик Van Gieson-позитив толаларнинг зичлашиши, йўналиши ва бириктирувчи тўқима қатламининг шаклланиши билан мос келди. 21-суткадан кейин CD31 ва Ki-67 экспрессиясининг пасайиши фаол пролиферациядан ремоделланиш босқичига ўтишни кўрсатди; 30-35-суткаларда эса коллаген толаларининг тартибланиши ва етук бириктирувчи тўқима каркасининг шаклланиши қайд этилди. Қўй перикарди ксенотрансплантатида ушбу босқичлар ўзаро мувофиқ ва нисбатан жадал кечган. Хулоса. Гистокимёвий ва иммуногистокимёвий маълумотларни биргаликда баҳолаш ксенотрансплантат интеграциясини "ангиогенез ва пролиферация → мезенхимал фаоллашув → коллаген матриксининг шаклланиши → ремоделланиш ва етилиш" кетма-кетлигида талқин қилиш имконини беради. Қўй перикарди асосидаги ксенотрансплантат ушбу комплекс мезонлар бўйича энг мувофиқ регенератив профилни намоён қилди.*

Калит сўзлар: *ксенотрансплантат, перикард, Van Gieson, коллаген, CD31, Ki-67, Bcl-2, Vimentin, ангиогенез, фибробласт, бириктирувчи тўқима, ремоделланиш.*

ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЛИЦА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ КСЕНОТРАНСПЛАНТАТОВ

Окбоев Заирулло Буриевич – Ph.D., доцент кафедры стоматологических дисциплин
Термезский университет экономики и сервиса (Термез, Узбекистан)
Нишанов Данияр Анарбоевич – д.м.н., профессор, директор
Республиканский центр патологической анатомии (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Цель. Комплексно оценить репаративную регенерацию в мягких тканях реципиента после имплантации ксенотрансплантатов, полученных из перикарда сердца овцы, крупного рогатого скота и свиньи, на основе взаимосвязи между гистохимической перестройкой соединительнотканного матрикса и иммуногистохимическими показателями ангиогенеза, клеточной пролиферации, антиапоптотической защиты и мезенхимальной активности. Материалы и методы. Интегральный анализ выполнен на основании данных двух взаимодополняющих экспериментальных серий. В гистохимической серии у 20 лабораторных кроликов ксенотрансплантаты из перикарда овцы, крупного рогатого скота и свиньи имплантировали в подкожные мягкие ткани лобной области; тканевые изменения оценивали на 3, 7, 14, 21, 28 и 35-е сутки, коллагеновые волокна визуализировали методом Ван*

Гизона. В иммуногистохимической серии участвовали 30 кроликов (5 - контроль, 25 - эксперимент), у которых на 3, 7, 14, 21 и 35-е сутки определяли экспрессию маркеров CD31, Ki-67, Bcl-2 и Vimentin на системе BenchMark ULTRA plus (Ventana, Roche Diagnostics) с использованием DAB-хромогена. Полученные результаты интегрировали с учетом сроков наблюдения и биологического происхождения ксенотрансплантата. Результаты. На 3-и сутки коллагеновые структуры при окраске по Ван Гизону были неравномерными и слабо организованными, при этом в зоне интерфейса «имплантат–реципиент» сохранялась выраженная гетерогенность. На этом этапе иммуногистохимические маркеры свидетельствовали о начале репаративного ответа; в группе с ксенотрансплантатом из перикарда овцы активность CD31, Ki-67, Bcl-2 и Vimentin была выше по сравнению с другими ксеноматериалами. На 7–14-е сутки повышение экспрессии CD31 и Ki-67 отражало усиление ангиогенеза и пролиферативной активности, тогда как экспрессия Vimentin свидетельствовала о мезенхимальной/фибробластической перестройке. На 14-е сутки данная молекулярно-клеточная активность соответствовала уплотнению и направленной организации Van Gieson-позитивных волокон, а также формированию соединительнотканного слоя. После 21-х суток снижение экспрессии CD31 и Ki-67 указывало на переход от активной пролиферации к стадии ремоделирования; на 30–35-е сутки отмечались упорядочивание коллагеновых волокон и формирование зрелого соединительнотканного каркаса. В группе с ксенотрансплантатом из перикарда овцы указанные стадии протекали наиболее согласованно и относительно интенсивно. Заключение. Совместная оценка гистохимических и иммуногистохимических данных позволяет интерпретировать интеграцию ксенотрансплантата в последовательности: «ангиогенез и пролиферация → мезенхимальная активация → формирование коллагенового матрикса → ремоделирование и созревание». Ксенотрансплантат на основе перикарда овцы по совокупности указанных критериев продемонстрировал наиболее благоприятный регенеративный профиль.

Ключевые слова: *ксенотрансплантат, перикард, Van Gieson, коллаген, CD31, Ki-67, Bcl-2, Vimentin, ангиогенез, фибробласт, соединительная ткань, ремоделирование.*

HISTOCHEMICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CORRELATIONS OF FACIAL SOFT TISSUE REGENERATION FOLLOWING XENOGRAFT IMPLANTATION

Okboev Zairullo Burievich – Ph.D., associate professor
Termez University of Economics and Service (Termez, Uzbekistan)
Nishanov Daniyar Anarboevich – D.M.Sc., professor, director
Republican Center of Pathological Anatomy (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Objective. To comprehensively evaluate reparative regeneration in recipient soft tissues following implantation of xenografts derived from ovine, bovine, and porcine pericardium, based on the relationship between histochemical remodeling of the connective tissue matrix and immunohistochemical indicators of angiogenesis, cellular proliferation, anti-apoptotic protection, and mesenchymal activity. Materials and Methods. The integrated analysis was performed using data from two complementary experimental series. In the histochemical series, pericardial xenografts of ovine, bovine, and porcine origin were implanted into the subcutaneous soft tissues of the frontal region in 20 laboratory rabbits. Tissue changes were evaluated on days 3, 7, 14, 21, 28, and 35 after implantation, and collagen fibers were visualized using Van Gieson staining. The immunohistochemical series included 30 rabbits (5 controls and 25 experimental animals). The expression of CD31, Ki-67, Bcl-2, and Vimentin was assessed on days 3, 7, 14, 21, and 35 using the BenchMark ULTRA plus system (Ventana, Roche Diagnostics) with DAB as the chromogen. The findings were integrated according to the observation period and the biological origin of the xenograft. Results. On day 3, Van Gieson staining revealed unevenly distributed and poorly organized collagen structures, with marked heterogeneity persisting at the implant–recipient tissue interface. At this stage, immunohistochemical markers indicated the initiation of a reparative response; the ovine pericardial xenograft group demonstrated higher CD31, Ki-67, Bcl-2, and Vimentin activity compared with the other xenograft materials. On days 7–14, increased expression of CD31 and Ki-67 reflected enhanced angiogenesis and proliferative activity, whereas Vimentin expression indicated mesenchymal/fibroblastic remodeling. On day 14, this molecular and cellular activity corresponded to increased density and directional organization of Van Gieson-positive fibers, accompanied by the formation of a connective tissue layer. After day 21, decreased CD31 and Ki-67 expression indicated a transition from active proliferation to the remodeling phase. By days 30–35, collagen fibers became more organized, with the formation of a mature connective tissue framework. In the ovine pericardial xenograft group, these stages proceeded in a more coordinated and relatively intensive manner. Conclusion. The combined assessment of histochemical and immunohistochemical findings allows xenograft integration to be interpreted as a sequential process: angiogenesis and proliferation → mesenchymal activation → collagen matrix formation → remodeling and maturation. Based on the combined criteria evaluated, the ovine pericardial xenograft demonstrated the most favorable regenerative profile.*

Keywords: *xenograft, pericardium, Van Gieson staining, collagen, CD31, Ki-67, Bcl-2, Vimentin, angiogenesis, fibroblast, connective tissue, remodeling.*

Кириш.

Юз-жағ соҳаси юмшоқ тўқималари нуқсон ва деформацияларини реконструкция қилишда имплантация қилинадиган биоматериалнинг биологик мослиги, реципиент тўқималари билан интеграцияланиш қобилияти ва узоқ муддатли структур барқарорлиги ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Ксеноген перикардиал матрикслар табиий ҳужайрадан ташқари матрикс архитектоникаси ва коллаген каркасини сақлаши туфайли юмшоқ тўқималарни тиклаш учун биологик скаффолд сифатида қизиқиш уйғотади [1-5]. Имплантатнинг муваффақиятли интеграцияси фақат яллиғланиш реакциясининг сусайиши билан эмас, балки янги қон томирлар ҳосил бўлиши, реципиент ҳужайраларининг миграция ва пролиферацияси, фибробластик/мезенхимал қайта қурилиш, ҳужайрадан ташқари матрикс синтези ва коллаген толаларининг кейинги ремоделланиши билан белгиланади. Шу сабабли бир усулга асосланган морфологик баҳо регенерациянинг тўлиқ механизмини очиб бермайди.

Van Gieson бўёғи коллагенли бириктирувчи тўқиманинг топографияси, зичлиги ва архитектоникасини кўрсатса, иммуногистокимёвий маркерлар жараённинг функционал-ҳужайравий асосини аниқлаш имконини беради: CD31 - неоангиогенезни, Ki-67 - пролифератив фаолликни, Bcl-2 - антиапоптотик ҳимояни, Vimentin эса мезенхимал ҳужайралар ва фибробластик қайта қурилишни акс эттиради. Ушбу кўрсаткичларни бир вақт шкаласида қиёслаш имплантат интеграциясининг структур ва молекуляр босқичлари ўртасидаги боғлиқликни очиш учун муҳимдир.

Тадқиқотнинг мақсади турли биологик келиб чиқишга эга перикардиал ксенотрансплантатлар имплантациясидан кейин юмшоқ тўқималарда бириктирувчи тўқима матриксининг Van Gieson бўйича қайта ташкилланиши билан CD31, Ki-67, Bcl-2 ва Vimentin экспрессияси динамикасини интеграл қиёсий баҳолаш ва регенерациянинг босқичма-босқич механизмларини аниқлаш.

Материал ва тадқиқот усуллари

Ушбу мақола бир хил турдаги ксенотрансплантатлар яъни қўй, қорамол ва чўчқа юрак перикарди асосидаги материаллар қўлланган икки ўзаро тўлдирувчи экспериментал серия натижаларини комплекс таҳлил қилишга асосланди. Гистокимёвий серияда 20 та, иммуногистокимёвий серияда 30 та лаборатория қуёни иштирок этди. Имплантатлар қуёнлар пешона соҳасининг тери ости юмшоқ тўқималарида шакллантирилган юзага жойлаштирилди.

1-жадвал.

Комплекс тадқиқот дизайни

Блок	Гистокимёвий серия	Иммуногистокимёвий серия
Эксперимент объекти	20 та лаборатория қуёни	30 та қуён: назорат n=5, тажриба n=25
Ксенотрансплантат	Қўй, қорамол, чўчқа перикарди	Қўй, қорамол, чўчқа перикарди
Кузатув муддатлари	3, 7, 14, 21, 28, 35 сутка	3, 7, 14, 21, 35 сутка
Асосий усул	Van Gieson	ИГХ: CD31, Ki-67, Bcl-2, Vimentin
Асосий баҳолаш	Коллаген зичлиги, йўналиши, архитектоникаси, интерфейс	Ангиогенез, пролиферация, антиапоптоз, мезенхимал қайта қурилиш

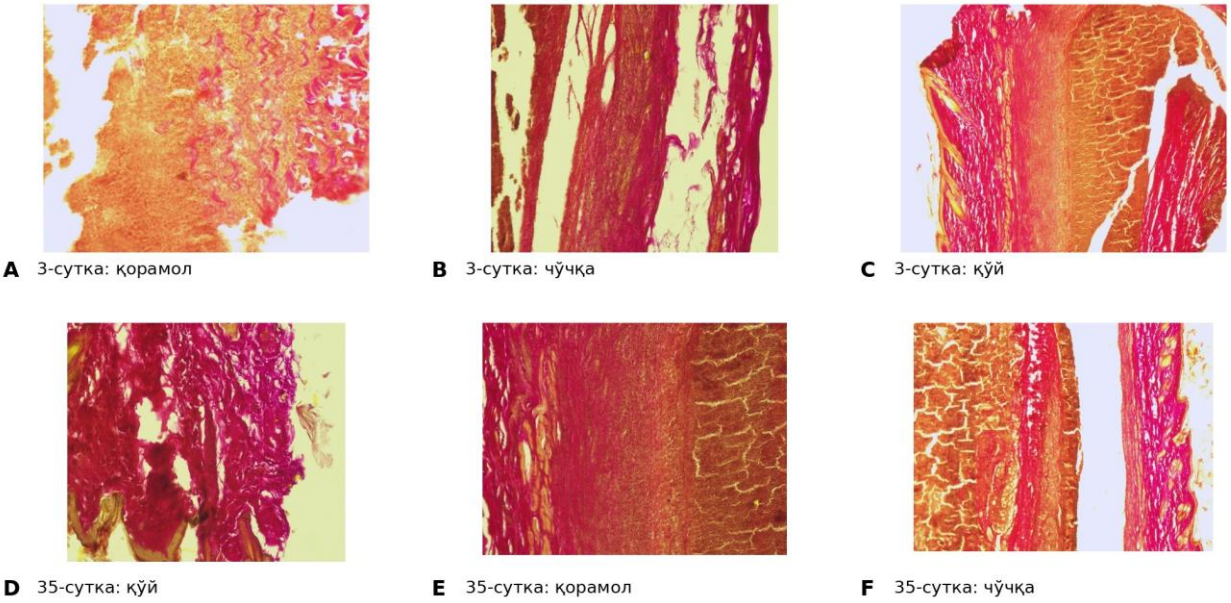
Гистокимёвий таҳлилда парафин кесмалар Van Gieson усулида бўялиб, имплантат атрофида коллаген толаларининг пайдо бўлиши, тарқалиши, зичлиги, йўналиши, тартибланиши ва имплантат-реципиент тўқима интерфейсидаги структур қайта қурилиш баҳоланди. Иммуногистокимёвий таҳлил BenchMark ULTRA plus автоматлаштирилган тизимида (Ventana, Roche Diagnostics, Switzerland) бажарилди. CD31, Ki-67, Bcl-2 ва Vimentin маркерлари DAB-хромоген ёрдамида визуализация қилиниб, ядролар Майер гематоксилини билан қарши бўялди. Ҳар бир препаратда камида 10 та юқори катталаштириш майдони (×400) баҳоланган; позитив ҳужайралар улуши ва бўялиш интенсивлиги ҳисобга олинди. Икки сериянинг кузатув муддатлари тўлиқ бир хил бўлмаганлиги сабабли интеграл таҳлил умумий биологик босқичлар бўйича амалга оширилди: эрта реактив босқич (3-7 сутка), фаол пролифератив/фибропластик босқич (14- сутка), ўтиш босқичи (21- сутка) ва кеч ремоделланиш босқичи (30-35 сутка).

Натижалар: *Эрта реактив босқич: 3-7 сутка*

3-суткада учала ксенотрансплантат гуруҳида Van Gieson-позитив коллагенли тузилмалар нотекис тақсимланган, толаларнинг умумий архитектоникаси етук бириктирувчи тўқимага хос тартибга эга бўлмаган. Имплантат ва реципиент тўқима чегарасида структур гетерогенлик, ажралиш соҳалари ва бўшлиқлар сақланган. Чўчқа ксенотрансплантатида коллагенли компонентлар нисбатан кам майдонни эгаллаган, қўй гуруҳида айрим соҳаларда Van Gieson-позитив толалар зичроқ тўпланган, қорамол гуруҳида имплантатга туташ йирик толали тузилмалар кузатилди. Худди шу эрта босқичда иммуногистокимёвий жавоб тўқиманинг структур қайта қури-

лишидан олдин функционал фаоллашганини кўрсатди. Қўй перикарди гуруҳида 3-суткада CD31 ўртача экспрессияси 50%, Ki-67 - 60%, Bcl-2 юқори экспрессияси - 80%, Vimentin яққол экспрессияси - 90% ҳолатда қайд этилди. Қорамол ва чўчқа гуруҳларида маркерлар аниқланган бўлсада, уларнинг интенсивлиги асосан паст бўлди. Демак, эрта босқичда коллаген каркаси ҳали етук бўлмаган шароитда ангиогенез, ҳужайралар ҳаётчанлиги ва мезенхимал фаоллик аллақачон ишга тушган.

7-суткада CD31 ва Ki-67 экспрессиясининг ортиши янги қон томирлар ҳосил бўлиши ва ҳужайралар пролиферацияси кучайишини, Bcl-2 ва Vimentin фаоллигининг сақланиши эса регенератив ҳужайралар ҳаётчанлиги ва стромал қайта қурилиш давом этаётганини кўрсатди. Қўй перикарди асосидаги материалда иммуногистокимёвий фаоллик юқорироқ сақланган.



1-расм. **Van Gieson бўйича ксенотрансплантат атрофида коллагенли матрикснинг эрта ва кечки ҳолати. A-C - 3-сутка: қорамол, чўчқа, қўй; D-F - 35-сутка: қўй, қорамол, чўчқа. Катталаштириш 10×40**

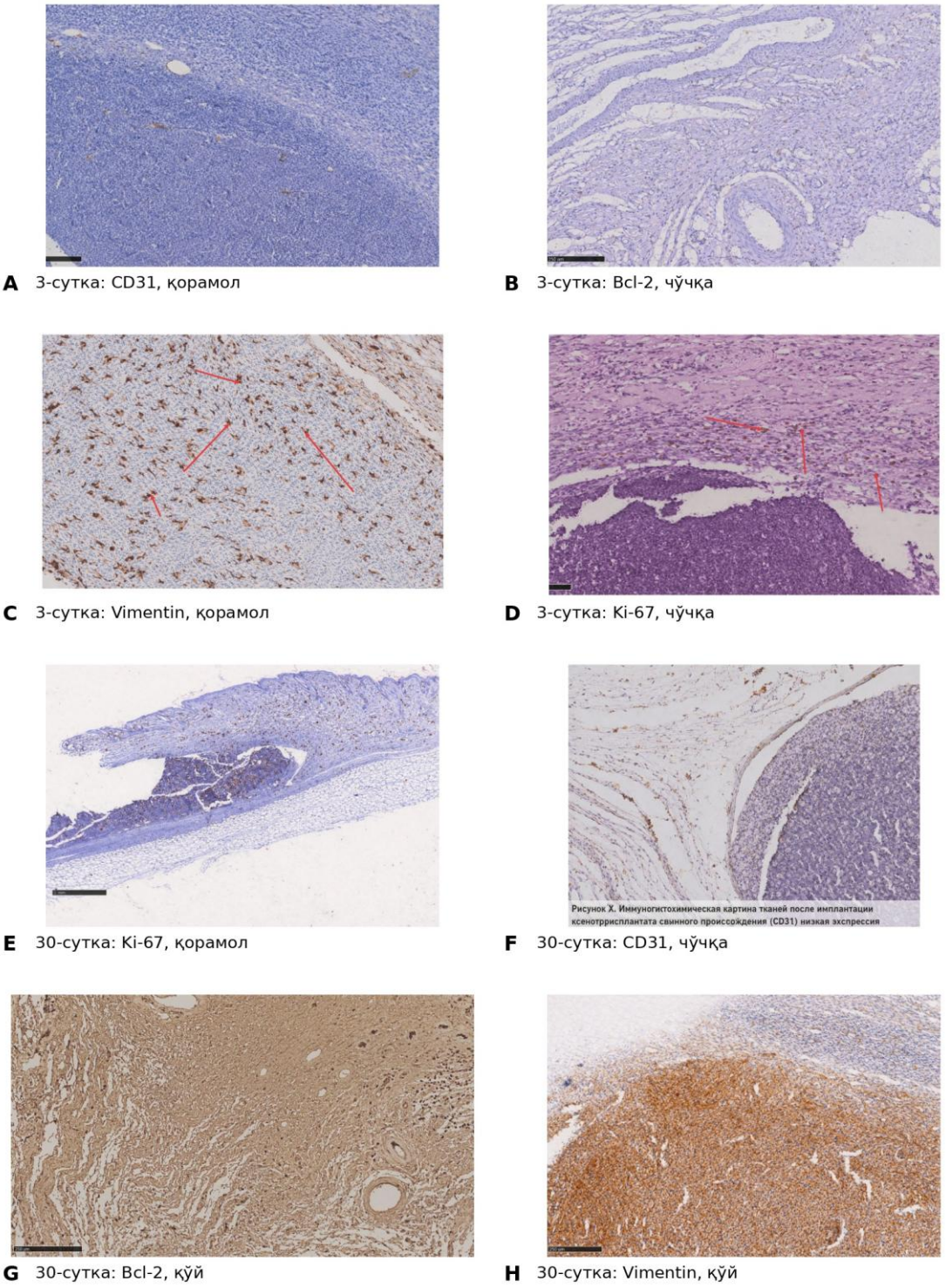
14-суткада гистокимёвий кўриниш 3-суткага нисбатан сифат жиҳатидан ўзгарди, яъни Van Gieson-позитив тузилмаларнинг майдони ва структур ташкилланганлиги яққол ошди, толалар йирикроқ тутамларга бирлашди ва айрим соҳаларда имплантат юзасига нисбатан параллел йўналиш олди. Қўй ксенотрансплантатида имплантат билан чегарадош соҳада коллагенли компонентлар кенг қатлам ҳосил қилиб, зичлиги ошган, қорамол гуруҳида тўлқинсимон толалар ва структур боғланиш белгилари пайдо бўлди, чўчқа гуруҳида эса йўналтирилган толалар камроқ ва тартибланиш нисбатан суст бўлди.

Иммуногистокимёвий таҳлилда 14-сутка репаратив регенерациянинг энг фаол босқичи сифатида намоён бўлди. CD31 экспрессиясининг юқори даражага етиши интенсив неоангиогенезни, Ki-67 фаоллиги ҳужайралар пролиферациясининг кучайганини, Bcl-2 антиапоптотик ҳимояни, Vimentin эса фибробластлар ва бошқа мезенхимал элементларнинг фаоллигини кўрсатди. Ушбу маркерлар бўйича энг юқори фаоллик қўй перикарди гуруҳида қайд этилди. Шундай қилиб, 14-суткада иммуногистокимёвий "фаоллашув" Van Gieson бўйича коллагенли матрикснинг фазовий шаклланиши билан бир вақтда кечди. Бу натижа Vimentin-позитив мезенхимал/фибробластик популяция фаоллиги коллаген толаларнинг шаклланиши ва имплантат атрофида янги бириктирувчи тўқима қатламининг ҳосил бўлиши учун морфологик асос яратаётганини кўрсатади.

21-суткага келиб CD31 ва Ki-67 экспрессиясининг аста-секин пасайиши ангиогенез ва фаол пролиферация босқичидан тўқима ремоделланишига ўтишни кўрсатди. Bcl-2 ва Vimentin фаоллигининг нисбатан сақланиши эса шаклланаётган тўқиманинг ҳаётчанлиги ва стромал қайта ташкилланиши давом этаётганини тасдиқлади. Кечки даврда иммуногистокимёвий сериянинг 30-суткасида CD31 ва Ki-67 физиологик даражага яқинлашган, Bcl-2 ўртача фаолликда сақланди ва Vimentin шаклланган бириктирувчи тўқима каркасининг барқарорлашганини акс эттирди. Гистокимёвий сериянинг 35-суткасида эса Van Gieson-позитив коллагенли тузилмалар йирик ва нисбатан тартибли тутамлар ҳосил

қилиб, айрим майдонларда параллел йўналиш ва зичлашиш қайд этилди.

Қўй ксенотрансплантатида кечки босқичда зич ва йирик коллаген тутамларининг шаклланиши ҳамда иммуногистокимёвий кўрсаткичларнинг физиологик якунланиш профили ўзаро мос келди. Қорамол гуруҳида коллаген қатлами ўртача зичликда ва узлуксизлиги чекланган, чўчқа гуруҳида коллаген компонентлари сийракроқ жойлашган. Иммуногистокимёвий маълумотларда қорамол ва чўчқа гуруҳларида айрим маркерлар фаоллигининг нисбатан узоқ сақланиши ремоделланишнинг секинроқ кечишини кўрсатди.



2-расм. **Иммуногистокимёвий реакцияларнинг эрта ва кечки босқичлари. A - CD31, қорамол, 3-сутка; B - Bcl-2, чўчқа, 3-сутка; C - Vimentin, қорамол, 3-сутка; D - Ki-67, чўчқа, 3-сутка; E - Ki-67, қорамол, 30-сутка; F - CD31, чўчқа, 30-сутка; G – Bcl-2, қўй, 30-сутка; H - Vimentin, қўй, 30-сутка. DAB-хромоген.**

2-жадвал.

Гистокимёвий ва иммуногистокимёвий натижаларнинг интеграл талқини

Босқич	Van Gieson бўйича	Иммуногистокимёвий профиль	Натижа
3-7 сутка	Нотекис, кам ташкилланган коллаген; интерфейс гетероген	CD31, Ki-67, Bcl-2, Vimentin фаоллашуви	Структур каркасдан олдин ҳужайравий ва қон-томир жавоби ишга тушади
14 сутка	Толалар зичлашади, йўналиш ва қатламланиш кучаяди	CD31 ва Ki-67 юқори; Bcl-2 ва Vimentin фаол	Ангиогенез + пролиферация + фибробластик фаоллик коллагеногенезни таъминлайди
21 сутка	Матрикс етилиши давом этади	CD31/Ki-67 пасаяди; Bcl-2/Vimentin сақланади	Фаол пролиферациядан ремоделланишга ўтиш
30-35 сутка	Йирик, тартибланган коллаген тутамлари; етук каркас	CD31/Ki-67 базалга яқин; Vimentin барқарорлашувни акс эттиради	Тўқима интеграцияси ва структур етилиш

3-жадвал.

Ксенотрансплантат манбаси бўйича интеграл қиёсий профиль

Материал	Гистокимёвий хусусият	Иммуногистокимёвий хусусият	Умумий баҳо
Қўй перикарди	14 ва 35 суткада зичроқ, йирик ва ташкилланган коллагенли каркас	CD31, Ki-67, Bcl-2 ва Vimentin бўйича юқорироқ регенератив фаоллик; кечки даврда физиологик якунланиш	Энг мувофиқ интеграция ва ремоделланиш профили
Қорамол перикарди	Ўртача зичлик; айрим соҳаларда гетерогенлик ва чекланган узлуксизлик	Маркерлар асосан паст интенсивликда; ремоделланиш нисбатан суст	Ўртача интегратив жавоб
Чўчқа перикарди	Коллагенли компонентлар нисбатан кам/сийрак, тартибланиш суст	CD31, Ki-67, Bcl-2 асосан паст; Vimentin айрим босқичларда ўртача	Нисбатан секин структур қайта қурилиш

Муҳокама.

Комплекс таҳлил ксенотрансплантат интеграциясини фақат “коллаген кўпайиши” ёки муайян иммуномаркер экспрессияси билан чеклаб баҳолаш етарли эмаслигини кўрсатди. Эрта босқичда коллаген архитектоникаси ҳали нотекис бўлишига қарамасдан, CD31, Ki-67, Bcl-2 ва Vimentin фаоллиги репаратив механизмларнинг ишга тушганини кўрсатди. Бу ҳолат ECM га жавобда дастлаб қон-томир ва ҳужайравий танлаб жалб қилишни шаклланиши, кейин эса матрикс синтези кучайиши ҳақидаги замонавий концепцияларга мос келади [3-10].

14-суткада CD31 ва Ki-67 фаоллигининг юқори даражаси Van Gieson бўйича янги коллагенли тузилмаларнинг зичлашиши ва йўналиш олиши билан бирга кечди. Vimentin экспрессиясининг юқори бўлиши фибробластлар ва бошқа мезенхимал ҳужайралар иштирокини кўрсатиб, коллаген каркасининг шаклланиши учун ҳужайравий асосни тушунтиради. Bcl-2 фаоллиги эса регенератив популяцияларнинг ҳаётчанлигини сақлашга хизмат қиладиган антиапоптотик механизмни акс эттирди. 21-суткадан кейин CD31 ва Ki-67 пасайиши, Bcl-2 ва Vimentinнинг нисбатан сақланиши билан биргаликда, репаратив жараённинг сифат жиҳатидан янги босқичга - матрикс ремоделланишига ўтишини кўрсатади. 30-35-суткаларда коллаген толаларининг тартибланиши ва зичлашиши ҳамда фаол пролифератив маркерларнинг физиологик даражага яқинлашиши ушбу ўтишни структур ва молекуляр даражада бир-бирини тасдиқловчи далиллар билан ифодалайди. Манбалар бўйича қиёсий таҳлилда қўй перикарди гуруҳи барча босқичларда энг мувофиқ профиль кўрсатди: эрта ва ўрта даврда репаратив маркерларнинг фаоллиги юқори, 14-суткада коллаген матриксининг шаклланиши яққол, кечки даврда эса маркерлар физиологик йўналишда пасайиб, Van Gieson бўйича зичроқ ва ташкилланган каркас кузатилди. Бу натижалар юқори иммуногистокимёвий фаолликни доимий яллиғланиш эмас, балки вақтида бошланиб, кейин ремоделланишга ўтувчи конструктив регенератив жавоб сифатида талқин қилиш имконини беради. Шу билан бирга, интеграл таҳлилнинг муҳим методологик жиҳати шундаки, гистокимёвий ва иммуногистокимёвий серияларда ҳайвонлар сони ва кечки кузатув муддатлари бир хил эмас. Шу сабабли мазкур иш тўғридан-тўғри бир препаратдаги морфометрия-маркер корреляциясини эмас, балки бир хил ксеноматериаллар учун вақтга боғлиқ структур ва иммуногистокимёвий трендларнинг мувофиқлигини кўрсатади.

Ксенотрансплантатларни танлаш ва экспериментал баҳолашда фақат имплантат атрофида коллаген мавжудлигини эмас, балки унинг архитектоникаси ва вақтга боғлиқ ремоделланишини ангиогенез, пролиферация, антиапоптотик ҳимоя ва мезенхимал фаоллик билан биргаликда ҳисобга олиш тавсия этилади. Комплекс мезонлар қўй перикарди асосидаги ксенотрансплантатнинг юмшоқ тўқималар билан интеграцияси нисбатан мувофиқ эканини кўрсатади.

Хулоса:

1. Ксенотрансплантат имплантациясидан кейин регенерация босқичма-босқич кечиб, эрта ангиогенез ва ҳужайравий фаоллашувдан коллаген матрикси шаклланиши ва кейинги ремоделланишга ўтади.

2. 3-7-суткаларда Van Gieson бўйича коллаген архитектоникаси ҳали нотекис бўлсада, CD31, Ki-67, Bcl-2 ва Vimentin фаоллиги репаратив механизмлар бошланганини кўрсатади.

3. 14-суткада иммуногистокимёвий фаолликнинг юқори даражаси Van Gieson-позитив коллаген толаларнинг зичлашиши, йўналиши ва бириктирувчи тўқима қатлами шаклланиши билан мос келади.

4. 21-суткадан кейин CD31 ва Ki-67 пасайиши фаол пролиферациядан ремоделланишга ўтишни, Bcl-2 ва Vimentinнинг сақланиши эса тўқима етилиши давом этаётганини акс эттиради.

5. 30-35-суткаларда иммуногистокимёвий фаолликнинг физиологик даражага яқинлашиши коллаген толаларининг тартибланиши ва етук бириктирувчи тўқима каркаси шаклланиши билан мувофиқ кечади.

6. Қўй перикарди асосидаги ксенотрансплантат гистокимёвий ва иммуногистокимёвий мезонлар мажмуаси бўйича қорамол ва чўчқа материалларига нисбатан энг мувофиқ регенератив-интегратив профиль намоён қилди.

АДАБИЁТЛАР

1. Gilbert T.W., Sellaro T.L., Badylak S.F. Decellularization of tissues and organs. Biomaterials. 2006;27(19):3675–3683. doi:10.1016/j.biomaterials.2006.02.014.
2. Badylak S.F. The extracellular matrix as a biologic scaffold material. Biomaterials. 2007;28 (25):3587-3593.
3. Badylak S.F., Gilbert T.W. Immune response to biologic scaffold materials. Seminars in Immunology. 2008;20(2):109–116.
4. Anderson J.M., Rodriguez A., Chang D.T. Foreign body reaction to biomaterials. Seminars in Immunology. 2008;20(2):86–100. doi: 10.1016/ j.smim. 2007.11.004.
5. Badylak S.F., Valentin J.E., Ravindra A.K., McCabe G.P., Stewart-Akers A.M. Macrophage phenotype as a determinant of biologic scaffold remodeling. Tissue Engineering Part A. 2008;14(11):1835–1842.
6. Brown B.N., Valentin J.E., Stewart-Akers A.M., McCabe G.P., Badylak S.F. Macrophage phenotype and remodeling outcomes in response to biologic scaffolds with and without cellular components. Biomaterials. 2009;30(8):1482–1491.
7. Valentin J.E., Stewart-Akers A.M., Gilbert T.W., Badylak S.F. Macrophage participation in the degradation and remodeling of extracellular matrix scaffolds. Tissue Engineering Part A. 2009.
8. Crapo P.M., Gilbert T.W., Badylak S.F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. Biomaterials. 2011;32(12):3233–3243.
9. Brown B.N., Londono R., Tottey S., et al. Macrophage phenotype as a predictor of constructive remodeling following implantation of biologically derived surgical mesh materials. Acta Biomaterialia. 2012;8(3):978–987.
10. Dziki J.L., Huleihel L., Scarritt M.E., Badylak S.F. Extracellular matrix bioscaffolds as immunomodulatory biomaterials. Tissue Engineering Part A. 2017;23(19–20):1152–1159.
11. Dziki J.L., Wang D.S., Pineda C., et al. Solubilized extracellular matrix bioscaffolds derived from diverse source tissues differentially influence macrophage phenotype. J Biomed Mater Res A. 2017;105(1):138–147.
12. Gurtner G.C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M.T. Wound repair and regeneration. Nature. 2008;453(7193):314–321.
13. Wynn T.A., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. Nature Medicine. 2012;18(7):1028–1040.
14. Parenteau-Bareil R., Gauvin R., Berthod F. Collagen-based biomaterials for tissue engineering applications. Materials. 2010;3(3):1863–1887.
15. Keane T.J., Swinehart I.T., Badylak S.F. Methods of tissue decellularization used for preparation of biologic scaffolds and in vivo relevance. Methods. 2015;84:25–34.
16. Witherel C.E., Graney P.L., Freytes D.O., Weingarten M.S., Spiller K.L. Response of human macrophages to wound matrices in vitro. Wound Repair Regen. 2016;24(3):514–524.
17. Ashurko I., Tarasenko S., Magdalyanova M., et al. Comparative analysis of xenogeneic collagen matrix and autogenous subepithelial connective tissue graft to increase soft tissue volume around dental implants: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2023;23:741.
18. Dadlani S., Joseph B., Anil S., et al. Efficacy of xenogeneic collagen matrices in augmenting periimplant soft tissue: a systematic review and meta-analysis. Clinical and Experimental Dental Research. 2024;10:e937.
19. Cao L., Zhang Z., Yuan D., et al. Tissue engineering applications of recombinant human collagen: a review of recent progress. Front Bioeng Biotechnol. 2024;12:1358246.
20. Esmaeili A., Soleimani M., Rouhani M., et al. Xenograft-based skin substitutes: a critical review. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2024;95:105613.