РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КЎЗ МИКРОХИРУРГИЯСИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/31.01.2020.Tib.105.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НИЯЗОВА ЗЕБИНИСО АНВАРОВНА

КЎЗНИНГ ТЕШИБ КИРГАН ЖАРОҲАТЛАРИНИ ДАВОЛАШДА ПЛЁНКАЛИ БИОҚОПЛАМАЛАРНИНГ ҚЎЛЛАНИЛИШИНИ МОРФОЛОГИК АСОСЛАШ

14.00.08 – Офтальмология
14.00.15 – Патологик анатомия

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

УЎК: 617.7-001.4

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ниязова Зебинисо Анваровна
Кўзнинг тешиб кирган жароҳатларини даволашда плёнкали биоқопламаларнинг қўлланилишини морфологик асослаш..... 3

Ниязова Зебинисо Анваровна
Морфологическое обоснование применения пленочного биопокрытия в лечении проникающих ранений глаз..……..... 25

Niyazova Zebiniso Anvarovna
Morphological substantiation of application of film biocoating in the treatment of penetrating eye injuries..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works..... 51

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КЎЗ МИКРОХИРУРГИЯСИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/31.01.2020.Tib.105.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

НИЯЗОВА ЗЕБИНИСО АНВАРОВНА

КЎЗНИНГ ТЕШИБ КИРГАН ЖАРОҲАТЛАРИНИ ДАВОЛАШДА ПЛЁНКАЛИ БИОҚОПЛАМАЛАРНИНГ ҚЎЛЛАНИЛИШИНИ МОРФОЛОГИК АСОСЛАШ

14.00.08 – Офтальмология
14.00.15 – Патологик анатомия

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.4.PhD/Tib556 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.eyecenter.uz), «ZiyoNet» Ахборот-таълим портали (www.ziyonet.uz) ва Ўзбекистон Миллий ахборот агентлиги веб-саҳифаларида (www.uza.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:	**Бузруков Батир Тулкунович** тиббиёт фанлари доктори, доцент
	Сидиков Акмал Абдикахарович тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	**Билалов Эркин Назимович** тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Чупров Игорь Николаевич тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	**Харьков миллий тиббиёт университети (Украина)**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги Илмий даражалар берувчи DSc04/30.01.2020.Tib.105.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «_____» _____ соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100173, Тошкент шахри, Учтепа тумани, Кичик ҳалқа йўли кўчаси, 14 уй. Тел.: (+99871) 217-49-34; 217-45-63; 217-32-28; факс: (+99871) 217-49-37; e-mail: eyecenter@inbox.ru).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____-рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100173, Тошкент шахри, Учтепа тумани, Кичик ҳалқа йўли кўчаси, 14 уй. Тел.: (+99871) 217-49-34; 217-45-63; 217-32-28.

Диссертация автореферати 2021 йил «_____ » _____ куни тарқатилди.

(2021 йил «____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Ф. Юсупов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори

Ш.М. Дадамухамедова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби,
тиббиёт фанлари номзоди

М.Х. Каримова
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш қошидаги Илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти ўзининг кўриш муаммосига бағишланган 1-чи жаҳон ҳисоботида «…ҳозирги кунда ер сайёрасида 2,2 миллиарддан ортиқ инсонлар баъзи турдаги кўриш қобилиятининг бузилишлари билан азият чекиши борасида қайт қилинганлигини кўрсатиб турибди....»[1]. Дунёда 37 млн.кўзи ожизлар ва 124 млн. кўриш қобилияти бузилган беморлар қайт қилинган. Дунёда ҳар беш сонияда катта ёшдаги одам, ҳар дақиқада бир бола кўрликка дучор бўлмоқда. Кўриш билан боғлиқ муаммолар аянчли тарзда ёшлар орасида кўпаймоқда, агар илгари катаракта учун ёш чегараси 60 ёш деб ҳисобланган бўлса, ҳозирда у 40 ёшга тушди. Кўрув аъзосининг жароҳатлари ва оқибатлари ҳозирги пайтда кўрлик ва ногиронликнинг асосий сабаби бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда кўзнинг тешиб кирган жароҳатларини даволашда пленкали биоқопламаларнинг қўлланилишини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда[2]. Шох парданинг тешиб ўтган инфекцияланган жароҳатларини даволаш учун таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи пленкаларни ишлаб чиқиш, in vivo тажриба изланишларида гематологик , биокимёвий ва патоморфологик ўзгаришлари натижаларига асосланиб, кўз шох пардасининг жароҳатдан кейинги регенерация жараёнларига таъсирини ҳамда ишлаб чиқилган қопламанинг маҳаллий ва тизим даражадаги морфологик ўзгаришлар натижалари бўйича кўз шох пардаси регенерация жараёнларига таъсирини баҳолаш натижаларни илмий асослаш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, турли хасталикларни ташҳислаш, даволаш ва олдини олишнинг сифатини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада «...ўрта муддатли истиқболда амалга ошириш учун истиқболли бўлган дори-дармонлар ва тиббиёт буюмларининг ички ишланмаларини баҳолаш мезонларини ишлаб чиқиш…»[3] каби вазифалар белгиланган. Шундан келиб чиққан ҳолда кўзнинг тешиб ўтган жароҳатларини тўғри даволаш ва профилактик услубларини кенг қўллаш тиббиётнинг ҳал қилиниши зарур долзарб йўналишлардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2017 йил 16 мартидаги ПФ-4985-сон «Шошилинч тиббий ёрдам фаолияти тизимини ташкил этиш ва моддий-техник базани келгусида мустаҳкамлаш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-

[1]ЖССТ биринчи бутунжаҳон ҳисоботи, 2019 йил.

[2] Guhan S, Peng S, Janbatian H. et al. Surgical adhesives in ophthalmology : history and current trends. Br J Ophthalmol 2018:1328-1335.

[3]Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сонли «Маҳаллий, шу жумладан, ўсимлик хом ашёсига асосланган янги оригинал дори-дармонларни яратиш ва ишлаб чиқариш тўғрисида»ги қарори.

тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўрув аъзоси шикастланишлари ногиронликнинг асосий сабабларидан бири бўлиб, меҳнатга лаёқатли аҳолининг 30,1% ни ташкил этмоқда (Гундорова Р.А. ва бошқ., 2012). Бир қатор тадқиқотларга кўра, кўрув аъзоси замонавий шикастланишларининг катта қисмини (22,4%) кўзнинг ёрдамчи аппарати жароҳатлари ташкил қилмоқда (Гундорова Р.А. ва бошқ., 2007, 2009). Сўнгги ўн йилликларда дунё бўйлаб кўз жароҳатларининг табиати ва тузилиши ўзгарди. Функционал ва эстетик муаммоларга олиб келадиган кенг нуқсонларни шакллантириш билан кечадиган кўзнинг биргаликдаги ва комбинацияланган шикастланишлари устунлик қилади (Катаев М.Г., 2007; Shukla B., Natarajan S., 2005). Муаммонинг долзарблиги, шунингдек, беморлар ва офталможарроҳларнинг жарроҳликдан кейинги чандиқлар ва деформацияларни шаклланиши билан боғлиқдир (Петренко О.В., 2016). Амалий офтальмология эҳтиёжларини қондириш мақсадида, контакт линзалар, имплантлар, шишасимон тананинг ўрнини босувчилар, сунъий кўз гавҳарлари, шох пардалари, глаукома давоси учун дренажлар, вискоэластиклар, сунъий кўз ёши препаратларини яратишда қўлланиладиган синтетик ва табиий полимерлар ишлаб чиқилмоқда. Жароҳат жараёнининг фазасини ҳисобга олган ҳолда янада самарали тикланиши ва регенерацияга олиб келувчи биомутаносиб материалларга катта эътибор қаратилмоқда. Винник Ю. С. ҳаммуаллифлар билан (2015) замонавий жароҳат қопламаларининг (ЖҚ) асосий турлари, уларнинг хусусиятлари, кўрсатмалари ва қўллаш усулларини ўрганиб чиқдилар. Келиб чиқишига қараб ЖҚ шартли равишда синтетик, табиий ва комбинацияланган турларга бўлинади. Табиий препаратлар кўпинча одам ва ҳайвон териси компонентлари, амниотик мембраналар ва бошқалардан ташкил топади. Клиник амалиётда 3000 дан ортиқ жароҳат қопламалари қўлланилади. Тайёрланиш шакли ва усулига кўра ЖҚ қуйидагиларга бўлинади: губкалар, гель ҳосил қилувчи қопламалар, пленкали қопламалар, композицияни аэрозоль шаклида пуркаш пайтида ҳосил бўладиган қопламалар, комбинацияланган қопламалар (Минченко А. Н., 2003). Тешиб ўтган жароҳатларнинг полимер бирикмалар ёрдамида физиологик асосланган ёпилиши предмет кўришнинг сақланишини кафолатлайди, аммо баъзи ҳолларда йирингли яллиғланиш асоратлари ривожланишига тўсқинлик қилмайди (В.В. Волков ва бошқ., 2009). Йирингли асоратларнинг олдини олиш учун микробга қарши фаоллиги бўлган ЖҚ синтезланган (Каскаев А. В., Черданцев Д.В., Большаков И.Н., 2011). Краснов М.С. ва ҳаммуаллифлар

(2003), Margasyuk D.V., Krasnov M.S., Blagodatskikh I.V. ва бошқ. (2007), Yamskova V.P., Krasnov M.S., Rybakova E.Yu. ва бошқ. (2007) томонидан, синтетик полимерлар асосидаги гидрогеллар дифференциация, ҳужайралар пролиферацияси ва тўқима регенерацияси учун шароитлар мавжуд эмаслиги туфайли тирик организм тўқималари томонидан рад этилиши аниқланган. Табиий полимерлар асосидаги гидрогелларнинг биодеградацияга бўлган қобилияти баъзи ҳолларда уларнинг камчилиги ҳисобланади, чунки организмдаги гидрогелларнинг жуда тез деградацияси даволовчи воситалар чиқаришнинг юқори тезлигига олиб келади. Шу сабабли асосий биологик жараёнларнинг кечиши ва йўналишига таъсир кўрсатувчи, тўқималарга салбий таъсир кўрсатмайдиган ва яққол намоён бўлган антибактериал хусусиятларга эга табиий бирикмалар олимларнинг диққатини жалб қилмоқда.

Ўзбекистонда кўрув аъзоси жароҳатларини эрта ташҳислаш ва даволашда қатор олимлар илмий тадқиқотлар олиб боришган (Камилов Х.М., 2019; Бахритдинова Ф.А., 2019; Билалов Э.Н., 2020; Мухамадиев Р.О., 2015; Юсупов А.Ф., 2018; Каримова М.Х., 2020), бироқ, кўзнинг тешиб кирган жароҳатларини даволашда пленкали биоқопламаларнинг қўлланилиши такомиллаштирилмаган.

Шундай қилиб, ушбу масала бўйича кенг маълумот бугунги кунга келиб кўзнинг тешиб ўтган жароҳатларини даволаш учун барьер хусусиятларга эга пленкали қопламалар ишлаб чиқилмаганидан далолат беради. Мавжуд имплантатлар дори воситаларининг узоқ муддатли чиқарилишига ва биологик ўзлаштирилишини оширишга қаратилган. Шу муносабат билан, юқори даражадаги хавфсизлик билан ажралиб турадиган янги самарали дори-дармонларни ишлаб чиқиш замонавий офтальмологиянинг долзарб муаммоси бўлиб қолмоқда. Ҳужайра адгезияси, тарқалиши, дифференциацияси ва морфогенези жараёнларини бошқарувчи биорегуляторларни излаш ва ўрганиш Ўзбекистонда замонавий тиббиёт ва биология фанининг долзарб вазифаларидан бўлиб қолмоқда. Маҳаллий олимлар томонидан поликомпозицион полимер материал асосида офтальмологик «Novacel Ziyo» плёнканинг оптимал таркиби ва хусусиятлари концепцияси ишлаб чиқилган. Пленка учун биомутаносиблик, биоэрувчанлик, юқори сорбцион фаоллик, сув парлари учун ўтказувчанлик, эластиклик, мустаҳкамлик, антимикроб хусусиятларга эгалиги, цитотоксик, пироген ва токсик таъсир мавжуд эмаслиги хосдир. Ўзбекистонда илгари бу каби тадқиқотлар ўтказилмаган.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий ишлари режасига мувофиқ № 001429 «Шох парда ва склеранинг тешиб ўтган жароҳатларида пленкали биоқопламаларнинг қўлланилишини экспериментал асослаш» ҳамда Тошкент тиббиёт академиясининг ПЗ-2017092910 «Юмшоқ тўқималар ва терининг турли генезли жароҳатланишини даволаш учун ярим ўтказувчи ва биодеградацияланувчи жароҳат қопламаларини яратиш» давлат илмий-техник амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади «Novacel Ziyo» таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи кўз доривор пленкасини ишлаб чиқиш ва тажрибада кўзнинг тешиб ўтган жароҳатларини даволашда хавфсизлиги, регенератор ва микробга қарши самарадорлигини таъминлашга қаратилган таклиф ва тавсиялар тақдим этишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

шох парданинг тешиб ўтган инфекцияланган жароҳатларини тажрибада даволаш учун мўлжалланган таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи кўз доривор пленкасини (МКПБКДП) ишлаб чиқиш;

in vivo тажриба изланишларида гематологик ва биокимёвий ўзгаришлар натижаларига асосланиб, кўз шох пардасининг жароҳатдан кейинги регенерация жараёнларига МКПБКДП нинг таъсирини баҳолаш;

ишлаб чиқилган МКПБКДПнинг маҳаллий ва тизим даражадаги морфологик ўзгаришлар натижалари бўйича кўз шох пардаси регенерация жараёнларига таъсирини баҳолаш;

in vitro скрининг тадқиқотлари натижалари асосида пленканинг специфик микробга қарши фаоллигини аниқлаш ва яллиғланиш даражаси кўрсаткичларига асосланиб кўзнинг тешиб ўтган инфекцияланган жароҳатининг тажриба моделида унинг даво самарадорлигини баҳолаш;

шох парданинг тешиб ўтган инфекцияланган жароҳатларини тажрибада даволашда ўрганилаётган МКПБКДПнинг тиббий-биологик хавфсизлигини таъминлашга қаратилган мезонларини белгилаш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида ўткир, субхроник заҳарлилик ва специфик фаоллигини баҳолаш учун 72 та чизиқсиз жинсий етук бўлган 122-140 гр вазнли оқ каламушлар, дастлабки вазни 2,5 дан 3,0 кг ни ташкил қилган 84 та Шиншилла зотига мансуб бўлган қуёнлар регенератив ва микробга қарши фаоллигини ҳамда 12 та қуёнлар МКПБКДП нинг кўз ва шиллиқ қаватларга маҳаллий-шикастлантирувчи таъсирини баҳолаш учун танланган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб «Novacel Ziyo» МКПБКДПни қўллаган ҳолда кўзнинг тешиб ўтган жароҳатларини даволаш натижалари, қоннинг клиник-лаборатор текширувлари кўрсаткичлари, тажриба ҳайвонларининг клиник-функционал параметрлари ва кўз тўқималарининг гистоморфологик тузилиши материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари: кўзнинг тешиб кирган жароҳатларини патоморфологик ва клиник натижаларини яхшилаш мақсадида экспериментал, токсикологик, клиник-лаборатор, клиник-функционал, микробиологик, гистоморфологик ва статистик текшириш усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

маҳаллий бўлган таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи кўз доривор пленкаси ишлаб чиқилган;

метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи кўз доривор пленкасининг регенератор ва микробга қарши хусусиятлари асосланган;

тажрибада кўзнинг тешиб ўтган жароҳатларини даволаш учун мўлжалланган, маҳаллий пленканинг кўриш фаолиятини тиклашдаги регенератор самарадорлиги исботланган;

кўзнинг тешиб ўтган жароҳатларида оригинал бўлган таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи кўз доривор пленкасининг қўлланилиши шох парда ва остидаги тўқималар морфологик структураси тикланиш муддатини қисқартириши исботланган;

метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи кўз доривор пленкаси маҳаллий зараралаш, аллергик ва токсик хусусиятларга эга эмаслиги ҳамда кўзнинг тешиб ўтган жароҳатларини даволаш самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

офтальможарроҳлик учун ишлаб чиқилган кўз доривор пленкаси таклиф этилган;

маҳаллий офтальмологик қопламанинг клиник тадқиқотлар ўтказилишига тавсия қилиниши учун илмий асос бўлган даво самарадорлигига эгалиги, умумий токсик, маҳаллий зараралаш ва аллерген хусусиятлари мавжуд эмаслиги тажрибида баҳоланган;

жароҳатлардан кейинги асоратларнинг камайишига ва даво самарадорлигини оширишга қаратилган тиббиётда қўлланилиш учун ишлаб чиқилган қоплама ёрдамида кўз жароҳатларида бирламчи жарроҳлик амалиётини ўтказиш тактикаси такомиллаштирилган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган тажриба ҳайвонларининг сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи экспериментал, токсикологик, клиник-лаборатор, клиник-функционал, микробиологик, гистоморфологик ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, кўзнинг тешиб кирган жароҳатларини даволашда пленкали биоқопламаларнинг қўлланилишини морфологик асослашни такомиллаштиришда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланган, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, маҳаллий ва тизим даражасида биокимёвий, офтальмологик ва патоморфологик ўзгаришлар асосида, таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер қопламасининг микробга қарши ва регенератор фаоллиги исботлангани билан изоҳланади;

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, тажрибада шох парданинг тешиб ўтган жароҳатларини даволашда таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион кўз қопламаси қўлланилганда лаборатор ҳайвонларнинг организмига умумий заҳарловчи, маҳаллий-шикастлантирувчи, аллерген таъсирларининг йўқлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Кўзнинг тешиб ўтган жароҳатларини даволашда таркибида метилен кўки сақлаган полифункционал биофаол қопламанинг терапевтик самарадорлиги ва клиникадан олдинги баҳолашда тиббий-биологик хавфсизлиги бўйича олинган илмий натижалари асосида:

«Маҳаллий пленкали биоқопламанинг қўлланилиши билан кўзнинг жароҳатларини даволаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 декабрдаги 8н-д/561 маълумотномаси). Ушбу тавсиянома маҳаллий хом ашёдан тайёрланган биоқопламаларни қўллаш натижасида кўз жароҳатларини даволаш самарадорлигини оширишга имкон берган;

«Офтальмологик биоқопламанинг микробга қарши сезувчанлигини диск-диффузион йўли билан аниқлаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 декабрдаги 8н-д/562 маълумотномаси). Ушбу тавсиянома офтальмологик биоқопламанинг микробга қарши сезувчанлигини диск-диффузион йўли билан баҳолаш ва самарали даволаш тактикасини танлаш имконини берган;

тажрибада кўзнинг тешиб кирган жароҳатларини даволашда пленкали биоқопламаларнинг қўлланилишини морфологик асослашни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари , жумладан, «Novacel Ziyo» биофаол офтальмологик қопламанинг қўлланилиш йўли билан даволаш асосида олинган натижалар, Тошкент фармацевтика институтининг илмий-тадқиқот лабораторияси фаолиятига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 12 апрелдаги 8н-з/68-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг жорий қилиниши касалликни даволаш самарадорлигини ошириш, даволаниш ва вақтинчалик ишга лаёқатсизлик муддатини ҳамда ташриҳдан сўнгги асоратларни қисқартириш, шунингдек, кўрув аъзосининг жароҳатларини даволаш учун маблағларни камайтиришга имкон беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 илмий-амалий анжуманда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 27 та илмий иш, шулардан, 15 та мақола, жумладан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, 11 таси нуфузли ҳорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва

технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Кўрув аъзоси жароҳатларини даволашнинг долзарб муаммолари»** деб номланган биринчи бобида офтальмологияда дори шаклларини яратишда замонавий нанотехнологияларни ишлаб чиқиш ва улардан фойдаланиш муаммоларининг ҳозирги ҳолати ҳамда истиқболларини ёритиб берган хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг мушоҳадаси баён этилган. Ҳозирги кунга келиб, кўзнинг тешиб ўтган жароҳатларини даволаш учун барьер хусусиятларга эга бўлган пленкали қопламалар ишлаб чиқарилмаганлиги тўғрисидаги асосли илмий-амалий маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи кўз доривор пленкаси экспериментал тадқиқотлари материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида 122-140 гр вазнли 72 та чизиқсиз жинсий етук оқ каламушлар ва 2,5-3 кг вазнли шиншилла зотига мансуб 84 та қуёнлар тадқиқотнинг материал ва усуллари сифатида келтирилган.

Тажриба ҳайвонлари Тошкент тиббиёт академиясининг (ТТА) олий ўқув юртлараро илмий-тадқиқот лабораторияси (ОЎЮИТЛ) «Тажриба ҳайвонлари билан ишлаш қоидалари» (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC) халқаро конвенцияси қоидаларига риоя қилган ҳолда стандарт рационда виварий шароитида сақланган. 2-ҳафталик карантиндан сўнг оқ каламушлар ва қуёнлар диққат билан текширилиб, ташқи кўриниши, ҳаракати фаоллиги ва рефлексларга реакцияси кўздан кечирилди.

Ишлаб чиқилган «Novacel Ziyo» микробга қарши хусусиятга эга полифункционал биофаол қопламани қўллаган ҳолда лаборатор ҳайвонларида тажриба тадқиқотларини ўтказиш учун ЎзР Соғлиқни сақлаш вазирлигининг этика масалалари бўйича қўмитасидан рухсат олинган (2018 йил 5 июлдаги 5-сонли баённома).

Тадқиқотлар Тошкент тиббиёт академияси (ТТА) Олий ўқув юртлараро илмий-тадқиқот лабораториясининг (ОЎЮИТЛ) фармако-токсикологик, биологик, иммунологик ва электрон микроскопия билан ҳужайра технологиялари бўлимларида ўтказилган. In vivo ва in vitro тажриба тадқиқотларида қопламанинг талабнома топширилган қуйидаги хусусиятлари ўрганилди: шох парда инфекцияланган жароҳатларининг битиш муддати қисқариши, кўрув аъзоси жароҳатларини жарроҳлик йўли билан даволашда эпителий тикланиши ва шох парда юзаки қаватларининг регенерацияси.

Ўрганилаётган кўзнинг тешиб ўтган жароҳатларини даволаш учун мўлжалланган «Novacel Ziyo» микробга қарши хусусиятга эга бўлган полифункционал биофаол қопламаси ЎзФА полимерлар кимёси ва физикаси институтида профессор А.А. Саримсаков раҳбарлигида ишлаб чиқилган.

Ушбу дори шакли таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер пленка бўлиб, таркибида натрий

карбоксиметилцеллюлоза (тозаланган целлюлозогликоль кислотаси натрий тузи, CMC, Sodium Carboxyl methyl cellulose) TSh бўйича 39,3-268-2%, 0,001% тиббиётда қўллаш учун мўлжалланган метилен кўки, тиббиётда қўллаш учун мўлжалланган глицерин-1,0%, ГОСТ 6709 бўйича дистилланган сув-қолгани. (Патент ЎзР. № FAP 01540 «Экспериментда инфекцияланган жароҳатларни даволаш учун мўлжалланган кўз доривор қопламаси» 11.09.2020 й.).

«Novacel Ziyo» МКПБКДПнинг тиббий-биологик хавфсизлигини баҳолаш мақсадида қуйидагилар ўрганилган: ўткир заҳарлилиги, цитотоксиклиги, маҳаллий-шикастлантирувчи ва тери-резорбтив таъсири, пленканинг мутаген ва иммунологик фаоллиги. Гистоморфологик тадқиқотлар маълумотларига кўра, пленкали биоқопламанинг in vivo жароҳатларни даволаш специфик хусусияти, in vitro микробга қарши фаоллиги ҳамда даво самарадорлиги ўрганилган, шунингдек, МКПБКДПнинг тери-шикастлантирувчи, тери-резорбтив таъсири ва даво самарадорлигини баҳоланган.

Олинган маълумотлар ўртача арифметик (M), ўртача стандарт оғиш (σ), стандарт хато (m), нисбий катталиклар (учраши,%)ларни ҳисоблаш орқали статистик анализ амалий дастурлар пакетидан фойдаланилган ҳолда статистик қайта ишланиши амалга оширилган. Статистик аҳамиятли ўзгаришлар учун $P<0,05$ далилийлик даражаси қабул қилинган.

Диссертациянинг **«Тажрибада кўзнинг тешиб ўтган жароҳатларини даволашда «Novacel Ziyo» таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи кўз доривор пленкаси тиббий-биологик хавфсизлигини баҳолаш натижалари»** номли учинчи бобида in vivo тадқиқотларида «Novacel Ziyo» таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер пленканинг заҳарлилигини баҳолаш натижалари келтирилган.

Ўткир заҳарлилигини ўрганиш бўйича тажрибалар натижаларига кўра, 1000, 2000, 3000, 5000 ва 7500 мг/кг дозаларда пленка эритмасини 36 та оқ каламушларга бир марталик меъда ичи йўли билан юборилганда тажриба ҳайвонларида ўлим чақирмаган ва организмга салбий таъсир кўрсатмаган. Тажриба ҳайвонларининг ўлими кузатилмагани туфайли ўртача ўлим дозасини (LD_{50}) аниқлаш имкони бўлмаган. Максимал доза 7500 мг/кг интоксикация белгиларини келтириб чиқармаган, демак, ўткир заҳарлилиги параметрларига кўра, ўрганилаётган кўрув аъзосининг тешиб ўтган инфекцияланган жароҳатларини даволаш учун мўлжалланган «Novacel Ziyo» МКПБКДП V-синф – деярли заҳарли бўлмаган модда ҳисобланади.

Сурункали заҳарлилигини текшириш бўйича тадқиқотлар натижалари. ДСт ISO 10993-5-2011 га кўра, контакт давомийлиги бўйича биоқоплама B– тоифаси-контакт 24 соатдан кўп, аммо 30 кундан кўп бўлмаган узоқ муддатли бир марталик қўлланилиш учун мўлжалланган маҳсулот. Буни ҳисобга олган ҳолда, тадқиқотларимиз давомийлиги 30 суткани ташкил этди. Сурункали заҳарлилиги 150-180 гр вазнли 24 та оқ каламушларда пленканинг сувли эритмалари 30-кунлик per os юборилиб ўрганилган. Тажриба ҳайвонлари ҳар бир гуруҳда 6 тадан 3 тажриба ва 1 назорат гуруҳларига бўлинган. 1-гуруҳ

каламушларига пленка эритмалари 10 мг/кг дозада, 2-гуруҳ – 100 мг//кг ва 3 - гуруҳга - 200 мг/кг дозада юборилган, назорат гуруҳи ҳайвонларига эквивалент ҳажмда дистилланган сув юборилган.

Гематология кўрсаткичлари таркибининг динамикасини ўрганиш натижалари, тажриба ҳайвонларида гемоглобин, эритроцитлар, лейкоцитлар, эозинофиллар, лимфоцитлар, гранулоцитлар сони, гематокрит, эритроцитда гемоглобиннинг ўртача концентрацияси, эритроцитлар тақсимланишининг нисбий кенглиги, абсолют сонларда тромбоцитлар, тромбоцитлар гетерогенлиги, тромбоцитлар ўртача ҳажми, тромбокрит, лимфоцитлар ва моноцитлар, базофиллар ва эозинофиллар аралашмаси абсолют таркиби, ЭЧТ назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан бир хил даражада эканлигини кўрсатди, яъни, оқ каламушлар қонининг гематологик кўрсаткичларида тадқиқотлар мобайнида нормада ва кузатув гуруҳларида статистик аҳамиятга эга оғишлар ($P > 0,05$) кузатилмади.

Шундай қилиб, гематология кўрсаткичлари текширувларининг натижалари, кўзнинг тешиб ўтган инфекцияланган жароҳатларини даволаш учун ўрганилаётган пленка эритмалари тажриба ҳайвонлари периферик қонининг шаклли элементлари таркибига салбий таъсир кўрсатмаслигини тасдиқлайди.

Биокимёвий тадқиқотлар натижаларининг таҳлили назорат гуруҳидаги АЛТ таркибининг 60,06±2,22 б/л кўрсаткичларига таққослаганда 62,71±3,63 ни, АСТ назорат гуруҳида 94,8±9,03 бўлган ҳолда 89,83±5,26 ни, ишқорли фосфатаза 301,92±27,85 (назорат гуруҳида 291,0±34,84), умумий оқсил 85,45±5,45 г/л (назорат кўрсаткичлари 82,42 ±4,18), альбумин 38,33±2,53 (г/л) (назорат 37,01±1,36), холестерин 85,85±3,92 мг/дл (назорат гуруҳида 96,25±6,54), глюкоза 4,67±0,47 ммоль/л (назорат гуруҳида 4,31±0,22) ни ташкил этди. 100 (2 гуруҳ) ва 200 мг/кг (3 гуруҳ) дозалар таъсирида, шунингдек, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли фарқ аниқланмади.

Бундан келиб чиқиб, биофаол қоплама эритмаларининг 30 кун мобайнида 10,100 ва 200 мг/кг дозаларда меъда ичига юборилиши тажриба ҳайвонларининг биокимёвий кўрсаткичларига таъсир кўрсатмади. Олинган натижалар, ўрганилган кўзнинг тешиб ўтган инфекцияланган жароҳатларини даволаш учун мўлжалланган пленкалар эритмалари, тажриба ҳайвонлари қон зардобининг биокимёвий кўрсаткичларига таъсир кўрсатмаслигини таъкидлашга имкон беради.

«Novacel Ziyo» МКПБКДПнинг тери-шикастлантирувчи ва тери-резорбтив таъсирини баҳолаш. Ўрганилаётган пленканинг маҳаллий – шикастлантирувчи таъсири қуйидаги бир–бирини тўлдирувчи 3 хил усулларни қўллаш натижаларига қараб баҳоланди: икки томчили ва аппликацион синовлар, думнинг 2/3 қисмини пленка эритмаси қуйилган пробиркага солган ҳолда. Тадқиқотлар учун пленка эритмасининг сурункали заҳарлилигини текшириш тажрибаси учун максимал тоқат қилиш мумкин 200 мг/кг бўлган концентрацияли пленка эритмасидан фойдаланилди.

Терига 70%-ли спирт билан ишлов берилгандан сўнг, тажриба гуруҳидаги ҳайвонларга пленка эритмаси, назорат гуруҳининг каламушларига эса 2 томчидан дистилланган сув юборилди. Тажриба гуруҳидаги каламушларни тажрибанинг дастлабки 20 дақиқаси мобайнида кузатиш натижасида дарҳол келиб чиққан реакция аниқланмади. Пленка эритмаси томизилган соҳада эритема, шиш, папулалар ва пуфакли элементлар аниқланмади. 48 соат мобайнида ўтказилган кузатув натижасида кечиктирилган реакция белгилари кузатилмади. Томчили синов натижалари 200 мг/кг концентрациядаги биофаол пленка сенсибилизацияловчи хусусиятга эга эмас деб таъкидлашга имкон беради.

Икки томчили синов натижаларини тасдиқлаш мақсадида аппликацион синов қўлланилган. Пленка эритмасининг аппликацияси ҳар куни очиқ усул билан орқа томоннинг қирилган терисида ўтказилган. Тери реакциясини аппликация соҳасида ҳар куни 24-48 соат мобайнида тери синовларини баҳолаш шкаласи бўйича ҳисобга олинган. Тажрибалар натижаларига асосан кузатув жараёнида орқа томонининг тери қатламларида зарарланиш белгилари кузатилмади, бу тери-зарарловчи таъсир йўқлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, ўрганилаётган пленка эритмасининг 200 мг/кг дозадаги тери аппликациясидан сўнг модда суртилган соҳада бел қисми терисининг ўраб турган тўқимасига зарарловчи таъсир аниқланмаган.

Кўз ва шиллиқ қаватларга маҳаллий-шикастлантирувчи таъсири 12 қуёнларда ўрганилди. Тажриба ҳайвонлари 2 гуруҳга тақсимланган: ҳар бирида 6 та тажриба ҳайвонларидан таркиб топган тажриба ва назорат гуруҳлари. Текширув ўрганилаётган пленка эритмасини 1 томчи ҳажмида қуёнларнинг ўнг кўз олмаси ва шиллиқ қаватларнинг ўтиш соҳасига кўз пипеткаси билан конъюнктивал синов ёрдамида субконъюктивал юбориш орқали ўтказилган. Модда юборилгандан сўнг 1 дақиқа мобайнида кўзнинг ички бурчаги олдида кўз ёш-бурун канали босилиб турилган. Чап кўз назорат гуруҳида бўлиб, 1 томчи дистилланган сув юборилган. Маҳаллий-шикастлантирувчи таъсирни баҳолаш визуал амалга оширилган. Реакция 15 дақиқадан сўнг (тезкор реакция) ва 24-48 соатдан сўнг (гиперсезувчанлик) секинлашган тури ҳисобга олинган ва шкала бўйича баҳоланган (балларда).

14 сутка кузатув мобайнида кўз шиллиқ қаватлар томонидан аллергик таъсир белгилари кузатилмаган, бу пленка эритмасига нисбатан сенсибилизация йўқлигидан далолат беради. Бутун кузатув даврида тажриба ҳайвонларининг ҳолати меъёрдан четга чиқмаган. Хулоса қилиб айтиш мумкинки, 200 мг/кг дозада ўрганилаётган пленка эритмаси кўзнинг шиллиқ қаватларига шикастлантирувчи таъсирга эга эмас.

In vitro тажрибасида кўзнинг тешиб кирган жароҳатларини даволаш учун мўлжалланган пленканинг мутаген фаоллигини ўрганиш. Соғлом одамнинг қон лимфоцитлари ҳужайралар культураси таъсирида мутаген фаоллигини намоён қилиш учун пленка эритмасини ўрганилганда, 2,0 мг/10^6 ҳужайрадан 72 соат давомида эритма таъсирида хромосомал аберрациялар сони аниқланди. Ҳаммаси бўлиб донорлар қонининг 2 хил намунасидан фойдаланилди.

«Novacel Ziyo» МКПБКДПнинг эритмаси 2,0 мг/10^6 дозада 72 соат давомида таъсир қилинганда одамнинг периферик қонидан олинган лимфоцитларнинг ўрганилган намуналарида хромосамалар аберрацияларининг ўртача миқдори 1,0±0,5% ни, назорат кўрсаткичларда 1,0±0,5% ни ташкил этди. Адабиёт маълумотларига кўра, инсон лимфоцитларида ўртача хромосомалар аберрациялари сони 2-4% ни ташкил қилади.

Шундай қилиб, кўрув аъзосининг тешиб ўтган инфекцияланган жароҳатларини даволаш учун мўлжалланган «Novacel Ziyo» МКПБКДПнинг эритмаси 72 соат давомида 2,0 мг/10^6 дозада одам лимфоцитлари ҳужайралари культурасида текширилганда цитотоксик фаоллиги аниқланмаган.

«Novacel Ziyo» МКПБКДПнинг иммунологик фаоллигини in vivo тажрибасида ўрганиш. Тадқиқотларда МКПБКДПнинг иммунологик фаоллик каби биологик хавфсизликнинг муҳим кўрсаткичи баҳоланган. G ва M синфларининг иммуноглобулинлари «Novacel Ziyo» эритмасининг 200 мг/кг дозадаги таъсиридан сўнг 6 оқ каламушлар қон зардоби намуналарида аниқланган. Пленка эритмасининг иммунологик фаоллигини ўрганиш учун 200 мг/кг дозасида пленка эритмасининг таъсиридан сўнг 6 та оқ каламушлардан ташкил топган асосий гуруҳ ва пленка эритмасининг таъсирисиз 6 та оқ каламушлардан ташкил топган назорат гуруҳи қон зардобининг намуналаридан фойдаланилган.

Ўтказилган тадқиқотлар натижалари 200 мг/кг дозадаги таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер пленкаси эритмаси 30 кун давомида каламушлар қон зардобидаги IgG ва IgM таркибига деярли таъсир кўрсатмаслигини тасдиқлади. Иммуноглобулинлар кўрсаткичлари назорат гуруҳидаги ҳайвонларга нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмади.

Бинобарин, тажрибалар натижалари офтальмологик пленка эритмаси экспериментал ҳайвонларнинг иммунологик тизимига супрессия ёки гиперактивация кўринишида салбий таъсири йўқлигини кўрсатади.

«Novacel Ziyo» МКПБКДПнинг микробга қарши фаоллиги бўйича синов, ЎзР ССВнинг ЭМЮКИТИ дан олинган қуйидаги шартли-патоген микроорганизмлар музей штаммларининг сезувчанлигини аниқлашнинг диско-диффузион усули билан ўтказилган: Staphylococcus aureus (MRSA) штамми, *Escherichia coli* (№4777) грамманфий бактериялар штаммлари, *Staphylococcus epidermidis* (№МЗ-87) граммусбат бактериялари штаммлари ва Candida *C. albicans* (№723) замбуруғлар штаммлари (1:1:1:1 нисбатда 2x10^7 КОЕ/мл концентрацияда). Усул принципи таркибида метилен кўки сақлаган пленканинг озуқа муҳитга кириб бориши ва бактериялар ўсишини тўхтатиш хусусиятига асосланган.

Биоқопламанинг специфик микробга қарши фаоллиги Hanna, J.E. O'Brien (1960) усули модификациясида 78 қуёнлар кўзи шох пардасининг бирламчи тешиб ўтган жароҳатлари моделида ўрганилган. Жароҳат соҳасида кўзга чоклар қўйилганидан сўнг, механик пипет-дозатор ёрдамида 200 мкл патоген штаммлар миксининг суспензияси юборилган.

Тадқиқотлар динамикада 1,3,5,7,14 ва 21-кунларида олиб борилди. In vitro тадқиқотларига кўра, pH муҳит 7,2-7,6 да Сабуро муҳитида пленкали полимер қопламанинг таъсири Candida C.albicans ўсишини тўхтатиш зонаси шаклланишига олиб келганлиги аниқланди. Шундай қилиб, 1 кундан сўнг Сабуро муҳитида сутсимон рангдаги четлари теккис S-шаклсимон бўртиб чиққан колониялар ҳосил бўлди. 2- тажриба-назорат гуруҳда 1 кундан сўнг колониялар миқдори 10^6, 3- асл-назорат гуруҳда 10^4 ни ташкил қилди. 3 суткага бориб 3-гуруҳда колониялар миқдори стабил -10^4, 2-гуруҳда эса, аксинча, 10^5 гача ўсиш кузатилди. 5 кунда 3-гуруҳида колониялар миқдори 10^2 ни ташкил этди, яъни 1 суткага нисбатан 2 марта камайди, 2- гуруҳида ўзгаришсиз-10^6. 7 кунда 3- гуруҳида Сабуро муҳити тоза, 2- гуруҳида колониялар миқдори дастлабки кўринишда (10^6). 3-гуруҳдаги колониялар миқдори камайиш динамикаси МКПБКДП томонидан келтириб чиқарилган узоқ давомли бактериостатик таъсирдан далолат беради.

Гўштли-пептонли агар ва қонли агарда микробга қарши самарадорлигини ўрганиш ҳамда МКПБКДПнинг таъсир давомийлиги билан колониялар ўсиши ўзаро боғлиқлигини баҳолаш гўштли –пептонли агарда стафилококклар ўсишини тўхтатиш зоналари шаклланган тасдиқлаган. 3-гуруҳда тажрибаларнинг 1- кунида 78 колонияларнинг ўртача диаметри 0,67± 1,19 мм, 3- кунда 0,69±0,7, 5- кунида 0,59±0,6, 7- кунида 0,58±0,5 мм ташкил қилди. Бунда 5 -кунида колониялар миқдори 1-кунида нисбатан 1,13 марта, 7-кунида 1,15 марта камайган.

Ўртача статистик самарадорлик кўрсаткичини аниқлаш орқали биофаол пленканинг ўртача таъсир доираси ҳисоблаб чиқилган. Staphylococcus aureus лизис-зонаси диаметри бўйича гўштли-пептонли агарда дифференциацияни ўрганиш лизис-зона диаметри 1 кунидан сўнг 2,4±1,17 мм, 3 кунда 3,5±1,27, 5 кунда 4,8±1,23 мм ни ташкил этганини, яъни 5 кунга бориб лизис соҳаси 1-кунга нисбатан 2 марта ортганини кўрсатди. Ушбу ҳолат биопленканинг Staphylococcus aureus га нисбатан узоқ давомли бактерицид хусусиятидан далолат беради.

In vitro тадқиқотлари натижаларига кўра, МКПБКДПнинг қонли агарда таъсирида стафилококклар ўсишини тўхтатиш зоналари шаклланиши тасдиқланган. 3-гуруҳда тажрибаларнинг 1-суткасида 78 та колониянинг ўртача диаметри 0,67 ± 0,7 мм, 3-кунда 0,69 ± 0,7 мм, 5-кунда 0,59 ± 0,6 мм, 7-кунда 0,58 ± 0,5 мм ташкил этди. Бунда 5 кунда колониялар миқдори 1 суткага нисбатан 1,13 марта камайган, 7 кунда 1,15 марта камайган, бундан келиб чиқиб, биоқопламанинг узоқ муддатли бактериостатик таъсири изоҳланади.

Хулоса. In vitro тадқиқотлари натижалари кўзнинг инфекцияланган тешиб ўтган жароҳатларини даволашда маҳаллий офтальмологик МКПБКДПнинг специфик микробга қарши фаоллигини тасдиқлайди.

Дори воситалари абсорбциядан сўнг шох парда орқали кўз тўқималарига етиб бориши ва шох парда жароҳатланганидан сўнг сўрилиш кучайишини эътиборга олган ҳолда, экспериментал ҳайвонларнинг кўзлари шох пардасининг инфекцияланган жароҳатининг посттравматик регенерацияси динамикасида қуёнларнинг гематологик ва биокимёвий кўрсаткичларига «Novacel Ziyo» кўз қопламасининг тизимли таъсирини ўрганиш бўйича

тадқиқотларни ўтказдик. МКПБКДП 1- назорат гуруҳи қуёнларининг соғлом кўзларига қўйилган.

Гематологик тадқиқотлар натижалари тажрибаларнинг барча муддатларида гемоглобин таркиби 2 ва 3-тажриба гуруҳларида назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан фарқ қилмаганини аниқлашга имкон берди. 1 кундан сўнг 2-гуруҳда эритроцитлар миқдори 3-гуруҳ кўрсаткичларига ($P<0,05$) нисбатан 4,2±0,15 г/л гача далилий пасайган. Минимал қийматлар 7-чи куни қайд этилди (3,6±0,12 г/л, $P<0,001$). 14 –кундан бошлаб эритроцитлар таркиби назорат гуруҳининг тажрибалар бошланишидаги кўрсаткичларига етган. 3 кундан кейин 3- гуруҳи қуёнларининг эритроцитлар таркиби 2–гуруҳига нисбатан ($P<0,05$) далилий юқорироқ бўлган. Кўрсаткичларнинг максимал қийматлари 7 кунида (5,0±0,21, $P<0,001$) аниқланган. Таёқча ядроли нейтрофиллар миқдори иккала тажриба гуруҳларида 1-кундан кейин далилий ($P<0,001$) ортган. 5 суткага бориб даволанган гуруҳдаги кўрсаткичлар (3,0±0,14%) назорат гуруҳи қийматларигача пасайган, 2-даволанмаган тажриба гуруҳида эса кўрсаткич тикланиши 21 кунда кузатилган (3,8±0,16, $P<0,001$). «Novacel Ziyo» таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер пленкаси тизимли қон оқимига тушиб, конъюнктивал томирлар рангдор парда қон томирлари орқали ёки бурун-кўз ёш йўлидан бурун тешигига, бурун шиллиқ қавати орқали қон оқимига сўрилиб тизимли таъсир кўрсатиши ҳисобга олиниб, биокимёвий кўрсаткичларнинг текширувлари ўтказилди: АЛТ, АСТ, умумий билирубин, ишқорли фосфатаза, умумий оқсил, мочевина ва креатинин таркиби. Ўтказилган тадқиқотларнинг натижалари 3-расмда умумлаштирилган. Маълумотлар таҳлили 2-гуруҳ қуёнларининг АЛТ ва АСТ таркиби назорат гуруҳга нисбатан 1 кундан сўнг 56,6±1,9 ва 51,6±1,7 бир/л гача далилий кўтарилганини ($P<0,01$) аниқлашга имкон берди. АЛТ нинг (73,5±2,8 бир/л) ва АСТ (88,5±3,1) максимал қийматлари 7 кунда аниқланган, статистик далилий пасайиши эса 14 суткага бориб кузатилган ($P<0,001$). 3-гуруҳда ўрганилган ферментларнинг қийматлари назорат гуруҳ ва 2-гуруҳга нисбатан 5 кундан бошлаб пасайиб борган. Худди шундай тенденция бошқа ўрганилган биокимёвий кўрсаткичларга нисбатан ҳам кузатилган.

Периферик қон ва қон зардобининг текширув натижалари 2- гуруҳ қуёнларида барча ўрганилган кўрсаткичлар назорат ва 3-гуруҳдаги ҳайвонларга қараганда анча юқорилигини далилий кўрсатди. 3-гуруҳ қуёнларининг гематологик ва биокимёвий кўрсаткичлари 5-кундан бошлаб бошланғич кўрсаткичларгача тикланди, 2- гуруҳда эса назорат ва референс қийматларга 14 кунда етди, бу кўз шох пардасининг экспериментал инфекцияланган тешиб ўтган жароҳатларини даволашда «Novacel Ziyo» МКПБКДП қўлланилиши даво самарадорлигини оширишини тасдиқлайди. Ўрганилган пленка кўз олмасининг жароҳатланмаган юзасига салбий таъсир кўрсатмайди.

Диссертациянинг **«Novacel Ziyo» таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер пленкасининг даво самарадорлигини баҳолаш натижалари»** деб номланган тўртинчи бобида кўз

ва унинг ёндош аъзоларини ташқи текшириш ҳамда 13,0 Д лупаси ёрдамида фокал ёруғлик усули билан текширишга асосланиб, тажриба қуёнлар кўзларининг тешиб ўтган жароҳатлари экспериментал моделида пленкали биоқопламанинг даво самарадорлигини баҳолаш натижалари келтирилган. Тажриба ҳайвонлари 3 гуруҳга тақсимланган. 1 –назорат гуруҳидаги 12 та қуёнлар 2 та кичик гуруҳларга тақсимланган. 1-интакт гуруҳда қуёнларнинг соғлом кўзларига пленка қўйилмаган, 2-кичик гуруҳда эса жароҳатланмаган кўрув аъзосига пленка қўйилган. 2-тажриба-назорат гуруҳига 36 та шох пардаси жароҳатланган тажриба ҳайвонлари киритилган, уларнинг кўзларига ҳар куни 1 марта 2 томчидан 0,1% метилен кўки эритмаси 0,9% NaCl да 9 мл суюлтирилиб томизилган. 3- асл-тажриба гуруҳининг 36 та қуёнларига ўрганилган пленкани қўллаш билан даво ўтказилган.

Кузатув 1,3,5, 7, 14 ва 21 суткаларда олиб борилган. Тажриба ҳайвонларининг умумий ҳолати ва локал статуси баҳоланган. Шох парданинг яллиғланиш кўрсаткичларини баҳолаш 3-балли система бўйича ўтказилган (Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С., Позднякова В.В. ва бошқ., 2008). Олдинги камеранинг суюқлиги яллиғланиш реакцияси (экссудацияси) баҳоланган (Катаргина Л.А., Бржеский В.В., Гусева М.Р. ва бошқ., 2016). Объектив клиник белгилар аниқланган: кўз тирқишининг торайиши даражаси, ажралмалар миқдори ва характери, томирларнинг перикорнеал ва конъюнктивал инъекцияси, конъюнктива шиши, конъюнктива инфильтрацияси, шох парда ҳолати, шох парда яраланиши.

Шундай қилиб, яллиғланиш белгиларининг оғирлик даражасини тажриба ҳайвонларининг кўзларини ташқи текшириш маълумотларига кўра қиёсий таҳлили, 2-тажриба гуруҳининг кўрсаткичлари билан 3-тажриба гуруҳида яллиғланиш белгиларининг намоён бўлишининг сезиларли даражада пасайганлигинини кўрсатди. 1-назорат гуруҳи ҳайвонларида бутун кузатув даври мобайнида кўзни ташқи текширув маълумотларига кўра, ножўя таъсир кузатилмагани «Novacel Ziyo» қопламаси маҳаллий-шикастлантирувчи ва аллергик таъсир кўрсатмайди деган хулосага келишга имкон берди.

2- тажриба гуруҳининг in vivo натижалари:

1-кунда 2-тажриба гуруҳида шох парданинг тешиб кирган инфекцияланган жароҳатида метилен кўки эритмаси томизилиб (0,1% ли 2 томчидан) БЖИ ўтказилганидан сўнг тажриба ҳайвонларининг умумий ҳолати нисбатан қониқарли бўлди. 1/3 кенгликда меъёрда кўз тирқишининг торайиши кузатилди. Конъюнктивал бўшлиқдан кўп йирингли ажралмалар, яққол намоён бўлган перикорнеал ва конъюнктивал инъекция қайд этилди. Шох пардада соат 4 дан 5 гача параоптик соҳада, лимбдан 3 мм ўтиб ўтказилган чок қўйилган чизиқли шох парда жароҳатида 3 та тугунли чокларда 4х3 мм диаметрда қалин фибриноз-йирингли қоплам, яққол ривожланган шиш ва шох парда стромасининг инфильтрацияси қайд этилган. Олдинги камера ўртача чуқурликда, суюқлигининг яққол намоён бўлган экссудацияси кузатилди (+++), рангдор парда ва гавҳар қалин қоплам ортидан кўринган.Тажриба ҳайвонларининг кўзларини ташқи текшириш маълумотларига кўра, яллиғланиш белгиларининг оғирлиги ўртача кўрсаткичи 17,6±1,62 ташкил этди.

7-кунда тажриба ҳайвонларининг умумий ҳолати нисбатан қониқарли. Блефароспазм камайган. Конъюнктивал бўшлиқдан ўртача шиллиқли- йирингли ажралма бор. Склера томирларининг сезиларсиз инъекцияси. Шох пардада параоптик соҳада шох парда чоклари адаптация қилинган, фибрин қоплами сақланган. Шох парда стромасининг ўртача шиши ва инфильтрацияси кузатилган. Олдинги камера ўртача чуқурликда, суюқлиги опалесценцияси (+++), рангдор парда ва гавҳар қалин қоплам ортидан кўринган. Тажриба ҳайвонларининг кўзларини ташқи текшириш маълумотларига кўра, яллиғланиш белгиларининг оғирлиги ўртача кўрсаткичи 14,3±0,23.

21-кунда тажриба ҳайвонларининг умумий ҳолати қониқарли. Сезиларсиз блефароспазм ва конъюнктивал бўшлиқдан шиллиқли ажралма сақланган. Шох парда жароҳати адаптация бўлган, жароҳат соҳасида шох парданинг сезиларсиз шиши кузатилган, шох парда жароҳатдан ташқари соҳаси тиниқ. Олдинги камера суюқлиги опалесценцияси +. Тажриба ҳайвонларининг кўзларини ташқи текшириш маълумотларига кўра, яллиғланиш белгиларининг оғирлиги ўртача кўрсаткичи 8,8±0,44 ни ташкил қилди.

3-тажриба гуруҳи in vivo натижалари:

1-кунда 3-тажриба гуруҳида шох парданинг тешиб кирган инфекцияланган жароҳатида МКПБКДП қўлланилиб БЖИ ўтказилганидан сўнг тажриба ҳайвонларининг умумий ҳолати нисбатан қониқарли бўлган. Ўртача блефароспазм, конъюнктивал бўшлиқдан шиллиқли ажралма қайд этилган. Кўз олмаси томирларининг аралаш инъекцияси. Шох парда ўртача шиши, параоптик соҳада тикилган чизиқли шох парда жароҳатида сезиларсиз фибрин қоплам қайд этилган. Жароҳат соҳасида пленкали биоқоплама парчалари аниқланган. Олдинги камера ўртача чуқурликда, суюқлик экссудацияси кам +. Пастки муҳитлар енгил қоплам ортидан кўринган. Тажриба ҳайвонларининг кўзларини ташқи текшириш маълумотларига кўра, яллиғланиш белгиларининг оғирлиги ўртача кўрсаткичи - 6,0±0,28.

7-кунда тажриба ҳайвонларининг умумий ҳолати қониқарли. Кўз тирқишининг енгил торайиши, конъюнктивал бўшлиқдан озгина шиллиқли ажралма қайд этилган. Склера томирларининг сезиларсиз аралаш инъекцияси. Шох парда шиши динамикада камайган, тикилган жароҳат адаптация бўлган. Олдинги камера ўртача чуқурликда, олдинги камера суюқлигининг ўртача опалесценцияси ++. Тажриба ҳайвонларининг кўзларини ташқи текшириш маълумотларига кўра, яллиғланиш белгиларининг оғирлиги ўртача кўрсаткичи 6,0±0,28.

21-кунда тажриба ҳайвонларининг умумий ҳолати қониқарли бўлган. Кўз тинч. Шох парда шиши жароҳат соҳасида сезиларли камайган, шох парда жароҳати адаптация бўлган, тоза, чоклар жойида. Жароҳатдан ташқари шох парда юзаси тиниқ. Пастки муҳитлар ўзгаришсиз. Тажриба ҳайвонларининг кўзларини ташқи текшириш маълумотларига кўра, яллиғланиш белгиларининг оғирлиги ўртача кўрсаткичи 1,1±0,18 ни ташкил этди (1-расм).

А Б В

1-расм. 3-тажриба гуруҳидаги тажриба қуёни кўзининг расми: А. Шох парданинг тешиб кирган жароҳатидан сўнг ўтказилган БЖИ дан кейин 1-кун; Б. Шох парданинг тешиб кирган жароҳатидан сўнг ўтказилган БЖИ дан кейин 7-кун; В. Шох парданинг тешиб кирган жароҳатидан сўнг ўтказилган БЖИ дан кейин 21-кун;

Ўрганилган тажриба ҳайвонларида шох парданинг тешиб ўтган инфекцияланган жароҳатларини моделлаштиришда яллиғланиш жараёни кўрсаткичларининг оғирлик даражалари натижалари 3-тажриба гуруҳида жароҳатланишдан 1 кундан сўнг клиник яққол намоён бўлиши 2-тажриба гуруҳига нисбатан 2,93 марта, 5-7 суткаларда – 2,3 марта, 14 - 21 суткаларда 5,3 марта камайганини кўрсатди. Кузатув жараёнининг бутун даври мобайнида 2-тажриба гуруҳига нисбатан 3-тажриба гуруҳида яллиғланиши клиник яққол намоён бўлишининг ўртача даражадан енгил даражагача далилий пасайиши юзага келган ($P < 0,05$).

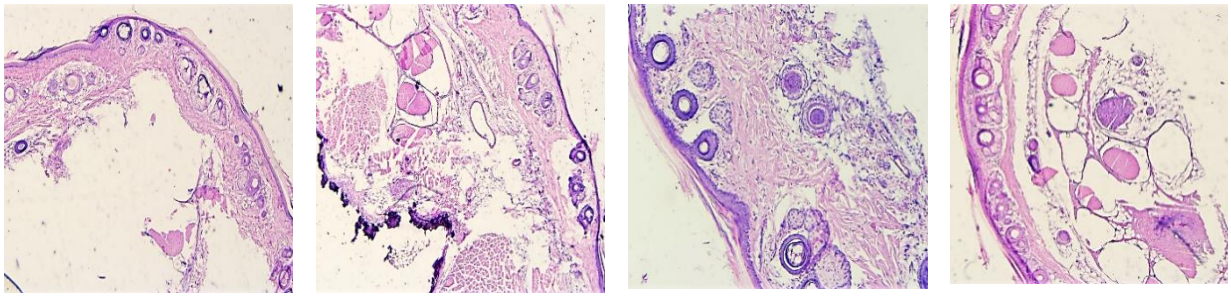
Шундай қилиб, юқорида келтирилган маълумотлар «Novacel Ziyo» МКПБКДП нинг яққол намоён бўлган терапевтик самарадорлигини тасдиқлайди.

Диссертациянинг **«Гистоморфологик тадқиқотлар маълумотларига кўра, поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер пленканинг тери-шикастлантирувчи ва тери-резорбтив таъсирини баҳолаш»** деб номланган бешинчи бобида гистоморфологик тадқиқотлар маълумотларига кўра, поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер пленканинг тери-шикастлантирувчи ва тери-резорбтив таъсирини баҳолаш натижалари, шунингдек, даво самарадорлиги кўрсаткичлари келтирилган.

200 мг/кг концентрацияда пленка эритмасининг 48 соатли аппликациясидан сўнгги тажриба гуруҳининг оқ каламушлари бел қисми тери қатламларининг гистологик тадқиқотлари натижасида инфильтрация, шиш, некроз ўчоқлари йўқлиги аниқланди. Тери эпидермиси, дерма, ёндош қаватлари ҳужайра структураси бузилмаган.

Гистоморфологик тадқиқотлар маълумотларига кўра тери-резорбтив таъсирни ўрганиш ўткир ости тажрибада каламушлар думининг 2/3 қисмини ўрганилаётган пленка эритмаси қуйилган пробиркаларга жойлаштириш йўли билан амалга оширилган. 200 мг/кг концентрацияда пленка эритмасининг таъсиридан сўнг 30 кун ўтиб ўтказилган гистоморфологик тадқиқотлар натижасида оқ каламушларнинг думлари тери қатламларининг структураси

эритманинг таъсир қилиш вақтидан қатъий назар патологик ўзгаришлар кузатилмагани маълум бўлди (2-расмга қаранг).



А Б В Г

2-расм. А. 200 мг/кг концентрациядаги пленка эритмаси 30 кундан сўнг таъсиридаги тажриба гуруҳидаги оқ каламушлар думлари. Дерма, эпидермис, ёндош қатламлар сақланган. ГЭ билан бўялган. Катталаштириш 5х5.
Б. Дистилланган сув таъсиридан 30 кундан сўнг назорат гуруҳидаги оқ каламушлар думлари. Эпидермис, дерма, ёндош қатламлар ўзгаришсиз. ГЭ билан бўялган. Катталаштириш 5х5.
В. 200 мг/кг концентрацияда пленка эритмаси 30 кундан сўнг таъсиридаги тажриба гуруҳидаги оқ каламушлар думлари. Дистрофия, некроз, инфильтрация, шиш ўчоқлари йўқ. ГЭ билан бўялган. Катталаштириш 5х10.
Г. Дистилланган сув таъсиридан 30 кундан сўнг назорат гуруҳидаги оқ каламушлар думлари. Эпидермис, дерма, ёндош қатламлар сақланган. ГЭ билан бўялган. Катталаштириш 5х10.

Шундай қилиб, тажриба ва назорат гуруҳидаги оқ каламушлар думларининг тери қатламлари гистологик тасвирининг таққослама таҳлили, ҳужайралар структурасида ўзгаришларни аниқламади, бу, ўз навбатида, кўз инфекцияланган тешиб ўтган жароҳатларини даволаш учун мўлжалланган биофаол пленкаси тери-шикастлантирувчи ва тери-резорбтив таъсир кўрсатмаслигидан далолат беради.

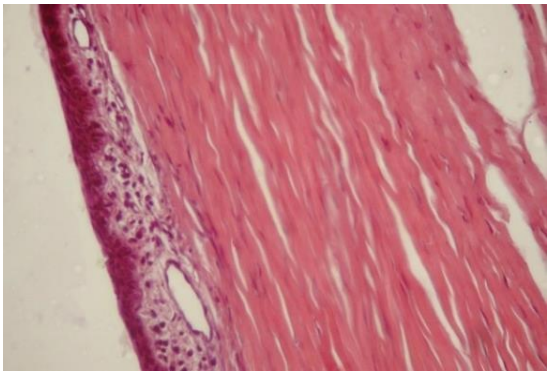
Гистоморфологик тадқиқотлар маълумотларига кўра, поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер пленканинг даво самарадорлиги кўрсаткичлари Шиншилла зотига мансуб 78 та қуёнларда ўрганилган. Тажриба ҳайвонлари 3 гуруҳга бўлинган. Гистоморфологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, 3- гуруҳида 1-кунда четлари маҳкам ёпилган жароҳат соҳасида шох парданинг тўлиқ деэпителизацияси, шиши, хусусий қавати толаларининг бўлиниши ва шиши кузатилган. Кўп миқдорда нейтрофил инфильтрацияси қайд этилган. Лимб чегарасида деструкция билан алоҳида эпителий ҳужайралари ёки уларнинг парчалари аниқланган. Лимбга параллел жойлашган тўқимада фибробластлар пролиферацияси кўринишида ўсаётган эпителийнинг майин қатламидан чегара ҳосил бўлишининг белгилари мавжуд. Лимб соҳасида эпителий базал ҳужайралари ва уларнинг ядролари узунчоқ шаклга эга бўлиб, дефектга горизонтал жойлашган. Лимбал зонанинг веноз ва капилляр томирларининг кенгайиши ва яққол намоён бўлган қонга тўлганлиги қайд этилган. 2- гуруҳда 1-кундан кейин шох парданинг лимб соҳасида шикастланишдан сўнг жойларда эпителий сақланган, аммо юпқалашган. Эпителий ва хусусий қават ўртасида шишнинг ва толалар ажралишининг

инфильтратив зонаси сақланиб қолган. Хусусий қават шиши камайган. Хусусий қаватда мўътадил шиш ва бирламчи лейкоцитлар кузатилган .

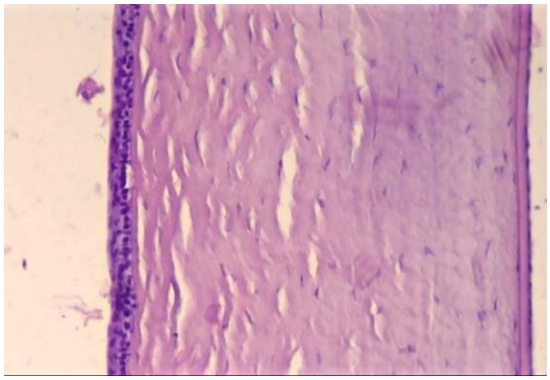
3-гуруҳда МКПБКДП қўлланилгандан 7 кундан сўнг периферия бўйича олдинги эпителийнинг миқдорли тикланиши нормал ҳолатдан 2-3 қават кўпроқ бўлди, қаватлар орасидаги чегаралар ўчирилган ҳолатда, бутун қалинликдаги ҳужайралар базофил цитоплазмаси, горизонтал жойлашган ядроларга эга бўлиб, ҳужайраларараро шиш қайд этилган. Хусусий қаватда регенератор фаоллиги бўлган фибробластлар тўпламлари (яхши кўринадиган ядрочалар билан катталашган ядролар, оч рангда цитоплазма), бирламчи, бўш ва хаотик жойлашган етилмаган коллаген толалар, макрофагларнинг, лейкоцитлар қўшилган лимфоцитлар кичик гуруҳлари мавжуд. Жароҳат соҳасида капилляр турдаги кўплаб томирларнинг ўсиб кириши аниқланади.

2- гуруҳ қуёнларида 7 кунга бориб эпителий қатлами одатдаги қаторга эга, аммо аниқ қатламларга бўлинмаган, юзада жойлашган ҳужайралар яссиланган шаклга эга бўлиб, ядролари чўзилган, цитоплазма оксифил бўлгани кузатилган. Ҳужайраларнинг янада зичроқ жойлашуви қайд этилган. Шох парданинг хусусий қавати асосан етилган грануляцион тўқимадан, шунингдек, дифференциация белгилари бўлган етилган коллаген толаларидан, оз миқдордаги фибробластлардан иборат бўлган. Бирламчи макрофаглар ва лимфоцитлар аниқланади.

Даво ўтказилгандан 21 кундан сўнг, 3-гуруҳда қуёнларнинг шох пардасида олдинги эпителийнинг тикланиши аниқланди, қатламлар чегаралари аниқ ифодаланди, ўрта ва юқори қатламларнинг ҳужайралари яхши ажралиб турди, бир-бирига яқин жойлашган ҳолда бўлди. Базал қават меъёрий дискомплексация билан, ҳужайраларнинг вертикал ориентацияси бузилган, ядролар полигонал ёки узунчоқ ҳолатда бўлган. Чегара мембранаси аниқ ифодаланган, шох парда хусусий қаватида дискомплексация толаларининг биламчи ўчоқлари билан кўп миқдорда тўғри жойлашган коллаген толалар, макрофаглар ва томирлар мавжудлиги аниқланади.



3-расм. 3- гуруҳ. Шох парда даволангандан 21 кундан сўнг. Олдинги ясси эпителийнинг қаватларга ажралмасдан тикланиши. Бирламчи макрофаглар ва томирлар. Коллаген толаларнинг ўчоқли дискомплексацияси. ГЭ. билан бўялган. Кат. 10х40.



4-расм. 2-гуруҳ. Шох парда жароҳатлангандан 21 кундан сўнг. Етилган олдинги кўп қаватли ясси эпителий ва шох парданинг хусусий қаватининг коллаген толалари. ГЭ. билан бўялган. Кат. 10х10.

2- гуруҳда 21 кунда дифференцияланган эпителийнинг тикланиши кузатилган, қаватларнинг яхши ифодаланган чегаралари, ҳужайраларнинг зич жойлашуви аниқланган. Хусусий модда шох парда хусусий қаватининг зич жойлашган, яхши шаклланган етилган стромал коллаген пластиналаридан ташкил топган. Лимфоцитлар, нейтрофиллар ҳамда макрофаглар шох парданинг марказий ва лимб зоналарида аниқланмаган.Тажрибада инфекцияланган тешиб ўтган жароҳатларни даволашда, таркибида метилен кўки сақлаган маҳаллий поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер пленкаси етказиб бориш юқори хусусияти, сўрилувчанликнинг оптимал даврига эгалиги туфайли фибробластлар ўсиб киришига тўсқинлик қилмайди ва кўз тўқималарининг яллиғланиш жавоб реакциясини келтириб чиқармайди. «Novacel Ziyo» биоқопламаси билан инфекцияланган шох парда юзасининг механик герметизацияси ташқи инфекцион агентларнинг киришига тўсқинлик қилади, таркибида метилен кўки борлиги билан биргаликда яллиғланиш жараёнининг оғирлигини камайтиради ва шох парда регенерациясини 7 суткага бориб қисқаришига имкон яратади. 2-гуруҳда қуёнларнинг шох пардасида лейкоцитларнинг юқори фаоллашуви билан яллиғланиш ўзгаришлари яққол намоён бўлган альтернатив зарарланишларга, олдинги эпителий регенерациясининг озгина кечикишига ва толалар ажралишига , коллаген толалар дезорганизациясига олиб келди. Олдинги ясси эпителийнинг эпителиал кемтиги ёпилиши бошланғич босқичда асосан лимб зонасининг ўсиш қаватидан ҳужайралар ўсиб кириши ҳисобига, кейинчалик- униб чиққан ҳужайралар пролиферацияси ва лимб зонасидан ҳужайраларнинг (кам даражада) кейинги миграцияси ҳисобига юзага келди. 3- гуруҳда таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер пленка билан даволангандан сўнг шох парданинг олдинги эпителийси кемтигининг тўлиқ ёпилиши 14-кунда кузатилди, 2-гуруҳ қуёнларида эса шох парданинг озгина эрозияга учраган қисми сақланиб қолди. 3-гуруҳда тажриба охирига бориб коллаген толаларнинг шох пардага параллел жойлашган ҳолда етилиши якунланди, 2-гуруҳда коллаген толалар дезорганизациясининг бирламчи фокуслари аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

«Кўзнинг тешиб кирган жароҳатларини даволашда пленкали биоқопламаларнинг қўлланилишини морфологик асослаш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. ДСт ISO 10993-5-2011га кўра, кўзнинг инфекцияланган тешиб кирган жароҳатларини даволаш учун мўлжалланган таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер пленка С–гуруҳи, яъни кўзнинг жароҳатланган юзаси билан алоқа қилувчи буюмга киради. Биоқоплама алоқа давомийлиги бўйича В–тоифаси, яъни узоқ давомли қўлланиладиган буюмга киради, алоқа даври 24 соатдан кўп, аммо 30 кундан кам вақтни ташкил қилади.

2. Ўткир заҳарлилиги кўрсаткичларига кўра, кўрув аъзосининг тешиб кирган инфекцияланган жароҳатларини даволаш учун таркибида метилен кўки сақлаган поликомпозицион биодеградацияланувчи полимер пленка V синф – деярли заҳарли бўлмаган буюмдир.

3. In vivo субхроник заҳарлилигини текшириш «Novacel Ziyo» офтальмологик пленканинг тажриба ҳайвонлар локал ва тизимли статусига салбий таъсири мавжуд эмаслигидан далолат берди, бу тажриба ҳайвонларининг интеграл, гематологик, биокимёвий, специфик (маҳаллий-шикастлантирувчи, тери-резорбтив, аллерген, цитотоксик) кўрсаткичлари ҳамда тўқима ва аъзоларнинг гистоморфологик структурасини ўрганиш натижалари билан тасдиқланган.

4. Даволашнинг охирида яллиғланиш белгиларининг 3,51 марта ($p<0,05$) пасайиши ҳамда эпителий кемтиги регенерацияси жараёнларининг тезлашишида намоён бўлган яллиғланиш оғирлигининг индекси далилий пасайиши натижаларига кўра, «Novacel Ziyo» офтальмологик пленкаси қўлланилганда шох парданинг экспериментал тешиб кирган жароҳатини даволашда локал даражада даво самарадорлиги тасдиқланган.

5. In vitro равишда Novacel Ziyo даволовчи пленкасининг ўртача статистик микробга қарши самарадорлигини аниқлашга асосланган ўртача таъсир спектри, Сабуро муҳитида гўштли-пептонли ва қонли агарда Candida C. Albicans, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis ва Escherichia coli ўсиш зоналари 1-суткага ва назорат гуруҳига нисбатан 5 кунда 1,13 марта, 7 кунда 1,15 марта тўхтатилгани, яъни пленканинг узоқ муддатли бактериостатик таъсиридан далолат беради.

6. Ишлаб чиқилган «Novacel Ziyo» доривор қопламасининг тиббий-биологик хавфсизлиги кўрув аъзосининг шох парда тешиб кирган инфекцияланган жароҳатларининг экспериментал моделида тасдиқланган бўлиб, Фармацевтик қўмитасидан рухсат олингандан сўнг, кўрув аъзосининг инфекцияланган тешиб ўтган жароҳатларини даволашда доривор восита сифатида клиник тадқиқотлар учун тавсия этилиши мумкин.

РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSC.04/30.01.2020.TIB.105.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ МИКРОХИРУРГИИ ГЛАЗ

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

НИЯЗОВА ЗЕБИНИСО АНВАРОВНА

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛЕНОЧНОГО БИОПОКРЫТИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПРОНИКАЮЩИХ РАНЕНИЙ ГЛАЗ

14.00.08 – Офтальмология
14.00.15 – Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.4.PhD/Tib556.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-страницах Научного совета (www.eyecenter.uz), Информационно-образовательного портала «Ziyonet» (www.ziyonet.uz) и Национального агентства Узбекистана (www.uza.uz).

Научные руководители:	**Бузруков Батир Тулкунович** доктор медицинских наук, доцент
	Сыдиков Акмал Абдикахарович доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	**Билалов Эркин Назимович** доктор медицинских наук, профессор
	Чупров Игорь Николаевич доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	**Харьковский национальный медицинский университет**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре микрохирургии глаза (Адрес: 100173, г.Ташкент, Учтепинский район, улица Кичик халка йули, 14. Тел.: (+99871) 217-49-34; 217-45-63; 217-32-28; факс: (+99871) 217-49-37; e-mail: eyecenter@inbox.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза (зарегистрирован за №_____). Адрес: 100173, г.Ташкент, Учтепинский район, улица Кичик халка йули, 14. Тел.: (+99871) 217-49-34; 217-45-63; 217-32-28.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____2021 года

(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2021 года)

А.Ф. Юсупов
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

Ш.М. Дадамухамедова
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, кандидат медицинских наук

М.Х. Каримова
Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Всемирная Организация Здравоохранения в своем первом Всемирном докладе о проблемах зрения сообщила, что «…на сегодняшний день на планете более 2,2 миллиарда человек имеют какие-либо нарушения зрительной функции»[1]. По данным ВОЗ, во всем мире насчитывается около 37 миллионов слепых людей и 124 миллиона человек с плохим зрением. Каждые пять секунд в мире слепнет один взрослый человек, каждую минуту - ребенок. Проблемы со зрением катастрофически молодеют, если раньше возрастным порогом катаракты считали 60-летний возраст, то сейчас он снизился до 40 лет. Повреждения органа зрения и их последствия в настоящее время являются основной причиной слепоты и инвалидности.

В мире проводятся научные исследования по разработке эффективных способов лечения проникающих ранений глаз и оптимизации применения пленочных биопокрытий[2]. Разработка поликомпозиционных пленок с метиленовым синим для лечения проникающих инфицированных ранений роговицы, на основании гематологических, биохимических и патоморфологических изменений результатов экспериментальных исследований in vivo, имеет важное значение для научного обоснования результатов оценки влияния разработанного покрытия на процессы регенерации роговицы по результатам локальных и системных морфологических изменений.

В нашей стране уделяется особое внимание оптимизации системы здравоохранения, в частности, повышению качества диагностики, лечения и профилактики различных заболеваний. В этой связи определены такие задачи как «…определение перспективных для внедрения в среднесрочной перспективе отечественных разработок лекарственных средств и изделий медицинского назначения…»[3]. Следовательно, адекватное лечение и широкое использование профилактических методов при проникающих ранениях глаз остается одним из актуальных направлений медицины.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», УП-4985 от 16 марта 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи», ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи

[1] Первый Всемирный Доклад ВОЗ, 10.2019

[2] Guhan S, Peng S, Janbatian H. et al. Surgical adhesives in ophthalmology: history and current trends. Br J Ophthalmol 2018:1328-1335.

[3]Указ Президента Республики Узбекистан №ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О создании и освоении производства новых оригинальных лекарственных средств на основе местного, в том числе растительного сырья».

населению Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Повреждения органа зрения остаются одной из основных причин инвалидности, которая достигает до 30,1% среди трудоспособного населения (Гундорова Р.А. с соавт., 2012). По данным ряда исследований большой удельный вес среди современных повреждений органа зрения занимают травмы вспомогательного аппарата глаза (22,4%) (Гундорова Р.А. с соавт., 2007, 2009). В последние десятилетия во всем мире изменились характер и структура травматизма глаз. Превалируют сочетанные и комбинированные повреждения с образованием обширных дефектов, приводящие к функциональным и эстетическим проблемам (Катаев М.Г., 2007; Shukla B., Natarajan S., 2005). Актуальность проблемы связана и с неудовлетворенностью пациентов и офтальмохирургов при образовании послеоперационных рубцов и деформаций (Петренко О.В., 2016). Для удовлетворения потребностей практической офтальмологии исследователями разрабатываются синтетические и природные полимеры, которые применяются при производстве контактных линз, имплантов, заменителей стекловидного тела, искусственных глазных хрусталиков, роговицы, дренажей для лечения глаукомы, вискоэластиков, препаратов искусственной слезы. Большое внимание уделяется биосовместимым материалам, которые с учетом фазы раневого процесса способствуют более эффективному заживлению и регенерации. Винник Ю. С. с соавт. (2015) изучили основные виды современных раневых покрытий (РП), их свойства, показания и способы применения. По-своему происхождению РП условно делятся на синтетические, природные и комбинированные. Препараты природного происхождения включают чаще всего компоненты кожи человека и животных, амниотические мембраны и др. В клинической практике нашли применение более 300 видов раневых покрытий. По форме изготовления и способу применения РП подразделяются на: губки, гелеобразующие покрытия, пленочные покрытия, покрытия, формирующиеся при распылении композиции в виде аэрозоля, комбинированные покрытия (Минченко А. Н.,2003). Физиологически обоснованная герметизация ран при прободных ранениях с использованием полимерных соединений гарантирует сохранение предметного зрения, однако не всегда предотвращает развитие гнойно-воспалительных осложнений (В.В. Волков и др., 2009). Для профилактики гнойных осложнений синтезированы РП с антимикробной активностью (Каскаев А. В., Черданцев Д.В., Большаков И.Н., 2011). Красновым М.С. с соавт. (2003), Margasyuk D.V., Krasnov M.S., Blagodatskikh I.V. et al. (2007), Yamskova V.P., Krasnov M.S., Rybakova E.Yu. et al. (2007) установлено, что гидрогели на основе синтетических полимеров отторгаются тканями живого организма ввиду отсутствия условий для дифференциации, пролиферации

клеток и тканевой регенерации. Недостатком гидрогелей на основе природных полимеров к биодеградации в поврежденном органе зрения приводит к высокой скорости высвобождения лекарственных средств. Поэтому внимание ученых привлекают природные соединения, оказывающие влияние на ход и направленность основных биологических процессов, не проявляющие неблагоприятное воздействие на ткани и обладающие выраженными антибактериальными свойствами.

В Узбекистане многими учеными проведены исследования по ранней диагностике и лечению повреждений органа зрения (Камилов Х.М., 2019; Бахритдинова Ф.А., 2019; Билалов Э.Н., 2020; Юсупов А.Ф., 2018; Каримова М.Х., 2020, Мухамадиев Р.О., 2015), однако, использование пленочных биопокрытий в лечении проникающих ранений глаза не усовершенствовано.

Таким образом, обширный материал по данному вопросу свидетельствует о том, что на сегодняшний день не разработаны пленочные покрытия с барьерными свойствами для лечения проникающих ранений глаза. Существующие имплантаты нацелены на длительное высвобождение лекарственных средств и повышение биодоступности препаратов. Следовательно, разработка новых эффективных лекарственных средств, характеризующихся высокой степенью безопасности, продолжает оставаться актуальной проблемой современной офтальмологии. Поиск и исследование биорегуляторов, контролирующих процессы клеточной адгезии, пролиферации, дифференцировки и морфогенеза, продолжают оставаться актуальными задачами современной медико-биологической науки и в Узбекистане. Отечественными учеными разработана концепция оптимального состава и свойств офтальмологической пленки «Novacel Ziyo» на основе поликомпозиционного полимерного материала. Для пленки характерны биосовместимость, биоразлагаемость, высокая сорбционная активность, проницаемость для паров воды, эластичность, прочность, наличие антимикробных свойств, отсутствие цитотоксичности, пирогенного и токсического действия. В Узбекистане подобные исследования ранее не проводились.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Данное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры Офтальмологии, детской офтальмологии Ташкентского педиатрического медицинского института № 001429 «Экспериментальное обоснование применения пленочных биопокрытий при проникающих ранениях роговицы и склеры», а также в рамках государственной научно-технической программы по гранту ПЗ-2017092910 «Разработка полупроницаемых и биодеградируемых раневых покрытий для лечения повреждений кожных покровов и мягких тканей различного генеза» Ташкентской медицинской академии.

Цель исследования: разработка поликомпозиционной биодеградируемой глазной лекарственной пленки с метиленовым синим «Novacel Ziyo», а также рекомендаций и предложений, обосновывающих безопасность применения,

регенераторную и противомикробную эффективность при лечении инфицированных повреждений глаз в эксперименте.

Задачи исследования:

разработать поликомпозиционную биодеградируемую глазную лекарственную пленку с метиленовым синим (ПБГЛПМС) для лечения проникающих инфицированных ранений роговицы в эксперименте;

оценить влияние разработанной ПБГЛПМС на посттравматические процессы регенерации роговицы по результатам гематологических и биохимических изменений в исследованиях in vivo в эксперименте;

оценить влияние разработанной ПБГЛПМС на процессы регенерации роговицы по результатам морфологических изменений на локальном и системном уровнях;

выявить специфическую противомикробную активность пленки на основе результатов скрининговых исследований in vitro и оценить ее терапевтическую эффективность на модели экспериментального проникающего инфицированного ранения глаза;

определить критерии медико-биологической безопасности изучаемой ПБГЛПМС в лечении проникающих инфицированных ранений роговицы.

Объектом исследования послужили в опытах по изучению острой, субхронической токсичности и специфической активности 72 нелинейные половозрелые белые крысы массой тела 122-140 гр, для оценки регенераторной и противомикробной активности 84 кролика породы Шиншилла с исходной массой 2,5 до 3,00 кг, для изучения местно-раздражающего действия пленки на глаза и слизистые оболочки были использованы 12 кроликов.

Предметом исследования являлись результаты лечения проникающих ранений глаз с применением поликомпозиционной биодеградируемой глазной лекарственной пленки с метиленовым синим «Novacel Ziyo», показатели клинико-лабораторных исследований крови, динамика снижения индекса тяжести воспаления на локальном уровне при лечении экспериментального проникающего ранения роговицы и гистоморфологическая структура тканей глаз экспериментальных животных.

Методы исследования: экспериментальные, токсикологические, клинико-лабораторные, клинико-функциональные, микробиологические, гистоморфологические и статистические методы исследования были использованы для патоморфологического и клинического улучшения результатов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработана отечественная поликомпозиционная биодеградируемая глазная лекарственная пленка с метиленовым синим;

обоснованы регенераторные и антимикробные свойства поликомпозиционной биодеградируемой глазной лекарственной пленки с метиленовым синим;

доказана регенераторная эффективность отечественной пленки для лечения проникающих ранений глаз в эксперименте; способствующая восстановлению зрительной функции;

доказано, что применение оригинальной поликомпозиционной биодеградируемой глазной лекарственной пленки с метиленовым синим сокращает сроки восстановления морфологической структуры роговицы и подлежащих тканей при проникающих ранениях глазного яблока;

доказана эффективность терапии проникающих ранений глаз и отсутствие местно-раздражающего, аллергизирующего и общетоксического свойств поликомпозиционной биодеградируемой глазной лекарственной пленки с метиленовым синим.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложена разработанная для офтальмохирургии глазная лекарственная пленка;

оценены в эксперименте терапевтическая эффективность, отсутствие общетоксического, местно-раздражающего и аллергенных свойств, что является научной основой для рекомендации по проведению клинических испытаний отечественной офтальмологической пленки;

усовершенствована тактика оказания первичной хирургической помощи при травмах глаза с использованием разработанного покрытия, способствующего повышению эффективности терапии и снижению посттравматических осложнений;

Достоверность результатов исследований подтверждена применением в исследованиях теоретических и методологических подходов, методической достоверностью проведенных исследований, соответствием теоретических данных с полученными результатами исследований, достаточным количеством экспериментальных животных, использованием современных взаимодополняющих экспериментальных, токсикологических, клинико-лабораторных, клинико-функциональных, микробиологических, гистоморфологических и статистических методов, а также сопоставлена с международным и отечественным опытом по совершенствованию морфологического обоснования использования пленочных биопокрытий в лечении проникающих повреждений глаза, обоснована подтверждением полученных результатов заключением полномочных структур.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследований заключается в том, что на основе биохимических, офтальмологических и патоморфологических изменений на локальном и системном уровнях доказаны высокая противомикробная и регенераторная активность поликомпозиционной биодеградируемой полимерной пленки;

Практическая значимость результатов исследования связана с отсутствием общетоксического, местно-раздражающего, аллергенного действия поликомпозиционной глазной пленки с метиленовым синим на организм лабораторных животных при терапии проникающих ранений роговицы глаз в эксперименте.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по доклинической оценке медико-биологической безопасности и терапевтической эффективности полифункциональной биоактивной пленки с метиленовым синим для лечения проникающих ранений глаз:

утверждены методические рекомендации «Способ лечения травматических поражений глаз с использованием отечественного пленочного биопокрытия» (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8н-р/561 от 05 декабря 2019 года). Данные методические рекомендации дали возможность значительно повысить эффективность лечения повреждений глаз в результате применения биопокрытий из отечественного сырья;

утверждены методические рекомендации «Диско-диффузионный метод определения антимикробной чувствительности офтальмологического биопокрытия» (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8н-р/562 от 05 декабря 2019 года). Данные методические рекомендации позволили оценить антимикробные свойства офтальмологического биопокрытия диско-диффузионным методом и выбрать эффективную тактику лечения;

полученные результаты научного исследования, направленные на усовершенствование морфологического обоснования применения пленочных биопокрытий для лечения проникающих ранений глаз в эксперименте, в том числе, результаты, полученные на основании лечения с использованием биоактивной офтальмологической пленки «Novacel Ziyo» внедрены в деятельность научно-исследовательской лаборатории Ташкентского фармацевтического института (Заключение Министерства здравоохранения РУз №8н-з/68 от 12 апреля 2021 года). Внедрение полученных результатов позволяет повысить терапевтическую эффективность, сократить сроки лечения и временной нетрудоспособности, снизить послеоперационные осложнения, а также сократить средства на лечение травм органа зрения.

Апробация результатов исследования. Результаты работы обсуждены на 4 научно - практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно - практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них 15 статей, в том числе, 4 статьи в научных изданиях рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, 11 статей в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Основное содержание диссертации изложено на 120 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, приведены цель, задачи, объект и предмет исследований, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Изложены научная новизна и практические результаты исследований, их научная и практическая

значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Актуальные проблемы травматизма органа зрения (обзор литературы)»** приведен анализ отечественной и зарубежной литературы, освещающей современное состояние проблемы разработки и перспектив использования современных нанотехнологий в создании лекарственных форм в офтальмологии. Приведены исчерпывающие научно-практические сведения о том, что на сегодняшний день не разработаны пленочные покрытия с барьерными свойствами для лечения проникающих ранений глаза.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы экспериментальных исследований поликомпозиционной биодеградируемой глазной лекарственной пленки с метиленовым синим»** приведены материалы и методы исследований на 72 нелинейных половозрелых белых крысах массой тела 122-140 гр и 84 кроликах породы шиншилла с исходной массой 2,5-3 кг.

Животные содержались в условиях вивария МНИЛ ТМА на стандартном рационе с учетом положений международной конвенции о «Правилах работ с экспериментальными животными» (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC). После 2-х недельного карантина белые крысы и кролики были тщательно осмотрены, учитывались внешний вид, двигательная активность и реакция на рефлексы.

Для проведения экспериментальных исследований на лабораторных животных с применением разработанной полифункциональной биоактивной пленки с противомикробным свойством (ПБГЛППМС) «Novacel Ziyo» получено разрешение Комитета по вопросам этики Минздрава РУз. (протокол № 5 от 05 июля 2018 года).

Исследования проводились в отделах фармако-токсикологических, биологических, иммунологических и клеточных технологий с электронной микроскопией МНИЛ ТМА. В экспериментах in vivo и in vitro изучены заявленные свойства пленки: снижение сроков заживления инфицированных ран роговицы, восстановление эпителия и регенерация поверхностных слоев роговицы при хирургическом лечении травм органа зрения.

Исследуемая разработанная полифункциональная биоактивная пленка с противомикробным свойством «Novacel Ziyo» для лечения проникающих инфицированных ранений глаз синтезирована группой ученых под руководством профессора А.А. Сарымсакова в Институте химии и физики полимеров АН РУз.

Лекарственная форма представляет собой поликомпозиционную биодеградируемую полимерную пленку с метиленовым синим, содержащую натрий карбоксиметилцеллюлозу (Натриевая соль целлюлозогликолевой кислоты, CMC, Sodium Carboxyl methyl cellulose) очищенная) по TSh 39.3-268 - 2%; метиленовый синий - 0,001%, глицерин медицинский – 1,0%, дистиллированную воду по ГОСТ 6709 – остальное (Патент РУз. № FAP 01540 «Глазная лекарственная пленка для лечения инфицированных ран в эксперименте» от 11.09.2020 г.).

Для оценки медико-биологической безопасности ПБГЛПМС «Novacel Ziyo» были изучены острая токсичность, цитотоксичность, местно-раздражающее действие, кожно-резорбтивное действие, мутагенная и иммунологическая активность пленки. Изучены специфическое ранозаживляющее свойство in vivo, противомикробная эффективность in vitro и терапевтическая эффективность пленочного биопокрытия, а также произведена оценка кожно-раздражающего, кожно-резорбтивного действия и терапевтической эффективности ПБГЛПМС по данным гистоморфологических исследований.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета прикладных программ статистического анализа с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P<0,05$.

В третьей главе диссертации **«Результаты оценки медико-биологической безопасности поликомпозиционной биодеградируемой глазной лекарственной пленки с метиленовым синим «Novacel Ziyo» в лечении проникающих травм глаза в эксперименте»** приведены результаты оценки токсичности поликомпозиционной биодеградируемой полимерной пленки с метиленовым синим «Novacel Ziyo» в исследованиях in vivo.

По результатам острого опыта установлено, что однократное внутрижелудочное введение 36 белым крысам растворов вытяжек пленки в дозах 1000, 2000, 3000, 5000 и 7500 мг/кг не вызывало гибели животных и не оказывало отрицательного воздействия на организм. В связи с отсутствием гибели животных установить средне-смертельную дозу (LD_{50}) не представилось возможным. Максимальная доза 7500 мг/кг не вызывала каких-либо симптомов интоксикации, следовательно по параметрам острой токсичности изучаемое ПБГЛПМС «Novacel Ziyo» для лечения проникающих инфицированных травм органа зрения относится к V классу - практически нетоксичное вещество.

Результаты исследований субхронической токсичности. Согласно ГОСТу ISO 10993-5-2011 по продолжительности контакта биопленка относится к категории В - изделие длительного однократного применения, контакт которого превышает 24 часа, но не более 30 сут. С учетом этого продолжительность наших исследований составила 30 суток. Субхроническая токсичность водных вытяжек пленки при 30-дневном введении per os изучена на 24 белых крысах массой тела 150-180 гр. Животных разделили на 3 опытные и 1 контрольную группы по 6 особей в каждой группе. Крысам 1 группы вводили растворы пленки в дозе 10 мг/кг, 2 группы – 100 мг//кг и 3 группы - 200 мг/кг, животные контрольной группы получали эквивалентный объем дистилированной воды.

Результаты изучения динамики содержания гематологических показателей показали, что у опытных животных содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, гранулоцитов, гематокрита, средней концентрации гемоглобина в эритроците, относительной ширины распределения

эритроцитов, тромбоцитов в абсолютных числах, гетерогенности тромбоцитов, среднего объёма тромбоцитов, тромбокрита, абсолютного содержания лимфоцитов и смеси моноцитов, базофилов и эозонофилов, СОЭ находятся на одном уровне с контрольными значениями, т.е. гематологические показатели крови белых крыс на протяжение всего времени исследований не претерпевали статистически значимых отклонений (P > 0,05), как от нормы, так и по группам наблюдения.

Таким образом, результаты исследований гематологических показателей подтверждают, что растворы изучаемой пленки для лечения проникающих инфицированных ранений глаз не оказывают негативного влияния на содержание форменных элементов периферической крови экспериментальных животных.

Анализ результатов биохимических исследований содержания АЛТ 62,71±3,63 по сравнению с контрольными значениями 60,06±2,22 Ед/л, АСТ составило 89,83±5,26 Ед/л при контроле 94,8±9,03, щелочной фосфатазы 301,92±27,85 (в контроле 291,0±34,84), общего белка 85,45 ±5,45 г/л при контрольных значениях 82,42 ±4,18, альбумина 38,33±2,53 (г/л) (в контроле 37,01±1,36), холестерина 85,85±3,92 мг/дл (в контроле 96,25±6,54), глюкозы 4,67±0,47 ммоль/л (в контроле 4,31±0,22). Воздействие доз 100 (2 группа) и 200 мг/кг (3 группа) также не выявило значимых отличий от контрольных показателей.

Следовательно, внутрижелудочное введение растворов биоактивного покрытия в дозах 10,100 и 200 мг/кг в течение 30 дней не оказывало влияния на биохимическое показатели подопытных животных. Полученные результаты позволяют констатировать, что исследованные растворы пленки для лечения проникающих инфицированных ранений глаз не оказывают влияние на биохимические показатели сыворотки крови экспериментальных животных.

Оценка кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия ПБГЛПМС «Novacel Ziyo». Местно-раздражающее действие изучаемой пленки оценено по результатам 3-х взаимодополняющих методик: двухкапельной и аппликационной проб, опусканием 2/3 хвоста в пробирку с раствором пленки. Для исследований использован раствор пленки с максимально переносимой в хроническом опыте концентрацией 200 мг/кг.

После предварительной обработки кожи 70% спиртом опытным животным наносили раствор пленки, а крысам контрольной группы дистиллированную воду по 2 капли. Результаты наблюдений за крысами опытной группы первые 20 минут эксперимента не выявили признаков немедленной реакции. На месте нанесения капель раствора пленки не выявлены эритема, отек, папулы и пузырьковые элементы. Наблюдение в течение 48 часов не выявило признаков замедленной реакции. Результаты капельной пробы позволяют констатировать, что биоактивная пленки в концентрации 200 мг/кг не обладает сенсибилизирующим свойством.

С целью подтверждения результатов двухкапельной пробы применена аппликационная проба. Аппликация раствора пленки проводилась на выбритой коже спинки ежедневно открытым способом. На месте аппликации в течение 24-

48 часов реакцию кожи учитывали ежедневно по шкале оценки кожных проб. Результатами опытов установлено, что в течение периода наблюдения признаков раздражения со стороны кожных покровов спинки не наблюдалось, что указывает на отсутствие кожно-раздражающего действия.

Таким образом, при накожной аппликации исследуемого раствора пленки в дозе 200 мг/кг не выявлено раздражающее действие на окружающую ткань кожи спинки в зоне нанесения вещества.

Изучение местно-раздражающего действия на глаза и слизистые оболочки проведено на 12 кроликах. Животные были разделены на 2 группы: опытная и контрольная по 6 особей в каждой. Исследование проводилось с помощью конъюнктивальной пробы методом инстилляции испытуемого раствора пленки при помощи глазной пипетки по 1 капле в конъюнктивальный мешок правого глаза кроликов. После инстилляции капель слегка прижимали внутренний угол глаза ватным шариком на 1 мин. Контролем служил левый глаз, в который проводилась инстилляция 1 капли дистиллированной воды. Оценку аллергизирующего эффекта при субконъюктивальном введении проводили визуально. Реакцию учитывали через 15 мин (быстрая реакция) и через 24-48 ч (гиперчувствительность) замедленного типа и оценивали по шкале (в баллах).

В течение 14 суток наблюдения признаков аллергизирующего действия со стороны слизистой оболочки глаз не наблюдали, что указывает на отсутствие проявления сенсибилизации к раствору пленки. Общее состояние животных за все время наблюдения было без отклонений от нормы. Следовательно, исследуемый раствор пленки в дозе 200 мг/кг не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки глаз.

Изучение мутагенной активности пленки для лечения проникающих ранений глаз в эксперименте in vitro. При исследовании раствора пленки на предмет проявления мутагенной активности при воздействии на культуру клеток лимфоцитов крови здорового человека было определено количество хромосомных аберраций при воздействии раствора в дозе 2,0 мг/10^6 клеток в течение 72 ч. Всего было использовано 2 образца крови доноров.

Среднее количество аберраций хромосом в исследованных образцах лимфоцитов из периферической крови человека при воздействии в течение 72 часов раствора ПБГЛПМС «Novacel Ziyo» в дозе 2,0 мг/10^6 клеток составило 1,0±0,5% при контрольных значениях 1,0±0,5%. По данным литературы среднее количество встречаемых аберраций хромосом в лимфоцитах человека составляет 2-4%.

Таким образом, раствор отечественной ПБГЛПМС «Novacel Ziyo» для лечения проникающих инфицированных травм органа зрения в дозе 2,0 мг/10^6 клеток при исследовании на культуре клеток лимфоцитов человека в течение 72 ч не проявляет цитотоксическую активность.

Изучение иммунологической активности ПБГЛПМС «Novacel Ziyo» в эксперименте in vivo. В исследованиях оценена такая важная характеристика биологической безопасности ПБГЛПМС, как иммунологическая активность. Иммуноглобулины классов G и M определены в образцах сыворотки крови 6

белых крыс после воздействия раствора «Novacel Ziyo» в дозе 200 мг/кг. Для изучения иммунологической активности раствора пленки использовались образцы сыворотки крови 6 белых крыс после воздействия раствора пленки в дозе 200 мг/кг – основная группа и образцы сыворотки крови 6 белых крыс без воздействия раствора пленки - группа контроля.

Результаты проведенных исследований показали, что раствор ПБГЛППМС в дозе 200 мг/кг в течение 30 дней не оказывает существенного влияния на содержание IgG и IgM в сыворотке крови крыс. Показатели иммуноглобулинов статистически достоверно не отличались от аналогичных показателей животных контрольной группы.

Следовательно, результаты опытов свидетельствуют об отсутствии негативного влияния раствора офтальмологической пленки на иммунологическую систему экспериментальных животных в форме супрессии или гиперактивации.

Тестирование антимикробной активности пленки «Novacel Ziyo» проведено с использованием диско-диффузионного метода определения чувствительности условно- патогенных музейных штаммов микроорганизмов из НИИЭМИЗ М3 РУз: штамма Staphylococcus aureus (MRSA), штамма грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* (№4777), штамма грамположительных бактерий *Staphylococcus epidermidis* (№МЗ-87) и штамма грибов рода Candida *C. albicans* (№723) в соотношении 1:1:1:1 с концентрацией 2 х 10^7 КОЕ/мл. Принцип метода заключается в способности пленки с метиленовой синью диффундировать в питательную среду и подавлять рост бактерий.

Специфическую противомикробную активность биопокрытия изучали на модели первичного проникающего ранения роговицы глаз 78 кроликов в модификации метода C. Hanna, J.E. O'Brien (1960). После наложения швов на глаза в область раны при помощи механического пипет-дозатора введено 200 мкл суспензии микса патогенных штаммов.

Исследования проводились в динамике на 1,3,7,14 и 21-е сутки. По результатам исследований in vitro было определено, что воздействие пленочного полимерного покрытия на среде Сабуро при pH среды 7,2-7,6 приводило к формированию зоны подавления роста кандида. Так, через 1 сутки на среде Сабуро кандида образовали выпуклые колонии молочно-кремового цвета с ровными краями S-формы. Через 1 сутки во 2-й опытной группе количество колоний составило 10^6, а в 3-й опытной группе 10^4. На 3 сутки в 3-й - количество колоний стабильно (10^4), а во 2 -наоборот, отмечен рост до 10^5. На 5 сутки в 3-й опытной группе количество колоний составило10^2, т.е. уменьшилось в 2 раза по сравнению с 1 сутками, во 2-й группе без изменений (10^6). На 7 сутки в 3-й опытной группе среда Сабуро чистая, во 2-й опытной группе количество колоний остается на исходном уровне (10^6). Динамика уменьшения количества колоний в 3-й опытной группе свидетельствует о длительном бактериостатическом эффекте разработанной ПБГЛППМС.

Изучение антимикробной эффективности на мясо-пептонном агаре и кровяном агаре и оценка взаимосвязи роста колоний с длительностью действия ПБГЛППМС показало, что на мясо-пептонном агаре сформировались зоны подавления роста стафилококков. В 3-й опытной группе на 1-е сутки опытов средний диаметр 78 колоний составил 0,67± 1,19 мм, на 3-е сутки 0,69±0,7, на 5-е сутки 0,59±0,6, на 7-е сутки 0,58±0,5 мм. При этом на 5 сутки количество колоний уменьшается в 1,13 раза по сравнению с 1-ми сутками, а на 7 сутки в 1,15 раза.

Путем определения показателя среднестатистической эффективности рассчитан средний спектр действия биоактивной пленки. Изучение дифференциации Staphylococcus aureus по диаметру лизис-зоны (ДЛЗ) на мясо-пептонном агаре показало, что через 1 сутки ДЛЗ составил 2,4±1,17 мм, на 3 сутки 3,5±1,27, на 5 сутки 4,8±1,23 мм, т.е. на 5 сутки зона лизиса увеличивается в 2 раза по сравнению с 1-ми сутками. Это свидетельствует о длительном бактерицидном свойстве биопленки в отношении Staphylococcus aureus.

По результатам исследований in vitro было определено, что воздействие ПБГЛППМС на кровяном агаре приводило к формированию зоны подавления роста стафилококков. В 3-й опытной группе на 1-е сутки опытов средний диаметр 78 колоний составил 0,67±0,7 мм, на 3-е сутки 0,69±0,7, на 5-е сутки 0,59±0,6, на 7-е сутки 0,58±0,5 мм. При этом на 5 сутки количество колоний уменьшается в 1,13 раза по сравнению с 1-ми сутками, а на 7 сутки в 1,15 раза, что можно трактовать, как о пролонгированном бактериостатическом эффекте биопленки.

Вывод. Результаты исследований in vitro подтверждают специфическую антимикробную активность отечественной офтальмологической ПБГЛППМС в лечении инфицированных проникающих ранений глаз.

Принимая во внимание, что лекарственные средства поступают в ткани глаза после абсорбции через роговицу и при повреждении роговицы всасывание усиливается, нами проведены исследования по изучению системного действия глазной пленки «Novacel Ziyo» на гематологические и биохимические показатели кроликов в динамике посттравматической регенерации инфицированной раны роговицы глаз экспериментальных животных. Кроликам 1 контрольной группы ПБГЛППМС наложена на здоровые глаза.

Результаты гематологических исследований позволили установить, что во все сроки опытов содержание гемоглобина в 2-й и 3-й опытных группах не отличалось от показателей контрольной группы. Через 1 сутки количество эритроцитов во 2-ой опытной группе достоверно снижается до 4,2±0,15 г/л по сравнению с показателями 3-ой опытной группы ($P<0,05$). Минимальные значения отмечены на 7 сутки (3,6±0,12 г/л, $P<0,001$). Начиная с 14 суток содержание эритроцитов достигало показателей контроля в начале опытов. Через 3 суток содержание эритроцитов у кроликов 3-ой опытной группы достоверно выше, чем у 2–й опытной группы ($P<0,05$). Максимальные значения показателя выявлены на 7 сутки (5,0±0,21, $P<0,001$). Количество палочко-ядерных нейтрофилов в двух опытных группах повышались через 1 сутки

опытов (P<0,001). На 5 сутки показатели в 3-й опытной группе (3,0±0,14%) снижались до контрольных значений, в то время как во 2-ой опытной группе восстановление показателя наблюдалось на 21 сутки (3,8±0,16, P<0,001).

Учитывая, что ПБГЛППМС «Novacel Ziyo» может оказать системное действие, попадая в системный кровоток, через конъюнктивальные сосуды, сосуды радужной оболочки или через носослезный проток в носовую полость, где может всасываться в кровоток через слизистую носа, нами проведены исследования биохимических показателей: содержание АЛТ, АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы, общего белка, мочевины и креатинина. Анализ данных позволил установить, что содержание АЛТ и АСТ у кроликов 2-й опытной группы достоверно повышается до 56,6±1,9 и 51,6±1,7 Ед/л соответственно через 1 сутки по сравнению с контролем (P<0,01). Максимальные значения АЛТ (73,5±2,8 Ед/л) и АСТ (88,5±3,1) установлены на 7 сутки, а статистически достоверное снижение на 14 сутки (P<0,001). В 3-й опытной группе значения изученных ферментов снижаются, начиная с 5 суток по сравнению с контролем и 2-й опытной группой. Подобная тенденция прослеживается и в отношении других изученных биохимических показателей.

Результаты исследований периферической крови и сыворотки крови позволяют констатировать, что у кроликов 2-й опытной группы все изученные показатели достоверно выше, чем у животных контрольной и 3-й опытной группы. У кроликов 3-й опытной группы гематологические и биохимические показатели восстанавливаются до исходных, начиная с 5 суток, а в 2-ой опытной группе не достигают контрольных и референсных значений на 14 сутки опытов, что подтверждает эффективность терапии экспериментальных проникающих инфицированных ран роговицы глаз на базе лечения ПБГЛППМС «Novacel Ziyo». Изучаемая пленка не оказывает негативного влияния на неповрежденную поверхность глазного яблока.

В четвертой главе диссертации **«Результаты оценки терапевтической эффективности поликомпозиционной биодеградируемой глазной лекарственной пленки с метиленовым синим «Novacel Ziyo»** приведены результаты оценки терапевтической эффективности пленочного биопокрытия на экспериментальной модели проникающих ранений глаз кроликов на основании наружного осмотра глаз и прилегающих тканей при естественном освещении и осмотра фокальным освещением с помощью лупы 13,0 Д. Животные были разделены на 3 группы. 12 кроликов 1-й контрольной группы были распределены на 2 подгруппы по 6 особей. В 1 интактной подгруппе на здоровые глаза кроликов не накладывалась пленка, а во 2 подгруппе на здоровые глаза была наложена пленка. Во 2-ю опытно-контрольную группу включили 36 животных с повреждением роговицы, которым в глаза ежедневно однократно закапывали по 2 капли 0,1% раствора метиленовой сини в разведении 9 мл на 0,9% NaCl. В 3-й истинно-опытной группе 36-ти кроликам проведена терапия с применением изучаемой пленки.

Наблюдение проводилось через 1,3,5,7,14 и 21 сутки опытов. Оценивалось общее состояние и локальный статус животных. Оценка показателей воспаления роговицы проводилась по 3- х бальной системе по Майчук Ю. Ф. и Ваховой Е.

С. Оценивалась воспалительная реакция (экссудация) влаги передней камеры. Выявлены объективные клинические признаки степени сужения глазной щели, количество и характер отделяемого, перикорнеальная и конъюнктивальная инъекция, отек конъюнктивы, инфильтрация конъюнктивы, состояние роговицы, изъязвление роговицы.

Таким образом, сравнительный анализ степени тяжести признаков воспаления по данным наружного осмотра глаз экспериментальных животных показал достоверное снижение проявлений признаков воспаления в 3-ой опытной группе по сравнению с показателями 2-ой опытной группы. У животных 1-й контрольной группы за все время наблюдения по данным наружного осмотра глаз побочных реакций не наблюдалось, что позволяет сделать вывод, что пленка «Novacel Ziyo» не оказывает местно-раздражающего и аллергизирующего действия.

Результаты in vivo 2-й опытной группы.

На 1-е сутки после первичной хирургической обработки (ПХО) проникающего инфицированного ранения роговицы с закапыванием раствора метиленовой сини (по 2 капли 0,1%) во 2-й опытной группе общее состояние животных было относительно удовлетворительным. Наблюдался умеренное сужение глазной щели до 1/3 ширины. Отмечалось обильное гнойное отделяемое из конъюнктивальной полости, выраженная перикорнеальная и конъюнктивальная инъекция. На роговице от 4 до 5-ти часов в параоптической зоне, отступя от лимба на 3 мм в зоне ушитого линейного роговичного ранения на 3 –х узловых швах отмечалось наличие плотного фибринозно-гнойного налета, диаметром 4х3 мм, выраженного отека и инфильтрата в строме роговицы. Передняя камера средней глубины, отмечалась выраженная экссудация ее влаги (+++), радужка и хрусталик просматривались за густым флером. Средний балл степени тяжести признаков воспаления по данным наружного осмотра глаз экспериментальных животных составил 17,6±1,62.

На 7-е сутки общее состояние животных относительно удовлетворительное. Блефароспазм уменьшился. Умеренное слизисто-гнойное отделяемое из конъюнктивальной полости. Незначительная инъекция сосудов склеры. На роговице в параоптической зоне роговичные швы были адаптированны, фибриновый налет на них сохранялся. Отмечался умеренный отек и инфильтрация стромы роговицы. Передняя камера средней глубины, опалесценция влаги передней камеры (+++), радужка и хрусталик просматривались за густым флером. Степень тяжести воспаления по данным наружного осмотра глаз экспериментальных животных составила в среднем 14.3±0,23 балла.

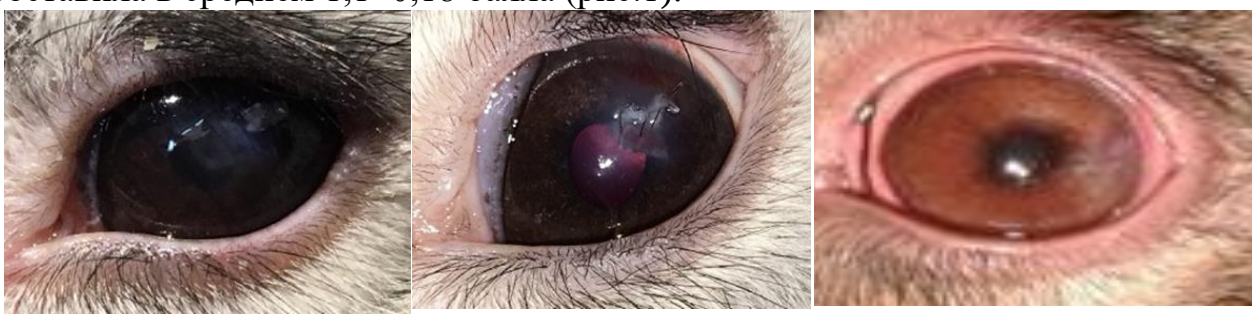
На 21-е сутки общее состояние животных удовлетворительное. Сохранялся незначительный блефароспазм и слизистое отделяемое из конъюнктивальной полости. Роговичная рана адаптирована, наблюдался незначительный отек роговицы в области раны, вне раны роговица прозрачная. Опалесценция влаги передней камеры +. Средний балл степени тяжести признаков воспаления по данным наружного осмотра глаз экспериментальных животных составил 8,8±0,44.

Результаты in vivo 3-й опытной группы.

На 1-е сутки после ПХО проникающего инфицированного ранения роговицы с применением ПБГЛПМС во 2-й опытной группе общее состояние животных было относительно удовлетворительным. Отмечался умеренный блефароспазм, слизистое отделяемое из конъюнктивальной полости. Смешанная инъекция сосудов глазного яблока. Отмечается умеренный отек роговицы, ушитое линейное роговичное ранение в параоптической зоне покрыто незначительным фибриновым налетом. Обнаружены фрагменты пленочного биопокрытия в области раны. Передняя камера средней глубины, экссудация влаги слабая +. Глублежащие среды просматриваются под легким флером. Средний балл тяжести воспаления по данным наружного осмотра глаз экспериментальных животных - 6,0±0,28.

На 7-е сутки общее состояние животных удовлетворительное. Отмечали легкое, сужение глазной щели, небольшое слизистое отделяемое из конъюнктивальной полости. Незначительная смешанная инъекция сосудов склеры. Отек роговицы в динамике уменьшился, ушитая рана адаптирована. Передняя камера средней глубины, умеренная опалесценция влаги передней камеры ++. Степень тяжести воспаления у обследуемых экспериментальных животных в среднем составила 6,0±0,28.

На 21-е сутки общее состояние животных было удовлетворительным. Глаз спокойный. Отек роговицы в области раны значительно уменьшился, роговичная рана адаптирована, чистая, швы состоятельные. Свободная от раны поверхность роговицы прозрачная. Глублежащие среды без патологий. Степень тяжести признаков воспаления глаза по данным наружного осмотра составила в среднем 1,1±0,18 балла (рис.1).



А **Б** **В**

Рис.1. Фотография глаза кролика 3- группы:
А. 1- сутки сутки после ПХО проникающего ранения роговицы;
Б. 7-е сутки- сутки после ПХО проникающего ранения роговицы;
В. 21- сутки - сутки после ПХО проникающего ранения роговицы.

Результаты оценки степени тяжести показателей воспалительного процесса при моделировании проникающих инфицированных ранений роговицы исследуемых экспериментальных животных показали, что в 3-й опытной группе через 3 суток после повреждения выраженность клинических проявлений снижается в 2,93 раза по сравнению со 2-й опытной группой, на 5-7 сутки – в 2,3 раза, на 14 - 21 сутки в 5,3 раза соответственно. За весь период наблюдения в 3-й опытной группе происходит достоверное

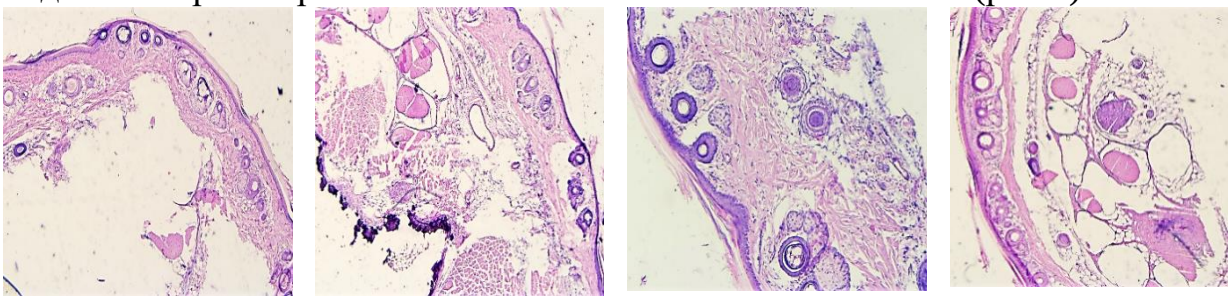
снижение выраженности клинических проявлений воспаления от средней до легкой степени по сравнению со 2-й опытной группой (Р <0,05).

Таким образом, все вышеперечисленное подтверждает выраженную терапевтическую эффективность ПБГЛПМС «Novacel Ziyo».

В пятой главе диссертации «Результаты оценки кожно-раздражающего, кожно-резорбтивного действия и терапевтической эффективности поликомпозиционной биодеградируемой глазной лекарственной пленки с метиленовым синим по данным гистоморфологического исследования» приведены результаты оценки кожно-раздражающего, кожно-резорбтивного действия, а также показатели терапевтической эффективности поликомпозиционной биодеградируемой полимерной пленки по данным гистоморфологических исследований.

Гистологические исследования кожных покровов спинок белых крыс опытной группы через 48 часов аппликации раствора пленки в концентрации 200 мг/кг не выявили очагов инфильтрации, отёка, некроза. Клеточная структура эпидермиса, дермы, придатков кожи не нарушена.

Изучение кожно-резорбтивного действия по данным гистоморфологического исследования было проведено в подостром опыте в условиях погружения в пробирки с изучаемым раствором пленки 2/3 длины хвостов крыс. При гистоморфологическом исследовании, проведенном через 30 дней после воздействия раствора пленки в концентрации 200 мг/кг структура кожных покровов хвостов белых крыс независимо от времени воздействия раствора не выявила патологических изменений (рис.2).



А Б В Г

Рис.2. А. Хвост белых крыс опытной группы через 30 дней воздействия раствора пленки в концентрации 200 мг/кг. Дерма, эпидермис, придатки сохранены. Окраска ГЭ. Об. 5х5.

Б. Хвост белых крыс контрольной группы через 30 дней воздействия дистиллированной воды Эпидермис, дерма, придатки не нарушены. Окраска ГЭ. Об. 5х5.

В. Хвост белых крыс опытной группы через 30 дней воздействия раствора пленки в концентрации 200 мг/кг. Очагов дистрофии, некроза, инфильтрации, отёка нет. Окраска ГЭ. Об. 5х10.

Г. Хвост белых крыс контрольной группы через 30 дней воздействия дистиллированной воды. Эпидермис, дерма, придатки сохранены. Окраска ГЭ. Об. 5х10.

Таким образом, сравнительный анализ гистологической картины кожных покровов хвостов белых крыс опытной и контрольной групп не выявил каких-либо изменений в структуре клеток, что свидетельствуют об

отсутствии кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия отечественной биоактивной пленки для лечения инфицированных проникающих ранений глаз.

Показатели терапевтической эффективности поликомпозиционной биодеградируемой полимерной пленки по данным гистоморфологических исследований были изучены на 78 кроликов породы шиншилла. Животные были разделены на 3 группы. Гисто-морфологическими исследованиями установлено, что через 1 сутки в 3-й опытной группе наблюдается полная деэпителизация, отек, расслоение и набухание волокон собственного вещества роговицы в зоне повреждения, края которого были плотно сомкнуты. Отмечается обильная инфильтрация нейтрофилами. На лимбальной границе выявляются отдельные клетки эпителия с деструкцией или их фрагменты. В ткани, расположенной параллельно лимбу есть признаки образования каймы из тонкого слоя растущего эпителия в виде пролиферации фибробластов. В зоне лимба базальные клетки эпителия и их ядра приобрели продолговатую форму, были расположены горизонтально к дефекту. Отмечается расширение и выраженное полнокровие венозных и капиллярных сосудов лимбальной зоны. Во 2-й опытной группе через 1 сутки в лимбальной зоне роговицы после повреждения местами эпителий сохранен, но истончен. Между эпителием и собственным веществом сохраняется инфильтративная зона отека и разволокнения волокон. Отек собственного вещества уменьшен. Единичные лейкоциты и умеренный отек в собственном веществе.

В 3-ой опытной группе через 7 дней терапии ПБГЛПМС количественное восстановление переднего эпителия по периферии превышало норму на 2-3 слоя, границы между слоями были стертыми, клетки всей толщи имели базофильную цитоплазму, горизонтально расположенные ядра, отмечался межклеточный отек. В собственном веществе выявляются скопления фибробластов с регенераторной активностью (увеличенные ядра с хорошо видимым ядрышком, светлая цитоплазма), единичные, рыхло и хаотично расположенные незрелые коллагеновые волокна, небольшие группы макрофагов, лимфоцитов с примесью лейкоцитов. Выявляется прорастание многочисленных сосудов капиллярного типа в зоне повреждения.

У кроликов 2-й опытной группы на 7 сутки эпителиальный пласт с типичной рядностью, но не четко разделенный на слои, поверхностные клетки приобретали уплощенную форму, ядра их вытягиваются, цитоплазма оксифильная. Отмечается более плотное расположение клеток. Собственное вещество роговицы преимущественно из зрелой грануляционной ткани, а также созревающих коллагеновыхволокон с признаками дифференцировки, небольшого количества фибробластов. Выявляются единичные макрофаги и лимфоциты.

Через 21 сутки терапии в 3-й опытной группе в роговице кроликов выявляется восстановление переднего эпителия, границы слоев были четко выражены, клетки среднего и верхнего слоя были хорошо дифференцированы, тесно расположены. Базальный слой был с умеренной дискомплексацией, вертикальная ориентация клеток нарушена, ядра имели полигональные или

вытянутые ядра. Пограничная мембрана четко выражена, отмечается большое количество правильно расположенных коллагеновых волокон собственном веществе роговицы с единичными очагами дискомплексации волокон, есть одиночные макрофаги и сосуды.

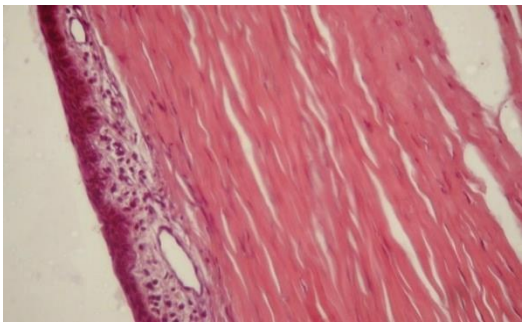


Рис.3. 3-я опытная группа. Роговица через 21 суток терапии. Восстановление плоского переднего эпителия без дифференцировки на слои. Единичные макрофаги и сосуды. Очаговая дискомплексация коллагеновых волокон. Окраска ГЭ. Ув. 10х40.

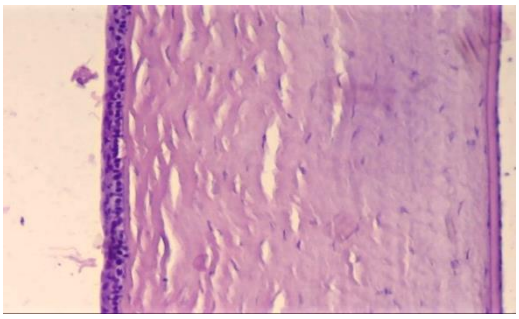


Рис.4. 2-я опытная группа. Роговица через 21 суток после повреждения. Зрелые передний многослойный плоский эпителий и коллагеновые волокна собственного вещества роговицы. Окраска ГЭ. Ув. 10х10.

Во 2-й опытной группе на 21 сутки наблюдалось восстановление дифференцированного эпителия, отмечались хорошо выраженные границы слоев, плотное расположение клеток. Собственное вещество состояло из плотно расположенных, хорошо оформленных зрелых стромальных коллагеновых пластин собственного вещества роговицы. Лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги отсутствовали и в центральной и в лимбальной зонах роговицы.

В связи с высокой биодоступностью, оптимальным периодом рассасывания, отечественная поликомпозиционная биодеградируемая полимерная пленка с метиленовым синим в терапии инфицированных проникающих ранений глаз в эксперименте не препятствует прорастанию фибробластов и не вызывает ответную хроническую реакцию воспаления тканей глаза. Механическая герметизация поверхности инфицированной раны роговицы биопокрытием «Novacel Ziyo» препятствует проникновению внешних инфекционных агентов, что в сочетании с наличием в составе метиленового синего, снижает выраженность воспалительного процесса и способствует сокращению времени регенерации роговицы на 7 сутки. В роговице глаз кроликов во 2-й опытной группе воспалительные изменения с повышенной активацией лейкоцитов привели к выраженным альтернативным повреждениям, незначительной задержке регенерации переднего эпителия и разволокнению, дезорганизации коллагеновых волокон. Закрытие эпителиального дефекта переднего плоского эпителия в начальном этапе в основном происходило за счет врастания клеток из росткового слоя лимбальной зоны, а в дальнейшем – за счет пролиферации проросших клеток и дальнейшей миграции (в меньшей степени) клеток из зоны лимба. Полное закрытие дефекта переднего эпителия роговицы в 3-й опытной группе

наблюдалось на 14-е сутки после терапии поликомпозиционной биодеградируемой полимерной пленкой с метиленовым синим, тогда как у кроликов 2-ой опытной группы сохранялся небольшой эрозированный участок роговицы. Созревание коллагеновых волокон с их параллельным расположением в роговице к концу эксперимента в 3-й опытной леченной группе было завершено, во 2-ой опытной группе выявляются одиночные фокусы дезорганизации коллагеновых волокон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «**Морфологическое обоснование применения пленочного биопокрытия в лечении проникающих ранений глаз»** сделаны следующие выводы:

1. В соответствии с ГОСТ ISO 10993-5-2011 поликомпозиционная биодеградируемая полимерная пленка с метиленовым синим для терапии инфицированных проникающих ранений глаз относится к группе С - изделие, контактирующее с поврежденной поверхностью глаза. По продолжительности контакта биопленка относится к категории В - изделие длительного однократного применения, контакт которого превышает 24 час, но не более 30 сут.

2. По параметрам острой токсичности поликомпозиционная биодеградируемая полимерная пленка с метиленовым синим для лечения проникающих инфицированных травм органа зрения относится к V классу - практически нетоксичное вещество.

3. Тестирование субхронической токсичности in vivo свидетельствует об отсутствии негативного влияния офтальмологической пленки «Novacel Ziyo» на локальный и системный статус организма экспериментальных животных, что подтверждается результатами изучения интегральных, гематологических, биохимических, специфических (местно-раздражающих, кожно-резорбтивных, аллергенных, цитотоксических) показателей и гистоморфологической структуры тканей и органов экспериментальных животных.

4. Доказана терапевтическая эффективность офтальмологической пленки «Novacel Ziyo» на локальном уровне при лечении экспериментального проникающего ранения роговицы по результатам достоверного снижения индекса тяжести воспаления, что проявлялось ускорением процессов регенерации дефекта эпителия роговицы, а также купированием симптомов воспаления к концу лечения в 3,51 раз ($p<0,05$).

5. Средний спектр действия, основанный на определении показателя среднестатистической противомикробной эффективности лечебной пленки «Novacel Ziyo» in vitro, показал, что на среде Сабуро, мясо-пептонном и кровяном агаре зоны роста *Candida C. Albicans,* Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis и Escherichia coli* подавляются на 5 сутки в 1,13 раза, на 7 сутки в 1,15 раза по сравнению с 1-ми сутками и контролем, что свидетельствует о пролонгированном бактериостатическом эффекте пленки.

6. Медико-биологическая безопасность разработанной лекарственной пленки «Novacel Ziyo» доказана на экспериментальной модели проникающих инфицированных ран роговицы органа зрения и после одобрения Фармацевтическим комитетом, может быть рекомендована для клинических испытаний в качестве лечебного средства в терапии инфицированных проникающих ранений органа зрения.

ONE SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC DEGREES DSC.04 / 30.01.2020.TIB.105.01 AT THE REPUBLIC SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF EYE MICROSURGERY

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

NIYAZOVA ZEBINISO ANVAROVNA

MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF APPLICATION OF FILM BIOCOATING IN THE TREATMENT OF PENETRATING EYE INJURIES

14.00.08 – Ophthalmology
14.00.15 – Pathological anatomy

ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
DISSERTATION ON MEDICAL SCIENCES

Tashkent – 2021

The subject of the doctoral (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan in B2020.4.PhD/Tib556.

The dissertation has been done in the Tashkent pediatric medical institute.

Abstract of the doctoral dissertation in three languages (uzbek, russian, english (resume)) has been posted on the website of Scientific council (www.eyecenter.uz), the information-educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz) and Uzbekistan National news agency (www.uza.uz).

Scientific supervisors:	**Buzrukov Batir Tulkunovich** Doctor of Medicine, Associate Professor
	Sidikov Akmal Abdikaharovich Doctor of Medicine
Official opponents:	**Bilalov ErkinNazimovich** Doctor of Medicine, Professor
	Chuprov Igor Nikolayevich Doctor of Medicine, Professor
Leading organization:	**Kharkiv national medical university**

The defense will be take place on «_____» _____ 2021 at _____ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Eye Microsurgery (Address: 100173, Tashkent city, Uchtepa district, Kichik khalka yuli str., 14, Phone: (+99871) 217-49-34; 217-45-63; 217-32-28; fax: (+99871) 217-49-37; e-mail: eyecenter@inbox.ru).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Eye Microsurgery (Registration №_____), (Address: 100173, Tashkent city, Uchtepa district, Kichik khalka yuli str., 14, Phone: (+99871) 217-49-34; 217-45-63; 217-32-28).

Abstract of the dissertation has been sent on «_____» _____2021.

(mailing report № _____ of «_____»_____ 2021).

A.F. Yusupov
Chairman of the Degrees awarding
Scientific council, Doctor of Medicine

Sh.M. Dadamukhamedova
Scientific secretary of the
Degrees awarding Scientific council,
Doctor of Philosophy

M.Kh. Karimova
Chairman of the Scientific seminar at the
Degrees awarding Scientific council,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD)

The aim of the research: to develop a polycomposite biodegradable ophthalmic drug film with methylene blue "Novacel Ziyo", as well as recommendations and proposals justifying the safety of use, regenerative and antimicrobial efficacy in the treatment of infected eye injuries in the experiment.

The objects of the scientific research: 72 nonlinear sexually mature white rats weighing 122-140 g. used in experiments to study acute, subchronic toxicity and specific activity. On 84 rabbits of the chinchilla breed, the regenerative and antimicrobial activity was assessed, on 12 rabbits the local irritating effect of the film on the eyes and mucous membranes was studied. The initial weight of the animals ranged from 2.5 to 3.00 kg.

The scientific novelty of the research work consists of the following:

for the first time, a domestic polycomposite biodegradable polymer film with methylene blue was developed;

the regenerative and antimicrobial properties of polycomposite biodegradable polymer film with methylene blue were studied using clinical, laboratory and morphological studies at the local and systemic levels;

the effectiveness of the domestic polycomposite biodegradable polymer film with methylene blue in the treatment of infected penetrating wounds of the cornea in experiment has been proved;

it has been proven that the use of an original polycomposite biodegradable polymer film with methylene blue reduces the recovery time of the morphological structure of the cornea and underlying tissues in case of penetrating wounds of the eyeball;.

the effectiveness of therapy for penetrating eye wounds has been experimentally proven based on monitoring the severity of signs of inflammation and the absence of local irritating, allergenic and general toxic properties of a polycomposite biodegradable polymer film with methylene blue.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained on the preclinical assessment of biomedical safety and therapeutic efficacy of a polyfunctional bioactive film with methylene blue for the treatment of penetrating eye injuries:

approved methodological recommendations "Method of treating traumatic eye injuries using domestic film bio-coating" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-r / 561 dated December 05, 2019). These methodological recommendations made it possible to significantly increase the effectiveness of the treatment of eye injuries as a result of the use of biocoatings from domestic raw materials;

approved methodological recommendations "Disco-diffusion method for determining the antimicrobial sensitivity of an ophthalmic biological coating" (Conclusion of the Ministry of Health of the RUz No. 8 n-r / 562 dated December 05, 2019). These methodological recommendations made it possible to assess the antimicrobial properties of the ophthalmic biocoating using the disk-diffusion method and to choose an effective treatment tactics;

the obtained results of scientific research aimed at improving the morphological substantiation of the use of film biocoatings for the treatment of penetrating eye wounds in the experiment, including the results obtained on the basis of treatment using the bioactive ophthalmic film "Novacel Ziyo" were introduced into the activities of the research laboratory of the Tashkent Pharmaceutical Institute (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-z / 68 dated April 12, 2021). The implementation of the results obtained allows to increase the therapeutic efficiency, reduce the duration of treatment and temporary disability, reduce postoperative complications, and also reduce funds for the treatment of eye injuries.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, five chapters, conclusions, list of references. The volume of the thesis is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Niyazova Z.A., Buzrukov B.T., Salahiddinov K.Z., Abzalova Sh.R. Use of biofilms in ophthalmology //European science review, Austria, Vienna .- 2017 .- №7-8, P. 52-54 (14.00.00; №19).

2. Niyazova Z.A., Buzrukov B.T., Salahiddinov K.Z., Abzalova Sh.R. Experimental substantiation of the use of biomaterial for penetrating wounds of the eyeball //Неврология - 4 (72) .-Т.-2017.- С. 51-52 (14.00.00; №4).

3. Niyazova Z.A., Buzrukov B.T., Abzalova Sh.R. Justification (reasons) of the use of film biopoclips in the injury of the vision organ //Journal of research in health science, Israel, №2 (2) 2017.- С. 41-47 (14.00.00; (23) SJIF-5.24).

4. Niyazova Z.A., Buzrukov B.T., Kamalov N.Z. Features of penetrating sclera wounds in children (case from practice) //Журнал теоретической и клинической медицины.-Т.-2018.-С. 109-111 (14.00.00; №3).

5. Niyazova Z.A., Nurkhodjaev S.N., Akhmedzhanova A.Z., Abdullaev Sh.O. Features of psychological rehabilitation in patients with eye injuries //American journal of research, №5-6, USA, 2019 - P.118-129 (14.00.00; (20) GIF-1.7024).

6. Niyazova Z.A. Assesment of risk factors for ophthalmic injuries //International journal of Pharmaceutical research. India, 2019. - vol.11. - Issue 3. - P.1208-1214. (14.00.00; (3) Scopus - Q2)

7. Niyazova Z.A., Buzrukov B.T. Eye injury as a reason for disability //International Journal of Advanced Science and Technology. USA, 2020. - Vol. 29. - No.5. - P. 1356-1364. (14.00.00; (3) Scopus – Q4).

8. Niyazova Z.A., Buzrukov B.T., Salahiddinov K.Z. Study of the effectiveness of domestic ophthalmic film in experiment //Journal of research in health science Israel, 2020. Volume 3-4. - ISSUE 4. - P.3-9 (14.00.00; (23) SJIF-5.24).

9. Khegay L.N., Niyazova Z.A. Study of mutagenic and immunological activity of a cover dressing for the treatment of penetrating eye injuries on in vitro experiment //American Journal of Medicine and Medical Sciences. USA, 2020. - 10(7). - P. 534-538. (14.00.00; №2)

10. Niyazova Z.A., Gulyamov S.S., Ganieva U., Khegay L.N., Kayumov A.A. Organization of medical care for patients with eye injuries // International Journal of Pharmaceutical Research. India, 2020. - Vol 12. - Issue 4. - P. 635-641 (14.00.00; (3) Scopus - Q2).

11. Niyazova Z.A., Khegay L.N., Rakhmanov A.Kh. Evaluation of an irritating and allergizing action of a biopellicle for the treatment of penetrating eye injuries //European Journal of Molecular and Clinical Medicine, Vol. 7, Issue 2, 2020. P. -837-843. ISSN- 2515-8260. (14.00.00; (3) Scopus).

12. Ниязова З.А., Саримсаков А.А, Хегай Л.Н., Бузруков Б.Т., Хамраева Л.С., Садыков Р.А., Ахмеджанова А.З. Патент на полезную модель № FAP

01540 //Глазная лекарственная пленка для лечения инфицированных ран в эксперименте.

II бўлим (II часть; II part)

13. Sadikov R.A., Niyazova Z.A., Kim O.V., Ismailov B.B. The evaluation of hemostatic effect and biocompatibility of the hemostatic implant /Proceedings of the 3rd Tashkent international innovation forum, Том 4 «Medical, pharmaceutical and life sciences».- T.-2017.- P.- 296-303.

14. Сыдиков А.А., Турсунов Э.А., Хегай Л.Н., Ниязова З.А. Результаты патоморфологической оценки эффективности применения пленочного биопокрытия «Novacel Ziyo» в терапии проникающих ранений глаз //Re-Health Journal.-Андижан, 2020.- №3, часть 2.- С.136-145. ISSN-2181-0443.

15. Ниязова З.А., Гулямов С.С., Хамраева Л.С., Салахиддинов К.З. Особенности оказания медицинской помощи больным с травмами глаз //Uzbek Medical Journal //Special Issue.- T.-2020.-С.-73-83// DOI http://dx.doi.org/10.26739/2181-0664-2020-SI-10//.

16. Ниязова З.А., Салахиддинов К.З., Алексеев А.А., Салахиддинова М.К. Раневые покрытия-как эффективный метод лечения ожоговых ран // Uzbek Medical Journal,Vol. 2 Issue 1, T.- 2020.- С.-30-36 //DOI http://dx.doi.org/10.26739/2181-0664-2020-2//.

17. Salakhiddinov K.Z., Alekseyev A.A., Niyazova Z.A., Kilichev M.R. Current aspects in the treatment of burn wounds //Вопросы науки и образования Россия, 2020. - №13 (97). - С. 93-98 (РИНЦ ISSN 2542-081X).

18. Ниязова З.А. Экспериментальное обоснование применения биоматериала при проникающих ранениях глазного яблока /Материалы республиканской научно-практической конференции “Достижения молодых ученых в педиатрии”.-Т.-2017.- С.104-105.

19. Niyazova Z.A., Abzalova Sh.R., Agzamova U. Improvement of primary surgical treatment using film coatings in eye injury /Bridge to science: Research works , USA-2018.P.-220-225.

20. Niyazova Z.A., Abdusattorov Sh.Sh. Improving the conduct of primary surgical treatment with penetrating wounds of the eyeball /Материалы 46 – й научно – практической конференции молодых ученых.-Т.-2018.-22-24 с.

21. Niyazova Z.A., Nurkhodjaev S.N. Problems of medical and psychological rehabilitation of patients with eye injuries /«4-th International eduindex multidisciplinary conference» Special issue European journal of Business and social sciences, Zurich, Switzerland, June 2019-.P.-54-56.

22. Ниязова З.А., Хегай Л.Н., Ёдгорова Н.Т. Противогрибковая эффективность отечественной пленки для лечения проникающих ранений глаз /Материалы республиканской научно-практической онлайн-конференции «Роль инноваций в повышении качества медицины и образования», 2020.- 297-298 с.

23. Niyazova Z.A., Khegay L.N., Rakhmanov A.Kh. Evaluation of the toxicity of pellicle for treatment of penetrating eye injuries in the conditions of prolonged

experience//Materialien von XVII Internationalen wissenschaftlichen und praktischen konferenz Spitzenforschung – 2020, Volume 13, Berlin Wissenschaft und Bildung GmbH-123 s.-20 Mai 2020.-P.-47-49.

24. Ниязова З.А., Рахманов А.Х., Хегай Л.Н. Доклиническое токсикологическое исследование биоактивного покрытия для лечения проникающих ранений глаз //Вестник Ташкентской медицинской академии. Специальный выпуск.-Т.- 2020.-16 с.

25. Ниязова З.А., Рахманов А.Х., Хегай Л.Н. Доклиническое токсикологическое исследование биоактивного покрытия для лечения проникающих ранений глаз в условиях хронического опыта /Сборник трудов III –Международной научно-практической конференции «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике».- Т.- 2020.- 233-235 с.

26. Хегай Л.Н., Ниязова З.А. Участие на инновационной выставке 18-19 ноября 2020 г. по теме: "Производство биоразлагаемой полифункциональной пленки на основе водорастворимой целлюлозы с метиленовым синим".

27. Ниязова З.А., Хамраева Л.С., Бузруков Б.Т., Ахмеджанова А.З. Программа для выбора тактики лечения проникающих ранений глаза /Свидетельство об официальной регистрации программы для электронных-вычислительных машин № DGU 06699.

28. Ниязова З.А., Бузруков Б.Т., Хегай Л.Н. Диско-диффузионный метод определения антимикробной чувствительности офтальмологического биопокрытия /Методические рекомендации.-Т.-2019.-16 с.

29. Ниязова З.А., Бузруков Б.Т., Хегай Л.Н. Способ лечения травматических повреждений глаз с использованием отечественного пленочного биопокрытия /Методические рекомендации.-Т., 2019.-19 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди

MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 23 апреля 2021 года
Объем – 3,18 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0970 - 2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru