НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»

**АННОТАЦИЯ**

диссертационной работы на соискание степени доктора философии по специальности: 6D110100 «Медицина»

**Тема: «Экспериментальное обоснование применения децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины при мирингопластике**»

 Исполнитель: Есниязов Диас Кайратович

|  |
| --- |
| Отечественные научные консультанты:к.м.н. профессор, Н.Т. Абатов, кафедра хирургических болезней НАО «МУК»д.м.н. профессор М.М. Тусупбекова, кафедра патологии НАО «МУК»Зарубежный научный консультант:MD, PhD, Professor Yoshihiro Noso Hiroshima International University, Hiroshima, Japan |

Республика Казахстан

Караганда, 2023

**Актуальность темы:**

Причиной постоянного снижения слуха являются, как хронические отиты, так и травматическое повреждение барабанной перепонки, занимающие значительное место в общей структуре заболевания среднего уха. При этом механические повреждения барабанной перепонки занимает ведущее место, по данным разных авторов составляет 32-70% всех травматических повреждений [1,2,3].

Утверждается, что острая посттравматическая перфорация барабанной перепонки закрывается самостоятельно в течение 7-10 дней, но все же перфорации барабанной перепонки занимают 25% и более площади барабанной перепонки (1 или более квадрант) не закрываются на 30 сутки после травмы [1,3,4,5,6,7,8]. Неправильная тактика лечения посттравматического среднего отита ведет к стойкой перфорации, что является одной из ведущих причин хронизации отита, ведущие к снижению слуха. [1,9]. На сегодняшний день нет достоверных прогностических признаков для врача, чтобы предсказать, закроется ли дефект барабанной перепонки без оперативного вмешательства. Перфорация барабанной перепонки более 3х месяцев, считается хроническим отитом [10,11].

В настоящее время существует множество способов закрытия дефектов барабанной перепонки при острых травмах с применением ауто- и аллотрансплантантов [5]. Следует отметить, что проблема хирургического восстановления целостности барабанной перепонки все еще остается актуальной. Одним из нерешенных вопросов в отохирургии является поиск оптимального материала для реконструкции барабанной перепонки [12]. Главная причина проблемы состоит в том, что барабанная перепонка не имеет однородных по своему строению тканей для аутопластики в человеческом организме [13].

Известно, что в клинической практике используются различные пластические материалы: фасция височной мышцы, хрящ и надхрящница, периост, слизистая оболочка щеки, слизистая оболочка тонкой кишки, носовая перегородка, стенка вены, твердая мозговая оболочка, амнион, склера, культура аллофибробластов человека, полимерные имплантаты, двух и трехслойные трансплантаты различного состава [6,14,15,16,17,18,19,20]. Однако среди перечисленных трансплантатов наряду с достаточной эффективностью, они не лишены существенных недостатков, выявленных в течение многолетних клинических испытаний. Среди возможных осложнений встречается нагноение, смещение лоскута, либо отторжение трансплантата, при рубцевании коллагеновые волокна рассасываются и часто не полностью закрывают дефект барабанной перепонки, рецидив дефекта барабанной перепонки, сращение с медиальной стенкой барабанной полости, что значительно снижает функцию барабанной перепонки и как следствие снижения слуха [21,22,23]. Создается необходимость в дополнительной операции, потребность в общем наркозе и, длительность пребывания пациента в условиях стационара увеличивается. Поэтому отохирургами продолжается поиск и разработка новых высокоэффективных материалов для восстановления целостности барабанной перепонки, что определяет актуальность данной проблемы [24,25].

Поиск альтернативных материалов, которые бы снижали риски послеоперационных осложнений, улучшали функциональность среднего уха и как следствие, улучшение качества жизни пациента, привело к изучению использования имплантатов биологического происхождения. Биологические имплантаты, как правило состоят из внеклеточного коллагенового матрикса, получают из донорского материала человека (аллографт) или животного (ксенографт: свиной, бычий). Данные материалы способны встраиваться в цепь физиологического метаболизма, что предопределяет сбалансированность репаративных процессов без воспалительных реакций, избегая при этом развития иммунологического отторжения [26].

На сегодняшний день существуют множество различных биологических материалов, отличающиеся как по первичному материалу, так и способами обработки – процессы децеллюляризации и стерилизации [27].

Однако существование данных биоимплантатов не решает ряда вопросов, связанных с их применением в отохирургии, а именно – нет консенсуса о том, как и в каких случаях, использовать биологические имплантаты, отсутствует, в достаточном количестве, информация об отдаленных результатах их применения, и что немало важно, имеют высокую стоимость. Не решенным остается вопрос, какое первичное сырье лучше использовать для получения биологических имплантатов. Считается, что разные способы изготовления биоимплантатов определяют эндогенные свойства для каждого материала в отдельности, и может быть причиной различных биологических ответов после имплантации *in vivo*. Опираясь на данные обстоятельства, в настоящий момент не прекращается поиск высокотехнологичных, биологически «сходных» к организму человека, и при этом недорогих имплантатов, которые можно применить в клинике.

Несмотря на достаточное количество работ по проблеме использования ксеноимплантатов в мировой науке, следует признать неоднозначность приводимых данных разными учёными, а отсутствие исследований применения децеллюляризованного матрикса ксенобрюшины для закрытия дефектов барабанной перепонки так же определяет актуальность планируемого клинического исследования.

Проведённое исследование является продолжением двух экспериментальных работ по изучению внеклеточного матрикса ксенобрюшины для пластики грыж передней брюшной стенки (НИР по грантовому финансированию № гос. регистрации 0115РК00305) и изучению внеклеточного матрикса ксенобрюшины в нефропексии (НИР по грантовому финансированию № гос. регистрации 0115РК00306) [28].

Анализ полученных в ходе эксперимента данных, показал, что при использовании децеллюляризованого внеклеточного матрикса ксенобрюшины, происходит стадийно-специфическая смена тканевых реакций, характеризующая нормальное течение регенеративного процесса. Данный материал, наряду с высокими показателями механической прочности, демонстрирует адекватную биосовместимость с макроорганизмом в эксперименте, с формированием зрелого, состоятельного контакта с тканями и достоверно минимальными тканевыми воспалительными реакциями. Полученные результаты позволили продолжить изучение децеллюляризованного матрикса ксенобрюшины в рамках проведенного исследования [29].

 **Рабочая гипотеза:**

 Децеллюляризированный матрикс ксенобрюшины, демонстрирует адекватную биосовместимость с тканями барабанной перепонки в эксперименте, с формированием состоятельного контакта с минимальными тканевыми воспалительными реакциями.

**Цель исследования** – провести экспериментальное обоснование применения нового биологического материала децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины для мирингопластики при перфорации барабанной перепонки.

 **Задачи исследования:**

* 1. Разработать экспериментальную модель пластики барабанной перепонки с применением децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины на лабораторных кроликах;
	2. Оценить реакцию иммунной системы макроорганизма в ответ на имплантацию децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины и консервированной твердой мозговой оболочки через изучение циркулирующих иммунных комплексов различной молекулярной массы;
	3. Дать характеристику аудиометрических данных после мирингопластики с применением децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины и консервированной твердой мозговой оболочки в эксперименте;
	4. Дать морфологическую характеристику гистоструктуры зон имплантации децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины и консервированной твердой мозговой оболочки с тканями барабанной перепонки после мирингопластики в эксперименте с оценкой морфометрических данных.

**Научная новизна:**

Впервые дана комплексная оценка возможности применения децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины для пластики барабанной перепонки с морфологическим обоснованием с учетом данных морфометрии, иммунной реакции в ответ на имплантацию и на основании функциональной оценки состояния слуха перепонки после имплантации с целью закрытия дефекта.

**Основные положения, выносимые на защиту**

* + 1. Предложенный нами метод тимпанопластики позволяет нам получить адекватный доступ к структурам среднего уха в условиях эксперимента.
		2. Оценка реакции иммунной системы макроорганизма в ответ на имплантацию биологического имплантата путем изучение циркулирующих иммунных комплексов различной молекулярной массы показало, что различий между опытными группами и с группой контроля не отмечаются.
		3. Полученные количественные аудиометрические данные после мирингопластики с применением децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины в эксперименте, продемонстрировали, что, суммарная величина пиков аудиограммы имеют статистически значимых различия с группой сравнения (р=0,045).
		4. Сравнительный морфологический анализ показал положительную динамику репаративного процесса на всех сроках эксперимента, а также морфометрические показатели стадийно-фазового процесса заживления ткани регрессировали на 30 сутки в репрезентативном участке зоны имплантации после мирингопластики децеллюляризированым матриксом ксенобрюшины.

**Практическая значимость**

Полученные результаты экспериментального исследования могут служить научной базой для обоснования потенциальной возможности использования децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины в клинической практике в качестве альтернативного материала для мирингопластики.

Полученные в ходе работы знания об особенностях репаративного процесса в зоне имплантации децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины с тканями барабанной перепонки на основании оценки состояния гистоструктуры раневого процесса с учетом результатов показателей морфометрии в репрезентативном участке зоны имплантации, позволит после проведения клинических исследований покрыть потребность в биологическом имплантате для лечения больных с хроническим отитом.

**Внедрение в практику.**

Получено свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права от 31.12.2020г №14256 «Метод мирингопластики с применением внеклеточного матрикса ксенобрюшины на кроликах».

Результаты экспериментального исследования дают основание рекомендовать проведение клинических испытаний о возможности использования децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины при мирингопластики в качестве клинического исследования в ЛОР- практике.

Отдельные результаты данной диссертационной работы, полученные в ходе исследования, были и внедрены в учебный процесс в рамках обучение ориентированного на исследования (RBL) для обучающихся по программе постдипломного образования (резидентура, магистратура, докторантура)кафедры хирургических болезней, так же кафедры патологии. Акт внедрения результатов НИР от 08.09.2022г.

**Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены:

– Международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (67-ой годичной) «Medical science of the xxi century – looking towards the future» (29 ноября 2019 Душанбе);

– I Международный MED-конгресс «Человек и здоровье. Мультидисциплинарный подход в медицине» (18-19 октября 2022 г. Семей);

– на расширенном заседании кафедры хирургических болезней и кафедры патологии НАО «Медицинский университет Караганды»;

**Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 4 научные работы, из них:

– 3 в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК;

– 1 публикация в международном научном издании, входящем в информационную базу Scopus:

Yesniyazov D., Tussupbekova M., Abatov N., Yukhnevich Y., Badyrov R. Myringoplasty with Morphological Rationale of Application of Xenoperitoneum Decellularized Matrix in Experiment // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. - 2021 Oct 05; №9(A):811-816.;

Полученное свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права № 14256 от 31.12.2020г. «Метод мирингопластики с применением внеклеточного матрикса ксенобрюшины на кроликах».

**Материалы и методы исследования:**

Проведено сравнительное экспериментальное исследование нового биологического материала децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины для мирингопластики при перфорации барабанной перепонки на 60 половозрелых кроликах, обоего пола, массой 1500±300 грамм на базе вивария НАО «МУК», а также кафедре патологии, патологоанатомической лаборатории клиники медицинского университета НАО «МУК», в научно-исследовательском центре НИЦ НАО «МУК».

**Дизайн исследования:**

Эксперимент проводился согласно разработанным стандартным операционным процедурам Животные распределены в 2 группах (1 группа – децеллюляризированный матрикс ксенобрюшины, 2 группа - консервированная твердая мозговая оболочка), по 3 подгруппам, в каждой подгруппе по 10 особей случайным образом. Каждая группа соответствует применяемому биоимплантату, каждая подгруппа – сроку наблюдения, что соответствует времени выведения животного из эксперимента. Сроки наблюдения: 7 суток, 21 сутки, 30 суток. Эксперимент проводился на левом ухе животных, правое ухо оставалось не оперированным, так во время оценки наличие либо отсутствие слуха в количественном эквиваленте, рассчитывается в обоих группах, на 30 сутки после проведенной операции, и правое ухо является контрольным. Распределение экспериментальных животных, их характеристика и сроки наблюдения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение экспериментальных животных по группам

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| группа | подгруппа | Количе-ство- n | пол | Возрастдни | масса теладо операции, г |
| Децеллюляризиро ванный матрикс ксенобрюшины (ДеКБ). (n=30) | 7 суток | 10 | м=2,ж=3 | 90±15 | 1500±300 |
| 21 суток | 10 | м=2,ж=3 | 90±15 | 1500±300 |
| 30 суток | 10 | м=2,ж=3 | 90±15 | 1500±300 |
| Консервирован ная твердая мозговая оболочка (ТМО).(n=30 ) | 7 суток | 10 | м=2,ж=3 | 90±15 | 1500±300 |
| 21 суток | 10 | м=2,ж=3 | 90±15 | 1500±300 |
| 30 суток | 10 | м=2,ж=3 | 90±15 | 1500±300 |

В качестве критерия приемлемой рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболевания и гомогенность групп по массе тела (±10 %). До имплантации децеллюляризированого матрикса ксенобрюшины и консервированной твердой мозговой оболочки, каждому кролику производится отоскопия с описанием состояния наружного слухового прохода и барабанной перепонки. Идентификация каждой особи осуществлялась путем присвоения каждому животному индивидуального номера меткой красителем на левой ушной раковине.

Основные правила содержания и ухода соответствовали нормативам, приведенным в руководстве Guide for care and use of laboratory animals. Eight edition. ILAR publication, 2012, National Academy Press. Все процедуры по рутинному уходу за животными выполняли в соответствии со стандартными операционными процедурами.

**Методы исследования:**

Экспериментальные исследования были проведены на базе НИЦ МУК.

* В условиях эксперимента смоделирован дефект барабанной перепонки (острая перфорация) у лабораторных кроликов, с последующей пластикой барабанной перепонки (мирингопластика) с применением децеллюляризованого матрикса ксенобрюшины.
* Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) высокой, средней, низкой молекулярной массы, методом преципитации из сыворотки крови комплексов антиген-антитело в растворе полиэтиленгликоль-6000 (ПЭГ-6000), приготовленном с использованием 0,1М боратного буфера (pH 8,4), с последующим фотометрическим определением оптической плотности преципитата.
* Проведена количественная оценка слуха у животных (аудиометрия), которая основана на оценке суммарной длины трех наиболее выраженных пиков аудиограммы, полученной методом вызванных слуховых потенциалов при проведении BAER-теста с использованием прибора BAERCOM UFI, что позволит оценить остроту слуха в цифровом эквиваленте после имплантации.
* Дана морфологическая и морфометрическая характеристика структурных изменениний зон имплантации с количественной оценкой клеточного инфильтрата (гранулоциты, лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки, клетки стромы) в репрезентативном участке зоны имплантации.

**Статистические методы исследования:**

Для всех количественных данных вычисляли групповое среднее арифметическое (𝑋̅), стандартное отклонение (SD), с расчетом для каждого показателя медианного значения (Мe), 25- 75 % межквартильного интервала (IQR). Достоверность различий между исследуемыми группами определена статистическими методами с помощью непараметрическим критериев: критерий Mann-Whitne,, сравнения независимых групп («опыт-контроль»). Достоверность внутригрупповых различий определена статистическим методом с помощью непараметрическим критериев: критерий конкордации Кендалла для сравнения трех независимых групп и попарно по критерию Вилкоксона.

При проведении корреляционного анализа использовался непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена (rs). Данный коэффициент используется для выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей. Коэффициент корреляции принимает значения от -1 до 1, причем при rs=1 имеет место строго прямая связь, а при rs= -1 – строго обратная связь. Если коэффициент корреляции равен нулю, то связь между величинами практически отсутствует. В связи с тем, что коэффициент является методом непараметрического анализа, проверка на нормальность распределения не требуется.

Калькуляция, оформление материала было использовало программное обеспечение «Statistica 8.0» и табличный процессор Eхcel из пакета офисных программ Microsoft Office 2012.

**Выводы:**

1. Разработанный метод мирингопластики в эксперименте позволил получить адекватный доступ к структурам среднего уха у кроликов и проведению оперативного вмешательства.

2. Сравнительный анализ реакции иммунной системы макроорганизма в ответ на имплантацию децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины показали, что в обеих группах не наблюдается различий между опытными группами и с группой сравнения, и полученные данные не выходят за пределы от физиологических значений на 7 и 21 сутки, однако на 30 сутки отмечаются статистически значимые различия с группой сравнения (р=0,007) для СМ ЦИК, и (р=0,015) для НМ ЦИК.

3. Полученные количественные аудиометрические данные после мирингопластики с применением децеллюляризированного матрикса ксенобрюшины в эксперименте, показали, что острота слуха в группе ДеКБ 40[32; 48]мм отмечаются статистически значимые различия с группой сравнения 32 [30; 35]мм (р=0,045), однако с группой контроля 44,5 [43; 50] статистически значимых различий не отмечается (р=0,104).

4. Сравнительный морфологический анализ показал положительную динамику репаративного процесса в разные сроки эксперимента после мирингопластики децеллюляризированым матриксом ксенобрюшины. Таким образом морфометрические показатели стадийно-фазового процесса заживления ткани регрессировали (11 [8.25; 11.5]) на 7 сутки до (0 [0;0]) на 30 сутки.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Курмашова Л. М., Сопко О. Н., Болознева Е. В. Клинические результаты мирингопластик при острых травматических перфорациях. // Российская оториноларингология №1(68)2014 С.126.
2. Гаров Е.В., Сидорина Н.Г., Зеленкова В.Н., Лаврова А.С., Акмулдиева Н.Р. Анализ эффективности тимпанопластики у больных хроническим перфоративным средним отитом. // Вестник оториноларингологии 2014; 6: С. 8-11.

3. Полякова С. Д., Батенева Н. Н., Попова Е. А. Комплексный подход к диагностике и лечению травматических отитов. // Российская оториноларингология №4 (41) 2009 с. 114-118.

4. Teh BM, Marano RJ, Shen Y, Friedland PL, Dilley RJ, Atlas MD. Tissue engineering of the tympanic membrane. Tissue Eng Part B Rev 2013; 19: 116-32.

5. Хоров О.Г., Плавский Д.М. Тимпанопластика с применением хрящевой пластины при обширных дефектах барабанной перепонки // Новости хирургии №1- 2010 - том 18 С. 108-113.

6. Razan A. Basonbul, Michael S. Cohen. Use of porcine small intestinal submucosa for pediatric endoscopic tympanic membrane repair. / World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (2017) 3, 142-147.

7. Lou, Z.-C., He, J.-G. A randomised controlled trial comparing spontaneous healing, gelfoam patching and edge-approximation plus gelfoam patching in traumatic tympanic membrane perforation with inverted or everted edges. / 2011 Blackwell Publishing Ltd • Clinical Otolaryngology 36, 221–226.

8. Маркова М. В. Опыт применения новой полимерной пленки «Омидерм» для закрытия травматических перфораций барабанной перепонки у детей. // Российская оториноларингология №2 (45) 2010./ С. 177-179.

9. Shen Y, Guo Y, Wilczynska M, Li J, Hellström S, Ny T. Plasminogen initiates and potentiates the healing of acute and chronic tympanic membrane perforations in mice. J Transl Med 2014; 12: 5.

10. Gates GA, Klein JO, Mogi G, Ogra PL. Definitions, terminology, and classification of otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2002 March;111(3):8-18.

11. Lindeman P, Edström S, Granström G, Jacobsson S, von Sydow C, Westin T, et al. Acute traumatic tympanic membrane perforations. Cover or observe? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 113: 1285-7.

12. Салий О. В. Опыт использования различных материалов для тимпанопластики. Российская оториноларингология № 5 (66) 2013 С. 150-153.

13. Neumann A. Long-term results of Palisade cartilage tympanoplasty // Otology and Neurotology. – 2012. – Vol. 31, N 6. – P. 936–939.

14. Onal K. Perichondrium сartilage island flap and temporalis muscle fascia in type I tympanoplasty. // J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2011. – N 40 (4). – Р. 295–299.

15. Haisch A. Functional and audiological results of tympanoplasty type I using pure perichondrial grafts // HNO. – 2013. – Vol. 61, N 7. – Р. 602–608.

16. Карпов В. П. «Аллоплант» – Новый материал для реконструкции барабанной перепонки у больных хроническим перфоративным средним отитом // Российская оториноларингология №5 (36) 2008 С. 78–83.

17. Peng R., Lalwani A.K. Efficacy of „hammock” tympanoplasty in the treatment of anterior perforations // Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123, N 5. – Р. 1236–1240.

18. Хакимов А. М., Исроилов Р. И., Ботиров А. Ж. Мирингопластика с применением ксенотрансплантата из перикарда овцы // Российская оториноларингология № 6 (55) 2011. С. 169-173.

19. Дворянчиков В. В., Кочергин Г. А., Сыроежин Ф. А. Современные возможности фиксации многослойных трансплантатов при мирингопластике // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 4. – С. 51–53

20. Гарифзянова С. М., Рахматуллин Р. Р., Щетинин В. Н. Формирование неотимпанальной мембраны при хирургическом лечении больных хроническим гнойным и острым посттраматическим средним отитом. // Российская оториноларингология №2 (27) 2007- С. 25-28.

21. Алагирова З. З. Хирургическое лечение больных хроническим средним отитом с аттикальными ретракционными карманами барабанной перепонки // Мат. IX Всерос. конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии». – М., 2010. – С. 57–58.

22. Аникин М. И. Хирургическая тактика при латерализации тимпанальной мембраны // Российская оториноларингология. – 2010. Приложение № 2. – С. 107–110.

23. Косяков С. Я., Павлихина Е. В. Отдаленные результаты после тимпанопластики // Российская оториноларингология. – 2008. Приложение № 2. – С. 269–273.

24. Platelet-Rich Plasma Application for Acute Tympanic Membrane Perforations. Selmin Karataylı Özgürsoy, M. Emin Tunçkaşık, Fatma Tunçkaşık, Egemen Akıncıoğlu, Handan Doğan, Sinan Kocatürk, J Int Adv Otol 2017; 13(2): 195-9.

25. Иванова Н.И., Долгов В.А., Шевлюк Н.Н., Федюнина П.С., Деннер В.А. Эффективность использования наноструктурированного биологического материала при мирингопластики острых посттравматических дефектов барабанной перепонки. // Альманах молодой науки, №4, 2016г. С. 27-28

26. Snyder D.L., Sullivan N., Schoelles K.M. Skin substitutes for treating chronic wounds. Technology Assessment Report. - ECRI Institute Evidence-based Practice Center (EPC), 2012. – 290 p.

27. Абатов Н.Т., Бадыров Р.М., Абатова А.Н., Асамиданов Е.М., Каукенов Б.Н. / Биологические имплантаты в хирургическом лечении грыжи передней брюшной стенки (обзор). / GEORGIAN MEDICAL NEWS No 2 (251) 2016. С. 7-12.

28. Абатов Н.Т.; исполн.: Бадыров Р.М. Разработка и применение внеклеточного матрикса ксенобрюшины в хирургическом лечениии грыж передней брюшной стенки: отчет о НИР (итоговый) / Караг. гос. мед. унив-т; рук. – К., 2017. – 111 с. – № ГР *0115РК00305*. – Инв. № 0215РК02890.

29. Бадыров Р.М. Экспериментальное обоснование применения внеклеточного матрикса ксенобрюшины для пластики дефектов передней брюшной стенки: дисс… доктор фил.PhD. – Караганда: Карагандинский государственный медицинский университет, 2018. – 90 с.