

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

Қўлёзма ҳуқуқида

УЎК: 616.379-008.64-06:616-001.4-002.44-085:547.962.9]-092.4

МАЛИКОВ НОДИРБЕК МУЗАФФАР ЎҒЛИ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ДИАБЕТИК ТОВОН СИНДРОМИДА КОМПОЗИТ
ШАКЛЛИ КОЛЛАГЕНДАН ФОЙДАЛАНИБ ЖАРОҲАТ ДЕФЕКТИНИ
БАРТАРАФ ЭТИШ АСОСЛАРИ**

14.00.16 - Нормал ва патологик физиология

14.00.27 - Хирургия

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)
илмий даражасини олиш учун ёзилган
ДИССЕРТАЦИЯ**

**Илмий раҳбарлар: т.ф.д., проф. Ирискулов Б.У.
т.ф.д., проф. Эргашев У.Ю.**

Тошкент 2025

МУНДАРИЖА

КИРИШ	5
I-БОБ. ДИАБЕТИК ТОВОН СИНДРОМИНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ.....	17
§1.1. Диабетик товон синдромининг эпидемиологияси, хавф факторлари, патогенези ва таснифи	17
§1.2. Тажриба хайвонларида диабетик товон келтириб чиқариш усуллари	27
§1.3. Диабетик товон жароҳат дефектини бартараф этишда қўлланиладиган замонавий коллагенли препаратлар	33
§1.4. Флавоноид кверцетин ва унинг тиббиётда қўлланилиши.....	36
II-БОБ. МАТЕРИАЛ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ.....	40
§2.1. Экспериментал материаллар тавсифи	40
§2.2. Экспериментал (диабетик) оёқ панжада жароҳат дефектини ҳосил қилиш.....	41
§2.3. Композит коллагеннинг тавсифи	44
§2.4. Фойдаланилган тадқиқот усуллари.....	48
III-БОБ. ДИАБЕТИК ТОВОН МОДЕЛИДА ЛАБОРАТОР ТАҲЛИЛ НАТИЖАЛАРИ ВА ЖАРОҲАТ ДЕФЕКТИНИ БИТИШ КЎРСАТКИЧЛАРИ БЎЙИЧА КОМПОЗИТ КОЛЛАГЕННИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ	53
§3.1. Аллоксанли диабетда каламушлар умумий ҳолатига ва жароҳат битиши тезлигига композит коллагеннинг таъсири	53
§3.2. Аллоксанли диабетик товон моделида композит коллагеннинг гематологик ва биокимёвий кўрсаткичларига таъсири	59
§3.3. Диабетик товон моделида композит коллагеннинг жароҳат дефектини битишига таъсирини томир эндотелий ўсиш фактори (VEGF) ва инсулинга ўхшаш ўсиш фактори (IGF1) орқали баҳолаш	72

§3.4. Аллоксанли диабетик товон моделида каламушларда эндоген интоксикация кўрсаткичларига композит коллагеннинг таъсирини ўрганиш	77
--	----

IV-БОБ. КАЛАМУШЛАРДА ДИАБЕТИК ТОВОН МОДЕЛИДА ЖАРОҲАТ БИТИШИГА КОМПОЗИТ КОЛЛАГЕН ТАЪСИРИНИ МОРФОФУНКЦИОНАЛ БАҲОЛАШ85

§4.1. Диабетик товон моделида композит коллагеннинг жароҳат битишига ва планиметрик кўрсаткичларига таъсири	85
---	----

§4.2. Аллоксанли диабетик товон моделида каламушларнинг жигар ва ошқозон ости беи ҳолатига композит коллагеннинг таъсирини патоморфологик баҳолаш.....	102
--	-----

ХОТИМА 117

ХУЛОСАЛАР..... 128

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР 130

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ..... 131

ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА АТАМАЛАР РЎЙХАТИ 149

КИРИШ

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда қандли диабет (ҚД) бугунги куннинг энг долзарб, инфекцион характерда бўлмаган, тарқалиши пандемия даражасидаги касалликдир. Айни пайтда ҚД кўпинча ёндош касалликлар, тез-тез асоратлар шаклланиши билан кечувчи кенг тарқалган, муаммолар охиригача ечилмаган долзарб ҳасталигича қолмоқда. Муаллифлар таъкидлашича, «...дунёда айни пайтда 20 дан 79 ёшгача бўлган ҳар 10 та ёши катта аҳолининг 537 млн ҚД билан ҳасталанган...»¹. ҚДда касалликнинг кенг тарқалганлиги, узоқ давом этиши, тез-тез асоратланиши узоқ вақт талаб этиладиган ҳолатдир. Диабетик тоvon синдроми (ДТС) каби бир қанча ёмон сифатли кечувчи асоратлар билан ёнма-ён юрадиган касаллик бу шубҳасиз ҚД эканлиги барчага маълум. ДТСнинг ривожланиш асосини қон томир патологияси ва диабетик нейропатия ташкил этгани ҳолда бу икки патология ДТСнинг доимий йўлдоши ҳисобланади. ДТС патогенезида диабетик яра дефекти ҳосил бўлиши асосий ўрин эгаллагани ҳолда кейинчалик жароҳатга инфекция қўшилиши ва пировард натижада оёқларнинг йирингли яллиғланиш ва некротик асоратлари ривожланиб ҳаттоки ампутация сабабчиси бўлиши мумкинлиги ДТСнинг ёмон кечувчи асорат эканлигига шубҳа қолдирмайди. ДТСда йирингли-некротик тўқималарни ултратовуш, лазер, электромагнит нурлаш, турли ферментларни қўллаш, коллагенлар, ўсиш фактори, биоинженерли тўқималар, гипербарик оксигенация, кумуш препаратлари каби маҳаллий даволаш орқали касаллик кечиш даврини камайтиришга эришилган. Аммо даволашда турли усулларни қўлланилишига қарамасдан ДТСда яранинг ўртача битиш даври узайганлигича қолмоқда. Шунинг учун ДТСда жароҳат дефектига маҳаллий қўлланиладиган янги самарали препаратларни амалиётга тадбиқ этиш долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

¹ Салиева Ш.Б. Профилактика и лечение сахарного диабета II-типа в узбекистане. “Экономика и социум” №10(113)-1 2023 www.iupr.ru.

Жаҳонда ўткир ва сурункали яраларни даволашда биопластик коллагенли препаратларнинг самараси ва аҳамияти бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олибборилмоқда. Бу борада коллаген асосли тиббий препаратларни жароҳат битиш босқичидаги регенератив ва пролифератив даврларнинг самарали стимулланиши патофизиологик ҳамда хирургик ўрганиш, ДТСда композит коллагенни экспериментал усулда қўллаб жароҳат дефектини қисқа муддатда битказиш бўйича экспериментал тадқиқотларни ўтказиш, коллаген асосли ёки биоинженерли қўплаб жароҳат қоплагичлар мавжуд бўлиб иқтисодий жиҳатдан баҳосининг юқори эканлигини ҳисобга олиб ушбу препаратларнинг арзон аналогларни ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, ўткир ва сурункали яраларни даволашда биопластик коллагенли препаратлар самарадорлиги ва аҳамияти бўйича муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишга мувофиқ «....дори-дармон ва тиббий буюмлар муомаласини тартибга солиш ҳамда аҳолига арзон ва сифатли маҳсулотлар етказиб бериш тизимини такомиллаштириш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, ДТСни даволашда мамлакатимизда янги, иқтисодий арзон, клиник жиҳатдан самарали маҳаллий композит коллагенли препаратни экспериментал қўллашга қаратилган тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон “Янги Ўзбекистонни 2022–2026 йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида”, 2021 йил 1 апрелдаги ПФ-6198-сон “Илмий ва инновацион фаолиятни ривожлантириш бўйича давлат бошқаруви тизимини такомиллаштириш тўғрисида”ги фармонлари, 202 йил 26 октябрдаги ПҚ-411-

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

сон “Аҳолини сифатли дори воситалари ва тиббӣй буюмлар билан таъминлаш юзасидан кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”, 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сон “Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги қарори, 2018 йил 2 августдаги ПҚ-3894-сон “Ўзбекистон Республикасида соғлиқни сақлашни бошқаришнинг инновацион моделини жорий этиш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу 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 йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон илмий адабиётларида диабетик оёқ (товон) синдроми нафақат клиник эндокринология, ангиология, нейрология ва жарроҳлик соҳаларида кенг ўрганилган, экспериментал диабетология, ҳайвонларда диабет фонида жароҳат дефектини юзага келтириш, комплекс даволашнинг аҳамияти, касалликнинг кечиши бўйича кўплаб илмий тадқиқотлар олиб борилган. Жумладан, диабетик товон синдроми ривожланишининг кўп омиллилигини (Armstrong D., Boulton M., Bakker P., 2024), диабетик оёқ ярали беморлар ўлим даражасини (Holman N., Arthur C., Yelland B.Y., Jonathan V., William J., 2024), диабетик товон яраларини коллаген боғламлари билан даволашнинг самарасини (Kwang H.P., Jae B.K., Jae H.P., Seung H.H., Jin W.L., 2019), диабетик яра дефектини коллагенли гранулалар асосида битказиш ва анъанавий боғламлардан устунлик жиҳатларини (Shimikore S.S., Gaurav B.P., 2020), коллаген асосли гидрогелнинг диабетик панжа моделида ярага қўлланилиши ва самараси ўрганилган (Giuseppe T., Jie Y., Roisin A., He Liang., Stephan J.R., David J.W., 2020). МДХ мамлакатлари олимлари томонидан қандли диабет ривожланишининг молекуляр механизмлари, классификацияси ва даволаш

жиҳатларини (Белозерсева Й.П., Курлаев П.П., Гритсенко Б.А., Стяжкина С.И., 2018; Дедов И.И., Галстян Г.Р., Грекова Н.М., 2022), экспериментал диабетоген хирургияда коллагенли бирикмалар қўлланилишини (Остроушка А.П., 2021), коллагенли бирикма бўлган “Коллост”нинг диабетик товон ярасида самарали қўлланилишини (Ступин Б.А., Горюнов С.В., Жидких С.Й., Горский Б.А., 2022), нормал ҳолатда ва диабетик товон синдромида жароҳат битишининг патофизиологик жиҳатларини чуқур таҳлил қилишган (Максимова Н.В., Любимов Р.А., Мелниченко Г.А., Николенко Б.Х., 2018).

Ўзбекистонда диабетик оёқ (товон) синдромининг замонавий давоси, диагностикаси, касалликнинг олдини олиш чоралари бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган. Жумладан, Қ.Ж.Матмуротов ва Д.Д.Рахимовлар (2023) диабетик панжа синдромида некротик зарарланишларни кам инвазив усуллар билан даволаш, Б.З.Хамдамов (2023) диабетик товон синдромида критик ишемияларни даволаш, Х.И.Эрназаров (2023) ва А.Р.Зоҳировлар (2025) экспериментал диабетик жароҳатни ва диабетик оёқ некротик жароҳатларини даволашда реоманнисол ва озонотерапияларнинг ўрни, Б.Б.Сафоев ва Ж.Р.Назаровлар (2023) диабетик товон синдромида оёқлардаги критик ишемия ҳолатида эндоваскуляр давонинг ўрни каби илмий изланишлар олиб борилган.

Юқорида келтирилган адабиётлар таҳлили диабетик товон синдромида юзага келган жароҳат дефектини даволашда янги замонавий жароҳат қоплағичларини қўллаш ва ярадаги репаратив жараёнларни яхшилаш ва айниқса қўлланиладиган замонавий препаратларни маҳаллийлаштириш натижалари бўйича таклиф ва тавсияларни ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ “Хирургик беморларни ташхислаш ва даволашнинг янгича ёндашуви” мавзуси, ҳамда “Юмшоқ тўқималар ва

терининг турли генезли жароҳатланишини даволаш учун ярим ўтказувчи ва биодеградацияланувчи коллагенли гел шаклини яратиш” грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади экспериментал диабетик товон синдромида маҳаллий композит шакли коллагеннинг (коллаген+кверцетин) жароҳат дефектини даволашдаги самарадорлигини патогенетик асослашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

аллоксанли диабет фонида экспериментал “диабетик товон синдроми” нинг диабетик яра моделини такомиллаштириш;

экспериментал диабетик панжа (товон) моделида жароҳатга маҳаллий композит коллаген (коллаген+кверцетин) қўлланилганда жароҳат дефекти яллиғланишига ва битишига жавобгар интерлейкин-1 β , интерлейкин-2, интерлейкин-10 цитокинларини баҳолаш;

экспериментал диабетик панжа моделида композит коллагеннинг (коллаген+кверцетин) таъсирини ангиогенез регуляциясини кўрсатувчи қон томир эндотелиал ўсиш омили VEGF-A (цитокин) ва инсулинга ўхшаш ўсиш фактори IGF1 (Insulin-like growth factors) орқали баҳолаш;

аллоксанли диабетик панжа моделида жароҳатга қўлланилган маҳаллий композит коллагеннинг (коллаген+кверцетин) яра дефектини битишига таъсирини патоморфологик асослаш;

экспериментал диабетик панжа (товон) модели фонида ошқозон ости бези ва жигардаги метаболик ўзгаришларни баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси вивариумида сақланган 190 та зотсиз, оқ рангли, оғирлиги 190-250 г ли интакт (жароҳат етказилмаган) ва аллоксан ёрдамида қандли диабет моделлаштирилган ҳамда каламушлар панжасида жароҳат шакллантирилган (диабетик панжа) эркак каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида экспериментал ҳайвонларнинг вена қони ва зардобини, жароҳат юзаси майдони шунингдек ошқозон ости бези, жигар ҳамда жароҳатдан олинган морфологик препаратлар олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Экспериментал диабетик панжа синдромида қўлланилган янги маҳаллий композит коллагеннинг жароҳатни битказиши ва патогенетик жиҳатларини асослаш учун гематологик, биокимёвий, морфологик, планиметрик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

диабетик панжа моделида жароҳатга маҳаллий композит коллагенни (коллаген+кверцетин) қўллаш жароҳат дефекти яллиғланишига ва битишига жавобгар интерлейкин-1 β , интерлейкин-2 ва интерлейкин-10 цитокинлари мос равишда тажрибанинг 10-кунидаги (0.122 пг/мл, 0.343 пг/мл, 0.124 пг/мл) қийматларини оптималлаштириш билан намоён бўладиган аниқ иммуномодуляцион таъсирга эга эканлиги аниқланган;

композит коллагеннинг (коллаген+кверцетин) экспериментал диабетик панжа моделидаги ангиогенез регуляциясида ижобий таъсири қон томир эндотелиал ўсиш омили VEGF-A (цитокин) ифодасини тартибга солиш, шунингдек, жароҳат битишига ижобий таъсир кўрсатиши исботланган;

экспериментал диабетик панжа моделида композит коллаген билан даволаш ҳужайра пролиферациясининг фаоллашувини тайминлайдиган, регенерацияни тезлаштирадиган ва жароҳат дефекти тўқималарини тиклайдиган инсулинга ўхшаш ўсиш фактори IGF (Insulin-like growth factors) даражасини сезиларли ошириши аниқланган;

аллоксанли диабетик панжа моделида жароҳатга қўлланилган маҳаллий композит коллагенни (коллаген+кверцетин) қўллаш ўткир яллиғланиш белгиларини эрта бартараф этилишга, дерма ва эпидермис регенерациясининг репаратив фаоллигини оширишга, дистрофик ва деструктив ўзгаришларнинг камайишига ва барча ҳужайра-толали тузилмаларнинг қайта тиклашга олиб келиши патоморфологик жиҳатдан исботланган;

экспериментал диабетик панжа жароҳатига композит коллагенни (коллаген+кверцетин) қўллаш натижасида ярани некротик массалардан тозаланиш муддати қисқариши, эпителизациянинг эрта пайдо бўлиши, грануляция тўқималарининг фаол шаклланишига таъсир этиши ва пировард

натижада назорат гуруҳига нисбатан жароҳатни тўлиқ битиши 4 кунга қисқариши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

касаллик патогенезини ўрганиш ва даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш учун кичик лаборатория ҳайвонларида диабетик панжа модели такомиллаштирилган;

каламушларда диабетик панжа моделида янги маҳаллий композит коллагенни қўллаш касаллик клиник белгиларини, эндоген интоксикациянинг намоёнлигини ва маҳаллий яллиғланишни камайтириб, «биокимёвий Санация» хусусиятларига эга бўлган ва ҳайвон ҳужайраларининг физиологик-регенератив функцияларини тиклаши аниқланган;

коллагеннинг токсик таъсири йўқлиги, репарацияни рағбатлантириши, жароҳатга қўлланилганда ўзига хоз плёнка ҳосил қилиши натижасида яра юзаси учун махсус ҳимоя қобиғи вазифасини бажариши, унинг флавонол кверцетин билан бирикиб композитланиши янги маҳаллий дори воситаларини ишлаб чиқишда истиқболли эканлиги асосланган;

аллоксанли диабетда каламушларнинг оёқ панжаси механик жароҳатланишига янги маҳаллий регенератив композит коллагеннинг жароҳатни битказувчи юқори самарадорлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган гематологик, биокимёвий, морфологик, планиметрик ва статистик тадқиқот усуллари асосида экспериментал диабетик панжа синдромида янги маҳаллий препаратнинг патогенетик жиҳатларини баҳолашнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти диабетик панжа ривожланишининг молекуляр механизмларини, патологиянинг оғирлигини кучайтиришда яллиғланишнинг ролини, янги маҳаллий регенератив композит коллагенни қўллаш орқали даволаш механизмини аниқлаб берганлиги, яллиғланиш жараёнининг тарқалиши ва қўламига қараб жароҳатга жарроҳлик ишловини танлаш учун кўрсатмалар берилгани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти коллагеннинг жароҳатда доимий равишда намлик муҳитини сақлаши, экссудат ажралиши камайиб ташқи муҳит билан контактни чегаралаши, иккиламчи инфекция қўшилиши олдини олиши, композит коллагеннинг 2 кунда 1 марта алмаштирилиши каби хусусиятлари янги маҳаллий композит коллагенни узоқ вақт битмас жароҳатларга экспериментал қўллаб яранинг битиш босқичлари кечишини чуқур ўрганиш орқали, яра жараёнининг тузалишига имкон берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Экспериментал диабетик панжа синдромида янги маҳаллий композит коллагенни қўллаш орқали олинган илмий таҳлилларнинг патогенетик жиҳатларини баҳолаш асосида:

биринчи илмий янгилик: диабетик панжа моделида жароҳатга маҳаллий композит коллагенни (коллаген+кверцетин) қўллаш жароҳат дефекти яллиғланишига ва битишига жавобгар интерлейкин-1 β , интерлейкин-2 ва интерлейкин-10 цитокинлари мос равишда тажрибанинг 10-кунидаги (0.122 пг/мл, 0.343 пг/мл, 0.124 пг/мл) қийматларини оптималлаштириш билан намоён бўладиган аниқ иммуномодуляцион таъсирга эга эканлиги аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 21 июнда 06-24/350-т-сон билан тасдиқланган “Диабетик товон синдромида композит шаклли коллагендан фойдаланиб жароҳат дефектини бартараф этишни экспериментал асослаш” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган.

Мазкур таклиф Хоразм вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 03.02.2025 йилдаги 55-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 01.04.2025 йилдаги 35-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги 22/48-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* диабетик товон синдромида яра дефектининг комплекс хирургик даволаш орқали касалликнинг клиник кечишини енгиллаштириш, фаоллик даражасини пасайтириш ва ўлим хавфини камайтириш натижасида беморнинг вақтинчалик меҳнатга лаёқатсизлик кунларини камайтириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 2408145,25 сўм маблағлар янги даволаш усулини жорий этиш орқали беморларни шифохонада даволаниш муддатини қисқартириш ва ногиронликни камайтириш натижасида иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: композит коллагеннинг (коллаген+кверцетин) экспериментал диабетик панжа моделидаги ангиогенез регуляциясида ижобий таъсири қон томир эндотелиал ўсиш омили VEGF-A (цитокин) ифодасини тартибга солиш, шунингдек, жароҳат битишига ижобий таъсир кўрсатиши исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 21 июнда 06-24/350-т-сон билан тасдиқланган “Диабетик товон синдромида композит шаклли коллагендан фойдаланиб жароҳат дефектини бартараф этишни экспериментал асослаш” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Хоразм вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 03.02.2025 йилдаги 55-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 01.04.2025 йилдаги 35-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги 22/48-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* диабетик товон синдромида яра дефектининг комплекс хирургик даволаш орқали касалликнинг клиник кечишини енгиллаштириш, фаоллик даражасини пасайтириш ва ўлим хавфини камайтириш натижасида беморнинг

вақтинчалик меҳнатга лаёқатсизлик кунларини камайтириш имконини беради.

Иқтисодий самарадорлиги: мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 2408145,25 сўм маблағлар янги даволаш усулини жорий этиш орқали беморларни шифохонада даволаниш муддатини қисқартириш ва ногиронликни камайтириш натижасида иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: экспериментал диабетик панжа моделида композит коллаген билан даволаш хужайра пролиферациясининг фаоллашувини тайминлайдиган, регенерацияни тезлаштирадиган ва жароҳат дефекти тўқималарини тиклайдиган инсулинга ўхшаш ўсиш фактори IGF (Insulin-like growth factors) даражасини сезиларли ошириши аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 21 июнда 06-24/350-т-сон билан тасдиқланган “Диабетик товон синдромида композит шаклли коллагендан фойдаланиб жароҳат дефектини бартараф этишни экспериментал асослаш” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Хоразм вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 03.02.2025 йилдаги 55-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 01.04.2025 йилдаги 35-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги 22/48-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* диабетик товон синдромида яра дефектининг комплекс хирургик даволаш орқали касалликнинг клиник кечишини енгиллаштириш, фаоллик даражасини пасайтириш ва ўлим хавфини камайтириш натижасида беморнинг вақтинчалик меҳнатга лаёқатсизлик кунларини камайтириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 2408145,25 сўм маблағлар янги даволаш усулини жорий этиш орқали беморларни шифохонада даволаниш муддатини қисқартириш ва ногиронликни камайтириш натижасида иқтисод қилинади;

туртинчи илмий янгилик: аллоксанли диабетик панжа моделида жароҳатга қўлланилган маҳаллий композит коллагенни (коллаген+кверцетин)

қўллаш ўткир яллиғланиш белгиларини эрта бартараф этилишга, дерма ва эпидермис регенерациясининг репаратив фаоллигини оширишга, дистрофик ва деструктив ўзгаришларнинг камайишига ва барча хужайра-толали тузилмаларнинг қайта тиклашга олиб келиши патоморфологик жихатдан исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 21 июнда 06-24/350-т-сон билан тасдиқланган “Диабетик товон синдромида композит шаклли коллагендан фойдаланиб жароҳат дефектини бартараф этишни экспериментал асослаш” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Хоразм вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 03.02.2025 йилдаги 55-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 01.04.2025 йилдаги 35-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги 22/48-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* диабетик товон синдромида яра дефектининг комплекс хирургик даволаш орқали касалликнинг клиник кечишини енгиллаштириш, фаоллик даражасини пасайтириш ва ўлим хавфини камайтириш натижасида беморнинг вақтинчалик меҳнатга лаёқатсизлик кунларини камайтириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 2408145,25 сўм маблағлар янги даволаш усулини жорий этиш орқали беморларни шифохонада даволаниш муддатини қисқартириш ва ногиронликни камайтириш натижасида иқтисод қилинади;

бешинчи илмий янгилик: экспериментал диабетик панжа жароҳатига композит коллагенни (коллаген+кверцетин) қўллаш натижасида ярани некротик массалардан тозаланиш муддати қисқариши, эпителизациянинг эрта пайдо бўлиши, грануляция тўқималарининг фаол шаклланишига таъсир этиши ва пировард натижада назорат гуруҳига нисбатан жароҳатни тўлиқ битиши 4 кунга қисқариши аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент тиббиёт академияси Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 21 июнда 06-24/350-т-сон билан тасдиқланган “Диабетик товон синдромида

композит шакли коллагендан фойдаланиб жароҳат дефектини бартараф этишни экспериментал асослаш” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Хоразм вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 03.02.2025 йилдаги 55-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 01.04.2025 йилдаги 35-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 июлдаги 22/48-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* диабетик товон синдромида яра дефектининг комплекс хирургик даволаш орқали касалликнинг клиник кечишини енгиллаштириш, фаоллик даражасини пасайтириш ва ўлим хавфини камайтириш натижасида беморнинг вақтинчалик меҳнатга лаёқатсизлик кунларини камайтириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 2408145,25 сўм маблағлар янги даволаш усулини жорий этиш орқали беморларни шифохонада даволаниш муддатини қисқартириш ва ногиронликни камайтириш натижасида иқтисод қилинади.

Тадқиқот натижаларининг апробатсияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

I-БОБ. ДИАБЕТИК ТОВОН СИНДРОМИНИ ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ

§1.1. Диабетик товон синдромининг эпидемиологияси, хавф факторлари, патогенези ва таснифи

Қандли диабет (ҚД) – инсон саломатлиги ва ҳаёт сифатига ёмон таъсир килувчи метаболик бузилиш, тез-тез асоратлар ва ёндош касалликлар билан кечувчи гипергликемик характерли инсулин секреция дефектига боғлиқ касалликдир [68; 1-б.].

Муаммонинг аҳамияти 1989-йил Sent-Vinsent декларациясида айтилиб бутун дунё ҳамжамиятини ушбу касалликнинг тез сураатларда ошиб боришига қаратилди [6; 2-8-б., 7; 80-б., 61; 96-б.].

Бутун дунёда 2016-йил ҳолатига кўра ёши катта аҳолининг 2 млрд қисми ортиқча тана вазнига эгалиги, шундан 650млн қисми семизлик билан ҳасталанган бу эса бутун дунё вояга етган аҳолининг 13% ни – 11% эркак ва 15% аёллар ташкил этади [49; 104-б.].

ҚД бўйича халқаро федерация (IDF – International Diabetes Federation) маълумотиغا кўра айни пайтда ҚД билан 463 млн киши, 2045-йилга бориб эса 700 млн киши касалланиши тахмин қилинган. Марказий Осиё давлатлари жумладан Ўзбекистонда 2015-йил ҳолатига 155 минг, Қирғизистонда 46917, Тожикистонда эса 30 минг киши ҚД билан оғриши кузатилган [90; 52-53-б., 121; 1-б.].

2023-йил ҳолатига кўра Ўзбекистон Республикасида 36799800 аҳоли, бунда 31-59 ёш – 35.8% (12893600 одам), 14-30 ёшли шахслар эса 26.8% (9654400 киши), 14 ёшгача болалар – 28.3%ни, ёши 60дан ошганлар эса 9.1%ни ташкил этган. Республика эндокринология илмий марказнинг 2023-йилги статистик маълумотиغا кўра ҚД II тип билан 377115 киши диспенсер рўйхатига олинган, 263526 киши эса семизликнинг у ёки бу даражалари билан касалланган. Бунда 100000 аҳолининг ҳар 1024.77 шахси ҚД II тип билан, 716.11 киши эса семизлик билан азият чекади [49; 104-б.].

Ўлим кўрсаткичи бўйича ҚД юрак-қон томир ва онкологик касалликлардан сўнг 3-ўринни эгаллайди яъни ҳар йили 300минг киши ушбу хасталикдан вафот этади [8; 70-76-б.].

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотига кўра ушбу хасталик беморлар ҳаётига ҳафв солувчи, сурункали дегенератив кечувчи, инфекцион характерда бўлмаган янги эпидемиядир [33; 1-б.].

ҚДнинг асосий патогенезида инсулин секрециясининг дефитсита ёки унинг таъсир дефекти ёки иккала ҳолатдаги гипергликемиянинг токсик таъсири ётади. Гипергликемиянинг агрессив таъсири эса диабетик ангиопатияга сабаб бўлади. Бунда кичик томирлар (микроангиопатия), ўрта ва йирик калибрли томирлар (макроангиопатия)гача тарқалади [81; 37-48-б.]. ҚДнинг барча кўринишидан тахминан 10% ҳолатида қандли диабетнинг 1-типи (ҚД I) учрайди, бунда ошқозон ости бези β – ҳужайраларининг ўлими ҳисобига инсулин ишлаб чиқарилишининг тўхташи сабабли углевод ва липид алмашинуви етарлича бузилади ва метаболик ўзгаришлар чуқур издан чиқади [31; 344-б.]. ҚДнинг II типиди эса семизлик, метаболик синдром (МС), дислипидемия, гормонал бузилишлар, ортқча овқатланиш каби факторлар асосий ўрин тутаяди. Бунда тўқима ва ҳужайраларнинг инсулинга сезгирлигини бузилиши ёки инсулин секрециясининг ноадекватлиги механизми алоҳида ўрин тутаяди [135; 667-672-б.].

Ушбу нозологик соҳадаги кўплаб изланиш ва таҳлилларга қарамасдан касаллик сурати ўсишда давом этмоқда, ҚД I типининг олдини олишга қаратилган чора-тадбирлар ва давонинг етарли эмаслиги эса шу гуруҳдаги беморларнинг асорат ҳамда ўлим хавф омилларини ҚДга дучор бўлмаган беморларга нисбатан кескин оширади [144; 2130-2135-б.]. Бу асоратлар орасида сўзсиз диабетик товон синдроми (ДТС), аёлларнинг репродуктив системасига салбий таъсири, ҳайз циклининг бузилиши, бепуштлиқ, ҳомила ва туғруқнинг патологик кечиши каби алоҳида ўрин тутаяди [32; 176-б., 71; 85-90-б.].

Диабетик товон синдроми (ДТС) – қандли диабет билан ҳасталанган турли оғирлик даражасидаги беморларда неврологик ёки магистрал қон айланишнинг бузлиши натижасида оёқ товон-панжа соҳасида юзага келадиган яра жароҳати ёхуд тўқиманинг деструктив ўзгаришидир [62; 96-б., 120; 20-96-б.].

ДТС – ҚД билан ҳасталанган беморлар оёқ товон-панжа соҳасидаги ампутациянинг потенциал ҳавфини оширувчи асоратдир. ҚДда оёқлардаги барча асоратларнинг ичида товон-панжадаги яра дефекти энг ёмон сифатли кўриниши бўлиб 15% ҳолатда учрайди. Ҳар йили ушбу ҳолат 1-4%дан ошиб бориб 4-10%гача тарқалмоқда [101; 1719-1724-б.].

Европа давлатларида госпитализацияланган барча беморларнинг 20% қисмини ДТС билан ҳасталанган шахслар, барча койка-кунларнинг 45%ни ташкил этади. Ҳар йили бажариладиган юқори ампутацияларнинг 50%ни айнан ҚД билан ҳасталанган беморларга тўғри келса, бунда ушбу операциядан сўнг беморларнинг 50% қисми кўпинча 3 йил ичида вафот этган. Бундай юқори ўлим кўрсаткичини фақатгина онкологик касалликларнинг энг охириги даражасига чалинган беморлар билан таққослаш мумкин [81; 37-48-б.].

Бир қатор авторлар диабетнинг томир патологияси асосида стресс оксидланиш яъни озод радикалларнинг ҳосил бўлиши инсулин етишмаслигига ва гипергликемияга сабаб бўлишини айтади [38; 630-633-б.]. Гипергликемия фонида кўплаб биохимик реакциялар натижасида озод радикаллар ҳосил бўлади. Кўп йиллик текширувлар бу жараёндаги бир қатор гемодинамик ўзгаришларни қайд этади: қон қовушқоқлиги ошиши, тромбоцитлар гиперагрегацияси, синдром гиперкоагуляция ҳамда фибринолиз сусайиши [8; 70-76-б.]. Шунингдек кўпчилик текширувлар ҚД фонида томир эндотелий дисфункцияси натижасида эндотелийда вазодиятаторлар синтези бузилишини кўрсатади. Эндотелинлар ва азот оксиди (NO), кучли вазодиятатор ҳисобланади. NO ҳосил бўлишининг сусайиши вазоконстрикция, ишемия ва нерв импульсларининг сусайишига олиб келади [58; 32-б.]. Қуйида микроангиопатия патогенези схематик тасвирланган (схема

1.1.1). Бундан ташқари ДТС ривожланишида асосий факторлардан жароҳат олиш (травма), деформация ва ишемия ёки барча факторлар биргаликда келиши товон-панжада яра ривожланишига туртки бўлади [22; 19-24-б., 29; 10-б.].

ДТСда томирларнинг стенозланиши одатда болдир-товон сегментида 74.5%, кам даражада эса сон-тизза ости-болдир сегменти, аорта-ёнбош-сон сегментларида 14% ва 9% мос равишда тўғри келади [20; 19-24-б., 92; 527-530-б.].

ДТС ривожланиши асосий факторларидан бўлган диабетик нейропатия – ҚД фонида марказий ва периферик нерв системаси зарарланиши, мотор ва сенсор толаларининг ушбу жараёнга тортилишини ўз ичига олади. Диабетик нейропатия изолирланган ёки ангиопатия билан қўшилган ҳолатда учраши мумкин. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group) ва EURODIAB (Euro Diabetes) текширувларига кўра ҚДда нейропатия кузатилиши мос равишда 50% ва 35%га тўғри келади [7; 80-б., 16; 28-б., 151; 177-182-б.].

ДТСда жароҳат битишининг барча босқичлари ўзгариши кузатилган. Жумладан жароҳат битишини иницирлаш факторлари бўлган ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, нерв ўсиш факторлари ДТСли беморлар қон плазмасини текшириш давомида аниқланиб паст даражали тўқима регенерациясига хулоса қилинган [102; 507-513-б., 110; 747-752-б., 156; 21-26-б.].

Диабетик нейропатия асосида полиол шунтни жараёнга тортувчи сурункали гипергликемия ётади. Натижада леммоцитларда алдозоредуктаза иштирокида глюкозадан сорбитол ҳосил бўлиш синтези ошиши ҳисобига нейротоксик таъсир юзага келади. Сорбитол ва гипергликемиянинг юқори концентратда бўлиши никотинамидаденин difосфат (НАДФ) миқдорининг, протеинкиназа С активлигининг, азот оксиди (NO)нинг пасайишига пировард натижада эса вазоконстрикция, ишемия, нейронлар зарарланиши юзага келади [5; 972-976-б., 9; 57-64-б., 156; 21-26-б.].

Ишемия, нейропатия ва инфекцион агент – бу ДТСда йирингли-деструктив асорат ривожланишидаги классик этиологик триада ҳисобланади [123; 126-131-б.].

Катта ва кичик калибрли томирлар деворидаги атеросклеротик қатламнинг шаклланишида иштирок этадиган иммун комплексларнинг ҳосил бўлиши қондаги юқори концентратли модификацияли-гликирланган паст зичликдаги липопротеинлар муҳим ўрин тутди [67; 9-17-б.].

ДТС ривожланиши хавф факторларига [13; 139-143-б.] қуйидагиларни келтириш мумкин:

- периферик сезги бузилишининг ҳар қандай характери;
- оёқлардаги облитерацияловчи атеросклероз;
- товон деформациясининг ҳар қандай характери;
- анамнезида ампутация ва трофик яранинг бўлиши;
- кўришнинг пасайиши ва йўқолиши;
- диабетик нефропатия ва сурункали буйрак касалликларидаги минерал алмашинувнинг бузилиши;
- паст даражали ижтимоий ҳолат (кексалик, алкогол истеъмоли, ўз танасига эътиборсизлик);
- чекиш.

ЖССТнинг этиопатогенетик аспекти классификациясида ДТСнинг 3та шакли келтирилади:

- Нейропатик;
- Ишемик;
- Нейроишемик ёки аралаш.



1.1-расм. ҚД 2 типиди микротомирлар асорати патогенези

Афсуски ушбу классификация ДТСли беморлар суяк-бўғим системасини баҳолашни яққол ифодалай олмайди.

Жароҳат чуқурли, инфекция кўриниши, ишемия, экссудат миқдори ва характери каби параметрларига қараб ДТСда жароҳат дефектини тасвирловчи турли классификациялар мавжуд.

Энг кенг тарқалган Wagner [35; 1-б.] классификацияси бунда:

0 – даража – Яра дефекти йўқ, аммо қуруқ тери, бармоқларнинг тумшуксимон деформацияси, метатарсал суяк бошчасининг чиқиши ва бошқа суяк-бўғим ўзгаришлар.

1 – даража – Инфицирланиш белгиларисиз юзаки яра дефекти.

2 – даража – Чуқур яра, одатда инфицирланган, аммо суяк тўқималари ўзгаришсиз.

3 – даража – Чуқур яра суяк тўқималар ўзгариши билан, яққол остеомиелит.

4 – даража – Чегараланган гангрена (бармоқ ёки тоvon-панжанинг бир қисми).

5 – даража – Товоннинг тўлиқ гангренаи.

Ушбу классификация яранинг чуқурлиги ва инфицирланиш ҳолатини намоён қилади.

Шунингдек Техас университети (даволаш давомида динамик баҳолашда биргаликда қўлланиладиган белгилар яъни трофик ярадаги инфекцион ва ишемик жараёнлар, яранинг чуқурлик тавсифи) ва PEDIS (жароҳатланган тўқима чуқурлиги, периферик қон айланиш ҳолати, иннервация, оғирлик, инфицирланиш) классификациялари қўлланилади (1.1 ва 1.2-жадвалларга қаранг) [3; 621-646-б., 98; 60-61-б.].

Аммо бу классификаторлар ихтисослашган ва илмий марказлардан ташқари амалиётда кам қўлланилади.

2004-йилда клиника шифокорларига қулайлик мақсадида сурункали жароҳат дефектига оид ҳужжатларни юрутишда ва даволашда баҳолаш учун осонлаштирилган қуйидаги параметрларни ўз ичига олган MEASURE системаси таклиф этилган: **M** (Measure) – жароҳатни ўлчаш (узунлиги, кенглиги, чуқурлиги ва майдони), **E** (Exudate) – экссудат (миқдори ва сифати), **A** (Appearance) – ташқи кўриниши (жароҳат ложаси, тўқима типи ва миқдори), **S** (Suffering) – оғриқ синдроми (оғриқнинг характери ва интенсивлиги), **U** (Undermining) – деструкция (борлиги ёки йўқлиги), **R** (Reevaluate) – кузатиш (барча параметрларнинг доимий назорати), **E** (Edge) – жароҳат чети-қирраси (жароҳат қирраларининг ва атроф тўқималарнинг ҳолати) [82; 42-48-б.].

Диабетик товон синдроми - сабаби қандли диабет ва бошқа ҳолатлар бўлган периферик томир касалликлари билан ассоцирланиши тез-тез кузатиладиган синдромдир [19; 106-109-б., 141; 229-234-б.].

Фонтейн-Лериш-Покровский [163; 351-358-б.] бўйича оёқларда артериал қон айланишининг етишмочилиги адабиётларда кенг тарқалган ва 4та даражаси мавжуд:

1. Артериянинг симптомсиз атеросклеротик зарарланиши, фақат инструментал текширувда аниқланиши.

2. Функционал зўриқишда (такрорланувчи оқсоқлик) юзага келадиган артериал етишмовчилик.

3. Тинч ҳолатдаги артериал етишмовчилик (зўриқишсиз ишемия).

4. Трофик бузилишлар, тўқима некрози.

Хорижий адабиётларда периферик артерия касалликлари (ПАК) классификацияси сифатида кўпинча R. Rutherford [145; 517-538-б.] учрайди.

Аммо келтирилган классификациялар қачонки артериал етишмовчиликнинг клиник намоён бўлишида ўз аҳамиятини сақлаб қолади ва қон томирлар зарарланиш ҳолати, унинг тарқалишини яққол ифодалай олмайди. Шундан келиб чиқиб 2007-йилда TASH [93; 4-8-б., 137; 1-75-б.] шунингдек шу йилнинг ўзида L. Graziani [et al.] [50; 35-б.] томонидан ишлаб чиқилган қон томир ўзани (тўри) зарарланишининг морфологик классификацияси таклиф этилган, бу эса ўз навбатида ҚДнинг нейро-ишемик яра ёки товон гангренаида оёқлар артерияси зарарланишини морфологик ўзгаришларни ҳисобга олган ҳолда тизимлашга имкон беради (1.3-жадвалга қаралсин).

1.1-жадвал

Техас университети классификацияси

Даража	0	I	II	III
A	Ярадан олдинги ва кейинги тўлиқ эпителизация	Пай ва суяк тўқималари иштирок этмаган юзаки яра	Пайгача ёки унинг капсуласигача тарқалган яра	Суяк ёки бўғимгача тарқалган яра
B	Ярадан олдинги ва кейинги тўлиқ эпителизация инфицирланиш белгилари билан	Пай ва суяк тўқималари иштирок этмаган юзаки яра инфицирланиш белгилари билан	Пайгача ёки унинг капсуласигача тарқалган яра инфицирланиш белгилари билан	Суяк ёки бўғимгача тарқалган яра инфицирланиш белгилари билан
C	Ярадан олдинги ва кейинги тўлиқ эпителизация ишемия белгилари билан	Пай ва суяк тўқималари иштирок этмаган юзаки яра ишемия белгилари билан	Пайгача ёки унинг капсуласигача тарқалган яра ишемия белгилари билан	Суяк ёки бўғимгача тарқалган яра ишемия белгилари билан
D	Ярадан олдинги ва кейинги тўлиқ эпителизация ишемия ва инфицирланиш белгилари билан	Пай ва суяк тўқималари иштирок этмаган юзаки яра ишемия ва инфицирланиш белгилари билан	Пайгача ёки унинг капсуласигача тарқалган яра ишемия ва инфицирланиш белгилари билан	Суяк ёки бўғимгача тарқалган яра ишемия ва инфицирланиш белгилари билан

PEDIS бўйича ДТСда яра дефекти классификацияси

Баҳолаш мезонлари	Намоёнлик даражаси
Perfusion – кон айланиш ҳолати (3 др.)	1 – оёқларда периферик артерия касалликлари (ПАК) белгилари йўқ 2 – ПАК белгилари бор, аммо критик ишемия белгилари йўқ (елка тўпик индекси (ЙТИ)>0.5, ТсРО2>30 мм.сим.уст.) 3 – критик ишемия (ЙТИ<0.5, ТсРО2<30 мм.сим.уст.)
Extent – ўлчами (см ²)	1 – фақатгина теридаги юзаки яра 2 – терининг ҳамма қаватидан ўтган мускул, пай, фасцияни зарарлаган чуқур яра 3 – суяк ва бўғимларгача зарарланган чуқур дефект
Depth – чуқурлиги (3 др.)	1 – фақатгина теридаги юзаки яра 2 – терининг ҳамма қаватидан ўтган мускул, пай, фасцияни зарарлаган чуқур яра 3 – суяк ва бўғимларгача зарарланган чуқур дефект
Infection – инфекция (4 др.)	1 – инфекция симптоми ва белгилари йўқ 2 – тери ва тери ости ёғ қаватининг инфекцияли яллиғланиши тизимли белгиларисиз; камида иккита белгининг борлиги (маҳаллий шиш, қаттиқлашиш, гиперемия<2см, ажралма) 3 – жароҳат атрофидаги гиперемия>2см, абсцесс белгисининг борлиги, остеомиелит, септик артрит, фастсиит, тизимли белгилар йўқ 4 – инфекциянинг тизимли белгиларининг борлиги: тана ҳарорати $t>38^{\circ}\text{C}$, ЮҚС>90та мин, лейкоцитоз>12000
Sensation – сезгирлик (2 др.)	1 - тоvon сезгирлигининг сақланганлиги 2 - тактил (10гр монофиламент) ва вибрацион (128Гц камертон, биотезиометрия>25В) сезгиларнинг йўқлиги

Бундан ташқари ДТСнинг патогенетик классификацияси айрим адабиётларда [13; 139-143-б.] қуйидагича келтирилади:

- Нейропатик;
- Товон трофик яралари билан;
- Шарко диабетик остеоартропатияси (DOAP);
- Нейроишемик.

ДТСда жароҳат инфекцияси оғирлик даражасига қараб (IWGDF, 2003) қуйидагича фарқланади:

1. Инфицирланмаган жароҳат/яра.
2. Енгил даражали инфекция: инфекцион жараён фақатгина тери ва тери ости клетчаткага тарқалган. Жароҳат инфекцияси белгилари борлиги лекин тизимли яллиғланиш йўқлиги. Эритема радиуси 2см дан кичик.
3. Ўрта даражали инфекция: кенгрок даражали тери ва тери ости клетчатканинг яллиғланиши (инфекциянинг юқоридаги белгилари + эритема

радиусининг 2см дан катталиги) ёки чуқур структураларнинг жараёнга тортилиши (абсцесс, остеомиелит, йиринғли артрит, фастсиит).

1.3-жадвал

ҚДда чов бойламидан пастдаги артериаларнинг зарарланиши ва товондаги тўқима дефектининг морфологик классификацияси (Graziani., 2007)

Класс	Ангиографик кўриниши
1	Болдирдаги битта артериянинг изолирланган торайиши
2а	Катта болдир артериаларидан бирининг ўтказувчанлиги сақланган ҳолда, болдирдаги иккита ёки сон-тизза сегменти артериаларининг изолирланган торайиши
2б	Кичик болдир артерияси ўтказувчанлиги сақланган ҳолда, болдирдаги иккита ёки сон-тизза сегменти артериаларининг изолирланган торайиши
3	Сон-тизза сегменти ёки болдир артериаларининг кўплаб торайиши ва битта артериянинг изолирланган окклюзияси
4	Иккита артериянинг окклюзияси ва кўплаб болдир ёки сон-тизза ости сегменти артериаларининг торайиши
5	Болдирнинг учта артерияси окклюзияси
6а	Болдир ёки сон-тизза ости сегменти артериаларининг кўплаб торайиши ва учта артериянинг окклюзияси
6б	Сон-тизза ости сегментининг окклюзияси ва болдирнинг ҳамма учта артерияси окклюзияси аммо болдирнинг пастки артериал сегментининг қисман ўтказувчанлиги сақланган
7	Сон-тизза ости соҳаси сегментининг кўплаб окклюзияси ва болдирнинг пастки артериал сегментининг кўринмаслиги

4.

5. Оғир даражали инфекция: тизимли яллиғланиш реакция синдроми, сепсиснинг замонавий тушунчасига тўғри келиши [21; 90-б.].

Адабиётларда классификация WIFI (Wound, Ischemia, foot Infection) жароҳат чуқурлиги, периферик қон айланиш ва инфекцион жараён намоёнлигини ҳисобга олиши келтирилади [85; 272-б.].

Ҳозирги кунда ДТСнинг ягона классификацияси мавжуд эмас. Энг кенг тарқалган яна бир классификация диабетик товон халқаро I симпозиуми (Нидерландия, 1991) бўйича нейропатик, ишемик ва аралаш турлари мавжуд [17; 28-б., 21; 90-б.]. ДТСда бундай кўплаб турли классификацияларнинг мавжудлиги, товон тўқималарининг ва периферик артериал етишмовчиликнинг ўзгарувчанлиги даволаш ва диагностикада кўплаб ечилмаган муаммо ҳамда саволлар борлиги ҳақида давомий гапириш мумкин.

§1.2. Тажриба ҳайвонларида диабетик товон келтириб чиқариш усуллари

Диабетик товон синдроми (ДТС)ни моделлаштириш учун аввало тажриба ҳайвонларида дастлаб қандли диабетни келтириб чиқариш зарур. Қандли диабет (ҚД)ни ҳайвонларда келтириб чиқариш модели турли препаратларни шунингдек антидиабетик воситалар таъсир механизмини тушунишга имкон беради [10; 1-б.].

Бугунги кунда ҚД моделининг тўрт асосий тури мавжуд [94; 264-267-б.]: 1) Хирургик - яъни ошқозон ости безини олиб ташлаш (тўлиқ ёки қисман); 2) Кимёвий - Лангерганс оролчасидаги β – ҳужайраларга танлаб таъсир қила оладиган моддалар; 3) Эндокрин - аденогипофиз, соматотроп гормонларининг, АКТГ, ёки инсулинга қарши антителани ҳайвонга узоқ муддат давомида киргизиш каби гормонлар; 4) Генетик – ҚДнинг наслий тури кечувчи ҳайвонлардан фойдаланиш [79; 91-100-б., 80; 1-б.]. Замонавий бугунги кунимизда экспериментал диабетологияда Лангерганс оролчасидаги β – ҳужайраларга танлаб токсик таъсир қила оладиган химик модел кенг тарқалган [100; 657-666-б., 115; 1814-1818-б.].

Адабиётларда келтирилишича энтофармакология соҳасида эълон қилинган охирги 10 йилликдаги илмий ишларда 69% ҳолатда стрептозотоцин, 31% ҳолатда эса аллоксан ҚД модели учун ишлатилиб келинмоқда. Аммо стрептозотоцин билан ишлаш мушкуллиги ва иқтисодий жиҳатдан қимматлиги аллоксанга бўлган талабни кучайтиради [111; 130-134-б.]. 1838-йилда Vexler va Libix кейинчалик аллоксан деб аталган табиий пиримидинни (2,4,5,6 тетраоксибиримидин, 5,6 диоксиурацил) синтезлади [34; 4-61-б., 43; 230-231-б., 55; 40-45-б.]. Аллоксанга бўлган қизиқиш 1943-йилдан бошланган, яъни биринчилардан бўлиб бу модданинг каламушларнинг ошқозон ости бези оролчасига танлаб некротик таъсир қилиши натижасида классик қандли диабет белгиларининг пайдо бўлиши кўрсатиб берилди [108; 384-387-б.]. Биологик субстратларда эндоген аллоксан борлиги ҳақида маълумотлар пайдо бўла бошлади. Унинг одамларда, ит ва каламушлардаги миқдори 0.15025 мг% эканлиги маълум [64; 26-29-б.]. Аллоксан сийдик кислотасининг парчаланиш

махсулоти бўлиб оқ кристалл ҳавода эса қизарадиган моддадир. Махсулот фақатгина парентерал яъни вена ичи, мушак ораси, интраперитонеал ва тери остига юборилганидагина диabetоген таъсири намоён бўлади. Бу ҚДнинг I типини ўрганиш учун қўлланилади. Самарали таъсири қўлланиладиган ҳайвон турига, юбориш йўлига ва ҳайвон овқатланиш турига боғлиқ бўлади [113; 54-б., 122; 89-96-б.].

Аллоксан номи икки концепциянинг бирикиши “аллантоин” ва “оксалат кислотаси” дан ҳосил бўлган. Аллантоин – бу сийдик кислотаси маҳсули, қуш эмбриони аллатоисидан ишлаб чиқилади, оксалат кислотаси эса мочевина ва шовул кислотаси қўшилишидан олинади. Бу препарат билан инсулинопения, яъни экспериментал ҚД ҳолати – “аллоксанли диabet” келтириб чиқарилади [43; 230-231-б., 64; 26-29-б.].

Аллоксаннинг сувли эритмаси қисқа вақтда ўз-ўзидан нодиabetоген аллоксан кислотасига парчаланади [24; 25-35-б., 52; 47-51-б.]. Тана ҳароратининг (37°C) ва рН 7.4 бўлгандаги ярим парчаланиш даври 1.5 минутга тенг [46; 230-234-б., 140; 13-31-б.].

Аллоксан - глюкозага ўхшаш гидрофил беқарор бирикмадир. Бу сифатлар диabet ривожланиши учун муҳим. Препаратнинг гидрофиллиги плазматик мембрананинг билипид қатлами орқали ўтишига тўсқинлик қилади, қачонки β – ҳужайралар плазматик мембранасидаги глюкозага ўхшаш структуранинг 2-тип глюкоза транспортёрларига (ГЛУТ2) таъсир қилганида [24; 25-35-б., 52; 47-51-б., 64; 26-29-б.]. Олимлар фикрига кўра аллоксан транспортёрлар функциясига таъсир этмайди шунинг учун ҳам β – ҳужайралар ичига чексиз равишда танлаб кира олади [12; 12-19-б., 24; 25-35-б.].

Аллоксаннинг бирикиш структураси ўзига хослиги шундан иборатки унинг марказий 5-карбонил гуруҳи тиол сақловчи турли ферментлар айниқса унга сезгир бўлган глюкокиназа (гексокиназа IV) билан реакцияга кириша олишидир [24; 25-35-б., 55; 40-45-б.]. Натижада АТФ синтезланиши камайиши, инсулиннинг глюкозаиндуцирланиш секрециясининг бузилиши юзага келади [47; 130-134-б.]. Аллоксан киргизилишидан 1 дақиқа ўтиб

глюкокиназанинг ингибирланиши кузатилади [27; 17-б., 53; 24-б.]. Глюкозанинг фосфолирланиши натижасида глюкокиназа иши бузилиши пировард натижада инсулин ишлаб чиқарилиш стимулланиши қисқа вақт давом этади. Модел яратилганидан бир соат ўтиб лейцин, толбутамид каби моддалар инсулин секрециясини стимуллаши мумкин чунки улар глюкокиназа орқали намоён бўлади. β – хужайралар фаолияти тўлиқ бузилишидан сўнг инсулин секрецияси индуцирланиши ҳам йўқ бўлади [12; 12-19-б., 53; 24-б.].

Аллоксаннинг томир ичи диabetоген миқдори қуйидагича (мг/кг): маймунлар учун – 100-150, итлар – 50-100, қуёнлар – 150-200, каламушлар – 50-75; тери ости ва қорин ичига юбориладиган миқдори эса каламушлар учун 150-200 дан юқори, 350-400 сичқонлар учун, 500-800 қуёнлар учун; мушак орасига эса – олмахонлар учун 300 ҳисобланади [10; 1-б., 113; 54-б., 133; 2-5-б.].

Каламуш ва сичқонлар учун одатда қорин бўшлиғига аллоксан моногидратни бир марталик 0.9%ли нормал тузли эритмаси кўринишида 150 мг/кг тана вазнига ёки 5%ли сувли эритмаси 65 мг/кг миқдорда қилинади [96; 325-326-б.]. Экспериментал миқдор аниқ танлаб олиниши керакки бунда ошқозон ости беzi тўқимаси ўта даражада зарарланмасин. Каламуш ва сичқонларда касалликнинг икки кўриниши юзага келади: 1) ўткир шакли оғир кечиши билан, юқори гипергликемия (100 мг % гача), глюкозурия (3-5 гр бир кунда), 3-5 кундан сўнг ўлимга олиб келиши; 2) диабетнинг узок кечиш шакли барқарор гипергликемия билан, глюкозурия, полиурия, полидипсия, полифагия базида кетонурия сичқонларнинг 44-кунигача, каламушларда эса 3 ойгача кузатилади. Баъзи ҳолларда айрим каламушлар эксперимент давомида тузалиши кузатилади [10; 1-б.].

Аллоксан юборилганидан сўнг бир соат ичида қачонки нормогликемия ва нормоинсулинемия устунлик қилганда β – хужайралар морфологик ўзгариши минималдир. Цитоплазма оқариши, хужайра ичи микровакуолизацияси бошланиши, силлиқ эндоплазматик тўр цистерналарининг кенгайиши,

митохондриянинг билинмас даражада бўқиши каби алоҳида белгиларнинг ультраструктура даражасида сезилиши 20-30 дақиқадан сўнг юзага келиши адабиётларда келтирилган [125; 1300-1304-б., 131; 100-112-б.]. Бир қанча илмий ишларда ҳардоим ҳам аллоксан қилингандан сўнги 30 минут ичида юқоридаги механизмлар кузатилмайди ва бу босқич назарда тутилмайди [10; 1-б.]. Аллоксандан 1 соат кейин гликемик чизиқнинг иккинчи босқичи глюкоза коцентрацияси ошиши билан бошланади [154; 399-404-б., 160; 60-62-б.]. Бу β – ҳужайранинг токсин билан контактидан сўнги биринчи гипергликемик босқичи ҳисобланади. Инсулин коцентрациясининг камайиши ҳисобига гипергликемия 2-4 соат давомида сақланиб боради. Аммо бир қанча олимлар гипергликемияни адреналинга жавобгар буйрак усти безининг стресс-реакция оқибатидаги ҳолати сифатида қараши маълум [10; 1-б.]. Морфологик жиҳатдан бу босқичда ҳужайра ичи вакуолизацияси, силлик эндоплазматик тўр цистерналари кенгайиши, Голджи комплекси майдонининг торайиши, митохондриянинг бўқиши ва ички мембранаси каналларининг камайиши, секретор доналар ва инсулин миқдорининг камайиши каби ўзгаришларни ўз ичига олади [124; 283-293-б., 132; 216-226-б.]. Кузатувлар шуни кўрсатадики аллоксаннинг токсик таъсири натижасида инсулиннинг секретор доналарда йиғилиши ҳамда тўпланиш жараёнининг бузилиши, инсулин секрецияси камайишининг асосий омили эканлиги ҳолда гипергликемия ва гипоинсулинемияга ҳамроҳлик қилди [96; 325-326-б., 125; 1300-1304-б., 131; 100-112-б., 132; 216-226-б., 154; 399-404-б.].

Аллоксаннинг β – ҳужайраларга токсик таъсири асосий сабабларидан бири сифатида кўпгина авторлар гидроксил радикаллар деб ҳисоблайди. Аллоксан ҳужайра ичи тиоллари асосан глутатион иштирокида циклик реакциядаги диалурон кислотаси ҳосил бўлишида кислороднинг актив формасини (КАФ) генерациялайди. Диалурон кислотасининг аутооксидланиши натижаси супероксид радикал (O_2^-) ва водород пероксидни пировард реакцияда эса темир ҳамда гидроксил радикал (OH)ни генерациялайди [104; 296-308-б., 134; 2-5-б., 161; 611-618-б.]. Бу гидроксил

радикаллар натижада паст кўрсаткичли антиоксидант ҳимояга эга бўлган β – хужайраларнинг ўлимига сабаб бўлиб инсулинга тобе бўлган аллоксанли диабетни келтириб чиқаради [153; 536-546-б.]. Келиб чиқадики аллоксан молекуласининг ёки унинг қайталаниш маҳсули диалурон кислотаси шунчаки ёлғиз ўзи инсулин ишлаб чиқувчи хужайралар учун ситотоксик ҳисобланмайди. Агарда оксидланиш-қайтарилиш цикли ва КАФнинг ҳосил бўлиши бошқарилганда эди β – хужайралар ўлимини тўхтатиб ин виво шароитида аллоксанли диабетни олди олинар эди. М. Элснер ва бошқа олимлар [109; 825-834-б.] фикрига кўра плазмолеммадаги тиоллар билан аллоксан таъсир этиши натижасида оксидланиш-қайтарилиш циклида КАФни қайтариши ва генерациялаши сўзсиз КАФни етарли миқдори бўлмаслиги, β – хужайрани зарарланиши учун етарлидир (D. Watkins ва бошқалар бу фикрни рад этишган) [159; 503-509-б.].

Юқорида келтирилган далиллар экспериментал аллоксанли диабет патогенези мос равишда кўплаб факторлар натижаси ва бир-бирига таъсири оқибатидаги деструктив ўзгаришларни яъни β – хужайралар миқдори камайиши ҳамда диабетоген самара етарли эмаслигини кўрсатади. Аллоксаннинг нозик механизмини тушунтириш учун ушбу соҳа кўплаб илмий зиланишларни талаб қилади.

Адабиётлар таҳлил қилинганда аллоксан диабетоген характери ушбу моделда қуйидаги устунликларга эга:

- Айни пайтда барча маълум моделлардан арзонлиги;
- Касалланиш 80% ҳолатда рўй беради;
- Диабетнинг клиник кўриниши эксперимент бошлангандан 48-72 соат ўтгач намоён бўлади;

Аммо шунга қарамасдан ўзига яраша камчиликлар ҳам аниқланади:

- Юқори даражали нефротоксик, гепатотоксик ёки бошқа органларга ҳам токсик таъсири [146; 1-6-б.];
- Ўлим кўрсаткичи юқорилиги (минимум 30%) [66; 50-53-б.];

- Инсулинорезистентлик натижасида аралаш диабет шаклланиши [142; 323-326-б.].

Шундай қилиб экспериментал диабетологиянинг замонавий даврида ҚДнинг химик модели кенг тарқалди бунда лангерганс оролчаларини зарарлайдиган аллоксанли диабет алоҳида ўрин олди. ҚДнинг аллоксанли модели кенг қўлланилувчи ва кўп ўрганилган тури. У бутун дунё олимлари учун кенг қўлланиладиган моддага айланган. Аллоксан глюкозанинг структур аналози бўлиб, ошқозон ости беи β – хужайраларида тўпланиши ва оқибатда уларнинг ҳалокати ҳисобига ҚД келтириб чиқаради. Бунда лаборатор хайвонларга аллоксан юборилганидан бир сутка ўтиб β – хужайралар ҳалокати билан ёнма-ён жигар ба буйракда дегенератив ўзгаришлар бўлиши хайвоннинг ўлимига сабаб бўлиши мумкин.

Экспериментал диабетологияда жароҳат келтириб чиқариш ҳозиргача адабиётларда келтирилишича икки усулда бажарилган [115; 1814-1818-б., 117; 592-116-б., 142; 323-326-б., 147; 127-138-б.]. Жароҳатнинг кесиб олиш модели очик жароҳатларни ўрганиш илмий ишларига мос келади, чунки каттагина жароҳат ва чандик таҳлилларини беради ва операциядан сўнг жароҳатни тикишни талаб қилмайди [136, 148; 1-13-б.]. Диабетоген яра ёки жароҳатни аввалдан кемирувчилар (каламуш ва сичқонларда) да ҚДнинг химик моделини қўллаб ўрганилган [149; 899-907-б., 164; 1-11-б., 165; 1603-1608-б.]. Одатда жароҳат хайвоннинг курак соҳасида келтириб чиқарилган [129; 902-907-б., 130; 113-122-б., 119; 655-б.]. Хайвон панжаси териси [165; 1603-1608-б.] ёки оёқларнинг орқа юзасида [149; 899-907-б.] жароҳат келтириб чиқариш бўйича бир қанча ишлар мавжуд. Шунингдек ҚД II типли каламушнинг товон ёстикчаси дорсал соҳасида барча қатламини очик кесиш билан индуцирлашдек тегишли модел мавжуд [105; 666-686-б., 165; 1603-1608-б.]. Аммо модел фақатгина дорининг перорал қабул самарасини ўрганиш мақсадида қилинган, ДТСни келтириб чиқариш бўйича бизнинг модел диссертациянинг тегишли бобида сўз юрутилади ва бу бўйича рационализаторлик таклиф ҳамда DGU олинган.

Инсон жароҳати битиши морфологик жиҳатдан етарлича ўрганилмаган, давоси эса турлича кўринишда айниқса ҚД фонида жароҳат босқичлари наздида қаралганда. Жароҳатнинг битиши регенерациянинг умумий қонунлари ва битиш стандартлари асосида кечади. Жароҳатнинг битиши унинг характери, оғирлик ва чуқурлик даражасига, зарарланган аъзонинг структуравий характерига, организмнинг умумий аҳволига, фойдаланилган даво усулига боғлиқ. ҚД фонида реператив ва регенератив стимуляция муаммоси долзарблигича қолмоқда. Кўплаб даво усуллари бўлишига қарамасдан ҚД фонида жароҳат жараёни давоси охиригача ўрганилмаган, долзарб муаммолигича қолмоқда.

§1.3. Диабетик товон жароҳат дефектини бартараф этишда қўлланадиган замонавий коллагенли препаратлар

Замонавий жароҳат қоплағичлари (ЖҚ)нинг доминант тенденцияси биомостлик, биоактив қўшимча қўшилган биодеградацияли табиий полимер асосидаги композит полимерли матриксларни қўллашдир [1; 65-б.]. Бугунги кунда ЖҚларининг 300дан ошиқ тури бўлиб уларнинг сони охирги йилларда сезиларли даражада ўсди [25; 33-б., 51; 32-б., 56; 2-19-б., 126; 2892-2923-б.].

“Жароҳат қоплағичлар” (ЖҚ) – термини остида жароҳатни ёпувчи плёнкали, губка, гел ва шундай комбинацияли кўплаб қоплағич материаллар тушунилади [14; 194-б., 54; 526-б.]. Жароҳатни маҳаллий даволашнинг комплекс ёндашувларидан бири бу ЖҚларни қўллаш (классик вариант – тўқимали асосида). Энг самарали тури биологик актив ЖҚ бўлиб жароҳат босқичларини даражаларини ҳисобга олган ҳолда кечишини таъминловчи ҳамда қўшимча даволаш хусусиятига эга (биоактив қўшимчалар қўшилган) бўлади [86; 1-б.].

ЖҚлар ва материаллар классификацияси характер ва белгиларига қараб турлича бўлади: таркиби ва бирикадиган омили табиатига, структура ва формасига, тиббий амалиётда қўллаш мақсадига, функционал тузилишига боғлиқ [59; 87-б., 88; 248-б.].

ДТСда жароҳат кечишидаги репаратив-пролифератив даврларига аҳамиятли таъсир этадиган оксил фракцияси бузилиши (коллаген дезорганизацияси), жароҳат кечишининг физиологик бузилиши, яра дефектининг хроник кечиши натижада кахектик яра шаклланишига олиб келади [37; 113-114-б.,].

Коллаген сут эмизувчилар организмидаги энг кенг тарқалган қолаверса хужайра ташқарисидаги матрикс асосини ташкил этадиган оксилдир. Организмда бутун оксил фракциясининг 25-35%ни ташкил этиб терининг, пай, тоғай, суяк ва томирлар эластик ва мустаҳкамлигини таъминлайди. Коллагеннинг I типи (75-85%), III типи (5-10%) ва кам ўрганилган V, VI, VII, XII, XIV (10%) типлари мавжуд [147; 127-138-б., 148; 1-13-б.].

“Коллаген” термини ўзига ҳослиги специфик мономер оксилларнинг ёки улар агрегатларининг хужайра ташқариси матриксидаги бириктирувчи тўқима асосини ташкил этувчи фибрилляр структура эканлигидадир. Коллагеннинг янги биопластик материал сифатидаги устунликларига – токсик ва кансерогенликнинг йўқлиги, юза антигенлик, юқори механик мустаҳкамлик, тўқима ферментларига чидамлилиқ, биологик актив моддалар билан бирика олиш (гепарин, хондроитин сульфат, антибиотик ва ҳк) хусусияти, организмнинг ўз тўқималарини регенерациялаши ва стимуллаши кабилар киради [11; 1248-1252-б.].

Карасев М.М., Редин М.А. ва б. маълумотиға кўра коллаген молекуласидаги ҳар учинчи аминокислота глицин ҳисобланади. Шунингдек коллагенда бошқа оксилларда учрамайдиган оксипролин ва оксизин каби аминокислоталар учраб коллагендаги барча аминокислотанинг 23%ни ташкил этади. Коллаген молекуласидаги пептид занжирда α – занжир деб номланувчи 1050 та аминокислотадан, молекуляр масса эса 95 килодалтондан (кД) иборат, барча молекула эса 300 кД дан, узунлиги 280 нм, диаметр эса 1.4 нм эканлиги исботланган.

Адабиётларда ДТСдаги жароҳатни даволашда стерил коллагенли биопластик материал “Коллост” омадли равишда қўлланиб келинганлиги

келтирилади. Бунда ушбу материал йирингли-некротик жароҳат асорати бўлган ДТСни маҳаллий даволашда грануляцион тўқима ўсиши ҳамда эпителизация стимуляцияси яққол намоёнлиги самарали ўрганилган [80; 1-б.]. Биопластик материал коллост ўзида нативликни сақлаб қолган коллагеннинг I типини намоён этади. Коллост қўлланганда жароҳатнинг тўлиқ Санацияси талаб этилмайди, шунчаки жароҳат атрофидаги фибрин ҳамда некротик тўқимадан тозаланиши кифоя. Боғламни жароҳат ҳўлланиши билан ҳар 2-3 кунда алмаштириш мумкин. Олимлар фикрига кўра коллостни жароҳат кечишининг 2-3 босқичларида қўллангани маъқул [73; 76-б.].

Жаҳоннинг кўплаб олимлари жумладан европа ва АҚШда ўсиш факторига эга бўлган ЖКлар “Дермаграфт”, “Аплиграф” шунингдек гел сифатида “Бекаплермин” каби материалларни самарали ишлатилиб келинганидан хабар беради. Ушбу препаратлар ДТСнинг нейропатик шаклида самарали эканлиги исботланган [73; 76-б., 157; 16-25-б.].

Адабиётларда коллаген-хитозан таркибли “Коллахит” майдони 5 дан 100 см² гача бўлган узоқ вақт битмас жароҳатларни даволашда доимий равишда қўлланилиб келингани айтилади. Бунда жароҳат сабаби сифатида оёқларнинг III-IV даражали совуқ уруши, травматик жароҳатлар, сарамаснинг флегмона-некротик туридан кейинги ҳолатлар кўзда тутилган. Коллахит қўлланганда жароҳат тозаланиши тезлашиши, яллиғланиш-деструктивликнинг камайиши, репаратив механизмларнинг эрта ишга тушуши клиник исботланган [18; 35-37-б.].

Адабиётлар таҳлил қилинганда И.М. Сеченов номидаги институт олимлари томонидан “Метуракол” номли коллагенли боғлам аллақачон куйишдан кейинги жароҳатлар, йирингли яраларга ва диабетик товон синдромли беморларга самарали равишда қўллаб келинаётганлиги ҳақида сўз юрутилади. Бу маҳсулот йирик шохли қорамол терисидан олинган коллаген ва унга қўшилган метилурацилдан олинган. Метуракол жароҳатга ҳар уч кунда бир марта қўйилган. Метуракол 7 кунгача жароҳат юзасига қолдирилиши мумкин. Экссудация кўп бўладиган жароҳатларга эса ҳар куни қўлланилиши

мумкин. Узоқ вақт битмайдиган сурункали яраларда эпителизация 21 кунда юзага келган [11; 1248-1252-б.,].

Трофик яраларда шунингдек ДТСдаги узоқ вақт битмас жароҳатларда маҳаллий қўлланиладиган замонавий коллагенли препаратлардан яна бири бу “Промогран” (Johnson & Johnson, АҚШ) дир. Боғлам таркибидаги букадан олинган маҳсус тозаланган коллаген организм ўз тўқима ва протеолитик ферментлари билан таъсир эта олиш хусусиятига эга. Промогран таъсир механизми турли генездеги жароҳат дефекти экссудатида ўрганилган (Г.Ю.Страхова).

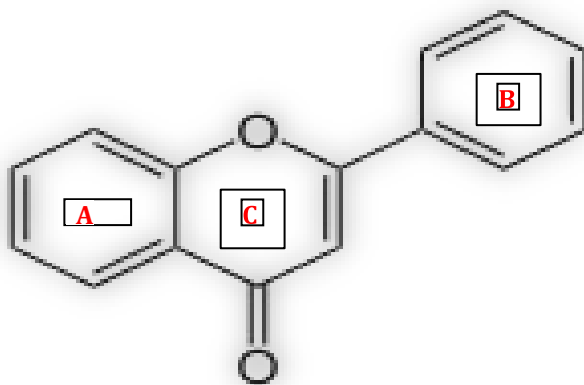
Шунингдек Белоусова О.В. фикрига кўра линкомицин сақловчи коллагенли маҳсулотлар қўлланганда атроф тўқималарда линкомицин 23-25 кунгача сақланганлиги аниқланган. Бу механизм асосида бугунги кунда микрофлорага узоқ муддатли таъсир этувчи дори воситаларини кўплаб ишлаб чиқиш устуда ишлар олиб борилмоқда.

§1.4. Флавоноид кверцетин ва унинг тиббиётда қўлланилиши

Биз флавоноидлар ҳақида сўз юритганимиз композит коллаген таркибидаги кверцетин моддаси айнан шу гуруҳга кирганлиги сабаблидир.

Флавоноидларнинг кўплаб фармакологик самараси мавжудлиги сабабли бугунги кунда тиббиётда кенг қўлланилиб келинмоқда.

Флавоноидлар – бу полифенолли бирикма бўлиб, 15та углерод атомининг уч углеродли кўприги орқали икта ароматик ҳалқаларни ҳосил қилган (А ва В) бирикмасидир (1.2-расм) [41; 395-405-б.].



1.2-расм. Флавоноидларнинг кимёвий структураси

Флавоноидлар иккиламчи метаболит бўлиб ўсимликларнинг турли органларида гликозид кўринишида сақланади ва кўплаб муҳим вазифаларни бажаради [150; 10-19-б.]. Кверцетин эса флавонол ҳисобланиб флавоноидларнинг олти синфидан бирига киради ҳамда ўсимликлардан олинади.

Кверцетиннинг антиоксидант восита сифатида қўлланилиши, металл ионларини ўзига бириктириб хелат комплексни ҳосил қилиши ҳамда озод радикалларни ингибирлаш жараёнида намоён бўлади [45, 156; 21-26-б.]. Кверцетин тромбоцитлар агрегациясини камайтириб микротромблар сўрилишига ёрдам беради, микроциркуляцияни кучайтиради, қон томирлар деворини мустаҳкамлайди [69; 5-9-б.].

Кверцетин оксидланиш стресси ҳисобига юзага келган қандли диабет асоратларини жумладан нефропатия ҳамда когнитив бузилишларни камайтиради. Гепатопротектор антиоксидант фаоллик ҳисобига жигар зарарланишларида қўллаб келинмоқда [152; 18-23-б.].

Кверцетин ўсмага қарши восита сифатида, организмнинг дефект хужайрасини апоптози орқали курашиши адабиётларда келтирилади [138; 227-231-б.].

Бундан ташқари кверцетин иммуномодулятор, ҳамда гистамин ишлаб чиқарилишини камайтириб семиз хужайралар мембранаси стабилизациясида қатнашиши орқали аллергияга қарши восита сифатида фойдаланилади [139; 1719-1732-б.].

Кверцетин вирусли касалликларни даволашда репликатсия босқичида вирус ДНКси ҳамда митохондриял аппаратини блоклаши орқали таъсир этиши [77; 192-196-б.] бактериал инфекцияда эса улар ажратган ёки метаболизм пайтидаги махсус ферментлардан ажралган β -лактамазани ингибирлаши исботланган [78; 50-57-б.].

Адабиётларда кверцетин буйраклар некрозида органопротектор сифатида қўлланилиши яъни липидлар перекис оксидланишини блоклаши, апоптик ва хемокин генлар экспрессияси фаъоллигини камайтириши келтирилади [158; 153-185-б.].

Флавоноид малон алдегид синтези ва озод радикаллар оксидланишини блоклаб тиреоид статусга яққол самара кўрсатади, жумладан гипотиреозда қалқонсимон без фаъолиятини қайта тиклайди [165; 1603-1608-б.].

Шундай қилиб адабиётлар маълумотларидан кўриниб турибдики кверцетин ва унинг махсулотлари тиббиётда комплекс терапия фонида кўплаб турли соҳаларда кенг қўлланилади. Таъкидлаш жоизки мавжуд маълумотлар тарқоқ ва қарама-қарши фикрларга эга, шундан келиб чиқиб кверцетин нинг диабетик панжали жароҳатга таъсирини тўлиқ таҳлил қилишни тақозо этади.

Биринчи боб бўйича хулоса

ҚД бўйича адабиётлардаги умумий маълумотлар шуни кўрсатадики, ушбу касаллик метаболизмнинг бузилиши билан боғлиқлиги ҳамда инсон ҳаёт сифатига сезиларли асоратлар орқали таъсир этиши билан кечиши маълум бўлади. Бу асоратлардан бири ДТС ҳисобланиб узоқ муддатли гипергликемия, нейропатия, микро ва макроангиопатия, остеоартропатиялар товон тўқималарининг узоқ вақт тузалмас жароҳатига сабаб бўлади. Шундай экан ҚД фонида юзага келган юқоридаги факторларнинг комплекс негатив таъсири остида ёмон сифатли асорат ДТС юзага келиб жароҳат жараёнининг барча босқичлари издан чиқишига олиб келади. Юқоридагилардан келиб чиқиб ҚД фонида битиши қийин бўлган яра дефектини асоратларсиз ҳамда қисқа муддатда битказиш долзарб ҳисобланади.

Жароҳатнинг нормал битиши мукаммал ташкиллаштирилган интеграция механизмлари: гемостаз, яллиғланиш, мезенхимал хужайралар дифференсацияси, жароҳатнинг пролиферацияси ва миграцияси, ангиогенез, реэпителлизация, грануляцион тўқима шаклланиши, яра ҳажми қисқариши ва тўқима ремоделланишини талаб қилади. Яра битиши морфологик аспекти етарлича ўрганилмаганлиги ДТСда янги замонавий композит коллагенни экспериментал қўллаб патофизиологик, морфологик ва хирургик ўрганишни тақозо этади.

Коллагеннинг уникал физик-кимёвий, физик-механик ва биологик хусусиятлари ДТСда традицион даволаш фонида уни жароҳат қоплагичи сифатида қўллашга имкон беради.

Коллагеннинг жароҳатда доимий равишда намлик муҳитини сақлаши, иккиламчи инфекция қўшилиши олдини олиши, боғламнинг 3-6 кунда 1 марта алмаштирилиши каби хусусиятлари янги маҳаллий композит коллагенни узоқ вақт битмаётган жароҳатларга экспериментал қўллаб яранинг битиш босқичлари кечишини чуқур ўрганишга асос бўлади.

Юқорида келтирилган маълумотлар асосида экспериментал ДТСни моделлаштириш турлари кўпинча *аллоксанли диабет* фонида кечганлигини кўриш мумкин. Бизнинг ишимизда ҳам жумладан аллоксанли диабет донида ДТС келтириб чиқарилган (рационализаторлик таклифи – “Экспериментал диабетик панжа синдромида жароҳат дефектини моделлаштириш усули”). У.Й. Эргашев., А.Т. Моминов., Н.М. Маликов. № 1399 /23.12.2023. Тошкент тиббиёт академияси). Бу модел иштирокида жароҳатга композит коллагенни (коллаген+кверцетин) экспериментал қўллаб, жароҳатнинг битиш муддати қисқартирилади ҳамда иқтисодий ҳаражатлар камайтирилади.

II-БОБ. МАТЕРИАЛ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ

§2.1. Экспериментал материаллар тавсифи

Экспериментал текширув учун Тошкент тиббиёт академияси вивариумида сақланаётган 190 та зотсиз, оқ рангли, оғирлиги 190-250 гр ли эркак каламушлар олинди. Каламушлар оптимал шароитда сақланган. Барча каламушлар хона ҳарорати 22-25°C, 12 соат циклли, ёруғлик-қоронғу ҳолатида сувга эркин кириш (истеъмоли) йўли билан сақланган. Ҳайвонлар кемирувчилар учун етарли бўлган стандарт озуқани *ад либитум* (кемирувчилар учун диета ГОСТ П50258-92) қабул қилган. Ҳайвонлар экспериментга киритилишидан аввал 7 кун давомида карантинда сақланди. Ҳайвонларда ўтказилган барча операция ва манипуляциялар умумий оғриқсизлантириш остида, Европа ҳамжамияти (86/609/ЕЕС) ва Хельсинки декларациясининг “Экспериментал ҳайвонлар устида ишлаш қоидалари” курсатмасида келтирилган инсонийлик принципларига тўлиқ амал қилинган ҳолда бажарилди. Каламушлар тана вазни эксперимент бошланишидан аввал 190-250 гр атрофида тўлқинланди.

Экспериментал гуруҳ жами 180 та каламушдан иборат бўлиб, бундан ташқари интакт гуруҳ учун – 10 та каламуш олинди. Ҳайвонлар 24 соат давомида оч қолдирилгандан сўнг тана вазни ўлчаниб шунга мос равишда бир марта қорин бўшлиғига 0.9% ли физиологик эритмада эритилган 2% ли аллоксан 12 мг/100 гр тана вазнига қилинди. Ҳайвонларга овқат ва сув аллоксан юборилганидан 30 дақиқадан сўнг берилди. Диабет ривожланганлиги ҳақида қондаги глюкоза миқдори ва β – хужайралар морфологик ўзгаришига қараб хулоса қилинди. Каламуш думидан олинган периферик қондаги глюкоза коцентрацияси глюкометр Ассу Chek Active (“Roche Diagnostics”, Германия) билан ўлчанди. Чизиқли диапазон динамикада 0.65 – 32.3 ммол/л ни ташкил қилди. Диабет аллоксан юборилганидан 3 кун ўтиб ҳосил бўлди.

Юқорида келтирилган диабет чақириш учун қилинган аллоксан микдори 12 мг/100 гр эканлиги (Эрназаров Х.И. Патогенетическое обоснование применения реоманнисола в лечении экспериментального синдрома диабетической стопы //Диссертация. 2023. С. 34-35.) ушбу илмий ишдан маълум. Бунда диабет чақириш модели 3 қатор эксперимент сифатида ўрганилиб аллоксан 20 мг/100 гр, 15 мг/100 гр ҳамда 12 мг/100 гр микдорда қўлланилган ва пировард натижада 12 мг/100 гр микдорда қилинган аллоксан диабет чақирувчи оптимал микдор эканлиги маълум бўлган.

Шундан келиб чиқиб ушбу керакли дозада қилинган аллоксандан сўнг каламушлар қонидаги глюкоза 15.7 – 18 ммол/л атрофида тўлқинланди. 72 соат ичида ҳайвонларда ўлим ҳолати кузатилмади. ҚД I тип экспериментал модели ҳосил бўлди. Қандли диабетни текшириш куни унинг ривожланишининг нол куни (0) деб ҳисобланди. ҚД шаклланган шу кундан бошлаб каламушнинг орқа ўнг оёқ панжасининг дорсал соҳасидан **жароҳат дефекти шакллантирилди** (рационализаторлик таклифи – “Экспериментал диабетик панжа синдромида жароҳат дефектини моделлаштириш усули”. У.Ю. Эргашев., А.Т. Моминов., Н.М. Маликов. № 1399 /23.12.2023. Тошкент тиббиёт академияси).

§2.2. Экспериментал (диабетик) оёқ панжада жароҳат дефектини ҳосил қилиш

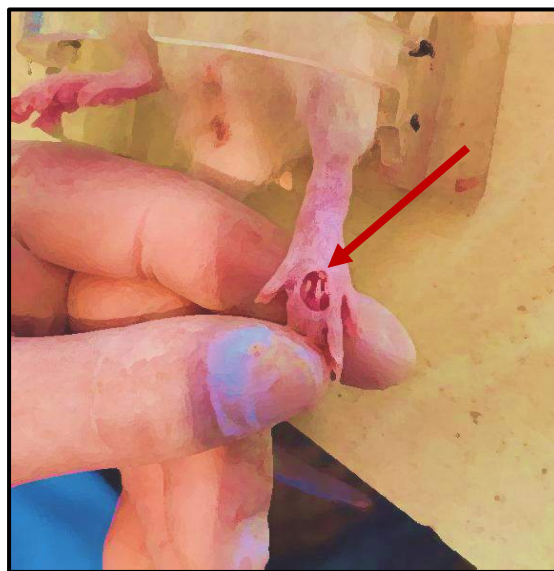
Аллоксанли диабет фонида экспериментнинг оёқ панжа соҳасида жароҳат дефектини ҳосил қилиш биз таклиф қилган хирургик модел бўйича қуйидагича бўлди: ҚД шаклланган куннинг ўзидаёқ каламушнинг ўнг оёқ панжаси туклардан тозаланиб (депиляция) 70% ли этил спирт билан ишлов берилди. Худди шу панжа дорсал соҳасига “аортал пунш” (2.1-расмга қаралсин) хирургик асбобининг ўткир учи қўйилиб бир марта стандарт босилганда ўлчами 2.2 мм × 5.5 мм ли яра дефекти ҳосил бўлди (2.2-расмга қаралсин).

Аслида ишлаб чиқарувчи томонидан “аортал пунш”нинг турли

ўлчамдаги вариантлари таклиф этилади. Каламушлар оёқ панжаси учун энг макул ўлчамли пуншнинг 2.2 мм × 5.5 мм лиси танлаб олинди. Бу хирургик асбоб жароҳатни аниқ бир хилдаги ўлчамли думалоқ ва ишончли қилиши шунингдек чуқурлиги, атроф тўқимага кам зарарлиги, яра тешиги атрофида тасодифий қўшимча тешиклар ҳосил қилмаслиги, иктисодий арзонлиги, кам куч сарфлаш мумкинлиги билан қолган моделлардан ажралиб туради.



2.1-расм. Аортал пуншнинг умумий кўриниши ва яра дефектини ҳосил қилиш жараёни



2.2-расм. Аортал пунш билан ҳосил қилинган яра дефекти

Бунда перфоратор “PerfectCut” бир хил типдаги тешикни ҳосил қилишда марказлашган кесувчи айланма механизм билан ишлаб кам куч талаб қилади. Жароҳат атрофидан деярли қон ажралиб чиқмади. Барча яра дефекти бир хил ўлчамли бўлди. Ҳайвонларда ўлим ҳолати кузатилмади. Товон (панжа) соҳасида яра дефекти ҳосил қилингандан 24 соат ўтиб даволаш бошланди. Барча ҳайвонлар жароҳати ҳар куни перекис водороднинг 3% ли эритмаси билан ишлов берилди, салфетка билан қуритилиб левомекол малҳами суртилди (таққослаш). Асосий гуруҳга эса композит коллаген жароҳатни анъанавий тозаловидан сўнг яра дефектига юпқа қилиб суртилди. Жароҳат

дефекти соҳасидаги морфологик ўзгаришларни баҳолаш учун шу соҳа юмшоқ тўқимаси (оёқ панжа) 7 ва 10-кунларида олиниб 10% ли буферланган формалинга кейинги гистологик текширув учун солинди (№ DGU 34026/24.02.2024 “*Экспериментальная модель диабетической стопы при аллоксановом диабете*”).

Шундай қилиб Экспериментал ҳайвонлар 4 гуруҳга бўлинган: 1-гуруҳ - ўзгармаган гуруҳ (интакт); 2-гуруҳ (назорат гуруҳи) – аллоксанли диабет фонида ҳайвон оёқ панжасида жароҳат дефектини ҳосил қилиш экспериментал моделини такомиллаштириш; 3-гуруҳ (таққослаш гуруҳи) – аллоксанли диабет фонида ҳосил қилинган яра дефектини анъанавий комплекс даволаш; 4-гуруҳ (асосий гуруҳ) композит коллаген билан даволаш. Ҳар бир гуруҳга мос равишда 60 тадан (интакт-10) каламуш олинди. Жарроҳлик амалиётидан сўнг каламушлар даволаш усулларига кўра 3 гуруҳга бўлинди:

1- назорат гуруҳи (жароҳатни анъанавий тозалаш яъни водород пероксиднинг 3% ли эритмаси билан);

2- таққослаш гуруҳи (жароҳатни анъанавий тозалашдан ташқари унга левомекол суртиш);

3- асосий гуруҳ жароҳатига эса янги маҳаллий композит коллаген (коллаген + кверцетин) дефектни анъанавий тозаловидан сўнг кунора бир маҳал суртилди. (2.2.3-а ва б расмларга қаралсин).



а



б

2.3-расм. Жароҳатга сувтиш учун тайёяланган композит коллаген

Кузатув динамик равишда ҳар 1, 3, 7, 10, 14 – кунларда даво бошланган кундан бошлаб ўтказилди. Барча гуруҳда экспериментнинг охири кунигача (17 кун) ўлим ҳолати кузатилмади. Кўрсатилган муддатда ҳайвонлар умумий ҳолати баҳоланди, жароҳат майдони ўлчанди, зарарланган ўчоқ расмга олинди, суткалик диурез аниқланди. Кўрсатилган муддатда ҳайвонлар декапитация қилиниб гематологик ва биокимёвий таҳлил учун қон, зарарланган ўчоқ (диабетик товон), жигар бўлакчаси, ошқозон ости безининг эндокрин қисми эса морфологик текширув учун олинди.

§2.3. Композит коллагеннинг тавсифи

Композит коллаген – бу коллагеннинг I типи ҳамда унга қўшилган флавоноид кверцетиндан иборат бирикма. Коллаген фибрилляр оқсил бўлиб организм бириктирувчи тўқимасининг асосини ташкил этиб мустаҳкамлик ва эластикликни таъминлайди. Коллаген молекуласи баъзида тропоколлаген деб аталиб учта спиралсимон оқсил ипларидан ташкил топган. Ҳар бир суббирлик 1050 та аминокислотадан иборат. Коллагеннинг I типи кўндаланг белбоғли фибриллалардан иборат. Ўз навбатида фибриллалар кўплаб параллел жойлашган тропоколлагендан ҳосил бўлади. Коллагеннинг I типи нормал

ҳолатда терида, пайлар, суяк тўқимаси, қон томир девори, кўз мугуз пардасида мавжуд. Фибрилла ҳосил бўлиш босқичи асосида кверцетин ва коллагеннинг функционал комплекси олинади.

Флавоноид кверцетин ($C_{15}H_{10}O_7$) пентагидроксифлавонол – сариқ рангли майда донали кукун, япон сафораси деб аталувчи *Saphora japonica* ўсимлигининг гулларида (ғунча) тозалаб олинади. Бунинг учун япон сафораси экстракцияларини махсус экстракторга солиниб 1.5 соат давомида қиздириб олинади. Сиқилган ҳаво остида босқичли филтрлардан ўтган маҳсулот 5-6°C ҳароратда бир кун ушлаб турилади. Ҳосил бўлган кичик кристалли кукунни центрифугация қилиниб ва қолдиқ маҳсулотни оқар сувда ювилади, шундан сўнг 50-60°C ҳароратда 50-100 мм.с.м.уст босимли вакуум остида қуритилади. Флавоноидни саккиз марталик экстракцияси этанол билан аралаштирилиб ўтказилгандан сўнг сульфат кислотанинг 5%ли pH 3-4 шароитида нордонлаштирилади. Маҳсулот бензин ва аммиакнинг pH 10-11 ли концентрати билан ювилади. Шундан сўнг сувсиз натрий сульфат остида хлороформли ажратиш амалга оширилади. Маҳсулот музлатгичга жойлаштирилади.

Коллаген олиш учун каламушлар ва чорва молларнинг думидан ажратилган пайлардан фойдаланилади. Бунда пайлар иплар шаклига ажратилиб ва майдаланиб 0.1% ли совуқ сирка кислотаси билан аралаштирилади ҳамда 48 соат музлатгичга қўйилади. Сўнг арашмани центрифугациялаб (6000 марта айланиш дақиқасига 1 соат давомида) қолдиқни яна қайта 3:1 нисбатда 0.1% ли совуқ сирка кислотаси билан аралаштирилади. 24 соатдан сўнг арашма қайта центрифугацияланади. Гелга ўхшаш арашма музлатгичга жойлаштирилади. Коллагеннинг композицияли шаклини тайёрлаш учун эса юқорида келтирилган кверцетинни (Биоактив модда) диализланган коллагенга полимеризацияланади.

Композит коллаген таркибидаги кверцетин миқдори 150 мкг/мл ни ташкил этади. Бундай миқдордаги кверцетин антиоксидант ва яллиғланишга қарши самарани аниқ намоён этади (Муҳаммаджонова М.М., Цеомашко Н.Э.,

Рахманов А.Х., Ирискулов Б.У. “Изучение гастропротективного действия флавоноида рутина на модели стрессиндуцированного язв желудка” илмий амалий халқаро конференция “Тиббиёт ва биология муаммолари”), (Абидова А.Д., Цеомашко Н.Э. “Creation of a biocompatible wound cover with regenerative, antimicrobial and antioxidant properties”. Proceedings of the XI International Scientific and Practical Conference International Trends in Science and Technology Vol.1, March 31, 2019, Warsaw, Poland, - P. 27 – 32.).

Композит таркибидаги кверцетин яллиғланиш босқичларини қисқартиради, микроциркуляцияни кучайтиради, жароҳатдаги ўлган кераксиз тўқималарни ажратишни тезлаштиради. Натижада тўқима дефекти ликвидацияси тезлашиб, бириктирувчи тўқима ҳосил бўлиши, жароҳат эпителизацияси пайдо бўлиши гистоморфологик текширув билан исботланган. Инсон организмига флавоноидлар антибактериал, ўсмага қарши, антиоксидант, ултрабинафша нурлардан ҳимоя самарасини бериши аллақачон исботланган (Rice-Evans C.A., Packer L. Flavonoids in Health and Disease. New York, 1997). Кверцетин шу флавоноидлар орасида энг кенг тарқалган тури ҳисобланади. Кверцетин яллиғланишга қарши самарали таъсир этиб атеросклерозни олдини олиши ҳақида экспериментлар мавжуд (Й.А. Ягольник ва б. “Взаимодействие флаванола кверцетина с коллагеном”).

Бизга маълумки коллагеннинг фибрилляр тури асосан I-XI типдан иборат. Композит коллагенда I тип материал сифатида қўлланилган. Чунки бу тип энг кенг тарқалган ва регенерацияга жавобгарлиги жиҳатидан олдинда туради. Бундан ташқари ҳайвонлар терисида ва пайларида кўп миқдорда бўлганлиги бу маҳсулотни ишлаб чиқишга қулайлигини билдиради. Уч спиралли I тип коллаген гетеротримерли иккита бир хил $\alpha 1$ (I) ва $\alpha 2$ (I) занжирлардан иборат. Пай, тери, бойламлар, мугуз қаватлар асосий компоненти ташкил этади (гиалинли тоғай, мия ва шишасимон танадан бошқа).

Коллагеннинг жароҳат репарациясига таъсирини қуйидагича ифодалаш мумкин. Жароҳат билан коллаген бириккандан сўнг коллаген занжирига

соғлом тўқималардан фибробластлар миграцияланади. Коллагенли матрицага жойлашган хужайралар ўзининг хусусий коллагенини ҳамда хужайралараро бошқа моддаларни синтезлай бошлайди [152; 18-23-б.]. Ҳосил бўлган оралик матрикс, иммун тизимни стимуллаб гранулоцит, макрофаг, фибробластларни активлайди ҳамда тўқима ўсиш омилларини кучайтириб эпителиал хужайралар пролиферациясини кучайтиради. Коллаген занжирига узвий боғланган фибробластлар қон томир ва лимфа томирларининг ҳамда нерв толасининг ҳосил бўлишида иштирок этади.

Бундан ташқари коллагеннинг жароҳатдаги экссудатни ўзига шимиши, яранинг механик таъсирланишдан, иккиламчи бактериал инфекциядан сақлаши жароҳат дефектини янада тезроқ битишига олиб келади (2.3 а ва б-расмлар).



**2.3а-композит коллаген сурилган
ҳолат**



**2.3б-коллаген плёнка каби
жароҳат юзасини қоплаган ҳолат**

Республикамз олимлари (Цеомашко Н.Й. ва б) томонидан “*Турли генездеги жароҳатларни қоплаш учун регенератив ва антимикроб хусусиятга эга бўлган восита*” олинган патент № IAP 06668, ҳамда Ўзбекистон Республикаси инновацион ривожланиш вазирлигининг № 211/14 рақамли гранти асосида ушбу илмий иш олиб борилди.

§2.4. Фойдаланилган тадқиқот усуллариининг тавсифи

Ҳайвонларнинг умумий ҳолатини баҳолаш. Касаллик ривожланиши ҳайвоннинг умумий ҳолатига қараб баҳоланди, гуруҳларда ўлим кўрсаткичи кайд этилмади, аллоксанли диабет ҳосил бўлиши (полиурия, полидипсия, полифагия, тана вазни камайиши, тери ва юнглари ҳолати) рўйхатга олинди. Одатда каламушлар юнги ўзига хос товланишига эга бўлиб унинг рангини ўзгариши ҳайвоннинг ҳолатини баҳолашда қўл келади. Ҳар бир каламуш истеъмол қилган сув миқдори индивидуал равишда ҳисобланиши ўлчов цилиндри ёрдамида истеъмолдан олдин ва кейин ўлчанди. Суткалик диурезни аниқлаш учун индивидуал равишда сийдик йиғувчи (метаболик камера) билан ўлчанди.

Жароҳатнинг майдони ва ҳолатини баҳолаш. Препаратнинг самарасини ҳайвонлар ва унинг жароҳатини визуал баҳолаш орқали аниқланди. Жароҳат майдони дастлаб миллиметр қоғоз орқали ўлчанган (Постников). Жароҳат учун препаратнинг самарали критерияларига қуйидагилар кирди:

- жароҳатдаги яллиғланиш жараёнининг оғирлик даражаси ва давомийлиги;
- жароҳат тубининг ҳолати;
- грануляцион тўқима шаклланиши;
- яра дефекти майдонининг қисқариши;
- жароҳат четининг эпителизацияси;
- жароҳат битиш даври тезлашиши;

Л.Н. Попов (1942) тести орқали жароҳат майдони битишининг коэффиценти ҳисобланди. Жароҳат контурига стерил целлофан пластина қўйилиб, ҳосил бўлган расм миллиметрли қоғозга қўйилди ва яра майдони ҳисобланди:

$$\Delta S = \frac{(S - S_n) * 100}{S * t}$$

бу ерда ΔS – жароҳат майдони битишининг коэффиценти см^2 да;

S – жароҳатнинг дастлабки майдон юзаси см^2 ;

S_n – жароҳатнинг ҳозирги майдони см^2 ;

t – ўлчашлар орасидаги кун [88; 248-б.,].

Гематологик тадқиқот усуллари. Периферик қоннинг текшируви гематологик анализатор орқали лейкоформула ҳисобланган ҳолда ўтказилди. Олинган натижаларга асосан Кальф-Калиф бўйича лейкоцитар индекс интоксикация (ЛИИ), силжиш индекси (СИ) ва нейтрофилларнинг реактивлик жавоби (НРЖ) ҳисобланди. Одатдаги нормал ҳолатда бу кўрсаткичлар 0,044; 0,175 ва 0,371 бирликга тенг. Умумий қон таҳлили Mindray (Хитой) гематологик автоматик анализаторда ўтказилди.

Биокимёвий текширув. Умумий оқсил, глюкоза, креатинин, мочевино, АлАТ ва АсАТ активликлари биокимёвий анализатор фотометр Mindray BA – 88A (Хитой) да химик реактив “Human” (Германия) иштирокида аниқланди.

Махсус текширув усуллари. Жароҳатнинг битиш кўрсаткичларини аниқлаш мақсадида янги тўқима ўсишини кўрсатувчи томир эндотелий ўсиш фактори (VEGF- A_{164} - *vascular endothelial growth factor*) ҳамда инсулинга ўхшаш ўсиш фактори (*insulin-like growth factor1, (IGF1)*) “Elabscience” фирмасининг “Rayt” анализаторида (Хитой) тест-тизим ELISA Kit for Vascular Endothelial Growth Factor A иммунофермент таҳлили орқали аниқланди. Таъкидлаш жоизки жароҳат битиши ва грануляцион тўқима ҳосил бўлиш самарадорлигини ангиогенез механизмларисиз тасавур қилиш қийин. Физиологик ва патологик шароитда янги қон томир ҳосил бўлиши бир қанча биологик актив моддалар, булар орасида асосий ўрин олувчи цитокинлар ҳамда ўсиш факторлари билан бошқарилади. Жумладан VEGF (*vascular endothelial growth factor*) бевосита ёки билвосита йўл билан эндотелиал хужайралар ўсиши ҳамда миграциясини таъминлаб янги қон томир ҳосил бўлишини амалга оширади.

Инсулинга ўхшаш ўсиш фактори (*insulin-like growth factor1, (IGF1)*) жароҳат битишининг дастлабки босқичидан токи эпителизациягача бўлган

даврда иштирок этади. Бу икки фактор жароҳат битишидаги регенерация жараёнларини тушунишда морфологик текширувдан ташқари асосий текширув омили сифатида олинди.

Ҳозирги кунда эндоген интоксикация тушунчаси дейилганда ҳар қандай агрессив агентга организмнинг метаболик жавоби тушунилади. Шунингдек таъкидлаш лозимки токсик субстанциянинг ҳар хил кўриниши тўлиқ клиник-лаборатор таҳлилни шакллантиришга имкон бермайди. Эндоген интоксикация синдроми намоёнлигини қоннинг интеграл кўрсаткичлари яъни лейкоцитар индекс интоксикация (ЛИИ), нейтрофилларнинг реактивлик жавоби (НРЖ) билан изоҳланди.

Лейкоцитларнинг умумий миқдори (ЛУМ) Романовский Гимза суртмаси орқали саналди. Лейкоцитар индекс интоксикация (ЛИИ) Кальф-Калиф усули бўйича қон формуласи асосида аниқланди:

$$\text{ЛИИ} = \frac{\left(4M + 3\ddot{E} + \frac{2T}{Y} + \frac{C}{Y}\right) * (PX + 1)}{(Mo + L) * (\mathcal{E} + 1)}$$

бу ерда М – миелоцитлар, Ё – ёш нейтрофиллар, ТЯ – таёқча ядроли нейтрофил, СЯ – сегмент ядроли нейтрофил, ПХ – плазматик ҳужайра, Мо – моноцитлар, Л – лимфоцитлар, Э – эозинофиллар.

Нормал кўрсаткич 0.5 (0.3-1.5) шартли бирликда бўлади. Индекснинг 1.1 ш.б. дан ошиши эндоген интоксикациянинг прогрессивлашганига аломатдир.

Лейкоцитлар силжиши индекси Н.И.Яблучинский (1989) формуласи ёрдамида ҳисобланган:

$$\text{ЛСИ} = \frac{\mathcal{E} + B + P/Y + C/Y}{Mo + \text{Лимф}}$$

Э - эозинофиллар, Б - базофиллар, П - таёқча ядроли нейтрофиллар, С - сегментланган нейтрофиллар, Мо - моноцитлар, Лимф - лимфоцитлар.

Нейтрофилларнинг реактивлик жавоби (НРЖ) (Т.Ш. Хабилов, 2000) ЛИИ нинг модификацияланган варианты ҳисобланиб миелоцитлар ва ёш

нейтрофиллар йиғиндисининг таёқча ва сегмент ядроли нейтрофилларга кўпайтмаси, лимфоцитлар, базофиллар ва моноцитлар йиғиндисининг эозинофиллар кўпайтмасига бўлиш орали чиқарилади.

$$\text{НРЖ} = \frac{(\text{М} + \text{Ё} + 1) * \text{ТЯ} * \text{СЯ}}{(\text{Л} + \text{Б} + \text{Мо.}) * \text{Э}}$$

Агарда таёқча ядроли нейтрофиллар 1 дан кам бўлса бунда (ТЯ. + 1). Эозинофиллар 1 дан кам бўлса бунда (Э. + 1) бўлади.

НРЖ нинг нормал кўрсаткичи 10.6 ± 2.1 га тенг. НРЖ кўрсаткичининг 15-25 бўлиши эндоген интоксикациянинг компенсация даврига, 26-40 субкомпенсация, 40 дан юқори бўлиши декомпенсация босқичига тўғри келади.

Гистологик тадқиқот усуллари. Ушбу ишимизда морфологик тадқиқот учун ҳайвоннинг диабетик дефектли оёғи, жигар ва ошқозон ости бези танлаб олинган. Морфологик тадиқотлар ўтказиш учун олинган тўқималар 10% ли буферланган формалин билан 24 соат давомида фиксацияланди. Тўқималарни мунтазам равишда қайта ишлаш Германиянинг Thermo-Fisher компаниясига тегишли STP120 карусел процессорида амалга оширилиб, сўнгра намуналар парафинга жойлаштирилди. TFS (АҚШ) компанияси томонидан ишлаб чиқарилган NM 325 ротацион микротомиди 3-4 мкм қалинликдаги кесмалар тайёрланди. Кесмаларни Гематоксилин-эозин ҳамда Ван-Гизон билан бўяш учун серияли кесмалар депарафинация ва дегидратация жараёнларидан ўтказилди. Шундан сўнг, намуналар Эрлих гематоксилини эритмасида 2-5 дақиқа давомида сақлаб турилди. Кесмалар дистилланган сувда ювилгач, Carl Zeiss (Германия) фирмасининг AxioLab A1 тўғри микроскопида гистологик текширув ўтказилди. Бунда агар ядролар тўқ қизил-бинафша рангга эга бўлсаю, ядро ичи ядрочалар ва хроматин бўлакчалари кўриниб турса, цитоплазма эса бўялмаган бўладиган бўлса, бу бўялиш қониқарли деб баҳоланади. Гематоксилин билан бўялган ва сув билан ювилган кесмалар дистилланган сувга 3-5 дақиқа солинди. Ҳужайралар

цитоплазмасини бўяш учун кесмалар эозин эритмасига 0.5-2 дақиқага солинди. Агар кесма бир текис сариқ-пушти рангга эга бўлиб, унинг фонида кўк рангга бўяладиган ядролар аниқ кўринса, бу ранг муваффақиятли деб баҳоланади. Эозин эритмасида бўялгандан сўнг кесмалар дистилланган сувда ювилди, спирт билан сувсизлантирилди, ксилолда тиндирилди ва музлатувчи муҳитга жойлаштирилди.

Статистик тадқиқот усуллари. Рақамли маълумотлар статистик таҳлили амалий дастурли SPSS 16.0 ҳамда Windows учун 6.0 статистика ёрдамида амалга оширилди. Ўртача қийматлар ва стандарт оғишлар, медианалар ва кватил интерваллар, шунингдек таққослаш учун параметрик бўлмаган усуллар (Mann-Uitni, Vilkokson, Kraskelan-Uollis критериялари) аниқланди. Статистик аҳамиятга эга дейилиш $p < 0.05$ фарқли бўлганда эътиборга олинди.

III-БОБ. ДИАБЕТИК ТОВОН МОДЕЛИДА ЛАБОРАТОР ТАҲЛИЛ НАТИЖАЛАРИ ВА ЖАРОҲАТ ДЕФЕКТИНИ БИТИШ КЎРСАТКИЧЛАРИ БЎЙИЧА КОМПОЗИТ КОЛЛАГЕННИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

§3.1. Аллоксанли диабетда каламушлар умумий ҳолатига ва жароҳат битиши тезлигига композит коллагеннинг таъсири

Ҳайвонларда қандли диабет бошланганининг дастлабки белгилари сифатида кунлик сув талабининг кескин ошиши 70-80 мл/кун, полифагия, полиурия, гипергликемия, яққол тана вазнининг камайиши, ҳайвон туқларининг тушиши кабиларни кўриш мумкин. Ҳайвонларда аллоксан-индуцирланган қандли диабетни эксперимент давомида кузатганимизда уларда кам ҳаракатлик (сузлик), апатия, юнглариининг тўкилиши ва хира тортиши, тана вазни камайиши, қорачиқ ва склеранинг хиралашиши, оёқ-панжалар ҳамда думининг кичик донали эрозияланишини кузатдик.

Шуни таъкидлаш жоизки нормал ҳолатда ҳайвонлар юнги ўзига ҳос товланиши, одатда тери қопламасига ёпишган ҳолда бўлади. Диабетик панжали каламушлар динамик кузатувида 7-суткага келиб уларнинг умумий аҳволи бироз яхшиланганлиги, иштаҳанинг очилиши, активлик, тажовузкорликнинг камайиши, юнг билан қопланиш частотасининг ошиши, жароҳат битиши бошланганлиги, полиурия ва полидипсиянинг камайишини кузатдик. Таққослаш гуруҳида баъзида “groom” (ҳайвонлар юнгини ўзи тозалаши) пайдо бўлиши бунда юнгнинг ялтираши кузатилмади, ҳайвонлар тажовузкорлиги сақланиб қолди, тери юзасидаги жароҳат битмади. 10-суткага келиб композит коллаген қўлланган ҳайвонларда босқичма-босқич юнгининг тозаллиги тикланди, жароҳат юзаси эса тўлиқ битди. Эксперимент охиригача таққослаш гуруҳида ҳайвонларда апатиянинг сақланиши, ҳолсизлик, қафас бурчагида кўп вақт қолиб кетиш, қўлга олиб кўрилганда тажовузкорликнинг сақланиб қолиши, юнг билан қопланиш қисман тикланганлигини кузатдик.

Экспериментал ҳайвонлар умумий ҳолатини қуйидаги мезонлар бўйича йиғилган балларнинг ўртача арифметик қийматига қараб баҳоланди [87; 52-б.]. Бунда ҳаракат активлиги, товуш ва оғриқ таъсирига реакцияси, овқатланиш ва сув ичиш характериға қаралди (3.1-жадвалға қаралсин).

3.1-жадвал

Экспериментал диабетик панжа лаборатор ҳайвонлари умумий ҳолатини баҳолаш

Кўрсаткичлар	Кўрсаткичларнинг ифодаланиши	балл
Ҳаракат активлиги	ҳаракат белгилари йўқ	0
	суст ҳаракат белгилари бор	1
	нисбатан ҳаракатчанлик белгилари	2
	нормал ҳолатдаги актив ҳаракат	3
Товуш таъсирига реакцияси	реакция йўқ	0
	суст реакция белгилари	1
	ўртача реакция белгилари	2
	актив реакция белгилари	3
Оғриқ таъсирига реакцияси	реакция йўқ	0
	суст реакция белгилари	1
	ўртача реакция белгилари	2
	актив реакция белгилари	3
Овқатланиш характери	овқат истеъмоли йўқ	0
	суст овқатланиш	1
	ўртача овқатланиш	2
	актив нормал овқатланиш	3
Сув истеъмоли характери	сув ичмайди	0
	сувни ёмон ичади	1
	суткалик нормадан кам ёки кўп ичади	2
	одатий сув истеъмоли	3

Аллоксанли диабетик панжа каламушлари умумий ҳолатининг интеграл балл кўрсаткичи даво туриға боғлиқ бўлиб тажриба давомида барча

гуруҳларда ўзгариш тенденциясига эга бўлди. Диабетик панжа моделини даволаш давомида тажрибанинг 3-кунига келиб барча гуруҳ каламушларда уларнинг умумий ҳолатини интеграл баҳолаш кўрсаткичи бўйича ишончли фарқ қилди (3.2-жадвал).

3.2-жадвал

Экспериментал диабетик панжа лаборатор ҳайвонларининг умумий ҳолатини динамик баҳолаш

Баҳолаш кунлари	Ҳайвонлар умумий ҳолати (балл, $M \pm m$)			
	Ҳайвонлар гуруҳи			
	Интакт	Назорат	Таққослаш	Асосий
1	3,00	$1,89 \pm 0,13^{***}$	$1,90 \pm 0,08^{***}$	$1,91 \pm 0,08^{***}$
3	3,00	$2,11 \pm 0,15^{***}$	$2,12 \pm 0,15^{***}$	$2,45 \pm 0,14^{**}$
7	3,00	$2,53 \pm 0,18^*$	$2,55 \pm 0,14^*$	$2,63 \pm 0,14^*$
10	3,00	$2,83 \pm 0,11$	$2,85 \pm 0,15$	$3,00 \pm 0,0$
14	3,00	$2,84 \pm 0,16$	$2,89 \pm 0,08$	$3,00 \pm 0,0$

Изоҳ: * - интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; ***- $P < 0,001$)

Диабетик панжадаги яра жароҳатини даволаш (ярани стандарт тоза-лови+левомекол) таққослаш гуруҳи ҳайвонларининг ҳамда давосиз назорат гуруҳидаги кўрсаткичлар деярли тенг бўлиб ($P < 0,001$) умуман тажриба давомида деярли фарқ қилмади. Бунда ҳайвонлар умумий ҳолатини баҳолаш интеграл балларидан кўриниб турибдики таққослаш гуруҳига ўтказилган даво тажрибанинг 14-кунига келиб интакт каламушлар қийматига тенглашди.

Шунингдек асосий гуруҳ ҳайвонлари умумий ҳолатининг кўрсаткичлари тажрибанинг биринчи уч кунлигида назорат ва таққослаш гуруҳи қийматларига ўхшаш бўлиб ($P < 0,001$), тажрибанинг 10 ҳамда 14-кунига келиб интакт каламушлар умумий ҳолати кўрсаткичларига тенг бўлганини кузатдик.

Шундай қилиб юқорида келтирилган ҳайвонлар умумий ҳолатини интеграл баҳолаш мезонлари уларнинг обектив клиник ҳолатини аниқлаш имконини бергани ҳолда, ушбу динамиканинг сезиларли ижобий ўзгаришини асосий ва таққослаш гуруҳига нисбатан кузатиш мумкин.

Аллоксан билан индуцирланган “диабетик панжа”ли каламушларнинг композит коллагенсиз даво гуруҳида (назорат) тана вазни камайиши тенденцияси интакт гуруҳига нисбатан пасайиши кузатилди (3.3-жадвалга қаралсин).

Шу қатори тажрибанинг 3-7 кунларида интакт гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан диурезнинг 6-7 марта кўп ($P<0,001$) кузатилиши, сув истеъмолининг эса 5-6 марта ($P<0,001$) ошганлигини кузатиш мумкин. Кейинги кунларда полиурия ва полидипсия намоёнлиги босқичма-босқич камайди. Бироқ шунга қарамасдан бу кўрсаткичлар тажрибанинг 10-куни интакт каламуш қийматларидан 4,16 ($P<0,001$) ва 3,6 ($P<0,001$) марта, тажрибанинг 14-куни эса мос равишда 3,4 ($P<0,001$) ва 3,12 ($P<0,001$) марта ишончли ошганлигини кузатиш мумкин.

Диабетик панжали каламушларнинг таққослаш гуруҳида (жароҳатни анъанавий тозалашдан ташқари унга левомекол суриш) тана вазни камайиши сезиларли кузатилмади, полиурия ва полидипсия кўрсаткичлари тажрибанинг 1-3 кунларида назорат гуруҳи қийматидан аҳамиятли даражада фарқ бўлмагани ҳолда интакт каламушлар қийматидан 6-5,5 ($P<0,001$) марта ишончли равишда ошди. Бироқ, диурез секинлик билан камая бошлади: 1,38 ($P<0,05$); 1,84 ($P<0,01$) ҳамда 2,38 ($P<0,001$) марта назорат гуруҳига нисбатан, лекин интакт гуруҳига нисбатан даво бошланган кундан бошлаб 7, 10 ва 14 кунларига мос равишда 3,77 ($P<0,001$); 2,25 ($P<0,001$) ҳамда 1,43 ($P<0,05$) марта ошиқлигини аввалгидек сақлаб қолди. Шунингдек полидипсия ҳолати аста-секин сусая борди. Ҳайвонларда сув истеъмоли назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 1-3 кунларида сезиларли фарқ қилмаган бўлсада аммо таққослаш гуруҳининг қийматларига нисбатан сезиларли (ишончли) юқори эканлигини кўриш мумкин.

Давонинг 7, 10 ва 14-кунларида биз ҳайвонларда сув талабининг камайганлик статистик аҳамиятини белгиладик. Шундай қилиб назорат гуруҳининг қийматларига нисбатан полидипсия статистик жиҳатдан сезиларли даражада 3,35 ($P<0,001$); 1,95 ($P<0,001$) ва 1,32 ($P<0,05$) марта

камайди. Аммо интакт гуруҳ каламушларнинг қийматларига нисбатан улар ҳали ҳам мос равишда 3,37 ($P<0,001$); 1,95 ($P<0,001$) ва 1,31 ($P<0,05$) марта ишончли ошиқлиги кузатилди.

3.3-жадвал

Экспериментал диабетик панжа лаборатор ҳайвонларида физиологик кўрсаткичлар динамикаси, $M \pm m$

Ҳайвонлар гуруҳи	Диурез, мл/кун	Тана вазни, гр	Сув, мл/кун
Интакт	10,65±0,38	235,6±7,8	12,65±0,43
Назорат гуруҳи			
1-кун	71,8±2,4***	235,9±7,9	73,8±2,6***
3-кун	68,0±2,2***	234,1±7,7	68,9±2,1***
7-кун	54,9±1,8***	231,6±7,5	54,8±1,8***
10-кун	45,0±1,4***	228,4±7,4	45,0±1,5***
14-кун	37,9±1,0***	232,2±7,9	39,3±1,3***
Таққослаш гуруҳи			
1- кун	68,8±2,3***	232,5±7,3	74,7±2,4***
3- кун	64,2±2,1***	229,18±7,3	67,2±2,2***
7- кун	41,1±1,3***^^	232,2±7,7	42,3±1,4***^^
10- кун	25,0±0,78***^^	231,1±7,5	24,6±0,83***^^
14- кун	15,0±0,48***^^	234,8±7,8	16,5±0,54***^^
Асосий гуруҳ			
1- кун	76,8±2,6**^&	234,9±7,6	81,3±2,6***^&
3- кун	75,6±2,4***^&&	232,2±7,4	77,7±2,4***^&&
7- кун	25,6±0,76***^^&&&	236,3±7,9	29,8±1,0***^^&&&
10- кун	14,6±0,47***^^&&&	237,5±8,1	15,1±0,48***^^&&&
14- кун	12,4±0,40***^^&&&	238,6±8,2	12,2±0,40***^^&&&

Изоҳ: * - интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (*- $P<0,05$; **- $P<0,01$; ***- $P<0,001$); ^ - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (^- $P<0,05$; ^^ - $P<0,01$; ^^ - $P<0,001$); &- таққослаш гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (&- $P<0,05$; &&- $P<0,01$; &&&- $P<0,001$).

Жароҳат дефектини даволаш мақсадида композит коллаген ишлатилган диабетик панжали ҳайвонлар гуруҳида тана вазни камайиши деярли кузатилмади, диурезнинг дастлабки кунлардаги (1-3 кун) аҳамияти, тажрибанинг 1-3 кунларидаги полиурия ва полидипсия кўрсаткичлари назорат гуруҳ қийматларидан сезиларли даражада фарқ қилмади ҳамда интакт каламушлар қийматидан 6,56-5,5 марта ($P<0,001$) ишончли ошганлиги маълум бўлди. Бизнингча бу аллоксан-индуцирланган ҳолатда сийдик ҳайдовчи хусусиятнинг намоён бўлиши билан боғлиқ. Кейинги кунларда (давоининг 7, 10 ва 14 кунлари) диурез назорат гуруҳи қийматига нисбатан секинлик билан туша бошлади: 2,12 ($P<0,001$); 3,22 ($P<0,001$) ва 3,38 ($P<0,001$) марта. Шунинг таъкидлаш жоизки бу кўрсаткичлар таққослаш гуруҳи кўрсаткичларидан 1,52 ($P<0,05$); 1,75 ($P<0,01$) ҳамда 1,38 ($P<0,05$) марта ишончли равишда пастдир. Агарда кунлик диурез давоининг 7 ва 10 кунлари интакт каламушлар қийматидан 2,52 ва 1,27 марта ишончли ошган бўлса, охириги кунларда мос равишда ушбу кўрсаткичлар интакт каламушлар кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмади.

Полидипсия ҳолати ҳам аста-секин камая борди. Агарда 1-3 кунлари ҳайвонларда сув талаби назорат гуруҳи кўрсаткичларидан деярли фарқ қилмаган бўлса, 7, 10 ва 14 кунлари эса белгиланган кунларга мос равишда статистик жиҳатдан сезиларли 1,86 ($P<0,01$); 3,2 ($P<0,001$) ҳамда 3,49 ($P<0,001$) марта камайди. Таъкидлаш жоизки ушбу гуруҳда истеъмол қилинган сув миқдори юқорида келтирилган муддатларда мос равишда 1,46 ($P<0,05$); 1,7 ($P<0,01$) ва 1,5 ($P<0,05$) марта кам таққослаш гуруҳига нисбатан. Тажрибанинг 10 ҳамда 14-кунлари текширилувчи гуруҳларда сув истеъмолининг кўрсаткичлари интакт каламуш кўрсаткичларига яқинлашди.

Бинобарин биз томондан ишлатилган композит коллаген маҳсулоти аллоксанли диабет каламушларида диабетик панжанинг кечишига нисбатан яққол самара кўрсатди.

§3.2. Аллоксанли диабетик тоvon моделида композит коллагеннинг гематологик ва биокимёвий кўрсаткичларига таъсири

Экспериментал ҳайвонлар лейкоцитар формула текшируви тажрибанинг турли муддатларида айниқса бошланғич кунлари (3.4-жадвалга каралсин) диабетик панжа ривожланишида лейкоцитоз аниқланди. Бунда назорат гуруҳи каламушларида тажрибанинг 1 ва 3-кунлари периферик қондаги лейкоцитлар миқдори интакт каламушлар кўрсаткичига нисбатан 1,89 ($P<0,001$) ва 1,82 ($P<0,001$) марта статистик жиҳатдан сезиларли ошди.

Диабетик панжали каламушлар жароҳат дефектини композит коллаген билан даволашнинг 1-кунида гематологик кўрсаткичларга сезиларли таъсири кўринмади. Ушбу кўрсаткичлар назорат гуруҳидан сезиларли фарқ қилмади. Лейкоцитоз, нейтрофилёз, эозинофилёз ва нисбатан лимфопения сақланиб қолди. Тажрибанинг охириги кунлари эса композит коллаген қўлланган асосий гуруҳ гематологик кўрсаткичлари аста-секин яхшиланиб 10 ва 14-кунларда интакт каламуш бирликларидан деярли фарқ қилмади.

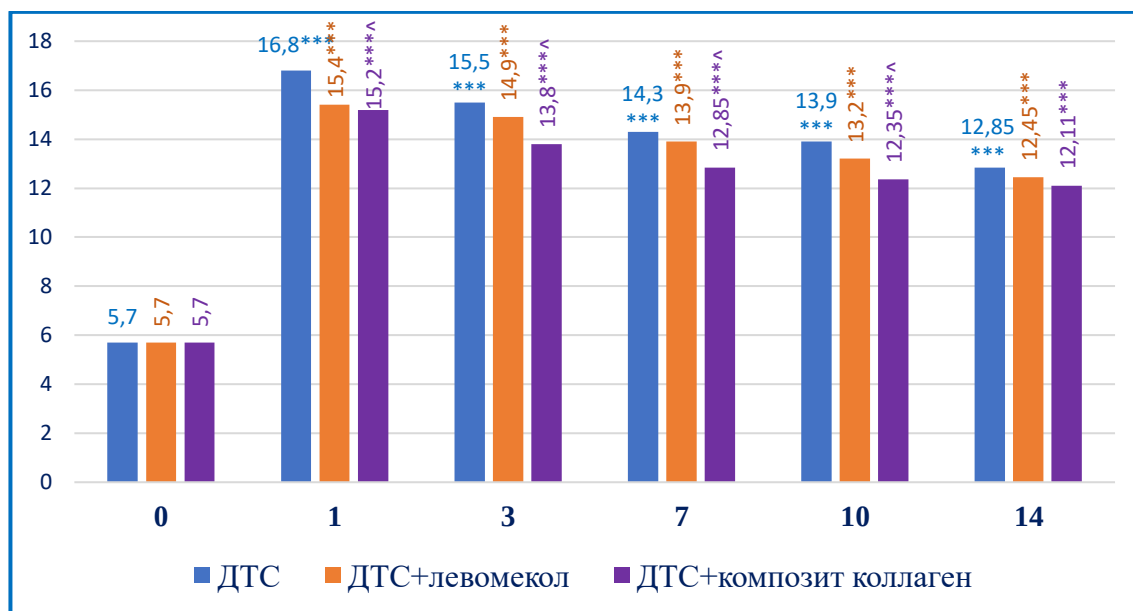
Диабетнинг модели биокимёвий асосий кўрсаткичларнинг сезиларли ўзгаришига олиб келди. 3.1-расмга эътибор қаратсак диабетик панжа моделининг 1-кунида каламушлар қонидаги глюкоза миқдори интакт каламушлар қийматидан 2,87 марта статистик қийматда ошиб $16,8\pm 0,53$ ммол/л ни ($P<0,001$) ташкил этди (интакт каламушларда – $5,7\pm 0,19$ ммол/л). Кейинги кунларда диабетик панжали каламушлар қонидаги глюкоза миқдорининг бироз ўзгариш тенденциясини кузатдик. Аммо барибир глюкоза миқдори юқориликча қолиб интакт каламушлар қийматидан 2,67 марта ($P<0,001$); 3 ва 7-кунлари ҳамда 10-14-кунларига келиб 2,45 ($P<0,001$); 2,39 ($P<0,001$) ҳамда 2,22 марта ($P<0,001$) ошиб мос равишда $15,5\pm 0,51$; $14,3\pm 0,46$; $13,9\pm 0,43$ ва $12,85\pm 0,41$ ммол/л ни ташкил этди. Олинган таҳлиллар гипергликемиянинг экспериментал ҳайвонларда узоқ вақт сақланиб қолиши ҳамда фойдаланилган моделга адекватлигига далолат беради. Албатда биз қондаги глюкоза миқдорини камайтиришга эътибор қаратмадик.

3.4-жадвал
Экспериментал җайвонлар периферик қонининг гематологик кўрсаткичлар динамикаси, М±m

	Лейкоцитлар, × 10 ⁹ /л	Т/Й, %	С/Й, %	ЭОЗ, %	Моноцитлар, %	Лимфоцитлар, %
Интакт	4,85±0,17	1,86±0,06	38,2±1,25	3,45±0,11	3,56±0,12	52,2±1,74
Назорат гуруҳи						
1-кун	9,4±0,31 ^{***}	2,1±0,069 [*]	66,5±2,2 ^{***}	6,5±0,22 ^{***}	4,4±0,15 ^{***}	20,8±0,68 ^{***}
3-кун	9,1±0,29 ^{***}	2,4±0,083 ^{***}	64,8±2,1 ^{***}	6,2±0,19 ^{***}	4,6±0,16 ^{***}	22,4±0,75 ^{***}
7-кун	8,2±0,25 ^{***}	2,3±0,072 ^{***}	55,6±1,7 ^{***}	5,5±0,16 ^{***}	4,0±0,12 [*]	33,5±1,1 ^{***}
10-кун	7,8±0,24 ^{***}	2,2±0,071 ^{**}	53,1±1,6 ^{***}	5,2±0,15 ^{***}	3,9±0,13 [*]	36,8±1,2 ^{***}
14-кун	6,9±0,21 ^{***}	2,0±0,064	45,4±1,5 ^{**}	4,8±0,14 ^{***}	3,7±0,11	43,4±1,5 ^{**}
Таққослаш гуруҳи						
1-кун	9,2±0,30 ^{***}	2,2±0,073 ^{**}	65,6±2,1 ^{***}	6,7±0,23 ^{***}	4,6±0,16 ^{***}	21,4±0,71 ^{***}
3-кун	8,5±0,27 ^{***}	2,2±0,067 ^{**}	60,1±1,8 ^{***^}	5,4±0,17 ^{***^}	4,1±0,13 [*]	27,3±0,89 ^{***^}
7-кун	7,4±0,24 ^{***^}	2,6±0,084 ^{***^}	48,3±1,6 ^{***^}	5,1±0,15 ^{***}	3,9±0,12 [*]	41,3±1,3 ^{***^}
10-кун	6,6±0,22 ^{***^}	2,3±0,074 ^{***}	45,6±1,4 ^{***^}	4,8±0,14 ^{***}	3,8±0,11	44,9±1,5 ^{***^}
14-кун	5,7±0,18 ^{**^}	1,9±0,060	43,4±1,3 [*]	3,9±0,12 [^]	3,6±0,10	47,6±1,7 [^]
Асосий гуруҳ						
1-кун	9,2±0,32 ^{***}	2,3±0,079 ^{***}	65,6±2,3 ^{***}	6,4±0,21 ^{***}	4,4±0,14 ^{***}	22,6±0,75 ^{***}
3-кун	7,4±0,24 ^{***^}	2,4±0,081 ^{***}	56,7±1,9 ^{***^}	5,4±0,18 ^{***^}	4,2±0,13 ^{**}	32,5±1,1 ^{***^}
7-кун	6,5±0,22 ^{***^}	2,7±0,096 ^{***^}	42,5±1,4 ^{***^}	4,7±0,16 ^{***^}	3,7±0,12	45,5±1,5 ^{***^}
10-кун	5,8±0,19 ^{***^}	2,0±0,063 [^]	41,7±1,3 ^{***^}	4,5±0,15 ^{***^}	3,7±0,13	47,5±1,6 ^{***^}
14-кун	4,9±0,16 ^{***^}	1,9±0,058	39,2±1,2 ^{***^}	3,6±0,11 ^{***^}	3,6±0,12	51,0±1,8 ^{***^}

Изоҳ: * - интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001); ^ - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^P<0,001); &- таққослаш гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001).

Экспериментал ҳайвонларда қандли диабет фонида жароҳат дефектига композит коллагеннинг таъсирини айнан гипергликемия фонида олиб бориш, одамларда ҳам қандли диабетнинг ярали асоратларини гипергликемия фонида кечишига таъсири каби бўлиши учун инсулин терапия ёки бошқа глюкозани камайтирувчи қўшимча даво турлари қўлланилмади.



Изоҳ: * - интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (*- $P<0,05$; **- $P<0,01$; ***- $P<0,001$); ^ - ДТС кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^- $P<0,05$)

3.1-расм. Экспериментал диабетик каламушлар капилляр қонидаги глюкоза миқдорининг (ммол/л) динамик ўзгариши.

Шунга қарамасдан композит коллаген таркибидаги кверцетиннинг бироз гипогликемик таъсири намоён бўлганини кузатиш мумкин (3.1-расмга қаралсин).

Шуни таъкидлаш жозики биз ишимизда эътиборни каламушлар қонидаги глюкоза миқдорини камайтиришга қаратмадик яъни диабетиклик ҳолатини сақлаган ҳолда кузатдик. Таққослаш гуруҳи каламушлари глюкоза миқдори назорат гуруҳидан тажрибанинг барча кунларида деярли фарқ қилмагани ҳолда интакт гуруҳи ҳайвонлари қийматидан ишончли равишда баланд бўлди. Умуман асосий гуруҳ қийматлари ҳам таққослаш гуруҳиники каби деярли фарқ қилмади.

Диабетик панжали каламушлар қон зардоби биокимёвий кўрсаткичида биз умумий оксилнинг 1 ва 7-кунларда ишончли равишда камайдиганини кузатдик (3.5-жадвалга қаралсин). Ушбу кўрсаткич статистик сезиларли равишда тажрибанинг 1, 3 ва 7-кунлари интакт гуруҳ каламушларга нисбатан мос равишда 1,28 ($P<0,05$); 1,34 ($P<0,05$) ва 1,26 ($P<0,05$) мартага камайди. Кейинги кунларда эса умумий оксил миқдорининг ошиш тенденцияси кузатилиб унинг интакт ҳайвонлар қийматларига тенглашганини кузатдик.

3.5-жадвал

Экспериментал ҳайвонлар қон плазмасидаги биокимёвий кўрсаткичларнинг ўзгариш динамикаси, $M \pm m$

	Умумий оксил г/л	АЛАТ, хб/л	АсАТ, хб/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Интакт	75,2±2,5	33,8±1,1	34,1±1,2	5,2±0,17	62,5±2,1
Назорат гуруҳи					
1-кун	58,5±2,0***	74,1±2,5***	71,7±2,3***	11,7±0,39***	141,5±4,6***
3-кун	54,5±1,8***	81,8±2,7***	85,3±2,8***	14,8±0,50***	144,6±4,8***
7-кун	58,4±1,9***	78,8±2,6***	79,1±2,7***	13,8±0,45***	125,5±4,2***
10-кун	64,3±2,1**	74,5±2,5***	73,4±2,4***	12,1±0,40***	112,2±3,7***
14-кун	68,5±2,3*	56,2±1,9***	53,5±1,8***	9,6±0,31***	95,5±3,2***
Таққослаш гуруҳи					
1-кун	58,5±1,8***	72,8±2,3***	68,0±2,0***	13,5±0,43***^	140,5±4,5***
3-кун	58,2±1,7***	60,7±1,9***^	54,7±1,7***^	12,2±0,38***^	122,6±3,9***^
7-кун	63,8±2,1***^	53,4±1,6***^	48,4±1,5***^	8,7±0,29***^	99,5±3,2***^
10-кун	67,9±2,2*	46,2±1,4***^	43,2±1,3***^	7,1±0,23***^	82,1±2,7***^
14-кун	72,9±2,4	40,1±1,3***^	36,5±1,1^^	6,2±0,20***^	71,5±2,4***^
Асосий гуруҳ					
1-кун	57,7±1,9***	70,2±2,2***	65,7±2,1***^	13,4±0,40***^	140,5±4,6***
3-кун	60,5±2,0***^	52,5±1,7***^&	47,4±1,5***^&	9,7±0,32***^&&	96,6±3,1***^&&
7-кун	65,0±2,2***^	43,7±1,4***^&&	43,2±1,3***^&	7,1±0,23***^&&	77,2±2,4***^&&
10-кун	72,5±2,4^	36,5±1,1^^&&	36,9±1,2^^&&	5,7±0,18***^&&	67,7±2,1^^&&
14-кун	74,8±2,5^	35,3±1,0^^&	34,8±0,94^^	5,1±0,16^^&&	62,8±1,9^^&

Изоҳ: * - интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (*- $P<0,05$; **- $P<0,01$; ***- $P<0,001$); ^ - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (^- $P<0,05$; ^^ $P<0,01$; ^^ $P<0,001$); &- таққослаш гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (&- $P<0,05$; &&- $P<0,01$; &&&- $P<0,001$).

Ушбу ўзгаришларнинг биз томондан аниқланган факторига - оксил камайиши очик жароҳатдан экссудация ажралиши, яъни оксил парчаланишининг тезлашиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Таққослаш гуруҳига ўтказилган даводан кейин қон плазмасидаги умумий оксил назорат гуруҳидаги қийматлардан деярли фарқ қилмади. Бу гуруҳда биз тажрибанинг 1-3 кунларидаги умумий оксил миқдори интакт каламушлар қийматидан ишончли равишда 1,28 ($P<0,001$) ҳамда 1,29 ($P<0,001$) мартага мос равишда кам бўлганини кузатдик. Кейинги кунларда эса ушбу кўрсаткичнинг ошиш тенденциясини кузатдик, аммо тўлиқ қайта тикланиш рўй бермади. Композит коллагенли даво қилинган асосий гуруҳда ҳам шундай ўзгаришлар бўлди, бироқ унинг қайта тикланиши нисбатан эрта ва яққол намоён бўлди.

Текширув давомида диабетик панжали каламушларнинг жигар хужайраси ҳолатини баҳоловчи кўрсаткич бўлган аминотрансфераза активлигининг барча кунларда ошганини кўриш мумкин. Бунда АЛТ ҳамда АСТ нормал катталиқдан текширувнинг 1-кунида 2,20 ($P<0,001$) ва 2,17 ($P<0,001$) мартага, 3-кунида эса 2,42 ($P<0,001$) ва 2,57 ($P<0,001$) мартага, 7-кунида 2,31 ($P<0,001$) ҳамда 2,35 ($P<0,001$) мартага, 10-кунига келиб эса 2,21 ($P<0,001$) ва 2,23 ($P<0,001$) марта ошганлигини кузатдик. Олинган таҳлиллар экспериментал диабетик панжали ҳайвонларнинг нафақат Гепатоцитлар, шунингдек бошқа орган ва тўқималарнинг реактив зарарланишини кўрсатди. Аммо кейинчалик (14-кунда) олдинги кунлар кўрсаткичлари қийматига нисбатан ишончли камайганини, шунга қарамасдан уларнинг қийматлари интакт каламушлар қийматига нисбатан 1,67 ($P<0,01$) ва 1,59 ($P<0,01$) мартага мос равишда ишончли юқори бўлди.

Диабетик панжали каламушларнинг таққослаш (жароҳатни стандарт тозалови+левомекол малҳами) гуруҳига қилинган даво тажрибанинг дастлабки кунларида аминотрансфераза активлигига сезиларли таъсир кўрсатмади. Кейинги 3 кунда ўтказилган даводан сўнг қон плазмасида аминотрансфераза активлиги бир мунча (1,35 ($P<0,001$) ва 1,54 ($P<0,001$) мартага) назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан камая борди. Кейинги кунларда АЛТ ва

АСТ активлиги 7-кунда 1,47 ($P<0,001$) ва 1,56 ($P<0,001$) мартага, 10-кунда 1,62 ($P<0,001$) ҳамда 1,70 ($P<0,001$) мартага, 14-кунда эса 1,41 ($P<0,001$) ва 1,30 ($P<0,001$) марта мос равишда камайишда давом этди. Диабетик панжали каламушларда (таққослаш гуруҳи) аминотрансфераза активлигининг мусбат самарали силжиши биров гипергликемиянинг тушиши фонида инфекцион-яллиғланишнинг камайиши билан боғлиқ. Бироқ бундай самарали натижага қарамасдан АЛТ активлик қиймати интакт каламушлар қийматидан 3, 7, 10 ва 14-кунларга мос равишда 1,78 ($P<0,001$); 1,56 ($P<0,001$); 1,35 ($P<0,001$) ҳамда 1,18 ($P<0,01$) марта, АСТ эса 1,66 ($P<0,001$); 1,46 ($P<0,001$); 1,18 ($P<0,05$) ҳамда 1,12 ($P<0,05$) мартага юқори бўлди.

Диабетик жароҳат дефектли каламушлар асосий гуруҳига композит коллаген (коллаген+кверцетин) билан ўтказилган даво тажрибанинг 1-кунида аминотрансферазалар активлигига сезиларли таъсир этмаган бўлсада кейинги 3 кун ичида ўтказилган даводан сўнг назорат гуруҳи каламушлар қийматларидан 1,55 ($P<0,001$) ва 1,75 ($P<0,001$) мартага камая борди. Кейинги кунларда АЛТ ва АСТ активлиги 7-кунда 1,76 ($P<0,001$) ва 1,81 ($P<0,001$) мартага, 10-кунда эса 1,99 ($P<0,001$) ва 1,89 ($P<0,001$) мартага, 14-кунда эса 1,61 ($P<0,001$) ва 1,52 ($P<0,001$) мартага мос равишда камайишда давом этди. Шунини таъкидлаш керакки асосий гуруҳ қийматлари таққослаш гуруҳи қийматларидан бир мунча самарали ифодаланди. Композит коллаген билан даволанган гуруҳ каламушларининг аминотрансферазалар активлиги камайиши бизнинг қарашимизга кўра гипергликемия ва инфекцион-яллиғланишнинг токсик таъсири камайишига, шунингдек хужайраларнинг энергия билан таъминланишининг кучайиши фонида биологик мембраналар тикланишининг яққол ифодаланиши билан боғлиқ. Аммо бундай самарали қийматлар юзага келишига қарамай АЛТ активлик кўрсаткичи интакт каламушлар қийматидан бир мунча 1,54 ($P<0,001$); 1,3 ($P<0,01$) ва 1,12 ($P<0,05$) марта; АСТ эса 1,44 ($P<0,001$); 1,29 ($P<0,01$) ва 1,1 ($P<0,05$) марта тажрибанинг 3, 7, 10-кунларига мос равишда юқори бўлди. Пировард натижада 14-кунга

келиб текширилаётган бу кўрсаткичлар интакт каламушлар қийматларидан деярли фарқ қилмади.

Азот алмашинуви якуний маҳсулотларининг асосий кўрсаткичларига плазмадаги мочевина ва креатинин ҳисобланади. Шу муносабат билан ўтказилган текширув диабетик панжали каламушлар плазмасида мочевина миқдори ошганлигини кўрсатди (3.5-жадвалга қаралсин). Шундай қилиб, диабетик панжали каламушларда (назорат гуруҳи) тажрибанинг 1-кунида қон зардобидидаги мочевина миқдори интакт каламушлар кўрсаткичларига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2,29 ($P<0,001$) мартага ошди. Тадқиқотнинг 3-кунига келиб, биз мочевина миқдори олдинги кунлар қийматларига нисбатан 1,25 ($P<0,01$) марта ва интакт каламушлар қийматиға нисбатан 2,92 ($P<0,001$) мартага кўпроқ ошганини кузатдик. Тажрибанинг 3-кунида қон зардобидида мочевина даражасининг бундай прогрессив ўсиши оқсиллар ва аминокислоталар катаболизмининг кучайиши, уларнинг азотсиз қолдиқларидан глюконеогенез учун ишлатилиши, шунингдек, заҳарли метаболитларнинг қонда тўплана бориши билан боғлиқ. Тажрибанинг кейинги кунларида қон зардобидидаги мочевина миқдори аста-секин камая борди, аммо бу ҳали ҳам интакт каламушлар кўрсаткичларидан 2,49; 2,35 ҳамда 1,85 мартага тажрибанинг 7, 10 ва 14-кунларига мос тавишда сезиларли даражада ошганини кузатдик.

Таққослаш гуруҳимиздаги каламушлар қон зардобидидаги мочевина миқдори тажрибанинг 1-кунида назорат ва интакт гуруҳ каламушлари қийматларидан мос тавишда 1,14 ва 2,59 мартага ($P<0,001$) биров ошганлигини кўриш мумкин. Бу орган ва тўқималардан токсик метаболитларни чиқиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Экспериментнинг 3-кунида мочевина миқдори олдинги кунлар ва назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирилганда унинг пасайиш тенденциясини кузатдик ва меъёрий қийматлардан 2,39 ($P<0,001$) мартага сезиларли даражада ошганини кўриш мумкин. Тажрибанинг 7-кунига келиб мочевина миқдори олдинги кунлардаги қийматларға нисбатан 1,38 бараварға, назорат гуруҳига нисбатан эса 1,44 ($P<0,001$) мартага камайди.

Бироқ интакт каламушлар қийматларидан 1,71 ($P<0,001$) мартага сезиларли даражада ишончли ошди. Тажрибанинг кейинги кунларида ушбу гуруҳ хайвонларининг қон зардобидаги мочевина миқдори назорат гуруҳидаги каламушлар қийматларига нисбатан 1,72 ($P<0,001$) ва 1,57 ($P<0,001$) мартага аста-секин пасайишни бошлади, бу кўрсаткичлар интакт каламушлар қийматларидан тажрибанинг 10 ва 14-кунларига мос равишда 1,35 ($P<0,001$) ҳамда 1,2 ($P<0,05$) мартага сезиларли даражада ишончли юқори бўлди. Олинган таҳлиллар жароҳатни стандарт тозалови ва унга ишлатилган регенерацион ҳамда антисептик вазифани бажарувчи левомекол малҳамининг қисман бўлсада организмдаги токсик жараёнга ижобий таъсир этганини кўриш мумкин.

Диабетик панжали жароҳат дефекти мавжуд каламушларга (асосий гуруҳ) қўлланган композит коллаген фонида тажрибанинг 1-кунида, қон зардобидаги мочевина миқдори юқорилигини кузатдик: бунда назорат гуруҳидаги кўрсаткичларнинг ортиши 1,36 ($P<0,001$) мартага ва интакт каламушларда эса – 2,62 ($P<0,001$) мартага тенг бўлди. Бу орган ва тўқималардан токсик метаболитларни чиқиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Тажрибанинг 3 ва 7-кунларида мочевина миқдорини назорат гуруҳидаги кўрсаткичлар билан солиштирганимизда мос равишда 1,51 ($P<0,001$) ва 1,76 ($P<0,001$) мартага сезиларли даражада пасайишда давом этганини кузатдик. Бироқ, бу ҳолат интакт каламушларнинг қийматларидан мос равишда 1,90 ($P<0,001$) ва 1,40 ($P<0,001$) мартага юқорилигини сақлаб қолди. Экспериментнинг кейинги кунларида ушбу гуруҳ хайвонларининг қон зардобидаги мочевина миқдори назорат гуруҳидаги қийматларга нисбатан тажрибанинг 10 ва 14-кунларига мос равишда 2,11 ($P<0,001$) ва 1,84 ($P<0,001$) мартага аста-секин камайганини кузатдик. Агарда тажрибанинг 10-куни бу кўрсаткичнинг нормал қийматлардан ошиб кетишига мойил бўлган бўлса (1,15 марта), у ҳолда тажрибанинг охирига келиб бу кўрсаткичнинг интакт каламушлар қийматларидан сезиларли даражада фарқ қилмаганини кўриш мумкин. Олинган натижалар композит коллагендаги кверцетиннинг самарали дезинтоксикацион таъсирини

таққослаш гуруҳига ўтказилган даводан кўра ижобий равишда баҳолаш мумкин.

Буйракларнинг азот ажратиш функциясини акс эттирувчи асосий кўрсаткичларидан бири бу қон зардобидаги креатинин даражасидир. Тажрибанинг 1 ва 3-кунларида назорат гуруҳи каламушларининг қон зардобидаги креатинин миқдори даражасини таҳлил қилиш, интакт каламушлар қийматларига нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада 2,29 ($P<0,001$) ва 2,36 ($P<0,001$) мартага ўсишини кўриш мумкин (3.2-жадвалга қаралсин). Кейинги кунларда қон зардобидаги креатинин миқдори аста-секин камая борди, аммо у ҳали ҳам интакт каламушлар кўрсаткичларидан 2,05 ($P<0,001$); 1,82 ($P<0,001$) ҳамда 1,55 ($P<0,001$) мартага тажрибанинг 7, 10 ва 14-кунларига мос равишда сезиларли даражада ишончли ошди. Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики назроат гуруҳидаги каламушларда буйракнинг азот ажратиш вазифаси бузилган.

Таққослаш гуруҳи каламушларининг жароҳатига қилинган даво фонида тажрибанинг 1-кунида қон зардобидаги креатинин миқдorigа сезиларли таъсир бўлмади. Унинг даражаси назорат гуруҳи ҳайвонларнинг қийматларидан унчалик фарқ қилмади ва меъёрий қийматлардан 2,25 ($P<0,001$) мартага сезиларли даражада ошди. Кейинчалик креатинин миқдори камайиши тажрибанинг аввалги даври кўрсаткичларига нисбатан ҳам, интакт каламушларга нисбатан ҳам кузатилди. Бунда тажрибанинг 3, 7, 10 ва 14-кунларида креатинин миқдорининг камайиши назорат гуруҳи ҳайвонлари қийматларига нисбатан 1,17; 1,25 ($P<0,001$); 1,35 ($P<0,001$) ва 1,33 ($P<0,001$) мартага фарқ қилди, аммо интакт каламушлар қийматларидан шу кунларга мос равишда 2,1 ($P<0,001$); 1,63 ($P<0,001$); 1,33 ($P<0,001$) ва 1,16 ($P<0,05$) мартага ишончли равишда юқори эди. Олинган таҳлиллар жароҳатга қўлланган стандарт даво ҳамда левомекол малҳамининг ҳайвон организмида юзага келган токсик жараёнга қисман ижобий таъсир этганини кўриш мумкин.

Диабетик панжали жароҳат дефекти мавжуд каламушларга (асосий гуруҳ) қўлланган композит коллаген тажрибанинг 1-кунида, қон зардобидаги

креатинин миқдорининг ўзгаришига сезиларли таъсир этмади. Унинг қиймати назорат гуруҳи ҳайвонлари қийматидан унчалик фарқ қилмагани ҳолда, нормал кўрсаткичлардан ишончли равишда 2,27 ($P<0,001$) мартага ошиқ эди. Кейинчалик креатинин миқдорининг пасайиши тажрибанинг олдинги даври кўрсаткичларига нисбатан ҳам, интакт каламушлар кўрсаткичларида ҳам кузатилди. Шундай қилиб тажрибанинг 3, 7, 10 ва 14-кунларида креатинин миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 1,47 ($P<0,001$); 1,62 ($P<0,001$); 1,64 ($P<0,001$) ҳамда 1,51 ($P<0,001$) мартага пасая борди. Айтиш керакки, агарда тажрибанинг 3 ва 7-кунларида бу кўрсаткичлар интакт каламушлар кўрсаткичларидан 1,57 ($P<0,001$) ва 1,25 ($P<0,001$) мартага ошиқ кетган бўлса, 10 ва 14-кунларида эса улар меъёрий қийматлардан сезиларли даражада фарқ қилмади. Олинган таҳлиллар композит коллагендаги кверцетин нинг яққол дезинтоксикацион таъсирини яъни буйракларда диабет фонида азот алмашинуви маҳсулотларини ажралиши кучайганлигини ифода этади.

Бинобарин биз қўллаган композит коллагендаги кверцетин препарати нафақат токсикоз даражасини пасайтиради, балки антиоксидант таъсирга ҳам эгаллиги билан левомекол малҳамидан устундир.

Биз каламушлар қон плазмасида жароҳат дефекти яллиғланишига ва битишига жавобгар цитокинлар фаъолиятини ҳам ўргандик. Цитокинлар моноцитларнинг яллиғланиш ўчоғига чиқиб тўқима макрофагларига айланганидан сўнг уларнинг синтезидан ишлаб чиқарилади. Бу цитокинлар яллиғланишни келтириб чиқарувчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар жамланмасидан ташкил топган.

Демакки биз цитокинлардан интерлейкинлар комплексини ўрганиб (интерлейкин-1 β , интерлейкин-2, интерлейкин-10) қуйидаги натижаларни олдик (3.6-жадвалга қаралсин).

Назорат гуруҳида ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-10 миқдори текширилганда 1-кун интакт каламушлар гуруҳига нисбатан интерлейкинлар мос равишда 1.75 марта ($P<0,001$) камайиш; 1,44 марта ($P<0,001$) камайиш; 5,64 марта ($P<0,001$) кўтарилиш тенденцияси кузатилди. 3-кунда эса 1,45 марта ($P<0,001$); 1,36 марта ($P<0,001$); 1,34 марта ($P<0,05$) камайиш тенденциясини аниқладик.

3.6-жадвал

Экспериментал ҳайвонлар қон плазмасидаги интерлейкинлар кўрсаткичларининг ўзгариш динамикаси, $M \pm m$

Кунлар	Интерлейкин-1β, пг/мл	Интерлейкин-2, пг/мл	Интерлейкин-10, пг/мл
Интакт	0,121±0,0041	0,346±0,012	0,124±0,0043
Назорат гуруҳи			
1-кун	0,080±0,0027***	0,242±0,0079***	0,680±0,0022***
3-кун	0,085±0,0029***	0,260±0,0086***	0,080±0,0026***
7-кун	0,149±0,0049***	0,266±0,0088***	0,116±0,0038
10-кун	0,185±0,0058***	0,257±0,0084***	0,18±0,0060***
14-кун	0,208±0,0069***	0,237±0,0077***	0,223±0,0072***
Таққослаш гуруҳи			
1-кун	0,071±0,0023***^	0,215±0,0071***^	0,065±0,0021***^^
3-кун	0,102±0,0034**^^	0,292±0,0095**^	0,180±0,0056***^^
7-кун	0,153±0,0050***	0,401±0,013***^	0,153±0,0049***^^
10-кун	0,145±0,0046**^^	0,391±0,012*^^	0,136±0,0043*^^
14-кун	0,135±0,0043*^^	0,351±0,011^^	0,121±0,0038^^
Асосий гуруҳ			
1-кун	0,070±0,0025***^	0,222±0,0073***	0,069±0,0023***^^
3-кун	0,133±0,0044*^^&&	0,340±0,011^^&	0,171±0,0055***^^
7-кун	0,144±0,0048**	0,380±0,012*^^	0,164±0,0053***^^
10-кун	0,122±0,0040^^&	0,343±0,011^^&	0,124±0,0039^^&
14-кун	0,121±0,0037^^&	0,342±0,010^^	0,122±0,0037^^

Изоҳ: * - интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (*- $P<0,05$; **- $P<0,01$; ***- $P<0,001$); ^ - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (^- $P<0,05$; ^^ - $P<0,01$; ^^ - $P<0,001$); &- таққослаш гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (&- $P<0,05$; &&- $P<0,01$; &&&- $P<0,001$).

7-кунда эса ИЛ-1 β да 1,22 марта ($P<0,05$) кўтарилиш даражасида эканлигини аниқладик, бю эса яллиғланиш даражаси юқори даражада эканлигини, жараён прогрессиялашган даврда кечаётганлигини билдирди; ИЛ-2 эса 1,33 марта ($P<0,001$) камайиш билан; ИЛ-10 да эса деярли ўзгаришсиз эканлигини қайд этдик. 10- ва 14-кунларда ИЛ-1 β да критик даражада кўтарилиш аниқланди, яъни 1,48 марта ($P<0,001$); 1,67 марта ($P<0,001$) кўп миқдордаги юқори тенденцияси аниқланди.

ИЛ-2 пасайиш тенденциясида қолиб, 1,38 марта ($P<0,001$); 1,52 марта ($P<0,001$) паст эканлиги маълум бўлди. ИЛ-10 эса 10- ва 14-кунларига келиб ИЛ-1 β га мос равишда энг юқори критик нуктагача кўтарилиб, 1,84 марта ($P<0,001$) га етди. Тажрибанинг охирги кунига келиб эса ИЛ-1 β ва ИЛ-10 нормал қийматларга тенглашди, ИЛ-2 эса баланд даражагача сақланиб қолиб, $0,364\pm 0,00$ пг/мл га тенг бўлди. ИЛ-1 β организмга биринчи марта патоген бактериялар тушганда ёки аутоиммун равишда ҚД нинг 2-турида қон плазмасида пайдо бўлади. Касаллик даврларида бу цитокин даражаси пасайди, лекин тузалиш босқичида нормадан ҳам юқорилиги ифодаланиб, бу пасайишни иммунитет тизимининг қолдиқ реакцияси деб ҳисоблаш имконини берди. ИЛ-10 яллиғланишга қарши цитокинларнинг антагонистидир ва жараёни тартибга солиш функциясини бажаради, яллиғланишни келтириб чиқарувчи цитокинлар фаъолиятини пасайтиради, шунингдек жароҳатнинг битишида асосий вазифаларни бажаради. Касаллик ривожланиш босқичларида ИЛ-1 β га мос равишда ошиб, жароҳат битишида эса нормал кўрсаткичларга тушгани кузатилади.

Таққослаш гуруҳида 1-кунда ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-10 даражалари кўтарилиш тенденциясини назорат гуруҳига нисбатан бироз ошиб, фақат ИЛ-10 да пасайиш тенденцияси кузатилди. яъни 10,39 мартага ($P<0,001$) тенг бўлди. Буни биз таққослаш гуруҳига ўтказилган давода иммуномодуляцияли хусият борлиги билан боғладик, чунки цитокиннинг танувчи рецепторларига таъсир кўрсатиб яллиғланишнинг биринчи кунларида блоклайди. 3-кунда ИЛ-1 β да 1,25 марта ($P<0,01$) кўтарилиш билан кечди, буни биз таққослаш гуруҳига

ўтказилган даво иммунитет тизимига жвобгар хужайраларни ишлаб чиқарилишини рағбатлантириши билан изоҳладик. ИЛ-2 нинг назорат гуруҳига нисбатан 1,18 марта ($P<0,05$) кўтарилиш тенденциясини аниқладик, ИЛ-10 да ҳам шу кунга келиб қийматининг 2,1 мартага ($P<0,001$) ошганини кузатдик. 7-кунда эса назорат гуруҳига нисбатан барча интерлейкинларда критик кўтарилиш тенденцияси кузатилиб мос равишда 1,05 марта ($P<0,05$); 1,55 марта ($P<0,001$) ҳамда 1,32 мартага ($P<0,001$) тенг бўлди. Тажрибанинг 10-кунига келиб эса даволаш усулининг самараси барча текшириладиган интерлейкинларда (ИЛ-2 дан ташқари) назорат гуруҳига нисбатан пасайиш кузатилиб 1,24 марта ($P<0,05$); 1,35 марта ($P<0,001$); ИЛ-2 да эса 1,57 марта ($P<0,001$) ошганини кўриш мумкин. 14-кунда эса интакт гуруҳга нисбатан тенг тенденцияда кечгани, фақат ИЛ-2 да эса $0,342\pm0,010$ пг/мл да қолди.

Асосий гуруҳдаги каламушларнинг қон плазмасидаги цитокинларни таққослаш гуруҳига нисбатан солиштирилганда 1-кунда ИЛ-1 β деярли ўзгаришсиз қолди, ИЛ-2 да эса 1,01 мартага ($P<0,05$) юқори тенденция кузатилди, ИЛ-10 да эса деярли ўзгариш аниқланмади. Бунга сабаб композит коллагеннинг иммуномодуляторлик хусусияти юқори эканлигидан далолат беради. 3-кунда ИЛ-1 β таққослаш гуруҳига нисбатан 1,30 мартага ($P<0,001$); ИЛ-2 да эса 1,17 мартага ($P<0,001$) кўтарилиш тенденцияси кузатилди. ИЛ-10 эса жароҳат битиш босқичида бўлганлиги учун таққослаш гуруҳига нисбатан 1,044 марта ($P<0,001$) пасайиш тенденцияси кузтилди. 7-кунга келиб яллиғланишни келтириб чиқарувчи ИЛ-1 β да энг юқори критик нуқтага етгани яъни $0,144\pm0,0048$ пг/мл га тенг бўлганини кузатдик. ИЛ-2 ва ИЛ-10 да эса таққослаш гуруҳига нисбатан пасайиш кузатилиб, уларнинг мос равишда $0,380\pm0,012$ пг/мл ва $0,164\pm0,0053$ пг/мл га тенг бўлганини кузатдик.

Олинган таҳлиллар диабетик панжали каламушлар жароҳат дефектига композит коллагенни қўллаш, таққослаш гуруҳига (левомекол) нисбатан иммуномодуляторлик хусусияти ва жароҳатни битиш фаъолиятига ижобий ва керакли самар бериши исботланди.

§3.3. Диабетик тоvon моделида композит коллагеннинг жароҳат дефектини битишига таъсирини томир эндотелий ўсиш фактори (VEGF) ва инсулинга ўхшаш ўсиш фактори (IGF1) орқали баҳолаш

Ангиогенез регулятсиясида иштирок этадиган цитокинлар орасида қон томир эндотелиал ўсиш омили муҳим рол ўйнайди. Бу синф цитокинлари (VEGF) орасида энг кўп ўрганилган пептиди VEGF-A ҳисобланади. VEGF оиласига мансуб ўсиш факторларига (VEGF-A), плацентар ўсиш фактори (PLGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E (вирус типи) ҳамда VEGF-F турлари киради.

VEGF-A физиологик ва патофизиологик ангиогенезнинг фундаментал медиатори ҳисобланади. VEGF-A одамда 165 та аминокислотадан ташкил топиб, каламушларда унинг сони 1 та кам бўлади яъни VEGF-A₁₆₄. Дастлаб VEGF ни эндотелиал хужайралар ўтказувчанлигини кучайтирувчи омил сифатида қаралган, аммо кейинчалик сезиларли ангиогенлик самараси борлиги яъни нормал ва патологик ҳолатларда қон томир ўсишига сезиларли таъсири борлиги исботланган.

Экспериментал ҳайвонлар қонида VEGF-A₁₆₄ тажриба давомида сезиларли динамик ўзгаришлар билан намоён бўлди (3.7-жадвалга қаралсин). Биз интакт каламушлар қон плазмасининг иммунофермент таҳлилида VEGF-A аниқлашни лозим топмадик.

3.7-жадвал

Экспериментал ҳайвонлар қон плазмасидаги VEGF-A (пг/мл) кўрсаткичларининг ўзгариш динамикаси, $M \pm m$

Гуруҳлар	Текширув кунлари		
	3-кун	7-кун	14-кун
Назорат гуруҳи	2,2±0,71	2,5±0,083	0,00
Таққослаш гуруҳи	3,87±0,13***	5,46±0,18***&&&	2,04±0,07***&&&
Асосий гуруҳ	7,40±0,24***^^^	8,31±0,27***^^^&	6,33±0,21***^^^&&&

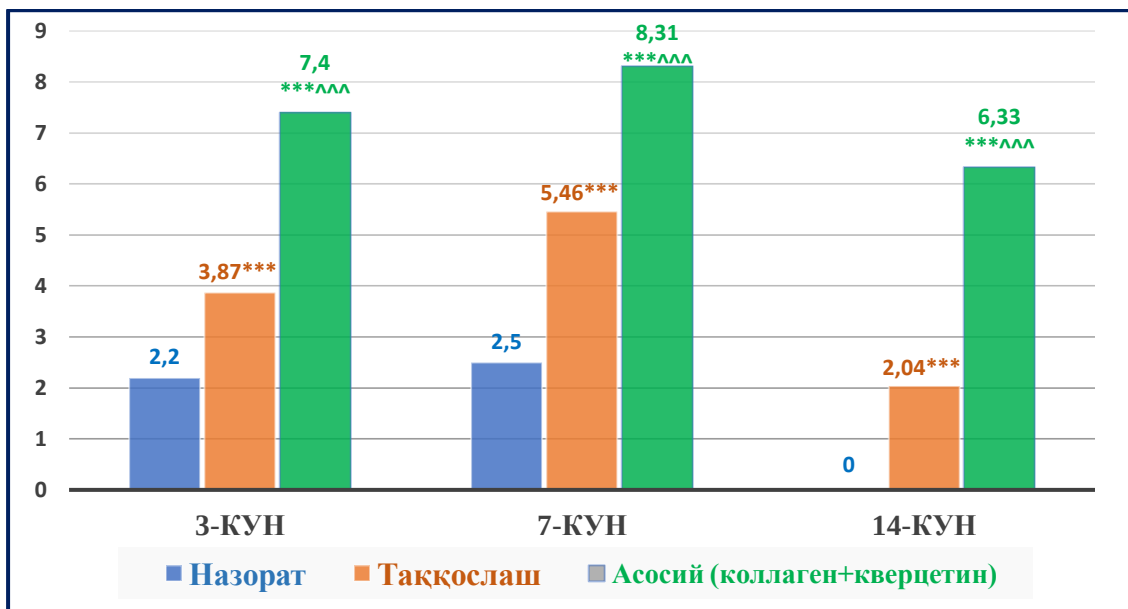
Изоҳ: * - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001); ^- таққослаш гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^^-P<0,001). &- олдинги кунлардаги кўрсаткичлар билан таққослаш ишончилиги (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001).

Назорат гуруҳи каламушлари қон плазмасида VEGF-A қиймати тажрибанинг 3-кунида 2,2 пг/мл; 7-кунида эса деярли ўзгаришсиз қолиб 2,5 пг/мл ни ташкил этди ҳамда интакт каламушлар қийматидан сезиларли ишинчли ошди ($P<0,001$). Тажрибанинг охири кунларида эса у интакт каламсухлар кўрсаткичидан фарқ қилмади. Буни биз ҳайвонлар организмида компенсатор механизм дастлаб VEGF-A нинг бироз ошиши билан ифодаланган ҳолда юзага келиб стимулловчи омил бўлмаганлиги сабабли интакт каламушлар қийматига тенглашгани билан боғладик.

Диабетик панжали таққослаш гуруҳи каламушлар қон плазмасида эса VEGF-A миқдори тажрибанинг 3-кунида 1,76 мартага ($P<0,001$); 7 ва 14-кунлари эса мос равишда назорат гуруҳи каламушлари кўрсаткичларидан 2,18 ($P<0,001$) ҳамда 2,04 мартага ($P<0,001$) юқори бўлганини кузатдик. Буни биз таққослаш гуруҳидаги ҳайвонлар жароҳати дефектига қўлланилган малҳам-нинг (левомекол) жароҳатдаги репаратив жараёнларга ижобий таъсир этгани билан боғладик.

Маълумки VEGF-A ҳайвонлар организмидаги ишемия фонида ҳам асосий ишора сифатида қонда унинг миқдори ошиши билан намоён бўлиши мумкин. Назорат гуруҳи каламушларида унинг (VEGF) миқдорини ошиши нафақат компенсатор механизмлар, балким қандли диабет фонида юзага келган жароҳат юзасидаги ишемия ҳолати ҳам унга таъсир этган бўлиши мумкин.

Диабетик панжа жароҳат дефектли асосий гуруҳ экспериментал ҳайвонларининг қон плазмасидаги VEGF-A миқдори композит коллаген билан даволаш фонида тажрибанинг 3-кунида таққослаш ва назорат гуруҳига нисбатан 1,91 ($P<0,001$) ҳамда 3,36 марта ($P<0,001$) ишончли юқори бўлганлигини, 7 ва 14-кунларга келиб эса мос равишда 1,52 ($P<0,001$) ва 3,32 ($P<0,001$) мартага; 3,10 ($P<0,001$) ҳамда 6,33 ($P<0,001$) марта юқори бўлганини кузатдик (3.2-расм).



Изоҳ: * - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (***- $P < 0,001$); ^- таққослаш гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (^^- $P < 0,001$)

3.2-расм. Композит коллаген қўлланган асосий гуруҳ ҳайвонлар қонидаги VEGF-A миқдори (пг/мл) динамикаси

Назорат гуруҳи ҳайвонлари қонидаги VEGF-A миқдорининг ошиши ҳамда тажрибанинг охириги кунларига келиб унинг қиймати интакт ҳайвонлари каби бўлиши жароҳат интенсивлигига боғлиқ бўлади ва қўшимча текширувларни талаб этади. Асосий гуруҳ каламушларидаги VEGF-A миқдорининг таққослаш ва назорат гуруҳига нисбатан статистик ишончли ошиши, биз томондан қўлланган композит коллагеннинг самараси жароҳат битишига бўлган регенератив ҳамда репаратив жараёнларни стимуллаши орқали янги тўқима ҳосил бўлишида ангиогенезнинг ролига таъсир этиши орқали намоён бўлди.

IGF (Insulin-like growth factors) инсулинга ўхшаш ўсиш фактор тўқима ўсиши ва регенерацияси учун муҳим омил ҳисобланади. IGFнинг 2 хил тури бўлиб биз IGF1 ни яъни кўплаб тўқима таркибидаги ҳужайралар (мушак, тоғай, суяк) пролиферациясини стимуллайдиган ўсиш факторини каламушлар қон плазмасида аниқладик.

IGF1 70 та аминокислотадан иборат полипептид гормон бўлиб, унинг асосий қисми Гепатоцитларда синтезланади ҳамда ҳужайра ташқарисидаги муҳитга қуйилади. Қандли диабет фонида бу ўсиш омилининг миқдори бироз

камайган ҳолатда бўлади. Биз каламушлар қон плазмасининг иммунофермент таҳлилида қуйидаги натижаларни олдик (3.8-жадвал).

Кўриниб турибдики нормал ҳолатда ҳам IGF-1 каламушлар қонида ҳам ўртача 65 нг/мл атрофида мавжуд бўлади. Бироқ аллоксанли диабет фонида ушбу ўсиш омили назорат гуруҳи каламушларида биров камайганини кузатиш мумкин. Назорат гуруҳи ҳайвонлари қон плазмасидаги IGF-1 миқдори тажрибанинг 3-кунида интакт каламушлар қийматларидан 1,06 мартага ($P<0,05$) камайганини, 7 ва 14-кунларда эса IGF-1 миқдори мос равишда деярли 1,093 ($P<0,05$) ҳамда 1,094 ($P<0,05$) мартага ишончли фарқ қилмаган ҳолда кам бўлганини кузатдик. Буни биз инсулин камайиши ҳамда гипергликемия фонида IGF-1 ўсиш омилининг сезиларли фарқ қилмаган ҳолда қонда камайгани билан боғладик.

3.8-жадвал

Экспериментал ҳайвонлар қон плазмасидаги IGF-1 (нг/мл) кўрсаткичларининг ўзгариш динамикаси, $M \pm m$

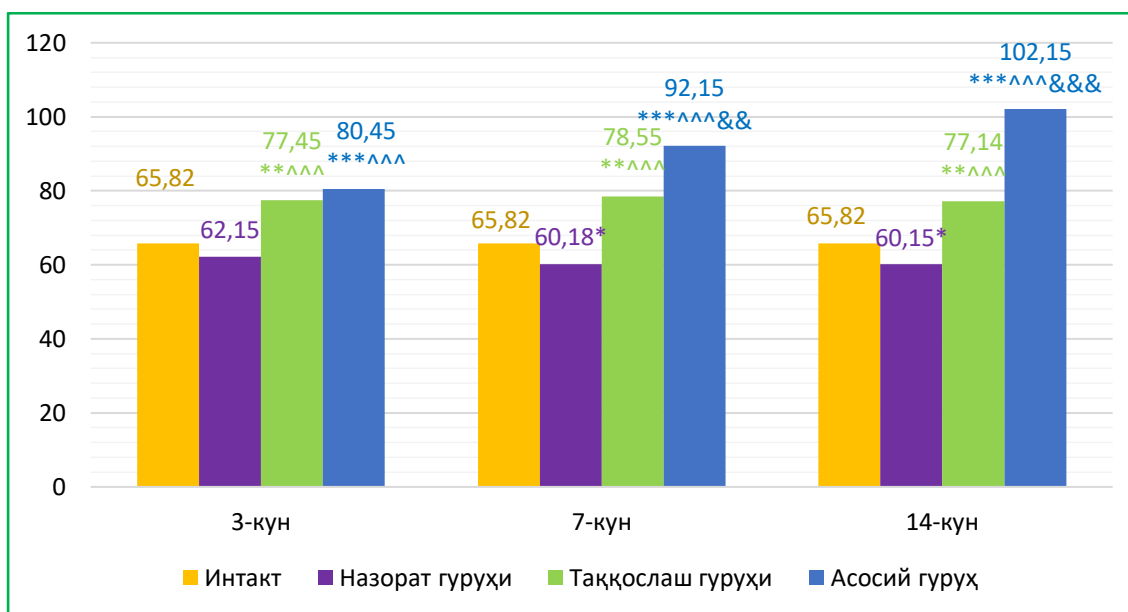
Гуруҳлар	Текширув кунлари		
	3-кун	7-кун	14-кун
Интакт	65,82±2,2	65,82±2,2	65,82±2,2
Назорат гуруҳи	62,15±2,1	60,18±1,9*	60,15±1,8*
Таққослаш гуруҳи	77,45±2,6**^^	78,55±2,7**^^	77,14±2,5**^^
Асосий гуруҳ	80,45±2,7***^^	92,15±2,8***^^&&#	102,15±3,2***^^&&#

Изоҳ: * - интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (*- $P<0,05$; **- $P<0,01$; ***- $P<0,001$); ^ - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (^- $P<0,05$; ^^ $P<0,01$; ^^ $P<0,001$); & - таққослаш гуруҳига нисбатан ишончли (&- $P<0,05$; &&- $P<0,01$; &&&- $P<0,001$). # - олдинги кунлардаги кўрсаткичлар билан таққослаш ишончилиги (#- $P<0,05$).

Таққослаш гуруҳ ҳайвонлари қон плазмасидаги IGF-1 миқдори тажрибанинг 3-кунида назорат гуруҳи каламушлари қийматидан 1,2 мартага ($P<0,05$) ишончли ошганини кузатдик. Худди шу таққослашни тажрибанинг 7 ҳамда 14-кунларида олиб борилганда мос равишда таққослаш гуруҳи ҳайвонлари плазмасидаги IGF-1 миқдори 1,3 ($P<0,01$) ва 1,3 ($P<0,01$) мартага ошганини кўриш мумкин. Буни биз таққослаш гуруҳи диабетик панжали ҳайвонлари жароҳатига қўлланилган левомекол малҳамининг (жароҳатни

стандарт тозалови фонида) регенератив хусусиятини намоён бўлиши билан боғладик. Албатда таққослаш гуруҳи ҳайвонларида тажрибанинг 14-кунидаги IGF-1 миқдори 7-кунига нисбатан бироз кам бўлиши, жароҳат битиши фонида унинг нормал кўрсаткичларга (интакт) яқинлашганини кўрсатади.

Диабетик панжа жароҳатли каламушларга (асосий гуруҳ) қўлланилган композит коллаген фонида тажрибанинг барча кунларида (3, 7, 14) ҳайвонлар плазмасидаги IGF-1 миқдорининг сезиларли ошиш тенденцияси ни кузатдик (3.3-расмга қаралсин).



Изоҳ: * - интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (*- $P<0,05$; **- $P<0,01$; ***- $P<0,001$); ^ - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (^- $P<0,05$; ^^ $P<0,01$; ^^ $P<0,001$); & - таққослаш гуруҳига нисбатан ишончли (&- $P<0,05$; &&- $P<0,01$; &&&- $P<0,001$). #- олдинги кунлардаги кўрсаткичлар билан таққослаш ишончилиги (#- $P<0,05$).

3.3-расм. Композит коллаген қўлланган асосий гуруҳ ҳайвонлар қонидаги IGF-1 миқдори (нг/мл) динамикаси

Композит коллаген (коллаген Iтип+кверцетин) қўлланган асосий гуруҳ каламушлар плазмасидаги IGF-1 миқдори тажрибанинг 3, 7 ва 14-кунларида интакт каламушлар қийматларига нисбатан мос равишда 1,22 ($P<0,001$); 1,40 ($P<0,001$) ҳамда 1,55 ($P<0,001$) мартага ишончли равишда юқори бўлган бўлган бўлса, таққослаш гуруҳига нисбатан эса тажрибанинг 3-кунида 1,038 ($P<0,001$) марта ҳамда тажрибанинг 7 ва 14-кунларида мос равишда 1,17 ($P<0,001$) ва 1,32 ($P<0,001$) мартага ишончли ошганини кўришимиз мумкин.

Буни биз композит коллаген таркибидаги коллаген I типининг жароҳат дефектида матрикс ҳосил қилиши ва ҳайвон организмидаги хусусий коллаген ва фибробластларини жароҳат битиш жараёнига тортиши, кверцетиннинг микроциркуляцияни кучайтириши фонида тўқима ўсиш омиллари фаъолиятининг ошиши (плазмада) билан боғладик.

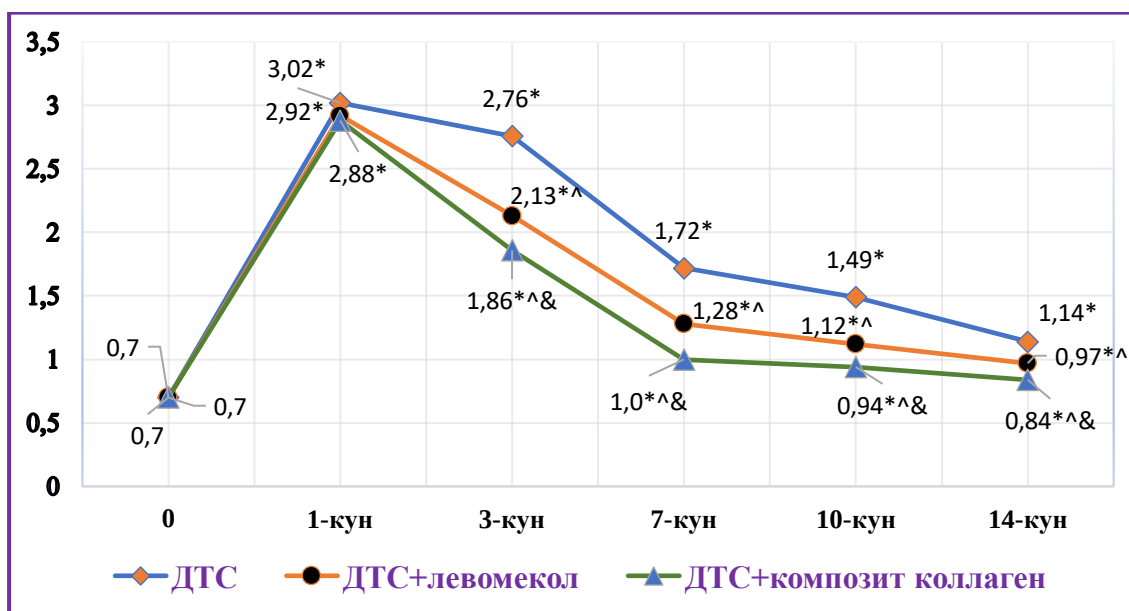
Шундай қилиб жароҳат юзага келтирилган диабетик оёқ панжали ҳайвонлар плазмасида IGF-1 ифодаси интакт каламушлар плазмасидаги миқдорга нисбатан сезиларли даражада ошганлигини аниқладик. Аммо назорат гуруҳи каламушларида унинг миқдори интакт ҳайвонларга нисбатан биров пасайганини (62,15 нг/мл; 60,18 нг/мл; 60,15 нг/мл.) кузатдик. Бу назорат гуруҳи ҳайвонларида гипергликемия фонида ҳамда жароҳатга стимулловчи таъсир кўрсатилмаганлик натижасида IGF-1 нинг фаъолияти ошмаганлиги билан боғлиқ. Қандли диабетга чалинган каламушларнинг таққослаш ва асосий гуруҳида эса тажрибанинг 7 ва 14 кунларида IGF-1 миқдори интакт ва назорат гуруҳи ҳайвонларига нисбатан сезиларли ошганини кузатиб, жароҳат юзасига қўлланган репаратив стимулловчи даво бунга сабаб бўлгани билан боғладик. Асосий гуруҳдаги IGF-1 нинг энг юқори даражада тўлқинланиши композит коллагеннинг жароҳатни битказиш, регенерация ва репаратив жараёнларига сезиларли таъсир этганини кўрсатади.

§3.4. Аллоксанли диабетик товон моделида каламушларда эндоген интоксикация кўрсаткичларига композит коллагеннинг таъсирини ўрганиш

Маълумки эндоген интоксикация (ЭИ) даражаси бевосита диабетик панжали (товон) беморлар умумий ҳолатининг оғирлик даражасига бевосита таъсир этади. ЭИнинг оғирлик даражасини баҳолаш учун эса лейкоцитар индекс, гематологик кўрсаткичларнинг математик ҳисоби эвазига кенг миқёсда қўлланилади. Улар ДТСда ва метаболик бузилишларда яллиғланиш жараёнининг намоёнлигини ўтказилган даво самарасига қараб баҳолашда қўлланилади. Клиник амалиётда Й.Й. Кальф-Калиф (1941), Ф.Й. Фищенко

(1989), В.К. Островкий (1983) индекслари, шунингдек интоксикациянинг гематологик кўрсаткичлари (ИГК), гематологик интоксикация индекси (ГИИ), Н.И. Яблучинский бўйича лейкоцитлар силжиш индекси (ЛСИ) кабилар кўплаб қўлланилади. Улар йирингли-яллиғланиш даражаларини аниқлашга, жараённинг прогрессивланиш ва йирингли-септик асоратларни қўшилиши диагностикасини, шунингдек давонинг самарадорлигини баҳолаш учун ёрдам беради.

Диабетик панжали каламушларда тажрибанинг 1-кунида лейкоцитлар силжиш индекси (ЛСИ) таҳлили унинг ошагини кўрсатади (3.4-расмга қаралсин). Тажрибанинг кейинги кунларида биз ушбу кўрсаткичнинг аста-секин пасайишини кузатдик. Ушбу кўрсаткичнинг бундай силжишига қарамай интакт каламушлар қийматидан юқори бўлиши сақланиб қолди. Бизнинг фикримизга кўра бундай силжиш экспериментал ҳайвонлар орқа оёқ-панжасида ҳосил қилинган жароҳат ва аллоксан қўллаш фонида иммун тизимнинг депрессияси билан боғлиқ бўлиши мумкин.



Изоҳ: * - интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (*- $P < 0,001$); ^ - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (^- $P < 0,001$); &- таққослаш гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (&- $P < 0,01$).

3.4-расм. Композит коллагеннинг диабетик панжали каламушларда лейкоцитлар силжиш индекси ўзгаришлари динамикасига таъсири

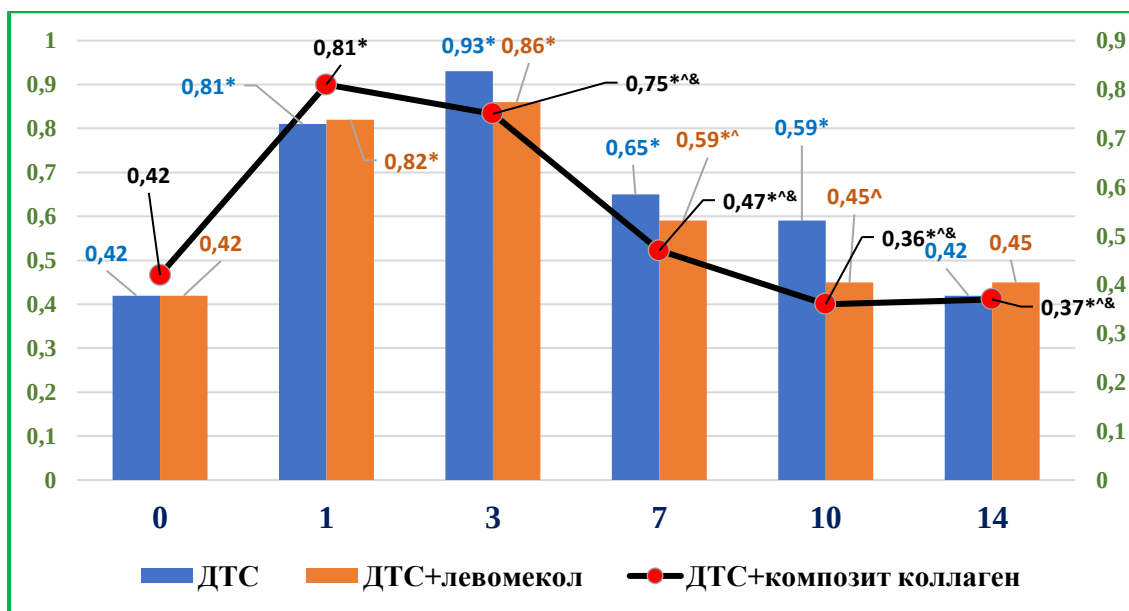
Тажрибанинг 1-3 кунларида диабетик панжали каламушлар (таққослаш гуруҳи) жароҳатига қўлланилган стандарт тозалов ва левомекол малҳамини суриш лейкоцитлар силжиш индексига сезиларли таъсир этмади. 7-кунида эса биз бу кўрсаткичнинг назорат гуруҳи қийматига нисбатан 1,36 ($P<0,01$) марта пасайганлигини нормал катталиклардан эса ошганлигини кузатдик. Бизнингча бу токсемия камайишига жавобан суяк кўмигидан қон ҳосил бўлиши фаоллашиши (иммун тизим) билан боғлиқ. Кейинги кунларда эса нейтрофиллар силжиш индекс қиймати интакт каламушлар қийматидан деярли фарқ қилмади.

Диабетик панжали каламушларга композит коллаген қўлланилиши худди таққослаш гуруҳиники (жароҳатни стандарт тозалаш ва унга левомекол малҳамини суриш) каби таъсир этди: тажрибанинг 1-3 кунларида даво олмаган гуруҳ каламушларига нисбатан ушбу кўрсаткичнинг 3-кунига келиб 1,45 марта ($P<0,001$) камайганини кўриш мумкин. 7-куни биз ушбу кўрсаткичнинг назорат гуруҳи қийматларига нисбатан 1,71 ($P<0,001$) мартага босқичма-босқич пасайгани ва меъёрий қийматларга нисбатан эса 1,25 ($P<0,001$) марта сезиларли даражада ошганини кузатдик ва бу эса яллиғланишнинг (токсемия) камайиши ҳисобига иммун тизим активланиши билан боғлиқ. Диабетик панжали каламушларда нейтрофилларнинг реактивлик жавоби ўзгаришлар динамикасини таҳлил қилиш тажрибанинг 1-кунида бу кўрсаткичнинг интакт каламушлар қийматларига нисбатан 1,89 ($P<0,01$) марта кескин ошганлигини кўрсатди (3.5-расмга қаралсин).

Кейинги кунда (3 кундан сўнг) ушбу кўрсаткич ўсишда давом этиб интакт каламушлар қийматидан 2,25 мартага ($P<0,001$) фарқ қилди. Бу тажриба ҳайвонларида инфекцион-яллиғланиш жараёни борлиги, макрофагал-ретикуляр тизим активланиши ҳисобига нейтрофилёз ривожланиши билан боғлиқ. Кейинчалик нейтрофиллар реактивлик жавоби кўрсаткичи аста-секин камая бориб 14-кунга келиб нормал ҳолатга тушди.

Диабетик панжали каламушлар жароҳат дефектига левомекол малҳамини (стандарт тозалов билан) маҳаллий қўллаш фонида нейтрофилларнинг

реактивлик жавобига ижобий таъсир кўрсатиб ушбу кўрсаткичларнинг эрта камайишига олиб келди. Таққослаш гуруҳидан фарқ қилиб юқори қийматли нейтофиллар реактивлик жавоби, композит коллаген қўлланганда (стандарт тозалов билан) тажрибанинг 3-кунига келиб назорат гуруҳи қийматларидан 1,32 марта ($P<0,05$), 7-кунда 1,34 марта ҳамда 10-кунда 1,56 марта ($P<0,05$) ишончли равишда камайганини кузатдик.



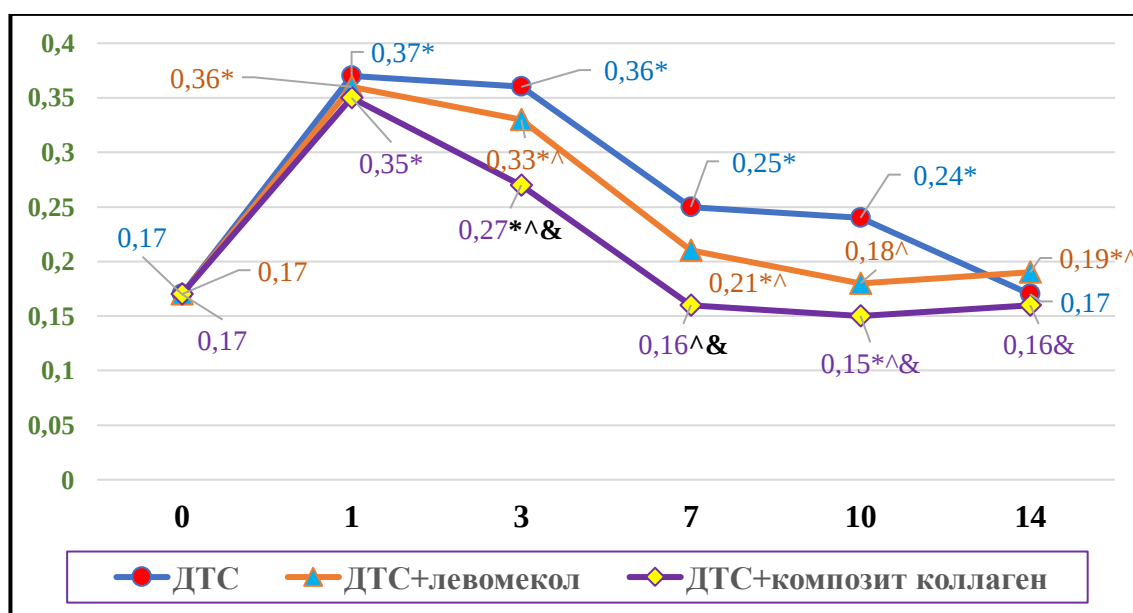
Изоҳ: * - интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги ($*-P<0,001$); ^ - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги ($^ -P<0,001$); &- таққослаш гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги ($&-P<0,001$).

3.5-расм. Композит коллагеннинг диабетик панжали каламушларда нейтрофиллар реактивлик жавоби кўрсаткичлари динамикасига таъсири

Юқорида келтирилган қийматлардан кўриниб турибдики композит коллагеннинг таъсир самарадорлиги эрта ва нисбатан яққол юзага келиб, жароҳатни стандарт тозалови ҳамда унга маҳаллий қўлланган левомикол малҳамидан дезинтоксикацион (яллиғланишга қарши) таъсири жиҳатидан қолишмаслигини кўриш мумкин.

Худди шундай динамикани Кальф-Калиф (3.6-расмга қаралсин) ва Островкий (3.7-расмга қаралсин) бўйича ҳисобланган лейкоцитар индекс интоксикация (ЛИИ) кўрсаткичларида ҳам кузатдик. Тажрибанинг 1-3 кунда

диабетик панжали каламушларда ушбу кўрсаткич қиймати ошиб, кейинчалик аста-секин камая борди ва 14-кунга келиб интакт каламушлар қиймати каби бўлди. Диабетик панжали ҳайвонларга қўлланилган даво таққослаш (стандарт тозалов+левомекол) ва айниқса асосий гуруҳда (стандарт тозалов+композит коллаген) ҳам ЛИИнинг қиймати интакт каламушлар қийматига қараб камая борди. Агарда таққослаш гуруҳига қўлланилган давода Островкий бўйича ЛИИнинг қиймати назорат гуруҳига нисбатан тажрибанинг 3 ва 7-кунларига мос ҳолда 1,23 ($P<0,01$) ҳамда 1,32 ($P<0,001$) марта камайган бўлса, композит коллаген қўлланилган асосий гуруҳда ҳам ЛИИнинг қиймати мос ҳолда 1,38 ($P<0,001$) ҳамда 1,65 ($P<0,001$) марта камайдиганини кўриш мумкин.



Изоҳ: * - интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги ($*-P<0,001$); ^ - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги ($^{\wedge}-P<0,001$); &- таққослаш гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги ($\&-P<0,001$).

3.6-расм. Композит коллагеннинг диабетик панжали каламушларда Кальф-Калиф бўйича ЛИИнинг кўрсаткичлари динамикасига таъсири

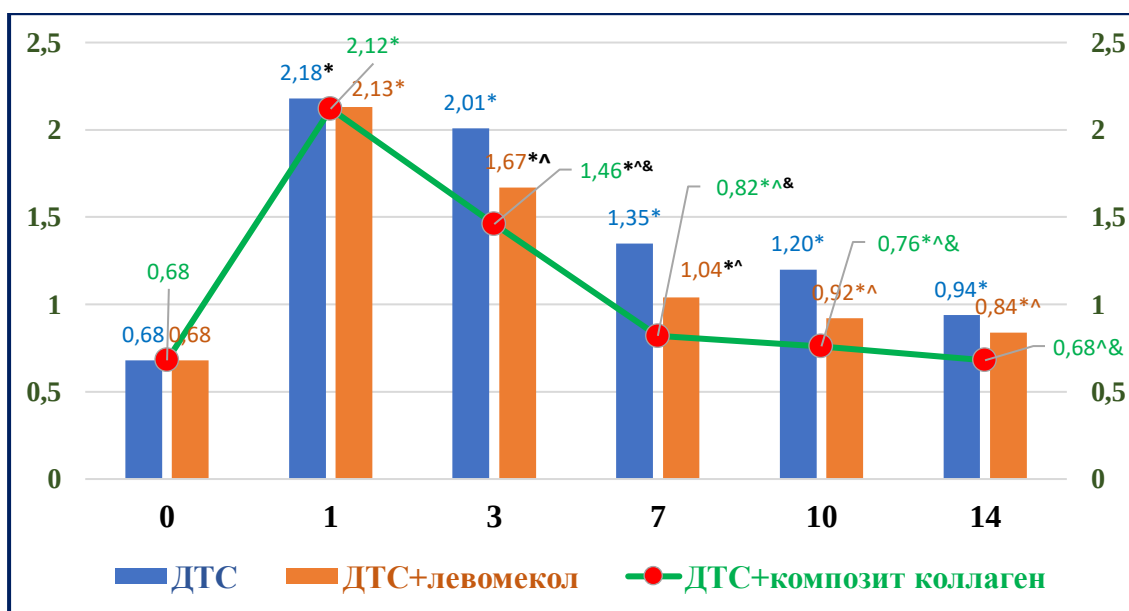
Бунда қўлланилган стандарт тозалов ва левомеколдан кейинги қиймат ҳали ҳам интакт гуруҳи каламушлари қийматидан ишончли равишда ошган бўлса, композит коллаген қўлланилган асосий гуруҳ қийматлари эса нормал (интакт) кўрсаткичларга тенглаша борди.

Юқоридаги таҳлиллар қуйидаги хулосаларга олиб келди:

1. Каламуш организмидаги иммун бузилиш тажрибанинг биринчи уч кунда яққол намоён бўлиб, токсик иммуносупрессиянинг натижаси ҳисобланади ва жароҳатда бошланган яллиғланиш-инфекцион ҳолати қон хужайралари ҳамда лейкопоезга таъсир этади.

2. Лейкоцитлар силжиш индекси ҳайвонлар организмидаги иммунологик реактивлик силжишини намоён этиб тажрибанинг 7-кундан бошлаб композит коллагеннинг дезинтоксикацион таъсири яққол намоён бўла бошлаганини кўрсатди.

3. ЛИИ ҳамда НРЖ эндоген интоксикацияни тажрибанинг эрта кунларида ифодалагани ҳолда композит коллагендаги кверцетин ҳисобига яллиғланиш жараёнининг 3-кундан бошлаб 14-кунгача кескин камая борганини кўриш мумкин.



Изоҳ: * - интакт гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (*-P<0,001); ^ - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (^-P<0,001); &- таққослаш гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (&-P<0,01).

3.7-расм. Композит коллагеннинг диабетик панжали каламушларда Островкий бўйича ЛИИнинг кўрсаткичлари динамикасига таъсири

Бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатадики, композит коллаген (кверцетин) маҳалий қон реологиясини кучайтиради, антиоксидант хусусиятига эга, озод радикалларни қамраб олиши ҳисобига юқори антирадикал активлигининг

борлиги, эндотоксинларнинг биотранспортида хужайраларнинг физиологик функцияларини тиклайди. Юқоридаги лаборатор натижалардан келиб чиқиб диссертация ишимизга *“Композит коллаген қўлланганда аллоксан диабетли каламушларнинг лаборатор кўрсаткичлари”* номли ВГУ (№ ВГУ 1476 /06.06.2024) олинди.

Шундай қилиб композит коллаген (коллаген+кверцетин) кунора жароҳат дефектига қўлланганда дастлаб коллаген жароҳат юзасида дилдирок плёнка ҳосил қилиш ҳисобига экссудациянинг камайиши яъни яра дефектидан яллиғланиш маҳсулотларининг деярли ажралмаслиги, диабетик панжали каламушлар периферик қонида лимфоцитларнинг кам даражали ошиши, лейкоцитоз ҳамда нейтрофилёзнинг эрта кунларда пасайиши намоён бўлди. Композит коллаген аллоксанли диабет фонида оёқ панжа дефекти яра жараёни кечишига янада ижобий таъсир кўрсатди. Бу полидипсия ва полиуриянинг камайиши, ҳайвонлар ҳолатининг яхшиланиши билан намоён бўлди. Кунора қўлланган композит коллаген диабетик панжали каламушлар периферик қонида лимфоцитларнинг кам даражали ошиши, лейкоцитоз ҳамда нейтрофилёзнинг эрта кунларда пасайишига таъсир этди.

Учинчи боб бўйича хулоса

Шундай қилиб олинган таҳлиллар коллаген таркибидаги кверцетиннинг каламушлар организмига кенг спектрли биологик таъсирини кўрсатди.

Диабетик панжали каламушларда жароҳат дефекти ҳисобига юзага келган яллиғланиш омиллари, эндоген интоксикация ривожланиши, тадқиқот давомийлигига, хусусан, аллоксанли гипергликемия фонида панжада яллиғланиш-инфилтратив жараёнининг боришига боғлиқ бўлади. Эндоген интоксикация ривожланишининг далили сифатида асосий гематологик кўрсаткичларнинг юқори қийматларда намоёнлиги билан ифодаланди. Бинобарин композит коллагендаги кверцетин “биокимёвий санация” таъсирига эга ва эндотоксинларнинг биотранспортида хужайраларнинг физиологик функцияларини тиклайди.

Биз томонимиздан ҳисобланган умумий интоксикация индекслари иммунитетнинг ҳолатини акс эттирувчи, тадқиқотнинг дастлабки босқичларида иммунитет тизимининг декомпенсациясини ва кейинчалик яллиғланиш-инфильтрацион жараёнлар пасайишини, табиий иммунитет тизими сифатида декомпенсацияланган ҳолатга ўтишини кўрсатди.

Диабетик жароҳат дефекти жараёнининг ривожланиш динамикасида, айниқса тажрибанинг дастлабки босқичларида лейкоцитлар интоксикацион индекси, нейтрофиллар жавоб реакцияси, яллиғланиш омиллари, хусусан цитокинлардан интерлейкинлар жароҳат соҳасини битишида катта рол ўйнайди. Яллиғланиш омилларидан ИЛ-1 β кўрсаткичи таққослаш гуруҳига нисбатан 1.25 марта ($P < 0.001$) эртароқ камайгани яра дефектидаги яллиғланиш босқичини эртароқ тугатганини кўришимиз мумкин.

Эксперимент давомида композит коллаген қўлланган диабетик панжали асосий гуруҳ ҳайвонлари қонида VEGF-A ҳамда IGF-1 нинг миқдори статистик жиҳатдан сезиларли ошиши, композит коллагеннинг жароҳат битиши учун ўсиш омилларига ижобий таъсирини кўрсатди. Тажрибанинг охири кунларида эса бу кўрсаткичларнинг нормал қийматларга тенглашганини ушбу омилларни қандли диабет фонида жароҳат битиш жараёнларига таъсирини янада чуқурроқ ўрганишни тақозо этади.

Биз томондан олинган натижалар шуни кўрсатдики, янги маҳаллий кверцетин ва коллаген I тип асосли композит коллаген қандли диабетнинг оёқ панжадаги асорат шаклини даволашда муҳим даволаш усули бўлиб, жароҳатни тезроқ битказишга эришиладиган замонавий даволаш усули ҳисобланади.

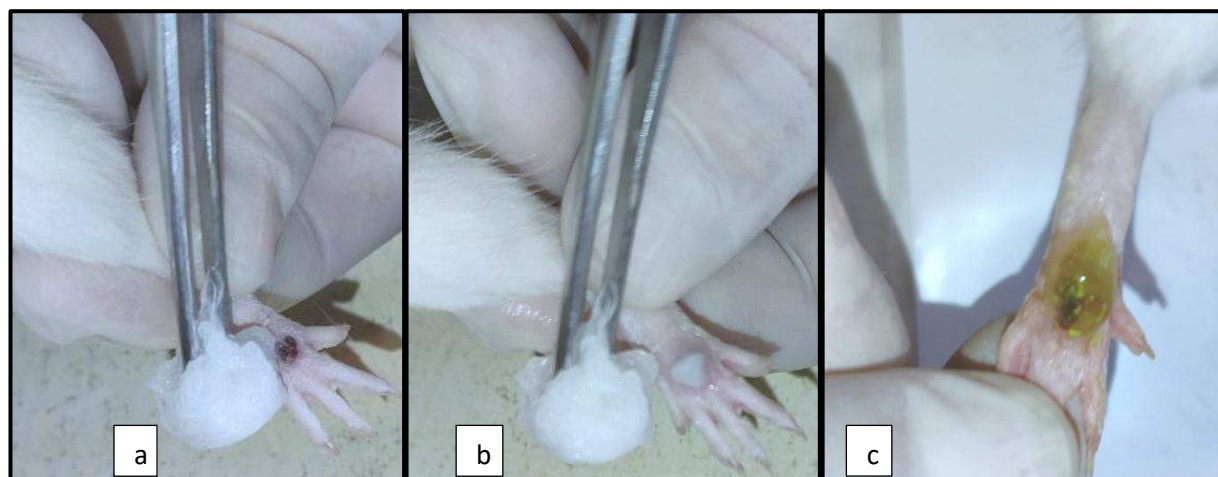
IV-БОБ. КАЛАМУШЛАРДА ДИАБЕТИК ТОВОН МОДЕЛИДА ЖАРОҲАТ БИТИШИГА КОМПОЗИТ КОЛЛАГЕН ТАЪСИРИНИ МОРФОФУНКЦИОНАЛ БАҲОЛАШ

§4.1. Диабетик товон моделида композит коллагеннинг жароҳат битишига ва планиметрик кўрсаткичларига таъсири

Қандли диабетга чалинган беморлар учун жароҳатнинг битиши катта муаммоли ҳолат эканлиги сир эмас. Бу нафақат унинг ривожланишининг молекуляр механизмларини очишни, балки терапевтик усулларни ишлаб чиқишни ҳам талаб қилади. Шу муносабат билан биз диабетик панжали каламушларнинг планиметрик ва морфологик кўрсаткичларини ва бу кўрсаткичларга композит коллагеннинг таъсирини таҳлил қилдик.

Диабетик жароҳатли оёқ панжани, ошқозон ости беzi ва жигар органларининг морфологик текшируви тажрибанинг 1, 3, 7, 10 ҳамда 14-кунларида амалга оширилди. Жароҳатни текширишда яра жараёнининг куйидаги параметрларига эътибор қаратилди: яллиғланиш реакциясининг мавжудлиги ва унинг табиати (характери), струпнинг мавжудлиги ва табиати ҳамда унинг остидаги тўқималарга ёпишиш мустаҳкамлиги, перифокал яллиғланишнинг намоёнлиги, жароҳат атрофида инфильтрацион тўқима юзага келиши ва терининг қизариши, жароҳатнинг чети ва чуқурлик ҳолати, некротик тўқималардан жароҳатнинг тозаланиши ҳамда Грануляция юзага келиш муддати, грануляцион тўқима табиати, ярада эпителизация бошланиш муддати. Назорат гуруҳи диабетик панжали каламушлар жароҳати хар кун бир маҳал 3%ли водород пероксид (H_2O_2) билан ювилиб, стерил салфетка билан қуритилди. Таққослаш гуруҳи диабетик панжали каламушларининг жароҳати эса худди шундай 3% ли H_2O_2 билан ювилди ва қуритилди ҳамда левомекол (Нижфарм АО, Россия) малҳами бир маҳал суртилди. Асосий гуруҳ диабетик панжа жароҳат дефектли каламушларига эса кунора 3% ли H_2O_2 билан ювилиб шундан сўнг композит коллаген (коллаген I тип+кверцетин) бир маҳал суртилди (4.1a, б, с-расмларга қаралсин). Композит коллаген кунора

кўлланилганига сабаб, жароҳатга сурилганидан кейин 20 дақиқадан сўнг плёнка ҳосил қилади ва бу жароҳатга ўзига хос матрица беради, натижада жароҳатдаги экссудацияни ажралиши камайиши, жароҳат намланишининг қолган гуруҳлардан кам бўлишига олиб келади.



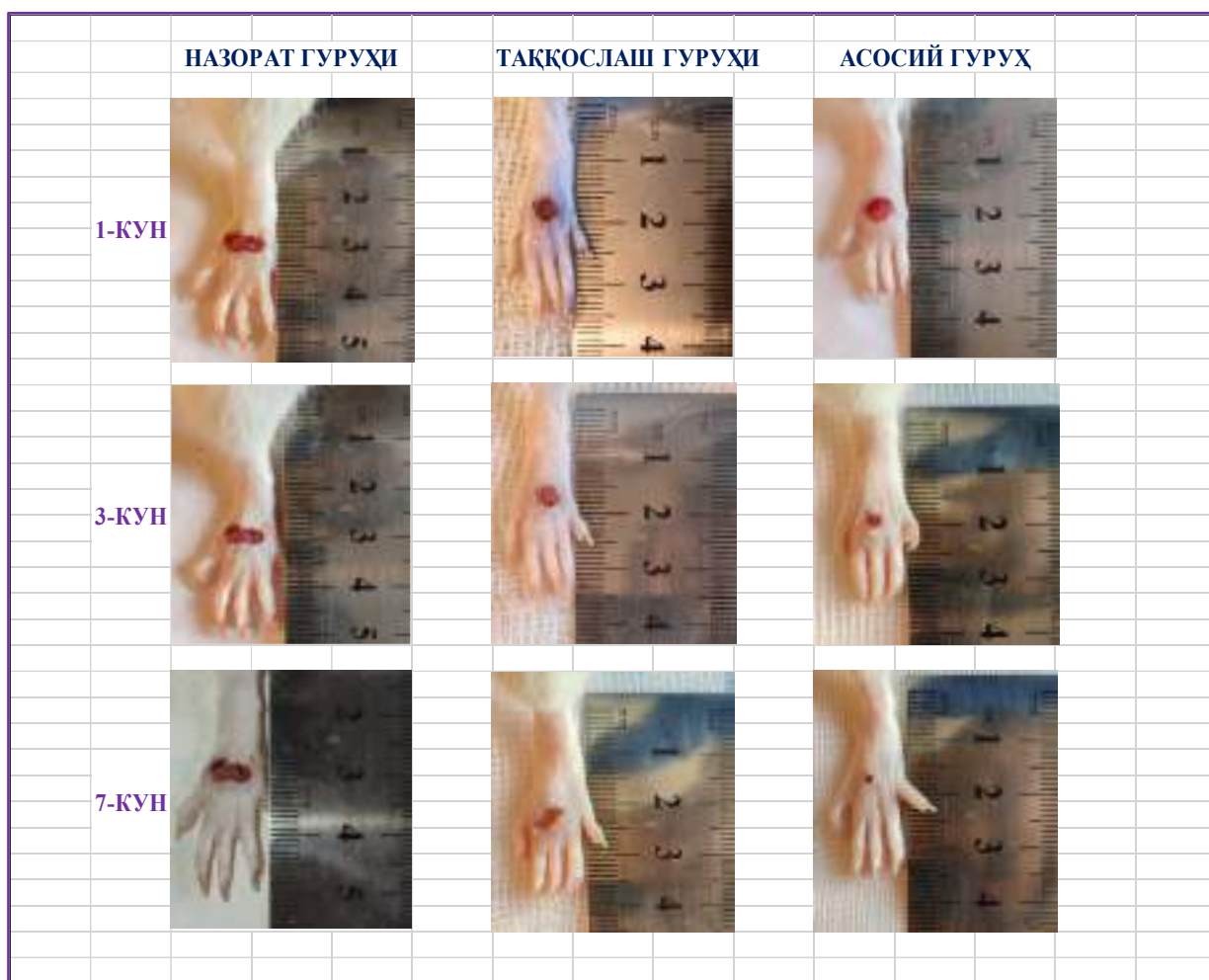
а-назорат гуруҳи б-таққослаш гуруҳи с-асосий гуруҳ
4.1-расм. Экспериментал диабетик жароҳат дефектли каламушлар
жароҳатига ишлов бериш.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, каламушларнинг назорат гуруҳида жароҳатдан кейин бир кун ўтгач (24 соат) жароҳатнинг ўлчами катталашганлиги кузатилди, бунда шиш туфайли жароҳатнинг қирралари бири-биридан узоқлашгани, шишнинг бутун оёққа тарқалгани билан боғлиқлигини кўриш мумкин (4.2-расм).

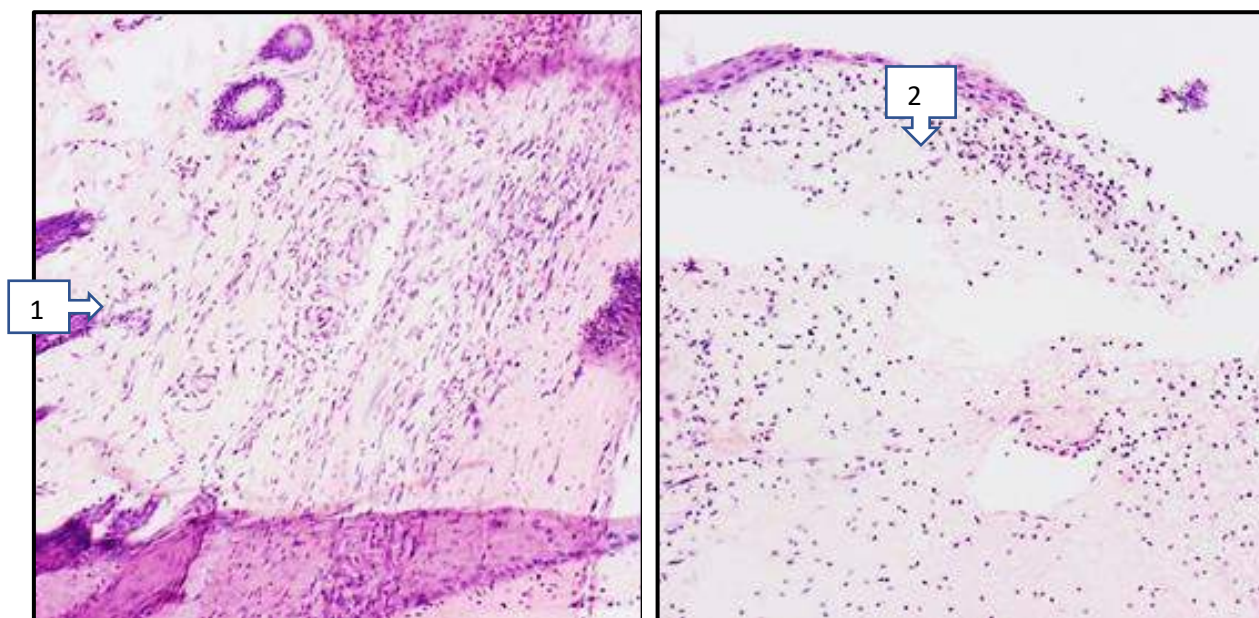
Оёқ панжа терисида юзага келтирилган жароҳат моделининг 1-кунида жароҳат юзаси ундан ажралган ажралма ҳисобидан юпқа струп билан қопланди. Ҳайвон қўлга олиб кўрилганда жароҳатдаги струп қобиғи осон ажралиб атрофидан сероз суюқлик ажралиши кузатилди. Яллиғланишнинг яққол ифодаланган белгилари намоён бўлди; жароҳат четлари шишганлиги, некрозлар пайдо бўлиши ва гиперемия белгилари, жароҳат тубида эса фибрин толаларининг кўриниши кабилар.

Назорат гуруҳи диабетик оёқли ҳайвонларда яра тўқималари ва тери атрофини морфологик текшириш тажрибанинг 1-кунида яранинг туби ва

четлари некротик масса фонида қон ва гематоген пигментлар аралашмаси билан қопланганлигини кўрсатди. Жароҳат атрофидаги эпидермис алтерация ҳолатида бўлиб мугузланиш, ясси эпителийнинг вакуолизацияси, эпидермиснинг базал хужайралари пролифератив активлигининг кучайиши кўринишида кузатилди. Дермада қон томирлар кенгайган ҳолатида бўлиб периваскуляр ўчоқли қон қуйилиши ҳамда тўлақонли ҳолати кузатилди. Дерманинг бириктирувчи тўқима хужайра элементлари жароҳат атрофида дистрофия ва дегенерация ҳолатида эди. Дерманинг бириктирувчи тўқима толали структураси қон кетиш ва шиш ҳисобига мукоид бўкиш ўчоғи билан юмшаган ва титилган кўринишда эди (4.3а-расм).



4.2-расм. Назорат, таққослаш ва асосий гуруҳлар ўртасида диабетик жароҳат дефекти юзага келганидан сўнг 1, 3 ва 7 кунларда оёқ панжа жароҳатларининг тасвирлари ва жароҳатларнинг ўлчамини (майдонини) таққослаш



а

б

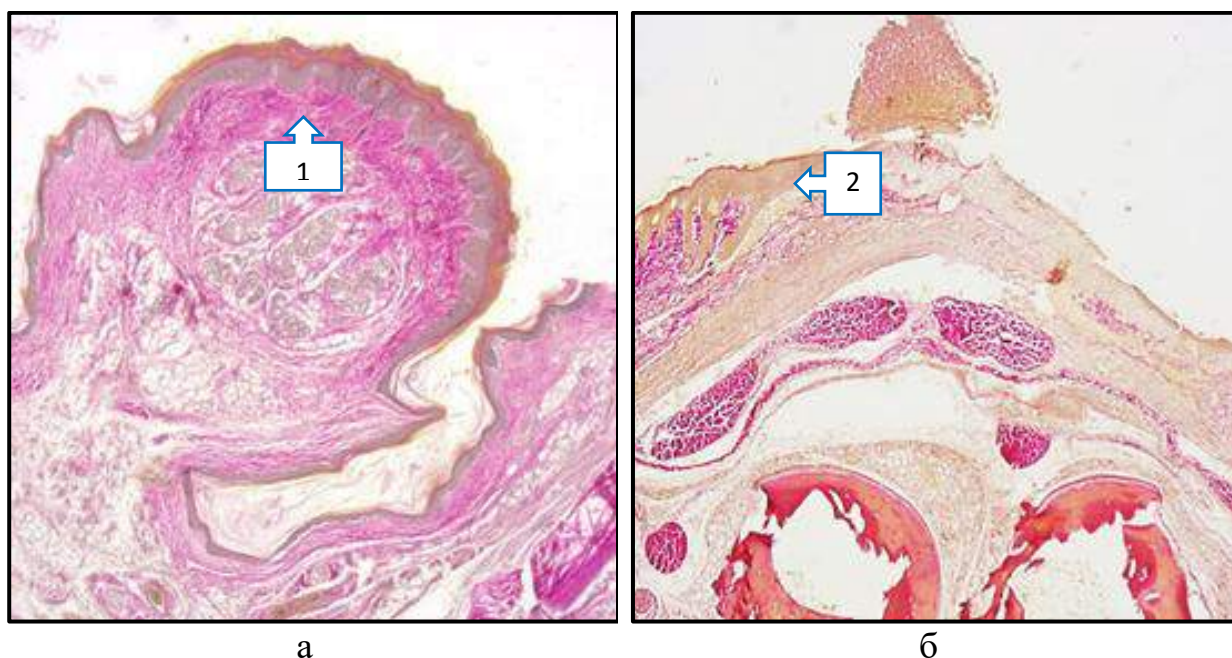
4.3-расм. Назорат гуруҳи каламушларининг диабетик оёқ панжаси. а-тажрибанинг 1-кунида эпидермис дистрофияси, шиш, дерма толали структурасининг мукоид бўкиши (1); б-тажрибанинг 3-кунида эпидермис юпқаланиши, дермада яллиғланиш ҳужайраларининг пайдо бўлиши (2). Бўёқ; Г-Э. 10×20.

Дерманинг бириктирувчи тўқима оралик моддаси шиш, миксаматоз ҳамда баъзи жойларда метахроматик кўринишга эга бўлди.

Худди шу гуруҳ (назорат) каламушлар диабетик оёқ панжасининг 1 ва 3-кунларида жароҳатни 3%ли H_2O_2 билан ювилгандан кейинги морфологик ўзгаришини Ван-Гизон бўёғи билан синаб кўрдик (4.4а, б-расм).

Бунда *эпидермисда* қуйидаги ўзгаришларни: эпителийнинг ўчоқли юпқаланиши ҳамда ўчоқли яраланиши, бир қанча жойларда эпителийнинг жароҳатга ҳужайра реакцияси белгиси сифатида қалинлашганини кўриш мумкин; *дермада*: нейтрофиллар ва моноцитларнинг юқори миқдорда ошганлигини кўриш мумкин. Шунингдек фибриноиднинг мавжудлиги яллиғланиш ва регенератор жараёнларни фаоллашганини кўрсатади; *коллаген толалари*: қизил билан бўялган коллаген толалари кесмасида уларнинг нормал структураси ўзгарганини кўриш мумкин. Дерманинг бир қанча жойларида коллаген толаларининг кам тартибланганлигини кўриш мумкин – бу эса бириктирувчи тўқиманинг бошланғич яллиғланиши ва бузилишини

шунингдек жароҳатланган ўчоқда коллаген толаларининг нотекис тақсимланганлигини кўрсатади; *қон томир ўзгариши*: яллиғланишга қон томир ўзанининг реакцияси томирларнинг ўчоқли кенгайиши (вазодиятатсия) сифатида кузатилди, шунингдек қон тўлақонлиги ва капиллярларнинг кенгайиши микроциркулятор бузилишни кўрсатади; *ҳужайралар инфильтрацияси*: дерма тўқимасида нейтрофиллар ва моноцитлар инфильтрацияси – ўткир яллиғланиш белгисини кўрсатади.



4.4-расм. Назорат гуруҳи каламушларининг диабетик оёқ панжаси. а-тажрибанинг 1-кунида дермада коллаген толаларининг нормал структураси кизил билан бўялган (1); б-тажрибанинг 3-кунида дермада нейтрофил ва моноцитлар микдорининг ошиши (2). Бўёк; Ван-Гизон. 10×20.

Тажрибанинг 3-кунида яра дефектининг эпителизация тезлигини планиметрик текшириш натижалари таҳлил қилинганда ҳайвонларда яра дефекти зич тўқ рангли струп билан қопланганлигини ва яллиғланиш белгилари сақланиб қолганлигини кузатдик. Жароҳатнинг перифокал кўригида ундан тери қопламасининг бўртиб кетганлигини кўриш мумкин. Назорат гуруҳи ҳайвонларида жароҳат ревизиясида струпнинг (қора кўтир) осон ажралиб унинг остида хира рангли фибрин билан қопланган некроз ўчоғини кўриш мумкин. Жароҳат майдони $12,1 \pm 0,40$ мм² дан $10,0 \pm 0,33$ мм² гача қисқарганини,

Попов бўйича жароҳатнинг қисқариш катталиги эса $8,67 \pm 0,27\%$ ни ташкил этди ($S\% = [S - S_n / S \times t] \times 100\%$) (4.1-жадвал).

4.1-жадвал

Каламушларда диабетик панжа (товон) моделида жароҳатнинг планиметрик кўрсаткичларининг ўзгариш динамикаси, $M \pm m$

Хайвонлар гуруҳи	Жароҳат ўлчами, мм		Жароҳат майдони, мм ²	Попов бўйича катталиқ, %
1-кун				
Назорат гуруҳи	2,2±0,072	5,5±0,17	12,1±0,40	-
Таққослаш гуруҳи	2,2±0,072	5,5±0,17	12,1±0,40	-
Асосий гуруҳ	2,2±0,072	5,5±0,17	12,1±0,40	-
3-кун				
Назорат гуруҳи	2,0±0,064&	5,0±0,15&	10,0±0,33&&&	8,67±0,27
Таққослаш гуруҳи	1,9±0,062&&	4,7±0,14&&	8,93±0,29*&&&	13,1±0,45***
Асосий гуруҳ	1,85±0,058*&	4,5±0,14***&&&	8,32±0,26***&&&	15,6±0,50***^
7-кун				
Назорат гуруҳи	1,7±0,056&&	4,0±0,13&&&	6,8±0,21&&&	7,3±0,24&&
Таққослаш гуруҳи	1,6±0,052&&	3,5±0,12*&&&	5,6±0,18***&&&	8,95±0,29***&&&
Асосий гуруҳ	1,5±0,051*&&&	3,0±0,095***^&&&	4,5±0,15***^&&&	10,46±0,35***^&&&
10-кун				
Назорат гуруҳи	1,6±0,051	3,1±0,097&&&	4,96±0,16&&&	6,5±0,22&
Таққослаш гуруҳи	1,2±0,039***&&&	2,0±0,065***&&&	2,4±0,079***&&&	8,9±0,28***
Асосий гуруҳ	Жароҳат тўлиқ битди			
12-кун				
Назорат гуруҳи	1,2±0,037&&&	2,2±0,074&&&	2,64±0,085&&&	7,11±0,23&
Таққослаш гуруҳи	Жароҳат тўлиқ битди			
Асосий гуруҳ	Жароҳат тўлиқ битди			
14-кун				
Назорат гуруҳи	Жароҳат тўлиқ битди			
Таққослаш гуруҳи	Жароҳат тўлиқ битди			
Асосий гуруҳ	Жароҳат тўлиқ битди			

Изоҳ: * - назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001); ^ - таққослаш гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^^-P<0,001) ; & - олдинги кун кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (&-P<0,05; &&-P<0,01; &&&-P<0,001)

Попов бўйича жароҳатнинг қисқариш катталигини ҳисоблаш $S\% = [S - S_n / S \times t] \times 100\%$ формула орқали бажарилди: бу ерда $S\%$ - жароҳатнинг қисқариш катталиги; S – дастлабки жароҳат майдони; S_n – айна пайтдаги жароҳат майдони; t – ўлчашлар ўртасидаги оралик вақт.

Тажрибанинг 3-кунида жароҳат атрофидаги тери эпидермиси оралик ҳужайраларнинг кератози ва некробиози кучайиши ҳисобига юпқалашганини кўриш мумкин. Терининг хусусий бириктирувчи тўқимасида кучли шиш кузатилиб, толали структураси ва ҳужайра элементлари эса парчаланиш ҳамда некробиоз ҳолатида бўлди. Дерма остида эса ўткир яллиғланишнинг ҳужайра элементлари пайдо бўлиши кузатилди (4.4-б расм). Шу билан бирга дерманинг ҳужайра элементлари пролифератив фаоллик ва митотик бўлиниш ҳолатида эди. Толали тузилмалар шишган ҳолатида бўлиб ҳужайралараро моддада эозинофил масса пайдо бўлиши сабабли гомогенлашиш кузатилди.

Тажрибанинг 7-8-кунида назорат гуруҳи ҳайвонларининг диабетик панжали жароҳат соҳасида шишнинг кузатилиши давом этди (4.5-расмга қаралсин). Ярани босганимизда қалин қуйқали йиринг оқиб чиқиб, яранинг четларида эса йирингли фибрин қатлами билан қопланганлиги ҳамда некротик ўчоқлар бўлганини кузатдик. Жароҳатнинг йирингли-некротик массадаан актив тозаланиш белгилари кузатилмади. Атроф тўқималарда яллиғланиш жараёни сақланиб қолди. Кунлик хирургик тозалов амалга оширилиб турилди. Жароҳат майдони $6,8 \pm 0,21$ мм² ни, Попов бўйича жароҳатнинг қисқариш катталиги эса $7,3 \pm 0,24\%$ ни ташкил этди (4.1-жадвалга қаралсин).

Диабетик панжанинг морфологик текшируви жароҳатнинг тубида некротик массанинг ҳамда яллиғланиш инфилтратининг сақланиб қолганини кўрсатди (4.1.6а, б-расм). Диабетик панжа юзага келтирилган кундан тажрибанинг 7-кунида жароҳат эпидермиси атрофида дистрофик ва некробиотик ўзгаришлар кузатилди. Кўп қаватли ясси эпителий ажралган, вакуолизатсия ҳамда некроз ҳолатида бўлиб бундай ўчоқлар атрофида нейтрофил-лейкоцитар яллиғланиш кўринишидаги йирингли-яллиғланишнинг юзага келгани аниқланди ва абсцесс шаклланди.

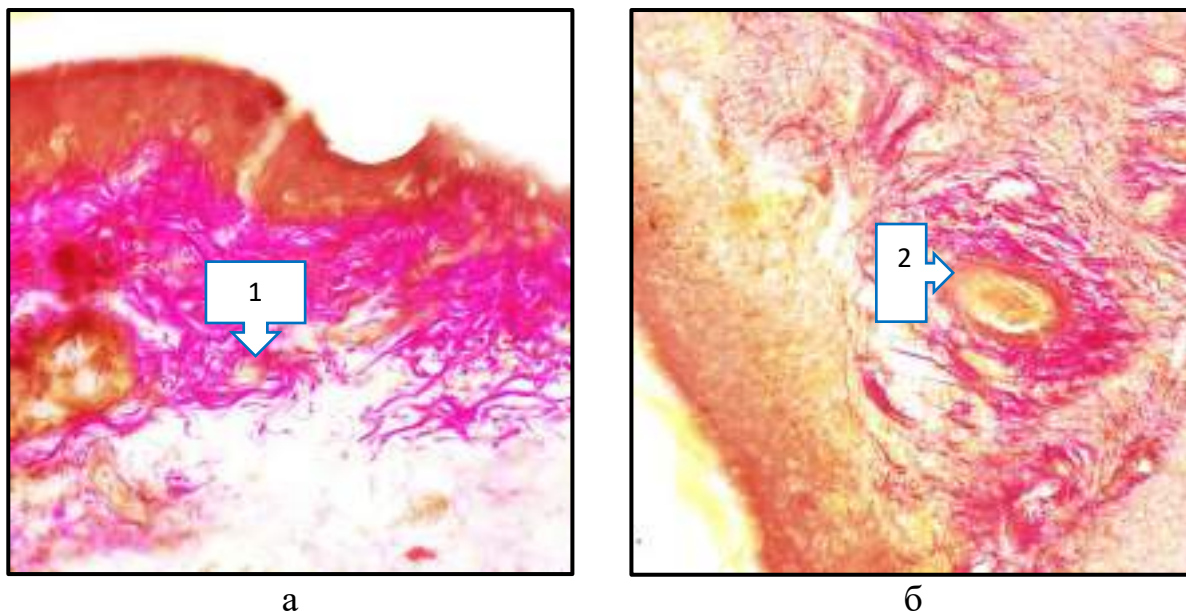
	НАЗОРАТ ГУРУҲИ	ТАҚҚОСЛАШ ГУРУҲИ	АСОСИЙ ГУРУҲ
10-КУН			
12-КУН			ЖАРОҲАТ БИТГАН
14-КУН		ЖАРОҲАТ БИТГАН	ЖАРОҲАТ БИТГАН

4.5-расм. Назорат, таққослаш ва асосий гуруҳлар ўртасида диабетик жароҳат дефекти юзага келгандан сўнг 10, 12 ва 14 кунларда оёқ панжа жароҳатларининг тасвирлари ва жароҳатларнинг ўлчамини (майдонини) таққослаш.

Дермада шунингдек йирингли-яллиғланиш ўчоғи пайдо бўлиб нейтрофил лейкоцитларнинг оралик моддада ҳамда толалар структураси ҳамда томирлар орасида тўпланиши кузатилди (4.6а-расм).

Назорат гуруҳида тажрибанинг 10-кунида жароҳат дефектининг ўлчами $4,96 \pm 0,16 \text{ мм}^2$ гача сақланиб, регенерация коэффиценти $6,5 \pm 0,22\%$ ни ташкил этди. Жароҳат тубида кичик йирингли ўчоқ аниқланиб, жароҳат тозаланиши секин ва яққол ифодаланмаган тўқима Грануляция си кузатилди. Жароҳат перекис водороднинг (H_2O_2) 3% ли эритмаси билан тозаланиб турилди. Тажрибанинг 11-кунига келиб жароҳатнинг йирингли-некротик массалардан

тозаланиши давом этди, жароҳат Грануляция си ва четларининг эпителизацияси кузатилди (4.1; 4.2-жадваллар). Диабетик панжа юзага келтирилган кундан 10 кун ўтиб морфологик текширув жароҳат тубида ва атрофида абсцесс кўринишидаги массив йирингли яллиғланиш ўчоғи аниқланади. Жароҳат атрофи эпидермиси тўлиқ ажралган ва некроз ҳолатида эканлиги аниқланиб, барча томондан нейтрофил-лейкоцитар инфильтрат кузатилди.



4.6-расм. Диабетик панжа, Назорат гуруҳи. 7-кунда дермада жароҳат атрофида ўткир яллиғланиш (1) белгиларининг пайдо бўлиши (а). Тажрибанинг 10-кунида эпидермиснинг ажралиши, дермада абсцесс ўчоғининг (2) пайдо бўлиши (б). Бўёқ; Ван-Гизон. 10×20.

Дерманинг барча қаватларида бириктирувчи тўқима элементлари титилган ҳолатида бўлиб абсцесс ва некробиоз ўчоқлари кузатилади (4.6б-расм). Йирингли яллиғланиш жараёнида тўқима парчаланиш қисми ҳамда калсиноз ва микроблар колонияси аниқланади. Тажрибанинг 14-кунида эсатерининг эпидермис ва дерма қаватларининг тикланиши ҳамда яллиғланиш белгилари кузатилди.

Шундай қилиб гипергликемия ангиогенез бузилиши ҳисобига кичик томирлар асоратларини чақиради ва яллиғланиш жараёнини узайтириб жароҳат битишига тўсқинлик қилади. Диабетик панжа юзага келтирилишида жароҳат туби ва атрофида динамикада дистрофик, дегенератив, некробиотик

ва яллиғланиш ўзгаришлари юзага келади. Жароҳат атрофида яллиғланиш жараёни абсцесс ва флегмона ўчоқларининг юзага келиши билан намоён бўлди, бунда нейтрофил лейкоцитар инфильтрация томир атрофида дастлаб тўғридан-тўғри эпидермис остида юзага келиб кейинчалик дерма ва эпидермиснинг барча қаватларига тарқалди. Назорат гуруҳида жароҳат тажрибанинг 14-кунида битди.

Жароҳат битишига стандарт тозаловдан ташқари левомекол малҳами қўлланилган диабетик панжали таққослаш гуруҳи ҳайвонларининг жароҳат дефекти, назорат гуруҳи каламушлариникидан деярли фарқ қилмади (4.2-расмга қаралсин). Жароҳат майдони ўлчами худди назроат гуруҳиники каби сақланиб қолиб, жароҳат туби ва четлари эса қон аралаш некротик масса ҳамда гематоген пигмент билан қопланди. Морфологик текширув эпидермис ва дермада шиш ва юмшаш белгиларининг сақланиб қолганини кўрсатди. Эпидермисда зижлашиш кўринишидаги эпидермиснинг ҳужайрали таркибини дистрофик ҳамда деструктив ўзгаришлар мавжудлигини аниқлаш мумкин бўлди. Дермада бириктирувчи тўқима элементлари оралиқ модда шиши ҳисобига тарқоқ кўринишда эди. Ҳужайра элементлари кам сонли бўлиб, мавжудлари ҳам деструкция ва некробиоз ҳолатида эди. Ҳужайралараро оралиқ моддада кучли шиш бўлганлиги сабабли толали тузулмалар титилган, фрагментли ҳамда тартибсиз жойлашув кўринишида эди.

4.2-жадвал

Жароҳатнинг битиш жараёни белгиларининг юзага келиш даврлари (кун) динамикаси, $M \pm m$

Ҳайвонлар гуруҳи	Жароҳат тозаланиши	Грануляция бошланиши	Эпителизация бошланиши
Назорат гуруҳи	11,5±0,38	10,2±0,34	11,2±0,36
Таққослаш гуруҳи	7,3±0,24***	7,5±0,26***	9,4±0,31**
Асосий гуруҳ	5,3±0,16***^^	5,4±0,17***^^	7,4±0,25***^^

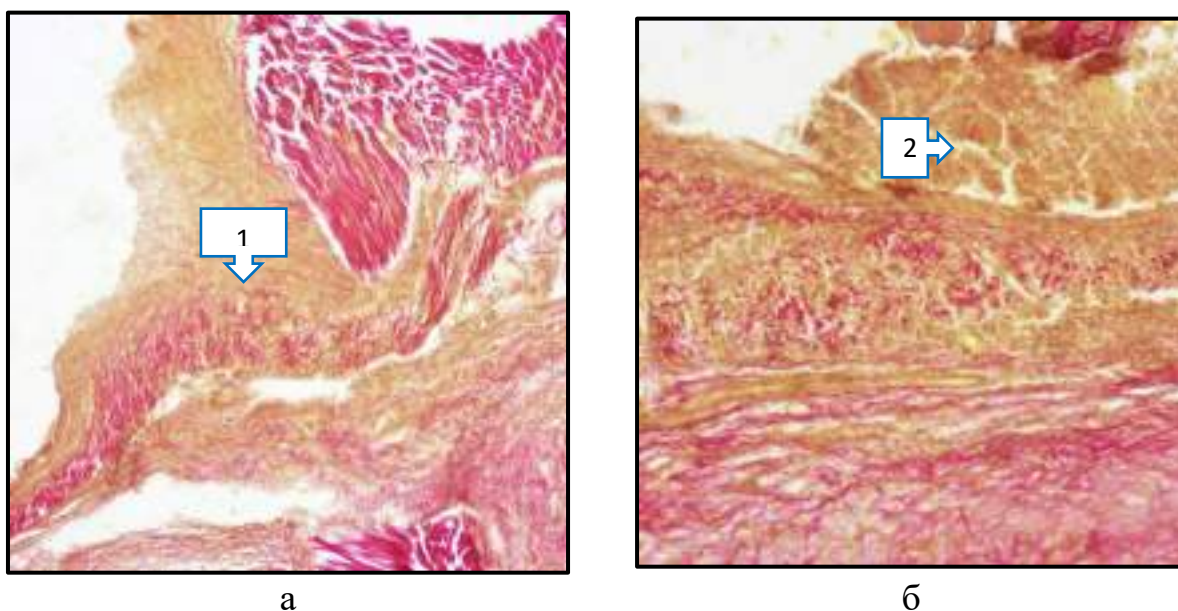
Изоҳ: *- назорат гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001); ^ – таққослаш гуруҳ кўрсаткичлари билан таққослаш ишончилиги (^-P<0,05; ^^P<0,01; ^^P<0,001)

Тажрибанинг 3-кунида таққослаш гуруҳи каламушларининг диабетик панжа жароҳати атроф тўқималарини ўрганиш ушбу даврда ҳам терининг

дерма бириктирувчи тўқимасида шишнинг сақланиб қолганини кўрсатди. Жароҳат майдонининг ўлчами $8,93 \pm 0,29$ мм² ни, жароҳат қисқаришининг Попов бўйича катталиги эса $13,1 \pm 0,45\%$ ни ташлик этиб назорат гуруҳи каламушлари катталигидан 1,51 мартага ($P < 0,001$) ишончли равишда ошди (4.1-жадвалга қаралсин). Жароҳатдан хира рангли қон аралаш экссудат ажралиб, жароҳат четларида эса некрозлашган ўчоқлар аниқланди. Кунлик хирургик тозалов бажарилиб турилди. Морфологик текширувда дерма хужайра ва толали элементларининг тартибсизлиги ҳамда фрагментлилиги кузатилди. Бириктирувчи тўқима хужайралари ҳамда томир хужайраларининг цитоплазма ва матриксда ядронинг бўкиши ҳисобига бир неча бор катталашганини кўриш мумкин. Томирлар атрофида пролифератив актив лимфоид ва гистиоцитар хужайраларнинг тўплангани аниқланади. Эпидермис зичлашганлигини, гиперхромлиликини кузатиб юза жойлашган хужайралар қатламининг дистрофия ва кератоз ҳолатида эканлигини ҳамда эпидермиснинг базал хужайралар қатламининг гиперхромлилиги ва пролиферациялашганини кузатдик.

Тажрибанинг 7-кунида таққослаш гуруҳида (жароҳатни стандарт тозалови+левомекол) жароҳат дефекти ўлчами (майдони) $5,6 \pm 0,18$ мм² ни, регенерация коэффиценти эса $8,95 \pm 0,29\%$ ни ташкил этиб назорат гуруҳи каламушларига нисбатан 1,22 ($P < 0,001$) мартага ишончли юқори бўлди (4.1-жадвалга қаралсин). Жароҳатдан хира сероз суюқлик ажралиши сақланиб қолиб, жароҳат четлари фибрин билан қоплангани ҳолда некрозлашган ўчоқлар аниқланди. Жароҳат туби бириктирувчи тўқима элементлари билан қопланганлиги ҳамда йирингли-некротик массадан жароҳатнинг тозаланганлиги аниқланади (4.2-жадвалга қаралсин). Атроф тўқимада яллиғланиш жараёни сақланиб турди. Жароҳатни кунлик хирургик тозалови амалга оширилиб турилди. Диабетик панжанинг (таққослаш гуруҳи) морфологик текширувида (бўёқ: Ван-Гизон) эпидермиснинг бир қанча жойларда юпқалашгани жароҳатнинг битиш жараёни секин ёки етарли кечмаганидан далолат беради. Дермада қизил билан бўялган коллаген

толаларининг якқол тузилмаларини кўриш мумкин. Аммо коллаген тўлик ўзининг тузилмаларини намоён этмаганлиги жароҳатнинг битиши охирига етмаганидан далолат беради. Бир қанча жойларда коллаген структураси юмшоқ-ғовакли ҳамда мукаммал ташкилланмаган тўр кўринишида намоён бўлганлиги яллиғланиш жараёни давом этганлигини кўрсатади. Қон томирларнинг енгил гиперемияси микроциркуляцияни биров кучайганлигини кўрсатиб жароҳат битишининг типик белгиси ҳисобланади. Бир қанча жойларда қоннинг димланиши сурункали яллиғланиш белгиси ҳисобланади. Дермада макрофаг ва нейтрофиллардан иборат яллиғланиш инфилтратини кўриш мумкин. Бу эса ўз навбатида актив яллиғланишни камайтириш ва жароҳатнинг битишини тезлаштириш учун жароҳатнинг некротик тўқималардан тозаловини талаб этади. Грануляцион тўқиманинг намоён бўлиши жароҳат битишининг муҳим омили ҳисобланади. Хусусий коллаген тузилмасининг бир қанча етишмовчилигига қарамасдан жароҳатнинг актив битиши давом этаётганини кузатиш мумкин (4.7а, б-расм).



4.7-расм. Диабетик панжа, Таққослаш гуруҳи. 7-кунда жароҳат тубида некротик массанинг (1) ва яллиғланиш инфилтратининг сақланиб қолиши (а). Тажрибанинг 10-кунида зичлашган яллиғланиш инфилтратининг (2) диабетик панжа жароҳати атрофида пайдо бўлиши (б). Бўёқ; Ван-Гизон. 20×20.

Тажрибанинг 7 ва 10-кунларида таққослаш гуруҳи каламушларининг диабетик панжа жароҳат дефекти майдони $5,6 \pm 0,18 \text{ мм}^2$ ва $2,4 \pm 0,079 \text{ мм}^2$ ни ташкил этиб назроат гуруҳи каламушлари қийматларидан мос равишда 1,21 ($P < 0,001$) ҳамда 2,1 ($P < 0,001$) мартага статистик жиҳатдан кам бўлди. Коэффицент регенерация эса $8,95 \pm 0,29$ ва $8,9 \pm 0,28\%$ ни ташил этиб тажриба кунларига мос равишда 1,23 ($P < 0,001$) ҳамда 1,37 ($P < 0,001$) мартага юқори бўлди. 8-9 кунларда эса жароҳат тубида якқол грануляцион тўқима ҳамда четларида эпителизация кузатилди (4.2-жадвалга қаралсин). Жароҳат йирингли-некротик массадан тозаланди. Жароҳатни кунлик хирургик ишлови амалга оширилди.

Жароҳат туби ва атрофида морфологик жиҳатдан яллиғланган грануляцион тўқима ҳамда некроз ва қон қуйилиш ўчоқлари аниқланади. Яллиғланиш инфилтрати ўзида пролифератив актив лимфоид ва гистиоцитар хужайраларни мужассамлаштиради (4.7б-расм). Тартибсиз жойлашган аргирофил ҳамда коллаген толали тузилмаларни кўриш мумкин. Яллиғланиш инфилтрати марказида атрофи фибриноид некроз ҳамда гомоген толали масса билан қопланган дефект аниқланилади. Яллиғланиш инфилтрати атрофидаги бириктирувчи тўқима эса шишган, толали тузилмаси титилган некробиоз ҳолатида эди.

Юқорида келтирилган маълумотлар диабетик панжали жароҳатга қўлланган H_2O_2 нинг 3%ли эритмаси ва левомекол малҳамидан сўнг жароҳат атрофидаги шиш ва деструктив ўзгаришларнинг бир қанча сусайгани, аммо тажрибанинг 10-кунида ҳам яллиғланишнинг морфологик белгилари сақланиб қолганини кўриш мумкин. 12-кунга келиб каламушлардаги жароҳат дефекти шу гуруҳда тўлиқ битганини кузатдик.

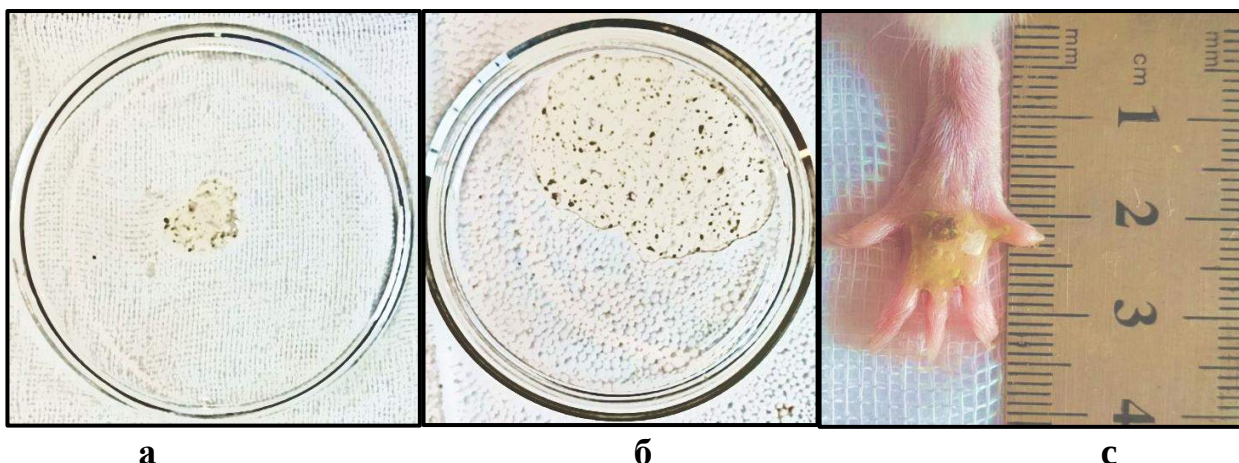
Композит коллаген қўлланган диабетик панжа жароҳат дефектли асосий гуруҳда тажрибанинг 1-кунида назорат гуруҳи каламушлариникидан деярли фарқ қилмаган ўзгаришларни кузатдик. Жароҳат майдони ўлчами худди назорат гуруҳиники каби бўлиб, жароҳат туби ва четлари қон аралаш некротик масса ҳамда гематоген пигментлар билан қопланган эди. Жароҳатда

перифокал чизик аниқланади. Жароҳат струп (қора кутир) билан қопланган. Бу гуруҳда ҳам жароҳатни H_2O_2 нинг 3%ли эритмаси билан тозалаб унга композит коллаген бирикмаси қўлланди (кунора). Диабетик панжанинг морфологик текшируви тажрибанинг 1-кунида композит коллаген билан даводан сўнг жароҳат четларида бириктирувчи тўқима толали-томир тузилмаси аниқланди. Бунда бирқанча кенгайган қон томирлар, тўлақонлик, бириктирувчи тўқима ҳужайралари, асосан томирлар атрофида пролифератив активлик аниқланди. Шунга қарамасдан бириктирувчи тўқима толали тузилмасида шиш, гомогенлашган ва фиброеластоза кўринишидаги дистрофияни кузатиш мумкин. Ўткир яллиғланиш жараёни белгилари минимал кўринишда бўлди.

Тажрибанинг 3-кунида диабетик панжа жароҳати атроф тўқимаси ўрганилганда ушбу кунда ҳам тери дермасидаги бириктирувчи тўқимада шиш ҳолати сақланиб қолганини кўриш мумкин. Жароҳат майдони ўлчами $8,32 \pm 0,26$ мм² ни ташкил этиб назорат гуруҳи каламушлари қийматидан $1,20$ ($P < 0,001$) марта кам, Попов бўйича жароҳатнинг қисқариш катталиги эса $15,6 \pm 0,50\%$ ни ташкил этиб $1,80$ ($P < 0,001$) марта назорат гуруҳи қийматларидан ишончли юқори бўлди (4.1-жадвалга қаралсин). Струпни (қора кутир) олиб ташлаш давомида қон қуйилган ўчоқлар ҳамда қон аралаш экссудат ажралаётганини кузатдик. Жароҳат четларида некрозлашган ўчоқлар аниқланади. Жароҳатнинг яллиғланиши атроф тўқималарга ҳам ўтиш ҳолати кузатилди. Бу гуруҳда жароҳатга кунора хирургик ишлов берилди. Чунки композит коллаген қўллангандан сўнг жароҳат юзасида плёнка кўринишидаги қоплама пайдо бўлади ва бу қопламани ҳар куни олиб ташлаш ярамайди. Айнан бу ҳолат жароҳат юзасидан экссудат ажралишини камайтириб жароҳат намлигини камайтиради ва унинг тез битишига сабаб бўлади (4.8а,б,с-расм).

Композит коллаген билан ўтказилган давонинг 3-куни диабетик панжали каламушларнинг морфологик текширувида жароҳат атрофида фақатгина шиш ва тартибсиз жараёнларни кузатиш мумкин бўлди. Эпидермис қолдиқлари зишлашиш ҳолатида бўлиб базал ҳужайралар эса пролифератив

актив ҳолатида эди.

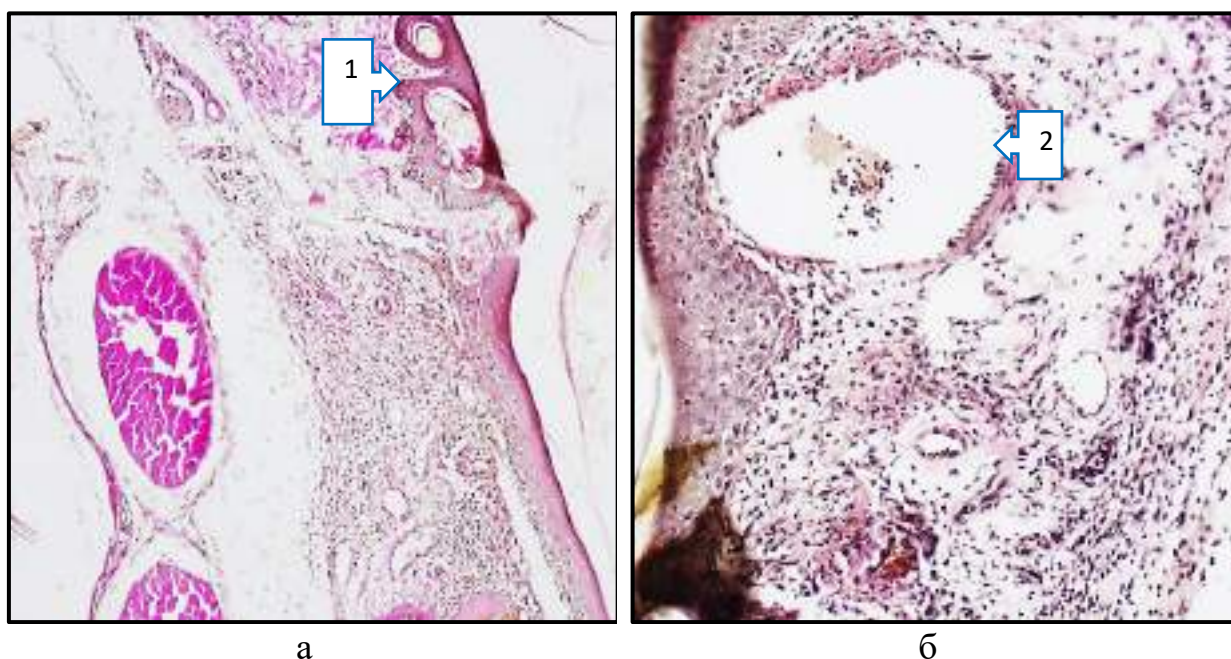


4.8-расм. Композит коллагеннинг қўлланилиши: а-дастлаб коллаген петри косачасига солинган; б-унга стерил шпател (қошиқча) билан ишлов берилганидан 15 дақиқа ўтган ҳолат; с-коллаген жароҳатга сурилганидан сўнг ҳосил бўлган ўзига ҳос плёнка.

Эпидермиснинг юза қатламидаги эпидермотситлар шишган бўлиб цитоплазмаси юмшоқ ҳолатида бўлди. Эпидермис остида дерманинг бирик-тирувчи тўқимасида шишган ҳамда чегараланган қон қуйилишли ўчоқлар аниқланади. Дерманинг бириктирувчи тўқима хужайралари тартибсиз жойла-шиб уларнинг кўплаб қисми пролифератив актив ҳолатида эди. Дерманинг толали тузилмаси эса шиш ҳисобига тартибсиз жойлашган ва фрагментли қисмларга ажралган ҳолатда бўлди.

Жароҳатнинг 5-кундаги кузатувида ажралмалар аниқланмади, қийинлик билан ажралувчи струп билан қопланиб жуда қонашга мойил ва жароҳат четлари бўйлаб некрозлашган ўчоқлар аниқланади, жароҳат актив тозаланади. Жароҳат тубида кўринувчи элементлар яъни грануляцион тўқима кўринади (4.2-жадвалга қаралсин) ва унга кунора хирургик ишлов берилиб турилди. Тажрибанинг 7-кунида композит коллаген қўлланилувчи асосий гуруҳ каламушлари жароҳати дефекти $4,5 \pm 0,15 \text{ мм}^2$ ни ташкил этиб ўз навбатида назорат гуруҳи каламушлар қийматидан 1,51 ($P < 0,001$) мартага камлиги, регенерация коэффиценти эса $10,46 \pm 0,35\%$ ни ташкил этиб 1,43 ($P < 0,001$) марта назорат гуруҳи ҳайвонлари қийматларидан юқори бўлди (4.1-жадвалга

каралсин). Жароҳат кўригида струпнинг (қора кутир) қийин ажралиши, агарда уни ажратишга ҳаракат қилинса кучли қонаши кузатилди. Жароҳат четлари бўйлаб алоҳида қисмларида кам миқдорда фибрин толалари аниқланади. 7-кунга келиб жароҳат тўлиқ тозаланди, унинг тубида яққол грануляцион тўқима аниқланди, жароҳат контракцияси ҳамда четлари бўйлаб эпителизация кузатилди. Атроф тўқималарда яллиғланиш жараёни деярли кузатилмади. Жароҳатнинг кунора тозалови амалга оширилди ва дефект юзага композит коллаген қўлланди (4.8-расм). Диабетик панжа жароҳат дефектли ҳайвонларга қўлланган композит коллагендан сўнг тажрибанинг 7-кунида оёқ панжа морфологик текширувида жароҳат юзасида чегараланган ҳамда ажралган деструктив-некротизланган тўқималар аниқланди (4.9а-расм). Бунда эпидермис яққол регенерация ҳужайралари билан тикланганлигини кузатдик, бу эса жароҳат битишининг прогрессивлашганини кўрсатади. Дермада коллаген толалари нисбатан тартибли жойлашгани тўқиманинг ремоделлашувини кўрсатади. Бу эса бириктирувчи тўқима тикланаётгани ҳисобига жароҳат актив битаётганини билдиради.



4.9-расм. Диабетик панжа, Асосий гуруҳ. 7-кунда жароҳат юзасида некротик тўқиманинг ажралиши (1) ва коллаген толаларининг ремоделлашуви (а). Тажрибанинг 10-кунида эпидермис юзаки қаватининг зичлашиши (2) ва дермада бириктирувчи тўқима фиброзланиши (б). Бўёқ; Ван-Гизон. 20×20.

Қизил билан бўялган коллаген толалари уларнинг қайта шаклланаётганини кўрсатиб тўқима ремоделлашуви ва дерма тузилмасининг мустаҳкамланаётганини билдиради. Аммо шунга қарамасдан бир қанча жойларда толалар ҳали етарли тартибли эмаслиги жароҳатнинг битишда давом этаётгани билан боғлиқ. Грануляцион тўқима нисбатан яққол ифодаланиб ҳужайралар ва коллаген толаларининг қайта шаклланиши кузатилди. Бу эса жароҳатнинг самарали стабил битаётгани билан боғлиқ. Бу ўзгаришлар жароҳат битишида композит коллаген материалынинг самарали ўрнини билдиради. Жароҳат битишида яллиғланиш жараёни камайиши, тўқимада ҳужайра элементлари ҳамда коллаген толалари ва томирлар қайта тикланиши тери тузилмасининг нормаллашувини билдиради.

Тажрибанинг 10-кунида композит коллаген билан даволанган диабетик жароҳат дефектли каламушларнинг жароҳати тўлиқ битди. Морфологик текширувда эпидермиснинг некрозлашган қисмининг ажралиши, юза қаватининг зичлашиши кўринишидаги кўп қаватли эпителийнинг дедифференциллашуви, базал қават ҳужайраларининг пролифератив активлигини ошиши ҳамда вакуолизацияси аниқланади (4.9б-расм). Тўқимада фибробластлар активлигини кўрсатувчи коллаген толалари синтезининг кучайгани кузатилди. Коллаген Ван-Гизон бўёғи билан қизил рангда бўялган, бу эса бириктирувчи тўқима ҳосил бўлганлиги белгиси ҳисобланади. Айрим жойларда қисман некрозлашган ўчоқларнинг борлиги тўқималарнинг қон билан таъминланиши қандли диабет фонида адекват эмаслиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бириктирувчи тўқима зичлашган бўлиб ўткир яллиғланиш белгиларисиз, толали тизимлар дезорганизацияси ва ўзаро гомоген тузилмаларнинг бир-бирига қўшилиши натижасида фиброзлашган массани ҳосил қилган. Бу ерда ҳужайра тузилмалари периферия бўйлаб ҳамда қон томирлар атрофида локализатсиялашган, пролифератив актив ҳолатда жойлашган. Тажрибанинг 10-кунида диабетик панжа дефекти юзасида композит коллаген билан ўтказилган даводан сўнг кўп қаватли эпителийнинг сирпанувчи эпителий ҳужайралари кўринишидаги регенерацияси аниқланди.

Бунда эпидермис регенерация майдонида бир неча қаватли актив ва гиперхром эпителиотситлар сифатида намоён бўлди. Эпидермис остида нозик толали тузилмалардан шаклланган базал мембрана аниқланади. Дерма тўқимасида кўплаб томирлар ҳамда пролифератив активли гистиоцитар хужайралардан фарқли равишда ортиқча шаклланган толали, хужайра тузилмалари кўринишидаги репаратив регенерация ўчоқлари аниқланади. Эпидермисдаги каби дермада ҳам ўткир яллиғланиш белгилари аниқланмайди.

Тажрибанинг 14-кунида терининг эпидермис ва дерма қаватларининг яллиғланиш белгиларисиз тўлиқ тикланиши намоён бўлди. Бунда эпидермис тўлиқ дистрофик ўзгаришларсиз кўп қаватли эпителий кўринишида мавжуд бўлиб, дермада дистциркулятсия ва дистрофик ўзгаришларсиз хужайра, толали ва томир тузилмаларининг қайта тикланишини кузатиш мумкин.

Шундай қилиб диабетик панжа дефектининг композит коллаген билан даволаниши натижасида жароҳат атрофида ўткир экссудатив яллиғланишнинг қолган гуруҳ каламушлар жароҳатига нисбатан эрта камайгани аниқланди. Ўтказилган даво динамикасида дистрофик ва деструктив жараёнларнинг стабиллашуви, эпидермис ва дермада репаратив регенерация белгиларининг активлашуви кузатилди, 10-кунда эса барча хужайра-толали тузилмаларнинг дистрофия ва яллиғланиш белгиларисиз тўлиқ тиклангани аниқланди.

§4.2. Аллоксанли диабетик товон моделида каламушларнинг жигар ва ошқозон ости беи ҳолатига композит коллагеннинг таъсирини патоморфологик баҳолаш

Ошқозон ости беи. Қандли диабетда метаболик ўзгаришлар, қон-томир ва неврологик асоратлар амалий жиҳатдан деярли барча аъзо ва тўқималарда ўзига хос ўзгаришларни келтириб чиқаради. Диабетик панжа модели яратилганидан сўнг тажрибанинг 1-кунида каламушлар ошқозон ости безининг (ООБ) морфологик таҳлили интерстициал тўқиманинг кенгайган кўринишидаги яққол шишини, тиниқлашиш, бириктирувчи тўқима тузилмаларининг парчаланишини кўрсатди. Безнинг экзокрин қисми турли

катталиқдаги без тузилмаларининг цитоплазмаси эозин билан интенсив равишда, ядро тузилмаларининг эса гематоксилин билан бўялганини ифодалайди. Эндокрин оролчалар думалоқ шаклда бўлиб асосининг яққол шиши, хужайра элементларининг эса титилиб юпқалашиш кўринишида бўлди. Бир қанча оролча хужайраларининг парчаланиши ҳамда некробиози кузатилди. Сақланиб қолган хужайралар ўлчами кичрайди, ядро тузилмаси нисбатан оқарган бўялиб, цитоплазма чегарасини аниқлаб бўлмади.

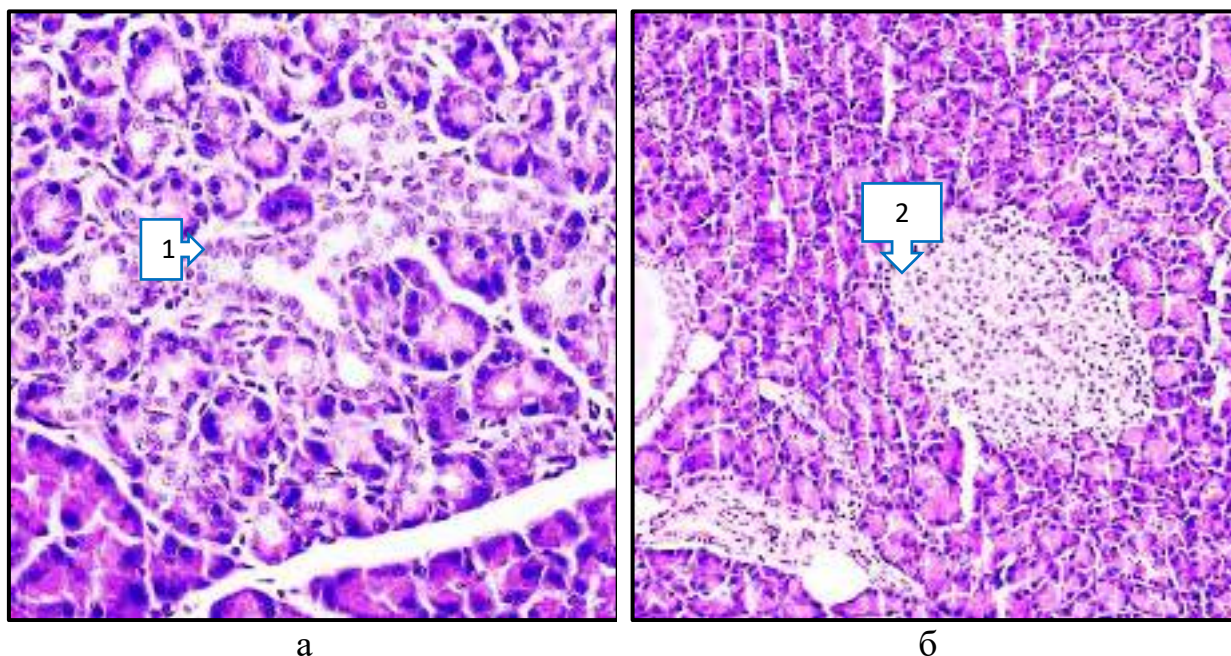
Тажрибанинг 3-кунида ошқозон ости безида интерстициал тўқима шишининг кучайиши, бириктирувчи тўқима тузилмасининг парчаланиши ва тўлиқ лизиси кузатилди. Безнинг экзокрин қисми юмшаб кўплаб жойларида деструкция ва парчаланиш давом этди. Эндокрин оролчаларнинг ўлчами кичрайиб ядрога кам хужайрали кариолизис ва кариопикноз, цитоплазмада бўкиш ва гомогенлашиш кузатилди.

Диабетик панжа моделининг 7-куни ошқозон ости безида яллиғланиш инфилтрати пайдо бўлиши кузатилди. Бунда интерстициал тўқима хужайра элементлари пролифератив актив ҳолатида, толали тузилмалар томонидан эса қалинлашиш ва гомогенланиш кузатилди. Эндокрин оролчалар кичрайишда давом этиб цитоплазмада кариопикноз ва гомоген кўринишидаги хужайра элементларининг юмшаган деструкцияси аниқланди (4.10а-расм).

Тажрибанинг 10-куни ошқозон ости безида томирлар деворининг қалинлашуви, бўшлиғининг торайиши, атрофида яллиғланиш инфилтратининг пайдо бўлиши кузатилди. ООБ эндокрин қисми хужайралари ўлчамининг кичрайиши ва хужайра элементларининг деструкцияси сақланиб қолди.

Тажрибанинг 14-кунида диабетик панжа моделининг ООБ оролча аппаратида деструктив ўзгаришлар ривожланиши кузатилди. Бунда оролчанинг хужайралар таркиби юмшаб чегаралари аниқ ифодаланмади. Эндокрин хужайралар гистопография бузилиши ва цитоплазма хужайраларининг вакуолизацияси кўринишидаги парчаланиши ҳамда деструкцияси ифодаланди (4.10б-расм). Айрим жойларда структурасиз конгломерат шаклланди. Оролча аппарати атрофида яллиғланиш инфилтрате намоён бўлди.

Шундай қилиб диабетик панжа моделидан сўнг динамикада ошқозон ости безида интерстициянинг яққол шиши, бириктирувчи тўқима толали ва хужайра тузилмаларининг парчаланиши кузатилди. Оролча аппарати томонидан эса патоморфологик ўзгаришлар хужайра элементларининг парчаланиш ва некробиоз кўринишидаги деструкция ва дистрофияси кузатилди, 7-кунда эса интерстиция ва оролча атрофида яллиғланиш инфилтратининг ривожланиши билан намоён бўлди.



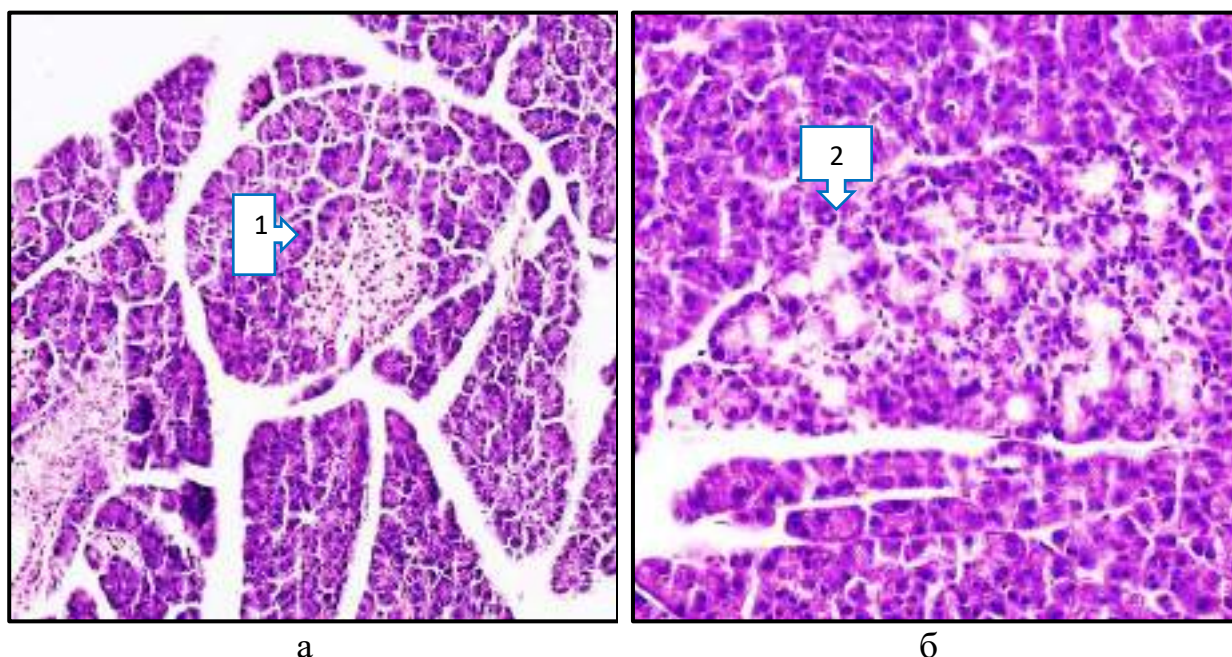
4.10-расм. Диабетик панжа модели. Назорат гуруҳи. ООБ.

Тажрибанинг 7-кунда без интерстициясида яллиғланиш инфилтратининг пайдо бўлиши (1) ва оролча аппаратида хужайралар микдорининг камайиши (а). Тажрибанинг 14-кунда оролча аппарати хужайра элементларининг (2) парчаланиши ҳамда деструкцияси (б). Бўёқ; Гематоксилин-Эозин. 20×20.

Назорат гуруҳи аллоксан диабетли каламушларининг панжа дефектига қўлланилган жароҳатни традицион тозалови ҳамда левомекол малҳами фонида ҳайвонлар ошқозон ости безининг морфологик текшируви тажрибанинг 1-кунда без тўқимасида шиш ҳамда деструктив ўзгаришларнинг сақланиб қолганини кузатиш мумкин. Безнинг эндокрин оролчасида яққол шиш, кам хужайрали кузатилиб сақланиб қолган хужайралар эса дистрофия ва

бужмайган ҳолатида эди. Безнинг интерстициал тўқимасида ҳам шиш кузатилиб лимфогистиоцитар хужайраларнинг инфильтрацияси аниқланди. Экзокрин қисм турли шакл ва катталиқда бўлиб без тўқимаси гиперхромлилиқ, айниқса цитоплазма эозин билан интенсив бўялиши, ядро тузилмасининг кариоплазма марказий қисмида ялтироқ кўринишдаги вакуолизатсия аниқланади.

Тажрибанинг 3 ва 7-кунларида эндокрин оролчаларнинг яққол атрофияси ва интерститсия бўйлаб бириктирувчи тўқиманинг тарқалиши сақланиб қолгани аниқланади. Бунда эндокрин хужайралар камсонли, тарқоқ, деярли барча хужайралар дистрофия ва деструкция ҳолатида кўринди (4.11а-расм). ООБнинг интерстициал тўқимаси толали тузилмаларнинг шиши ҳамда тарқоқлиги ҳисобига қалинлашган, гистиоцитар хужайралар микдори ошган. Безнинг эндокрин қисми эса деструкция ҳамда деформациялашган бўлиб айрим жойларда бир-бири билан қўшилиб кетган, кариоплазма вакуолизацияси кўринишидаги без эпителий ядролари аниқланди.



4.11-расм. Диабетик панжа модели. Такқослаш гуруҳи. ООБ. Тажрибанинг 7-кунида без оролчалари атрофияси (1) ва интерстиция склерози (а). Тажрибанинг 10-кунида без интерстициясида (2), эндокрин хужайраларнинг диффуз жойлашиши (б). Бўёк; Гематоксилин-Эозин. 20×20.

Гипергликемия ва метаболизм бузилиши фонида Лангерганс оролчаларининг катталашиши β – хужайраларнинг компенсация фонида активланиши билан боғлиқ. ООБнинг тўқимасида α ва β – хужайралар миқдорининг бироз ошиши аниқланиб орган функцияси бузилиши фонидаги компенсация билан бўғлиқлигини кўрсатади.

Диабетик панжа моделининг 10-кунида таққослаш гуруҳи (жароҳатга 3% ли H_2O_2 билан берилган ишлов ҳамда левомекол малҳами қўлланган) каламушларининг ООБда интерстициал бириктирувчи тўқима бўйлаб эндокрин хужайраларни тарқалган кўринишидаги жойлашувини кузатиш мумкин (4.11б-расм). Бунда ушбу хужайралар томир атрофида тўпланиб улар кенг эозинофилли цитоплазма ва гиперхромли ядро сифатида характерланади. Шунингдек без интерстициясида бириктирувчи тўқиманинг тола тузилмасини катталашиши кўринишидаги кўпайиши ва гистиоцитар хужайраларни тартибсиз жойлашуви кузатилди. Тажрибанинг аввалги кунларидан фарқли равишда безнинг экзокрин қисми интерстиция тўқимасининг қалинлашиши ҳисобига бир қанча тарқоқ ҳолатда эди. Безнинг катаклари турли шакл ва катталиқда бўлиб экзокрин хужайраларнинг бўкиши кузатилиб, хужайра базал қисмида эса ядролар жойлашган эди. Тажрибанинг 14-кунида юқорида келтирилган патоморфологик ўзгаришлар сақланиб улардан интерстициал склерозланишнинг кучайиши давом этди.

Шундай қилиб ООБнинг морфологик ўрганилиши диабетик панжа дефектига қўлланилган 3% ли H_2O_2 ва левомекол малҳами ООБда патоморфологик ўзгаришларнинг бироз атрофия, эндокрин хужайраларнинг дислокал жойлашуви, интерстиция склерози, экзокрин без деформацияси кўринишида сақланиб қолгани кузатилди.

Композит коллаген (коллаген I типи ҳамда флавоноид кверцетин) билан даволанган (асосий гуруҳ) диабетик панжали каламушлар гуруҳининг ООБ морфологик текшируви, тажрибанинг 1-кунида эндокрин оролчалар пролифератив активлигининг ошиши билан намоён бўлди. Бунда эндокрин хужайралар хромофиллиги ва миқдорининг ошиши оролчалар майдони

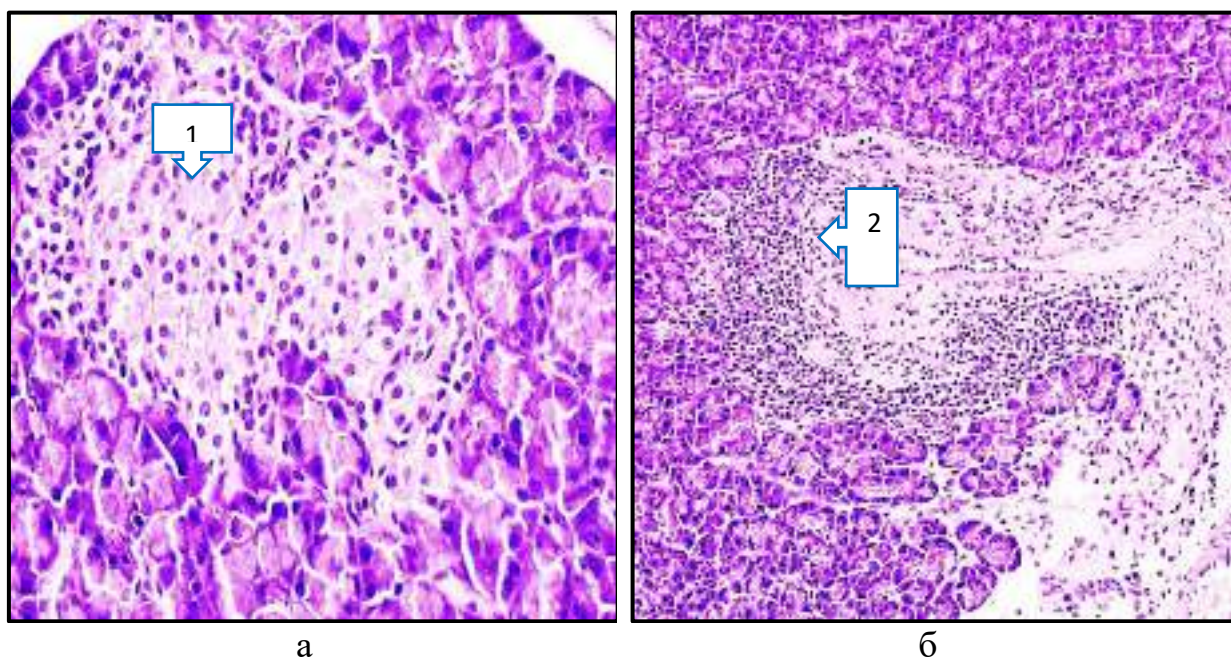
кенгайиши билан юзага келди. Эндокрин оролчалар атрофидаги интерстициал тўқима ҳамда томирларнинг гистиоген хужайралар пролифератив активлигини оши натижасида бир неча баробар қалинлашганини кўриш мумкин. Безнинг эндокрин катаклари зишлашган, гиперхромли, хужайралар чегараси қийин аниқланиши, цитоплазмада интенсив эозинофиллар, бўкиш, хужайра перифериясига ядронинг силшиши каби морфологик ўзгаришлар аниқланди.

Диабетик панжа жароҳат дефектини композит коллаген билан даволашнинг 3-кунида ООБ эндокрин ва экзокрин қисмлари интерстициясида шиш сақланиб қолди. Лангерганс оролчалари шиш натижасида кенгайган, оролча эндокрин хужайралари бўшлиғи пролифератив активлашган. Хужайралар таркиби орасида янги шаклланган, гиперхромли хужайралар аниқланиб цитоплазманинг эозинофиллашгани ва ўлчамининг катталашганини кўрдик. Безнинг экзокрин оролча атрофидаги интерстициумида эндокрин хужайралар пайдо бўлгани ва пролифератив фаол эканлиги ифодаланди.

Тажрибанинг 7-кунида ошқозон ости безининг эндокрин қисми оролчаларида пролифератив фаолликнинг кучайиши ҳисобига хужайралар сонининг ортиши кузатилади. Бунда эндокрин хужайралар орасида катта ва кичик, асосан гиперхром фаоллашган хужайралар аниқланади (4.12а-расм). Ушбу хужайраларнинг фаоллиги эозин билан кучли бўялган цитоплазманинг ҳолати билан белгиланади, цитоплазмадаги секретор моддалар миқдорининг кўпайгани тасдиқланади. Безнинг экзокрин қисми шишган, хужайралар дистрофия ҳолатида бўлиб, ядро тузилмалари хужайра перифериясига силжиганлиги аниқланди.

Диабетик оёқ моделининг композит коллаген билан даволашнинг 10-кунига келиб, эндокрин орол хужайраларининг гиперплазияси кучайиши кузатилди, улар орасида турли ўлчамдаги хужайраларнинг мавжудлиги, турғунлик ва пролифератив фаоллик аниқланди. Лангерганс оролча майдони сезиларли кенгайганлиги, бутун майдон бўйлаб хужайралар билан тўлганлиги, уларнинг кўпчилик қисми эса пролифератив активлашган ҳолатида эканлиги

кузатилди. Цитоплазма ва хужайралараро модда интенсив бўлган эозин массаси билан тўлганлиги аниқланди. Юқорида келтирилган яъни безнинг эндокрин қисми фаоллигини кўрсатувчи морфологик ўзгаришлар тажрибанинг 14-кунида ҳам сақланиб қолди (4.12б-расм). Безнинг экзокрин қисми интерстициал тўқимада кучли шиш бўлганлиги туфайли босим остида қолди.



4.12-расм. Диабетик панжа модели. Асосий гуруҳ. ООБ. Тажрибанинг 7-кунида без оролчаларида (1) митотик активликнинг ошиши (а). Тажрибанинг 14-кунида без интерстициясида (2), фибробластлар пролиферациясининг кузатилиши (б). Бўёқ; Гематоксилин-Эозин. 20×20.

Шундай қилиб диабетик панжа жароҳатини композит коллаген билан даволашдан сўнг ошқозон ости безининг эндокрин ва экзокрин қисмларида кузатиладиган дистрофик, деструктив ўзгаришларнинг стабиллашувини кузатдик. Оролча апаратининг эндокрин хужайралар гиперплазияси ҳамда гиперхромазияси кўринишидаги қайта тикланишининг кузатилиши, безнинг эндокрин қисми функциясини ошиши, пролифератив активликнинг морфологик мезони ҳисобланади.

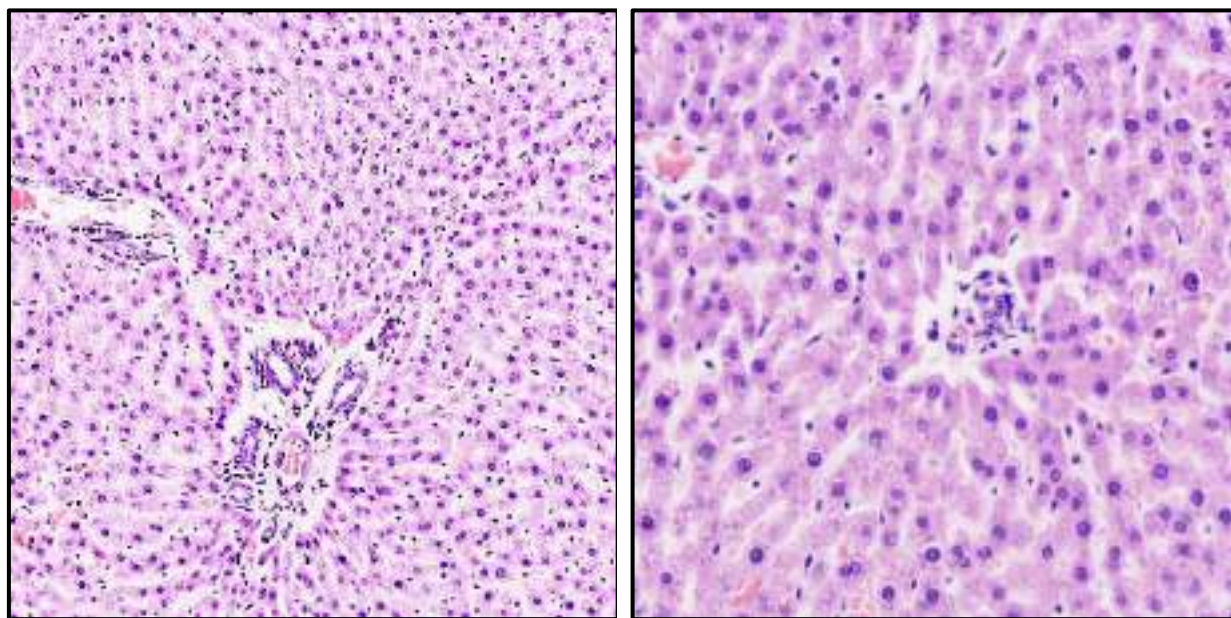
Жигар. Диабетик оёқни (назорат гуруҳи) моделлаштиришдан сўнг жигарни морфологик ўрганиш натижаларининг 1-куни қон томирларнинг

тўлақонлиги, диффуз интерстициал шиш ва Гепатоцитлар цитоплазмасининг кичик томчили вакуоляр дистрофияси ривожланишини қайд этдик. Бунда портал йўналиш бўйлаб веноз томирларнинг кескин кенгайганлиги, тўлақонлик, Диссе бўшлиғи ва периваскуляр интерстициянинг шишганлиги кузатилди. Гепатоцитлар цитоплазма периферик қисмининг бўшашиши ҳамда вакуолизацияси натижасида кенгайгани аниқланди. Цитоплазманинг марказий қисми нисбатан эозинофилли, ядро тузилмаси гематоксилин билан эса нотўлиқ бўялди.

Тажрибанинг 3-кунида жигар тўқимасида веноз қон томирларнинг паралитик кенгайиши ва деворининг ёрилиши, паренхимага массив қон қуйилиши кузатилди, бунда марказий вена ҳамда синусоидларнинг гистотопографияси бузилган, томир атрофида эса қон қуйилишлар аниқланди. Гепатоцитларнинг фокал гиперплазияси ва компенсацион реакция белгилари қайд этилди, хужайраларнинг ёғли дистрофияси сифатида ифодаланган Гепатоцитларнинг кўринадиган дистрофияси кузатилди. Триадалар атрофида нейтрофиллар ва лимфоцитлар шаклида иммун тизими хужайраларининг инфильтрацияси қайд этилди. Бу вақтинчалик ўзгаришлар, диабетга дастлабки жавобни, шунингдек жигар тўқималарининг қондаги глюкоза даражасининг кўтарилишидан келиб чиқадиган стрессга мослашишини акс эттиради. Бир қанча жигар хужайралари некробиоз, Гепатоцитларнинг ядро тузилмаси эса турли шакл ва бўйлишни акс эттириб уларнинг баъзилари кариопикноз ва кариолизис ҳолатида эди.

Тажрибанинг 7-кунида жигар тўқималарида дистциркулятор бузилишнинг кучайиши массив қон кетиш ўчоқлари пайдо бўлиши ва жигар паренхимасининг парчаланиши кўринишида намоён бўлди. Қон қуйилиш ўчоқлари атрофида Гепатоцитлар парчаланиш маҳсулоти тўпланди (4.13а-расм). Жигар паренхимасига қон қуйилиш натижасида Гепатоцитларнинг бузилиши ҳамда парчаланиши кучайди. Гепатоцитлар цитоплазмасида некробиозга ўтиши билан кузатилувчи оксил гиалин-томчили ва гидропик дистрофия намоён бўлди. Гепатоцитлар ядро тузилмаси гиперхромли бўлиб хужайра марказида жойлашади. Юқорида айтилганидек бу ўзгаришлар аллоксанли қандли диабет

фонида глюкоза миқдорининг қонда ошиши ҳамда аллоксаннинг токсик химик таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин.



аб

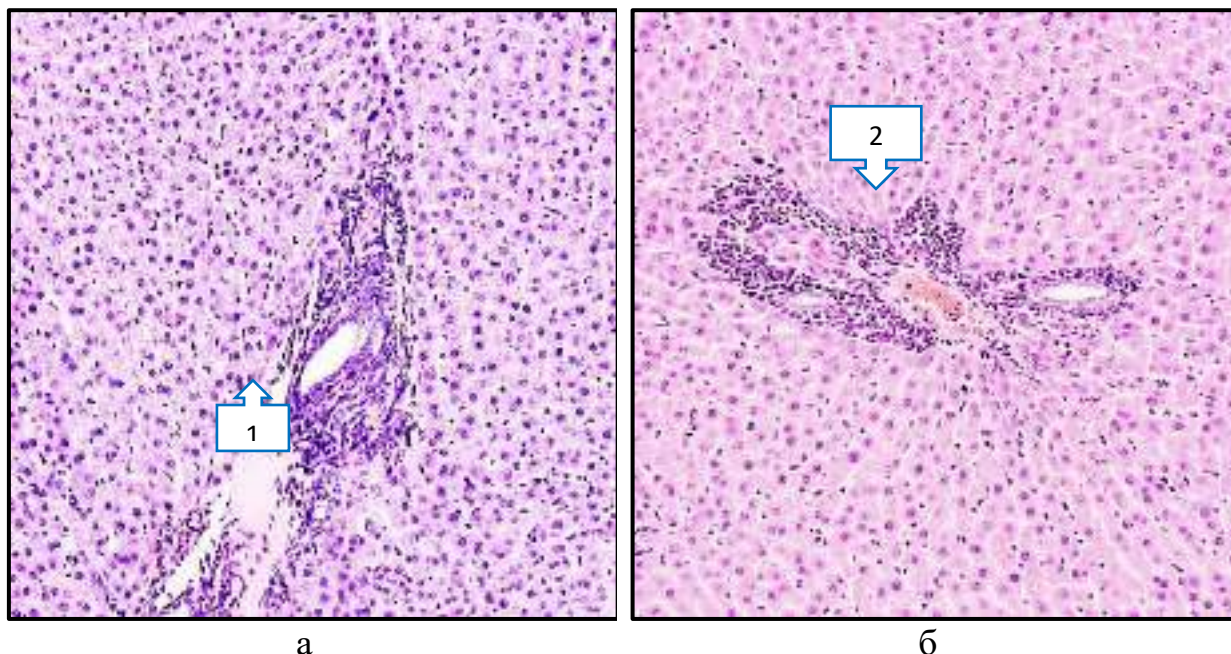
4.13-расм. Диабетик панжа модели. Назорат гуруҳи. Жигар.
Тажрибанинг 7-кунда қон томирларнинг кенгайиши (1) ва хужайра
детритларининг пайдо бўлиши (а). Тажрибанинг 14-Гепатоцитларда
йирик томчили гидропик дистрофия (2), ҳамда лимфоид
хужайраларнинг пайдо бўлиши (б). Бўёқ; Гематоксилин-Эозин. 10×20.

Тажрибанинг 1-кунида диабетик панжали каламушлар жароҳатига қўлланилган жароҳатнинг традицион тозалови ва левомекол малҳамидан

(таққослаш гуруҳи) сўнг жигар тўқимасининг микроскопик текшируви Гепатоцитлар цитоплазмасида диффуз гидропик дистрофия юзага келганини кўрсатди. Бунда жигар хужайралари тартибсиз жойлашиб тўсинли тузилмаларининг бузилиши, синусларининг бўкиши, Диссе бўшлиғининг торайиши билан характерланди. Гепатоцитлар цитоплазмасида айниқса унинг периферик қисмларида ёрқин рангли ўчоқлар аниқланади. Жигар паренхимасининг некробиози белгиси сифатида ядро тузилмасининг кариоплазма бўкиши натижасида катталашгани, уларнинг кўп қисми кариопикноз ва кариолизис ҳолатида эканлиги юзага келди. Марказий вена ва синусоидлар катталашган ҳамда тўлақонлик бўлиб атрофида яллиғланиш инфилтрати аниқланди.

Жигарда диабетик панжа моделининг таққослаш гуруҳи каламушларига ўтказилган давонинг 7-кунида Гепатоцитларнинг вакуоляр дистрофияси даражаси биров камайди. Жигар паренхимасининг иккиламчи морфофункционал бўлагида нисбатан яққол вакуолли дистрофия сақланиб, базан дистрофия жигар хужайраларининг некрози ва некробиози билан тугади. Жигар бўлакчасининг биринчи ва учинчи морфофункционал майдонида гидропик дистрофия нисбатан кам ривожланди. Бунда Гепатоцитлар цитоплазмаси нотўлиқ бўйлиши кузатилди. Гепатоцитлар ядро тузилмаси турли шакл ва катталиқда бўлиб, улардан кўпчилиги кариопикноз ва кариолизис ҳолатида эди.

Таққослаш гуруҳи каламушларида тажрибанинг 10-куни ўтказилган даво фонида жигар Гепатоцитларида дистрофиянинг бир қанча камайданини кузатиш мумкин бўлди. Фақатгина жигар паренхимаси бўлакчасининг иккинчи морфофункционал майдонида Гепатоцитлар цитоплазмасида кичик томчили вакуоляр дистрофия кузатилди (4.14а-расм). Марказий вена, синусоидлар, Диссе бўшлиғи эса бирқанча кенгайган ва тўлақонликлигича қолди.



4.14-расм. Диабетик панжа модели. Таққослаш гуруҳи. Жигар. Тажрибанинг 10-кунида марказий вена (1) атрофида гиперемия ва шишнинг пайдо бўлиши (а). Тажрибанинг 14-кунида перипортал (2) майдон атрофида яллиғланиш хужайраларининг пайдо бўлиши (б). Бўёк; Гематоксилин-Эозин. 20×20.

Тажрибанинг 14-кунида жигар тўқимаси жойларида лимфоид хужайралардан иборат яллиғланиш инфилтратли ўчоқлар пайдо бўлганини кузатдик (4.14б-расм). Олдинги кунлар билан таққосланганда жигар паренхимаси томонидан ундаги Гепатоцитларнинг дистрофик ўзгаришлари стабиллашганини, фақат айрим Гепатоцитларда кичик томчили вакуолляр дистрофия сақланиб қолганини кузатдик. Бунда жигар хужайраларининг ядроли тузилмалари бирқанча катталашган гиперхромли кўринишида эди.

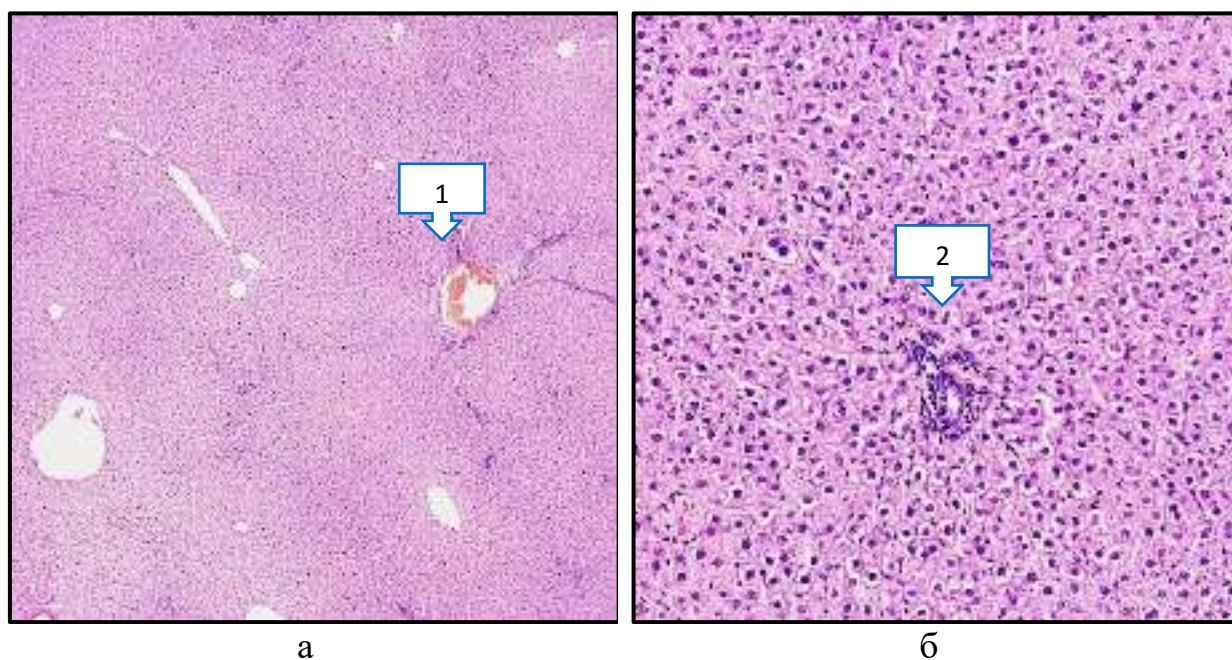
Шундай қилиб таққослаш гуруҳи каламушларига ўтказилган даво динамикаси фонида ҳайвонлар жигар тўқимасининг морфологик текшируви тажрибанинг эрта босқичларида Гепатоцитларда йирик томчили вакуолляр дистрофия юзага келганини кўрсатди. Кейинги кунларда жараённинг секинлашуви ҳамда фақат жигар бўлакчаси иккинчи морфофункционал майдонларида бироз ўзгаришлар сақланиб қолгани намоён бўлди. Шунингдек строма ва қон томирлар атрофида яллиғланиш инфилтрати ўчоқлари сақланиб қолди.

Диабетик панжали каламушлар жароҳатига қўлланилган композит коллаген (коллаген I типи ва кверцетин) фонида тажрибанинг 1-куни жигарнинг микроскопик текшируви интерститсия ва жигар паренхима тўқимасида шиш, дистрофик ва деструктив ўзгаришлар сақланиб қолди. Қон томирларда тўлақонлик, синусоидларда периваскуляр шиш кузатилди. Бунда эндотелиал ва Купфер хужайра синус деворлари биров гипертрофия ва гиперхромазиялашган ҳолатида эди. Синусоидлар ва Диссе бўшлиғида ягона лимфоид хужайралар аниқланди. Гепатоцитлар бўкиши, цитоплазманинг кичик томчили гидропик дистрофия ҳисобига катталашиши, бир қанча Гепатоцитларда эса ички хужайра шиши натижасида цитоплазманинг бўлмаслиги кузатилди. Ядро тузилмаси бир қанча гипертрофиялашган ва гиперхромлашган бўлиб, икки ядроли хужайралар намоён бўлди.

Диабетик оёқни композит коллаген билан даволашнинг 3-кунида Гепатоцитлар цитоплазмасидаги дистрофик ўзгаришларнинг барқарорлашуви қайд этилади, фақат алоҳида хужайраларда кичик томчили вакуоляр дистрофия кам даражада сақланиб қолди. Гепатоцитларнинг паренхиматоз дистрофияси, дисконкомплексатсия ва бўлакли тузилишининг бузилиши туфайли синусоидларнинг ҳам, Диссе бўшлиғининг ҳам нотекис торайиши кузатилди. Тажрибанинг бу босқичида строма-томир тизимидаги Купфер хужайраларининг биров гипертрофияси ва гистиоситар хужайраларнинг пролифератив фаоллигининг ошиши кузатилди.

Тажрибанинг кейинги 7 ва 10-кунларида асосий гуруҳ каламушларининг Гепатоцитлар цитоплазмасида вакуоляр дистрофиянинг тўлиқ йўқ бўлиши аниқланиб, фақатгина айрим Гепатоцитларда эозинофилликнинг камайиши кузатилди (4.15а-расм). Гепатоцитлар асосий массасининг цитоплазмаси эозин билан интенсив бўялиши метаболик жараёнларнинг ошишига ҳамда Гепатоцитлар цитоплазмасида фойдали оксилларнинг тўпланганидан дарак беради. Шунингдек, Гепатоцитларнинг ядровий тузилмалари фаоллигининг ошиши хроматиннинг гематоксилин билан интенсив бўялиши шаклида қайд этилди. Жигар тўқимасининг стромал-қон томир тизими томонидан

гистиётситлар ва Купфер хужайраларининг пролифератив фаоллиги белгилари сақланиб қолди.



4.15-расм. Диабетик панжа модели. Асосий гуруҳ. Жигар. Тажрибанинг 10-кунида яллиғланиш ўчоғида (1) бироз фиброзланишнинг пайдо бўлиши (а). Тажрибанинг 14-Гепатоцитлар (2) цитоплазмасида эозинофилликни ошиши (б). Бўёқ; Гематоксилин-Эозин. 10×20.

Диабетик оёқни композит коллаген билан даволашнинг 14-кунига келиб, олдинги даврларга қараганда жигар тўқимасида Гепатоцитлардаги дистрофик ҳамда деструктив ўзгаришларнинг тўлиқ йўқолиши кузатилди. Фақатгина баъзи синусоидларнинг бироз кенгайиши ҳамда Купфер хужайраларининг гипертрофияси аниқланади. Бунда тўсиқлардаги Гепатоцитлар ўз гистотопографиясини сақлаб қолди (4.15б-расм). Уларнинг цитоплазмасида интенсив бўялган оксил массаларининг пайдо бўлиши ва эозинофиллиги натижасида гепатотсит цитоплазмаси гиперхромли кўринишга эга бўлди. Гепатоцитлар ядроли тузилмаси катталашган ҳамда гиперхромли бўлиб икки ядроли хужайралар аниқланди.

Шундай қилиб диабетик панжа дефектини композит коллаген билан даволашнинг биринчи кунидан умумий патологик жараёнлар стабилизацияси, дистрофик ва деструктив ўзгаришларнинг йўқолиши, жигар паренхима

гистотопографияси ва Гепатоцитлар бўлакча тузилмалари тикланиши кузатилди. Гепатоцитлар цитоплазмаси метаболизмнинг кучайиши ва жигар паренхимаси функциясининг тикланиши туфайли эозинофил рангга эга бўлиши намоён бўлди.

Тўртинчи боб бўйича хулоса

Диабетик оёқ панжа модели ҳосил қилинишида жароҳат дефектининг ўлчами катталашиб шишнинг бутун оёқ бўйлаб тарқалиши, жароҳат туби ва атрофида динамикада дистрофик, дегенератив, некробиотик ўзгаришлар ҳамда яллиғланишнинг ривожланиши қайд этилди. Яра атрофидаги яллиғланиш жараёни йирингли ўчоқларнинг шаклланиши билан намоён бўлди. Бундан ташқари, нейтрофил лейкоцитлар инфильтрацияси дастлаб томирлар атрофидаги эпидермис остида пайдо бўлиб, сўнгра дерма ва эпидермиснинг бутун қаватлари бўйлаб тарқалди. Инфилтратив-яллиғланиш жараёнлари фаоллиги пасайганда, яра юзасининг ўлчами аста-секин қисқара борди ва тажрибанинг 14-кунида битди. Таққослаш гуруҳи ва айниқса, композит коллагенни маҳаллий даволаш тажрибанинг 10-кунида инфилтратив-яллиғланиш жараёнлари кескин камайиб, жароҳат дефектини эрта битишига олиб келди.

Диабетик оёқ моделидан сўнг ошқозон ости безининг интерстициясида яққол шиш кузатилиб, бириктирувчи тўқима хужайралари ҳамда толали тузилмаларида парчаланиш кузатилди. Оролча аппарати томонидан хужайра элементларининг парчаланиши ва некробиози шаклидаги дистрофик ўзгаришлар ривожланиб экспериментнинг 7-кунидан бошлаб оролчалар оралиқларидаги ва атрофида яллиғланиш инфилтратининг ривожланиши аниқланди. Жигарда эса дистциркулятор, дистрофик, дисрегенератор ўзгаришлар ривожланиб динамикада кучая борди, тажрибанинг 14-кунига келиб жигар паренхимасида гидропик дистрофиянинг Гепатоцитлар некробиозига ўтиши билан намоён бўлиши кузатилди. Жигар стромаси ва қон томирларида кучли шиш пайдо бўлиб, лимфоцитлар ҳамда лейкоцитар

хужайралар тўпланиши шаклидаги яллиғланишнинг юзага чиқиши ифодаланди.

Композит коллаген билан даво ўтказилиши натижасида айниқса унинг таркибидаги кверцетин нинг дезинтоксикацион самараси натижасида ошқозон ости безининг ҳам эндокрин шунингдек экзокрин қисмларидаги дистрофик, деструктив ўзгаришларнинг стабиллашуви кузатилди. Оролча апаратининг фаъолияти эндокрин хужайралар гиперплазияси ва гиперхромазияси кўринишидаги қайта тикланиши билан намоён бўлади, безнинг эндокрин қисми функционал ҳолати ҳамда пролифератив активлигининг ошиши патоморфологик мезон ҳисобланади. Жигар тўқимасида умумий патологик жараёнлар стабиллашуви кузатилди, дистрофик ва деструктив ўзгаришлар йўқолди, паренхима гистотопографияси ҳамда Гепатоцитлар бўлакча тузилмалари қайта тикланди. Гепатоцитлар цитоплазмаси метаболизмнинг кучайиши ва жигар паренхимаси функциясининг тикланиши туфайли эозинофил бўялишни акс эттирди.

ХОТИМА

Замонавий тиббиётнинг асосий муаммоларидан бўлган ҚД ва унинг асоратларидан энг долзарби ҳисбланган диабетик панжа синдроми ўзига хос асоратлар билан кечиши, бемор ҳаёт сифатининг ёмонлашувига олиб келиши, жароҳатнинг узок муддат битмаслиги каби муаммолари сўзсиз ушбу ҳасталикга нисбатан тиббиётнинг замонавий инновацион ёндашувини талаб этади. Ушбу касалликни ўрганишга қаратилган кўплаб тадқиқотларга қарамай, касаллик прогрессивланишда давом этмоқда ҳамда қон томир асоратларининг ривожланишига ва диабетик панжа юзага келишига олиб келиб пировард натижада ҳар йили бажариладиган юқори ампутацияларнинг 50%ни айнан ҚД билан ҳасталанган беморларга тўғри келиши, бунда ушбу операциядан сўнг беморларнинг 50% қисми кўпинча 3 йил ичида вафот этганлиги, бундай юқори ўлим кўрсаткичини фақатгина онкологик касалликларнинг энг охирги даражасига чалинган беморлар билан таққослаш мумкинлиги каби ёмон статистик таҳлилларга олиб келмоқда [81; 37-48-б.].

Экспериментал моделни тўғри танлаш ва ривожлантириш, диабетик панжа синдромининг патогенези, клиник кўриниши ва даволашни такомиллаштириш масалаларини аниқлаш учун катта аҳамиятга эга. Бунинг учун биз иқтисодий арзон ва фойдаланишга қулай бўлган аллоксанли диабет моделини танладик. Бу препарат билан инсулинопения, яъни экспериментал ҚД ҳолати – *“аллоксанли диабет”* келтириб чиқарилади.

Бизга аллоксаннинг диабет чақириш учун қилинган керакли миқдори яъни 12 мг/100 гр эканлиги (Эрназаров Х.И. Патогенетическое обоснование применения реоманнисола в лечении экспериментального синдрома диабетической стопы //Диссертация. 2023. С. 34-35.) ушбу илмий ишдан маълум. Шундан келиб чиқиб ушбу керакли дозада қилинган аллоксандан сўнг каламушлар қонидаги глюкоза 15.7 – 18 ммол/л атрофида тўлқинланди. 72 соат ичида ҳайвонларда ўлим ҳолати кузатилмади. ҚД I тип экспериментал модели ҳосил бўлди. Шундан сўнг панжада диабетик жароҳатини юзага келтириш учун биз таклиф қилган такомиллаштирилган хирургик модел

бўйича (рационализаторлик таклифи – “Экспериментал диабетик панжа синдромида жароҳат дефектини моделлаштириш усули”. № 1399 /23.12.2023. Тошкент тиббиёт академияси) ҚД шаклланган куннинг ўзидаёқ каламушнинг ўнг оёқ панжаси туклардан тозаланиб (депиляция) 70% ли этил спирт билан ишлов берилди ҳамда худди шу панжа дорсал соҳасига “аортал пунш” хирургик асбобининг ўткир учи қўйилиб бир марта стандарт босилганда ўлчами 2,2 мм × 5,5 мм ли яра дефекти ҳосил бўлди (№ DGU 34026/24.02.2024 *“Экспериментальная модель диабетической стопы при аллоксановом диабете”*). Шундан сўнг ҳайвонлар 4 гуруҳга бўлинди: 1-интакт гуруҳи; 2-назорат гуруҳи (жароҳатни анъанавий тозалаш яъни водород пероксиднинг 3% ли эритмаси билан); 3-таққослаш гуруҳи (жароҳатни анъанавий тозалашдан ташқари унга левомекол малҳамини суриш); 4-асосий гуруҳ, жароҳатга янги маҳаллий композит коллаген (коллаген + кверцетин) дефектни анъанавий тозаловидан сўнг кунора бир маҳал суртилди. Тажриба кузатуви динамик равишда ҳар 1, 3, 7, 10, 14 – кунларда даво бошланган кундан бошлаб ўтказилди.

Экспериментал ҳайвонлар умумий ҳолатини ҳаракат активлиги, товуш ва оғриқ таъсирига реакцияси, овқатланиш ва сув ичиш характери каби мезонлар бўйича йиғилган балларнинг ўртача арифметик қийматига қараб баҳоланди [87; 52-б.]. Бунда аллоксанли диабетик панжа каламушлари умумий ҳолатининг интеграл балл кўрсаткичи даво турига боғлиқ бўлиб тажриба давомида барча гуруҳларда ўзгариш тенденциясига эга бўлди. Диабетик панжа моделини даволаш давомида тажрибанинг 3-кунига келиб барча гуруҳ каламушларда уларнинг умумий ҳолатини интеграл баҳолаш кўрсаткичи бўйича ишончли фарқ қилди. Диабетик панжали жароҳатни даволаш таққослаш (ярани стандарт тозалови+левомекол) гуруҳи ҳайвонларининг ҳамда давосиз назорат гуруҳидаги кўрсаткичлар деярли тенг бўлиб ($P < 0,001$) умуман тажриба давомида деярли фарқ қилмади. Бунда ҳайвонлар умумий ҳолатини баҳолаш интеграл балларидан кўриниб турибдики таққослаш гуруҳига ўтказилган даво тажрибанинг 14-кунига келиб интакт каламушлар

қийматига тенглашди. Шунингдек асосий гуруҳ хайвонлари умумий ҳолатининг кўрсаткичлари тажрибанинг биринчи уч кунлигида назорат ва таққослаш гуруҳи қийматларига ўхшаш бўлиб ($P<0,001$), тажрибанинг 10 ҳамда 14-кунига келиб интакт каламушлар умумий ҳолати кўрсаткичларига тенг бўлганини кузатдик. Юқоридаги таҳлиллардан сезилиб турибдики композит коллаген хайвонлар умумий ҳолатига ижобий таъсир этган.

Диабетик панжали каламушлар қон зардоби биокимёвий кўрсаткичида биз умумий оқсилнинг 1 ва 7-кунларда ишончли равишда камайганини кузатдик. Ушбу кўрсаткич статистик сезиларли равишда тажрибанинг 1, 3 ва 7-кунлари интакт гуруҳ каламушларга нисбатан мос равишда 1,28 ($P<0,001$); 1,34 ($P<0,001$) ва 1,26 ($P<0,001$) мартага камайди. Ушбу ўзгаришларнинг биз томондан аниқланган факторига - оқсил камайиши очик жароҳатдан экссудация ажралиши, яъни оқсил парчаланишининг тезлашиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Таққослаш гуруҳига ўтказилган даводан кейин қон плазмасидаги умумий оқсил назорат гуруҳидаги қийматлардан деярли фарқ қилмади.

Диабетик жароҳат дефектли каламушлар асосий гуруҳига композит коллаген (коллаген+кверцетин) билан ўтказилган даво тажрибанинг 1-кунида аминотрансферазалар активлигига сезиларли таъсир этмаган бўлсада кейинги 3 кун ичида ўтказилган даводан сўнг назорат гуруҳи каламушлар қийматларидан 1,55 ($P<0,001$) ва 1,75 ($P<0,001$) мартага камая борди. Кейинги кунларда АЛТ ва АСТ активлиги 7-кунда 1,76 ($P<0,001$) ва 1,81 ($P<0,001$) мартага, 10-кунда эса 1,99 ($P<0,001$) ва 1,89 ($P<0,001$) мартага, 14-кунда эса 1,61 ($P<0,001$) ва 1,52 ($P<0,001$) мартага мос равишда камайишда давом этди. Шунини таъкидлаш керакки асосий гуруҳ қийматлари таққослаш гуруҳи қийматларидан бир мунча самарали ифодаланди. Композит коллаген билан даволанган гуруҳ каламушларининг аминотрансферазалар активлиги камайиши бизнинг қарашимизга кўра гипергликемия ва инфекция-яллиғланишнинг токсик таъсири камайишига, шунингдек хужайраларнинг энергия билан таъминланишининг кучайиши фонида биологик мембраналар

тикланишининг яққол ифодаланиши билан боғлиқ. Аммо бундай самарали қийматлар юзага келишига қарамай АЛТ активлик кўрсаткичи интакт каламушлар қийматидан бир мунча 1,54 ($P<0,001$); 1,3 ($P<0,001$) ва 1,12 ($P<0,05$) марта; АСТ эса 1,44 ($P<0,001$); 1,29 ($P<0,01$) ва 1,1 ($P<0,05$) марта тажрибанинг 3, 7, 10-кунларига мос равишда юқори бўлди. Пировард натижада 14-кунга келиб текширилаётган бу кўрсаткичлар интакт каламушлар қийматларидан деярли фарқ қилмади.

Биз каламушлар қон плазмасида жароҳат дефекти яллиғланишига ва битишига жавобгар цитокинлар фаъолиятини ҳам ўргандик. Асосий гуруҳдаги каламушларнинг қон плазмасидаги цитокинларни таққослаш гуруҳига нисбатан солиштирилганда 1-кунда ИЛ-1 β деярли ўзгаришсиз қолди, ИЛ-2 да эса 1,01 мартага ($P<0,001$) юқори тенденция кузатилди, ИЛ-10 да эса деярли ўзгариш аниқланмади. Бунга сабаб композит коллагеннинг иммуномодуляторлик хусусияти юқори эканлигидан далолат беради. 3-кунда ИЛ-1 β таққослаш гуруҳига нисбатан 1,30 мартага ($P<0,001$); ИЛ-2 да эса 1,17 мартага ($P<0,001$) кўтарилиш тенденцияси кузатилди. ИЛ-10 эса жароҳат битиш босқичида бўлганлиги учун таққослаш гуруҳига нисбатан 1,044 марта ($P<0,001$) пасайиш тенденцияси кузтилди. 7-кунга келиб яллиғланишни келтириб чиқарувчи ИЛ-1 β да энг юқори критик нуқтага етгани яъни $0,145\pm0,0046$ пг/мл га тенг бўлганини кузатдик. ИЛ-2 ва ИЛ-10 да эса таққослаш гуруҳига нисбатан пасайиш кузатилиб, уларнинг мос равишда $0,380\pm0,012$ пг/мл ва $0,164\pm0,0053$ пг/мл га тенг бўлганини кузатдик. Олинган таҳлиллар диабетик панжали каламушлар жароҳат дефектига композит коллагенни қўллаш, таққослаш гуруҳига (левомекол) нисбатан иммуномодуляторлик хусусияти ва жароҳатни битиш фаъолиятига ижобий ва керакли самар бериши исботланди.

Ангиогенез регулятсиясида иштирок этадиган цитокинлар орасида қон томир эндотелиал ўсиш омили муҳим рол ўйнайди. Бу синф цитокинлари (VEGF) орасида энг кўп ўрганилган пептиди VEGF-A ҳисобланади. Назорат гуруҳи каламушлари қон плазмасида VEGF-A қиймати тажрибанинг 3-кунида

2,2 пг/мл; 7-кунда эса деярли ўзгаришсиз қолиб 2,5 пг/мл ни ташкил этди ҳамда интакт каламушлар қийматидан сезиларли ишинчли ошди ($P<0,001$). Тажрибанинг охирги кунларида эса у интакт каламсухлар кўрсаткичидан фарқ қилмади. Буни биз ҳайвонлар организмида компенсатор механизм дастлаб VEGF-A нинг бироз ошиши билан ифодаланган ҳолда юзага келиб стимулловчи омил бўлмаганлиги сабабли интакт каламушлар қийматига тенглашгани билан боғладик. Маълумки VEGF-A ҳайвонлар организмидаги ишемия фонида ҳам асосий ишора сифатида қонда унинг миқдори ошиши билан намоён бўлиши мумкин. Назорат гуруҳи каламушларида унинг (VEGF) миқдорини ошиши нафақат компенсатор механизмлар, балким қандли диабет фонида юзага келган жароҳат юзасидаги ишемия ҳолати ҳам унга таъсир этган бўлиши мумкин. Диабетик панжа жароҳат дефектли асосий гуруҳ экспериментал ҳайвонларининг қон плазмасидаги VEGF-A миқдори композит коллаген билан даволаш фонида тажрибанинг 3-кунда таққослаш ва назорат гуруҳига нисбатан 1,91 ($P<0,001$) ҳамда 3,36 марта ($P<0,001$) ишончли юқори бўлганлигини, 7 ва 14-кунларга келиб эса мос равишда 1,52 ($P<0,001$) ва 3,32 ($P<0,001$) мартага; 3,10 ($P<0,001$) ҳамда 6,33 ($P<0,001$) марта юқори бўлганини кузатдик. Демакки композит коллаген қўлланилиши фонида VEGF-A миқдорининг қолган гуруҳларга нисбатан кескин ошиши биз томондан қўлланган композит коллагеннинг самараси жароҳат битишига бўлган регенератив ҳамда репаратив жараёнларни стимуллаши орқали янги тўқима ҳосил бўлишида ангиогенезнинг ролига таъсир этиши орқали намоён бўлиши орқали ифодаланди.

Нормал ҳолатда ҳам IGF-1 каламушлар қонида ҳам ўртача 65 нг/мл атрофида мавжуд бўлади. Бироқ аллоксанли диабет фонида ушбу ўсиш омили назорат гуруҳи каламушларида бироз камайганини кузатиш мумкин. Назорат гуруҳи ҳайвонлари қон плазмасидаги IGF-1 миқдори тажрибанинг 3-кунда интакт каламушлар қийматларидан 1,06 мартага ($P<0,05$) камайганини, 7 ва 14-кунларда эса IGF-1 миқдори мос равишда деярли 1,093 ($P<0,05$) ҳамда 1,094 ($P<0,05$) мартага ишончли фарқ қилмаган ҳолда кам бўлганини кузатдик. Буни

биз инсулин камайиши ҳамда гипергликемия фонида IGF-1 ўсиш омилининг сезиларли фарқ қилмаган ҳолда қонда камайгани билан боғладик. Композит коллаген (коллаген I тип+кверцетин) қўлланган асосий гуруҳ каламушлар плазмасидаги IGF-1 миқдори тажрибанинг 3, 7 ва 14-кунларида интакт каламушлар қийматларига нисбатан мос равишда 1,22 ($P<0,001$); 1,40 ($P<0,001$) ҳамда 1,55 ($P<0,001$) мартага ишончли равишда юқори бўлган бўлса, таққослаш гуруҳига нисбатан эса тажрибанинг 3-кунида 1,038 ($P<0,001$) марта ҳамда тажрибанинг 7 ва 14-кунларида мос равишда 1,17 ($P<0,001$) ва 1,32 ($P<0,001$) мартага ишончли ошганини кўришимиз мумкин. Буни биз композит коллаген таркибидаги коллаген I типининг жароҳат дефектида матрикс ҳосил қилиши ва ҳайвон организмидаги хусусий коллаген ва фибробластларини жароҳат битиш жараёнига тортиши, кверцетин нинг микроциркуляцияни кучайтириши фонида тўқима ўсиш омиллари фаъолиятининг ошиши (плазмада) билан боғладик. Асосий гуруҳдаги IGF-1 нинг энг юқори даражада тўлқинланиши композит коллагеннинг жароҳатни битказиш, регенерация ва репаратив жараёнларига сезиларли таъсир этганини кўрсатди.

Кальф-Калиф ва Островкий бўйича ҳисобланган лейкоцитар индекс интоксикация (ЛИИ) кўрсаткичлари тажрибанинг 1-3 кунида диабетик панжали каламушларда ушбу кўрсаткич қиймати ошиб, кейинчалик аста-секин камая борди ва 14-кунга келиб интакт каламушлар қиймати каби бўлди. Диабетик панжали ҳайвонларга қўлланилган даво таққослаш (стандарт тозалов+левомекол) ва айниқса асосий гуруҳда (стандарт тозалов+композит коллаген) ҳам ЛИИнинг қиймати интакт каламушлар қийматига қараб камая борди. Диабетик панжали каламушларда нейтрофилларнинг реактивлик жавоби ўзгаришлар динамикасини таҳлил қилиш тажрибанинг 1-кунида бу кўрсаткичнинг интакт каламушлар қийматларига нисбатан 1,89 ($P<0,01$) марта кескин ошганлигини кўрсатди. Кейинги кунда (3 кундан сўнг) ушбу кўрсаткич ўсишда давом этиб интакт каламушлар қийматидан 2,25 мартага ($P<0,001$) фарқ қилди. Бу тажриба ҳайвонларида инфекцион-яллиғланиш

жараёни борлиги, макрофагал-ретикуляр тизим активланиши ҳисобига нейтрофилёз ривожланиши билан боғлиқ. Кейинчалик нейтрофиллар реактивлик жавоби кўрсаткичи аста-секин камая бориб 14-кунга келиб нормал ҳолатга тушди. Юқоридаги таҳлиллар каламуш организмидаги иммун бузилиш тажрибанинг биринчи уч кунда яққол намоён бўлиб, токсик иммуносупрессиянинг натижаси ҳисобланади ва жароҳатда бошланган яллиғланиш-инфекцион ҳолати қон ҳужайралари ҳамда лейкопоезга таъсир этганини кўрсатди. Шунингдек лейкоцитлар силжиш индекси ҳайвонлар организмидаги иммунологик реактивлик силжишини намоён этиб тажрибанинг 7-кундан бошлаб композит коллагеннинг дезинтоксикацион таъсири яққол намоён бўла бошлаганини кўрсатди. ЛИИ ҳамда НРЖ эндоген интоксикацияни тажрибанинг эрта кунларида ифодалагани ҳолда композит коллагендаги кверцетин ҳисобига яллиғланиш жараёнининг 3-кундан бошлаб 14-кунгача кескин камая борганини кўриш мумкин бўлди. Кунора қўлланган композит коллаген диабетик панжали каламушлар периферик қонида лимфоцитларнинг кам даражали ошиши, лейкоцитоз ҳамда нейтрофилёзнинг эрта кунларда пасайишига таъсир этди (*“Композит коллаген қўлланганда аллоксан диабетли каламушларнинг лаборатор кўрсаткичлари”* номли ВГУ (№ ВГУ 1476 /06.06.2024)).

Қандли диабетга чалинган беморлар учун жароҳатнинг битиши катта муаммоли ҳолат эканлиги сир эмас. Бу нафақат унинг ривожланишининг молекуляр механизмларини очишни, балки терапевтик усулларни ишлаб чиқишни ҳам талаб қилади. Шу муносабат билан биз диабетик панжали каламушларнинг планиметрик ва морфологик кўрсаткичларини ва бу кўрсаткичларга композит коллагеннинг таъсирини таҳлил қилдик. Диабетик жароҳатли оёқ панжани, ошқозон ости беши ва жигар органларининг морфологик текшируви тажрибанинг 1, 3, 7, 10 ҳамда 14-кунларида амалга оширилди. Жароҳатни текширишда яра жараёнининг яллиғланиш реакциясининг мавжудлиги ва унинг табиати (характери), струпнинг мавжудлиги ва табиати

ҳамда унинг остидаги тўқималарга ёпишиш мустаҳкамлиги, перифокал яллиғланишнинг намоёнлиги, жароҳат атрофида инфильтрацион тўқима юзага келиши ва терининг қизариши, жароҳатнинг чети ва чуқурлик ҳолати, некротик тўқималардан жароҳатнинг тозаланиши ҳамда Грануляция юзага келиш муддати, грануляцион тўқима табиати, ярада эпителизация бошланиш муддати каби параметрларига эътибор қаратилди. Назорат гуруҳи диабетик панжали каламушлар жароҳати ҳар куни бир маҳал 3%ли водород перексид (H_2O_2) билан ювилиб, стерил салфетка билан қуритилди. Таққослаш гуруҳи диабетик панжали каламушларининг жароҳати эса худди шундай 3% ли H_2O_2 билан ювилди ва қуритилди ҳамда левомекол (Нижфарм АО, Россия) малҳами бир маҳал суртилди. Асосий гуруҳ диабетик панжа жароҳат дефектли каламушларига эса кунора 3% ли H_2O_2 билан ювилиб шундан сўнг композит коллаген (коллаген Iтип+кверцетин) бир маҳал суртилди. Композит коллаген кунора қўлланилганига сабаб, жароҳатга сурилганидан кейин 20 дақиқадан сўнг плёнка ҳосил қилади ва бу жароҳатга ўзига хос матрица беради, натижада жароҳатдаги экссудацияни ажралиши камайиши, жароҳат намланишининг қолган гуруҳлардан кам бўлишига олиб келади. Попов бўйича жароҳатнинг қисқариш катталиги ҳисобланди (Попов бўйича жароҳатнинг қисқариш катталигини ҳисоблаш $S\% = [S - S_n / S \times t] \times 100\%$ формула орқали бажарилди: бу ерда $S\%$ - жароҳатнинг қисқариш катталиги; S – дастлабки жароҳат майдони; S_n – айна пайтдаги жароҳат майдони; t – ўлчашлар ўртасидаги оралиқ вақт).

Композит коллаген қўлланган диабетик панжа жароҳат дефектли асосий гуруҳда тажрибанинг 3-кунида диабетик панжа жароҳати атроф тўқимаси ўрганилганда ушбу кунда ҳам тери дермасидаги бириктирувчи тўқимада шиш ҳолати сақланиб қолганини кўриш мумкин. Жароҳат майдони ўлчами $8,32 \pm 0,26 \text{ мм}^2$ ни ташкил этиб назорат гуруҳи каламушлари қийматидан $1,20$ ($P < 0,001$) марта кам, Попов бўйича жароҳатнинг қисқариш катталиги эса $15,6 \pm 0,50\%$ ни ташкил этиб $1,80$ ($P < 0,001$) марта назорат гуруҳи қийматларидан ишончли юқори бўлди. Тарибанинг 10-кунида композит коллаген билан даволанган диабетик жароҳат дефектли каламушларнинг

жароҳати тўлиқ битди. Морфологик текширувда эпидермиснинг некрозлашган қисмининг ажралиши, юза қаватининг зичлашиши кўринишидаги кўп қаватли эпителийнинг дедифференциллашуви, базал қават хужайраларининг пролифератив активлигини ошиши ҳамда вакуолизацияси аниқланади. Тўқимада фибробластлар активлигини кўрсатувчи коллаген толалари синтезининг кучайгани кузатилди. Коллаген Ван-Гизон бўёғи билан кизил рангда бўялган, бу эса бириктирувчи тўқима ҳосил бўлганлиги белгиси ҳисобланади. Айрим жойларда қисман некрозлашган ўчоқларнинг борлиги тўқималарнинг қон билан таъминланиши қандли диабет фонида адекват эмаслиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бириктирувчи тўқима зичлашган бўлиб ўткир яллиғланиш белгиларисиз, толали тизимлар дезорганизацияси ва ўзаро гомоген тузилмаларнинг бир-бирига қўшилиши натижасида фиброзлашган массани ҳосил қилганлиги кўринди. Бу ерда хужайра тузилмалари периферия бўйлаб ҳамда қон томирлар атрофида локализатсиялашган, пролифератив актив ҳолатда жойлашганлиги кузатилди. Шундай қилиб диабетик панжа дефектининг композит коллаген билан даволаниши натижасида жароҳат атрофида ўткир экссудатив яллиғланишнинг қолган гуруҳ каламушлар жароҳатига нисбатан эрта камайгани аниқланди. Ўтказилган даво динамикасида дистрофик ва деструктив жараёнларнинг стабиллашуви, эпидермис ва дермада репаратив регенерация белгиларининг активлашуви кузатилди, 10-кунда эса барча хужайра-толали тузилмаларнинг дистрофия ва яллиғланиш белгиларисиз тўлиқ тиклангани аниқланди.

Композит коллаген (коллаген I типи ҳамда флавоноид кверцетин) билан даволанган (асосий гуруҳ) диабетик панжали каламушлар гуруҳининг ООБ морфологик текшируви, тажрибанинг 1-кунида эндокрин оролчалар пролифератив активлигининг ошиши билан намоён бўлди. Бунда эндокрин хужайралар хромофиллиги ва миқдорининг ошиши оролчалар майдони кенгайиши билан юзага келди. Тажрибанинг 3-кунида ООБ эндокрин ва экзокрин қисмлари интерстициясида шиш сақланиб қолди. Лангерганс оролчалари шиш натижасида кенгайган, оролча эндокрин хужайралари бўшлиғи пролифератив

активлашганлиги аниқланди. Хужайралар таркиби орасида эса янги шакланган, гиперхромли хужайралар аниқланиб цитоплазманинг эозинофиллашгани ва ўлчамининг катталашганини кўрдик. Безнинг экзокрин оролча атрофидаги интерстициумида эндокрин хужайралар пайдо бўлгани ва пролифератив фаол эканлиги ифодаланди. Диабетик оёқ моделининг композит коллаген билан даволашнинг 10-кунига келиб, эндокрин орол хужайраларининг гиперплазияси кучайиши кузатилди, улар орасида турли ўлчамдаги хужайраларнинг мавжудлиги, турғунлик ва пролифератив фаоллик аниқланди. Лангерганс оролча майдони сезиларли кенгайганлиги, бутун майдон бўйлаб хужайралар билан тўлганлиги, уларнинг кўпчилик қисми эса пролифератив активлашган ҳолатида эканлиги кузатилди. Цитоплазма ва хужайралараро модда интенсив бўялган эозин массаси билан тўлганлиги аниқланди. Юқорида келтирилган яъни безнинг эндокрин қисми фаоллигини кўрсатувчи морфологик ўзгаришлар тажрибанинг 14-кунида ҳам сақланиб қолди. Шундай қилиб диабетик панжа жароҳатини композит коллаген билан даволашдан сўнг ошқозон ости безининг эндокрин ва экзокрин қисмларида кузатиладиган дистрофик, деструктив ўзгаришларнинг стабиллашувини кузатдик.

Диабетик панжа моделидан сўнг тажрибанинг 10 ва 14-кунларида жигар тўқимасининг айниқса паренхиматоз хужайралар зараланиши кўпроқ мойил эканлиги тасдиқланди. Жигар паренхимасида тарқалган йирик томчили вакуоляр дистрофия кузатилди. Гепатоцитлар цитоплазмаси вакуолизацияси туфайли хужайраларнинг кучли шишиши ва деформацияси кузатилди, уларнинг баъзилари некробиоз ҳолатида бўлди. Гепатоцитлар ядро тузилмаси турли шакл ва бўйлишга мойил бўлиб бир қанча ядроларда кариопикноз ҳамда кариолизис кузатилди. Диссе бўшлиғи ҳамда томирлар атрофида сурункали яллиғланишнинг белгиси сифатида лейкоцитар ҳамда лимфотситар хужайраларнинг пайдо бўлганини кузатдик. Тажрибанинг кейинги 7 ва 10-кунларида асосий гуруҳ каламушларининг Гепатоцитлар цитоплазмасида вакуоляр

дистрофиянинг тўлиқ йўқ бўлиши аниқланиб, фақатгина айрим Гепатоцитларда эозинофилликнинг камайиши кузатилди. Диабетик оёқни композит коллаген билан даволашнинг 14-кунига келиб, олдинги даврларга қараганда жигар тўқимасида Гепатоцитлардаги дистрофик ҳамда деструктив ўзгаришларнинг тўлиқ йўқолиши кузатилди. Фақатгина баъзи синусоидларнинг бироз кенгайиши ҳамда Купфер хужайраларининг гипертрофияси аниқланади. Бунда тўсиқлардаги Гепатоцитлар ўз гистотопографиясини сақлаб қолди. Шундай қилиб диабетик панжа дефектини композит коллаген билан даволашнинг биринчи кунидаяқ умумий патологик жараёнлар стабилизацияси, дистрофик ва деструктив ўзгаришларнинг йўқолиши, жигар паренхима гистотопографияси ва Гепатоцитлар бўлакча тузилмалари тикланиши кузатилди.

Биз томондан олинган таҳлиллар янги маҳаллий композит коллагеннинг таъсир ифодаси таққослаш гуруҳига нисбатан қўлланилган жароҳатни битказувчи левомекол малҳамидан қолишмаслиги маълум бўлди. Коллаген-кверцетин ли маҳаллий бирикма жароҳатни эрта битказишда муҳим рол ўйнайди. Бунда I тип коллаген жароҳатда ўзига хос матрикс ҳосил қилиб тўқима хусусий коллагени ва фибробластларини яра битиш жараёнига тортиши, плёнкали қобиқ ҳосил қилиши натижасида экссудат ажралишини камайиши ва жароҳат намлигининг йўқолиши, иккинчи томондан эса кверцетин флаваноиднинг микроциркуляцияни кучайтириши ва яллиғланишга қарши самараси туфайли яра дефектининг тажрибани 10-кунда битишига олиб келганлиги кейинчалик ушбу композит бирикманинг диабетик панжа билан ҳасталанган беморларда қўлланилишига тавсия этилиши мумкинлигини намоён этади.

ХУЛОСАЛАР

«Экспериментал диабетик товон синдромида композит шаклли коллагендан фойдаланиб жароҳат дефектини бартараф этиш асослари» мавзусидаги докторлик (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Аллоксанли диабет фонида экспериментал “диабетик товон синдроми” нинг диабетик яра моделини такомиллаштиришда “аортал пунш” хирургик асбобининг қўлланилиши жароҳатни аниқ бир хилдаги ўлчамли (2,2 мм × 5,5 мм) думалоқ ва ишончли қилиши, шунингдек чуқурлиги, атроф тўқимага кам зарарлиги ҳамда актив қон кетишининг юзага келмаслиги, яра тешиги атрофида тасодикий қўшимча жароҳатлар ҳосил қилмаслиги, иқтисодий арзонлиги, кам куч сарфлаш мумкинлиги билан намоён бўлди.

2. Экспериментал диабетик панжа (товон) моделида жароҳатга маҳаллий композит коллаген (коллаген+кверцетин) қўлланилганда асосий гуруҳдаги каламушларнинг қон плазмасидаги цитокинларни таққослаш гуруҳига нисбатан 1-кунда ИЛ-1β деярли ўзгаришсиз қолиши, ИЛ-2 да эса 1,01 мартага ($P < 0,001$) юқори тенденцияси, ИЛ-10 да эса деярли ўзгариш аниқланмагани ҳолда тажрибанинг ўрта кунларида яллиғланишни келтириб чиқарувчи ИЛ-1β да энг юқори критик нуқтага етгани яъни $0,145 \pm 0,00$ пг/мл га тенг бўлгани кузатилди. ИЛ-2 ва ИЛ-10 да эса таққослаш гуруҳига нисбатан пасайиш кузатилиб, уларнинг мос равишда $0,380 \pm 0,01$ пг/мл ва $0,164 \pm 0,00$ пг/мл га тенг бўлиши диабетик панжали каламушлар жароҳат дефектига композит коллагенни қўллаш, таққослаш гуруҳига қўлланилган давога нисбатан иммуномодуляторлик хусусияти ва жароҳатни битиш фаъолиятига ижобий ва керакли самара бериши кузатилди.

3. Композит коллагенни (коллаген+кверцетин) экспериментал диабетик панжа моделида қўллаш VEGF-Анинг (цитокин) асосий гуруҳ каламушлари қон плазмасидаги миқдори тажрибанинг 3 ва 7-кунларида қолган гуруҳ ҳайвонлари кўрсаткичларига нисбатан энг юқори критик нуқтага етгани (7,40

ва 8,31 пг/мл) унинг ангиогенез регуляциясини кучайтириши фонида янги тўқима ўсишига стимулловчи ижобий таъсир этганини кўрсатди.

4. Экспериментал диабетик панжа моделида тажрибанинг 7 ва 14-кунларида IGF (Insulin-like growth factors) инсулинга ўхшаш ўсиш фактори омилининг асосий гуруҳ каламушлари қон плазмасидаги миқдори мос равишда 92,15 ва 105,15 нг/мл эканлиги композит коллагеннинг (коллаген +кверцетин) тўқима ўсишига репаратив таъсири ёқори эканлигини кўрсатди.

5. Диабетик панжа жароҳат дефектининг композит коллаген (коллаген+кверцетин) билан даволаниши натижасида жароҳат атрофидаги ўткир экссудатив яллиғланишнинг қолган гуруҳ каламушлар жароҳатига нисбатан эрта камайгани аниқланди. Ўтказилган даво динамикасида дистрофик ва деструктив жараёнларнинг стабиллашуви, эпидермис ва дермада репаратив регенерация белгиларининг активлашуви кузатилди, 10-кунда эса барча хужайра-толали тузилмаларнинг дистрофия ва яллиғланиш белгиларисиз тўлиқ тиклангани аниқланиб жароҳат тўлиқ битгани қайд этилди (назорат гуруҳида жароҳат 14-кунда битди).

6. Композит коллаген (коллаген+кверцетин) билан даво ўтказилиши натижасида айниқса унинг таркибидаги кверцетиннинг дезинтоксикацион самараси натижасида жигар тўқимасида умумий патологик жараёнлар стабиллашуви кузатилди, дистрофик ва деструктив ўзгаришлар йўқолди, паренхима гистотопографияси ҳамда гепатоцитлар бўлакча тузилмалари қайта тикланди. Ошқозон ости безининг ҳам эндокрин шунингдек экзокрин қисмларидаги дистрофик, деструктив ўзгаришларнинг стабиллашуви кузатилди.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Диабетик панжа моделида четлари текис, қонсиз, аниқ ўлчамга эга жароҳат дефектини ҳосил қилиш учун “Аортал пунш”ни қўллашни тавсия қиламиз.

2. Жароҳатга композит коллагенни қўллашдан олдин унинг коллагенли хусусияти (плёнка) тўлиқ пайдо бўлиши учун хона ҳароратида 20-30 дақиқа қолдирилиши тавсия қилинади.

3. Диабетик яра дефектида экссудатни (намлик) камайтириш орқали яранинг тезроқ битишига эришиш учун жароҳатни кунлик хирургик ишлови давомида композит коллагенни кунора қўллашни тавсия қиламиз.

4. Коллагенда токсик ва антигенлик хусиятларининг йўқлиги, унинг антисептик, антиоксидант, гипогликемик ва микроциркуляцияни кучайтирувчи хусусиятларига эга флавоноидлар (кверцетин) билан бирика олиши натижасида композитли бирикма ҳосил қилиши уни диабетик узоқ вақт битмаётган яраларга қўллашга ва кейинчалик янги дори воситаларини ишлаб чиқишга тавсия қилиниши мумкин.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Абидова А.Д., Цеомашко Н.Е., Арипова С.Ф. Получение компонентов для раневых покрытий и оценка их биологической активности // *Universum: Химия и биология : электрон. научн. журн.* 2019. № 11(65). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/7904>.
2. Алимов А.В., Хайдарова Ф.А., Бердыкулова Д.М. и др. Основные показатели эндокринологической службы Республики Узбекистан за 5 лет (2013-2017 гг.) // Информационно-статистический сборник. –Ташкент, 2019. – 32 с.
3. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа [Текст]. Проблемы и решения / А.С. Аметов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2013. – С.621-646.
4. Аникин А.И. Значение оценки микроциркуляторных нарушений в хирургическом лечении гнойно-некротических поражений при синдроме диабетической стопы // Дисс. канд. мед. наук. М.:2009.
5. Анциферов М. Б. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом / М. Б. Анциферов, А. К. Волковой, Е. Ю. Комелягина // РМЖ. Эндокринология. – 2016. – №13. – С. 972–76.
6. Анциферов М. Б. Синдром диабетической стопы / М. Б. Анциферов, Г. Р. Галстян // Сахар. диабет. – 2001. – № 2. – С. 2–8.
7. Анциферов Н.Б. [и др.]. Атлас для врачей-эндокринологов: синдром диабетической стопы /М. : Папаша Гризли, 2012. – 80 с.
8. Артыкова Д.М., Шагазатова Б.Х., Урунбаева Д.А., Ишанкулова Н.Ф. Синдром диабетической стопы. Мед жур // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области №2 (9) 2015. С. 70-76.
9. Балаболкин М. И. Диабетическая невропатия / М. И. Балаболкин, В. М. Креминская // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 100, № 10. – С. 57–64.
10. Баранов В. Г. Экспериментальный сахарный диабет: монография. Л.: Наука; 1983. [Baranov V. G. Experimental diabetes mellitus: monograph. L.:

Science; 1983. (In Russ.)].

11. Бегма А.Н., Бегма И.В., Хомякова Е.К. Опыт применения коллагеновых повязок и губок Метуракол в хирургической практике /РМЖ. Актуальная проблема. № 17. 2014. С. 1248-1252.

12. Белоусова О.Н., Сиротина С.С., Якунченко Т.И., Жернакова Н.И. Молекулярные и генетические механизмы патогенеза сахарного диабета 2 типа // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – № 16 (213). – С. 12-19.

13. Близнец А.А., Хаджи Исмаил И.А., Шулейко А.Ч., Шишко О.Н. Синдром диабетической стопы. Белорусская медицинская академия последипломного образования Минский городской эндокринологический диспансер/ Военная медицина. 3/2021. 139-143 с.

14. Бойко А.В. [и др.] /Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных /под ред. А.В. Бойко [и др.]. – М.: Специальное издательство медицинских книг: МК, 2013. – 194 с.

15. Будкевич Л.И. [и др] Биопластический коллагеновый материал «Коллост» при лечении ожоговой травмы //Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 92-97. – doi: 10.17691/stm2020.12.1.12.

16. Булавкин В. П. Сахарный диабет. Синдром диабетической стопы (диагностика, лечение, профилактика) : метод. рекомендации / В. П. Булавкин, В. В. Зыкова, Д. В. Шиленок ; Витеб. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2014. – 28 с.

17. Булавкин В. П. Сахарный диабет. Синдром диабетической стопы (диагностика, лечение, профилактика) : метод. рекомендации / В. П. Булавкин, В. В. Зыкова, Д. В. Шиленок ; Витеб. гос. мед. ун-т.– Витебск, 2000. – 28 с.

18. Винник Ю.С., Якимов С.В., Тепляков Е.Ю., Жабрович О.А. Применение раневых покрытий на основе коллаген-хитозанового комплекса в местном лечении длительно незаживающих ран. Сибирский медицинский журнал. №8. С. 35-37. 2014.

19. Войнов А.В. Синдром "диабетической стопы" [Текст]/ А.В. Войнов, А.Я. Бедров, В.А. Воинов // Вестн. хирургии им. Грекова. - 2012. - Т.171, №3.

- С. 106-109.

20. Галастян Г.Р. Особенности поражений артерий нижних конечностей у больных сахарным диабетом/Г.Р. Галастян//Болезни сердца и сосудов. – 2016. – № 2. – С. 13–16.

21. Галимзянов Ф.В. [и др.]. Диагностика и лечение синдрома диабетической стопы / Учебное пособие /– Екатеринбург: Издательство УГМУ, 2016. – 90 с.

22. Галстян Г.Р. [и др.] Сравнительная оценка интенсивности репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом на фоне применения локального отрицательного давления и стандартной терапии[Текст]// Терапевт. арх. - 2016. - Т.88, №10. - С. 19-24.

23. Галстян Г.Р. [и др.] Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в российской федерации по данным федерального регистра больных сахарным диабетом (2013-2016 гг.) // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 170-177. – doi: 10.14341/DM9688.

24. Гвазава И.Г., Роговая О.С., Борисов М.А., Воротеляк Е.А., Васильев А.В. Патогенез сахарного диабета 1 типа и экспериментальные модели на лабораторных грызунах // Acta Naturae. – 2018. – Т. 10, № 1 (36). – С. 25–35.

25. Гладкова Е.В., Норкин И.А., Белова С.В., Бабушкина И.В., Мамонова И.А. Биodeградируемое раневое покрытие и способ получения биodeградируемого раневого покрытия. Патент РФ № 2519158, 2014 г. - 33 с.

26. Глуткин А.В. Первый опыт использования в Беларуси коллагенового биоматериала у детей раннего возраста при локальных термических ожогах кожи // Хирургия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 91-98.

27. Гребнева О.Л., Ткачук Е.А., Чубейко В.О. Способ подсчета показателя веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы крови // Клин, лаб. диагностика. - 2006. - № 2. - С. 17.

28. Грекова Н.М., В.Н. Бордуновский. Хирургия диабетической стопы. М.: Медпрактика-М.: 2009.

29. Гурьева, И.В. Факторы риска и профилактика синдрома

диабетической стопы[Текст]/ И.В. Гурьева // Международный эндокринологический журнал. - 2008. - №6. – С.10.

30. Дедов И.И. [и др.] Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации //Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № S1-1. – С. 1-144. – doi. 10.14341/DM20171S8.

31. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М., 2016. — 344 с. [Dedov II, Shestakova MV. Sakharnyy diabet i arterial'naya gipertenziya. Moscow; 2006. 344 p. (In Russ.)].

32. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и репродуктивная система. — М., 2016. — 176 с. [Dedov II, Shestakova MV. Sakharnyy diabet i reproduktivnaya sistema. Moscow; 2016. 176 p. (In Russ.)].

33. Дедов И.И., Шестакова М.В., Андреева Е.Н., и др. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М., 2011.

34. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // Сахарный диабет. – 2019. – № 22(2S). – С. 4-61.

35. Дедова И.И., Шестаковой М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 6-й выпуск [Текст] / – М.: ФГБУ Эндокринологический научный центр, 2013.

36. Диабет. Информационный бюллетень [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. – 2016 . - Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/>.

37. Дибиров М.Д. [и др.] Рациональная антибактериальная терапия гнойных осложнений синдрома диабетической стопы //Ангиология и сосудистая хирургия. 2012. № 18. С. 113-114.

38. Доброквашин С.В., Якупов Р.Р. Опыт хирургического лечения синдрома диабетической стопы //ж. Казанский медицинский журнал – 2014. – № 5, – Т.91. – С. 630-633.

39. Железнякова А.В., Викулова О.К., Серков А.А., и др. Динамический

мониторинг сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом по данным обследования в мобильном медицинском центре (Диамодуль) в регионах России // Consilium Medicum. - 2020. - Т. 22. - № 10. - С. 39-44.

40. Завалий И. П. Прошин А. В. Морфологическая характеристика течения раневого процесса при экспериментальном моделировании сахарного диабета и у больных с синдромом диабетической стопы // Морфология. – 2016. – Т. 149. – № 3. – С. 84-84а.

41. Зайнуллин Р.А. Влияние флавоноидов на экспрессию генов человека / Р.А. Зайнуллин, Э.К. Хуснутдинов, А.Д. Ильина, Р.Д. Кунакова, Б.И. Ялаев // Вестник Башкирского Университета. – 2018. – Т.2. – №23. – С. 395-405.

42. Закирьянов А. Р., Плахотный М. А., Онищенко Н. А. Диабетические осложнения у крыс при длительных сроках моделирования сахарного диабета 1-го типа. Патологическая физиология, экспериментальная терапия. 2007;(4):21- 25.

43. Захаркин А.Г., Меркушкина И.В., Тюрина Е.А., Логинова О.В., Якушкина О.М., Калякина Е.А. Модуляция функциональной активности форменных элементов крови при эндотоксикозе // Анналы хирургической гепатологии. - 2008. - Т. 13. - № 3. - С. 230-231.

44. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность// Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15. – №4. – С. 5-13. DOI: 10.7816/RCF1545-13.

45. Зверев Я.Ф. Флавоноиды как перспективные природные антиоксиданты// Бюллетень медицинской науки. – 2017. - Т.1 – №5. – С. 20-27.

46. Ивануса С.Я., Рисман Б.В., Литвинов О.А., Янишевский А.В. Современные представления о хирургическом лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы// Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – №2 (54). – С. 230-234.

47. Ивануса С.Я., Янишевский А.В. Хирургическом лечении гнойно-

некротических осложнений синдрома диабетической стопы// Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – №1 (50). – С. 130-134.

48. Калашникова М.Ф. [и др.] Фармакоэкономические аспекты лечения синдрома диабетической стопы //Сахарный диабет. 2015 № 2. С. 113-119.

49. Камалов Т.Т., Юнусова А.Б. Динамика распространенности сахарного диабета второго типа и ожирения в узбекистане и в г. Ташкенте//Центрально Азиатский Эндокринологический Журнал. №1 /2024-104 с.

50. Капутин М.Ю. Транслюминальная баллонная ангиопластика в лечении критической ишемии нижних конечностей [Текст]: автореф. дис. д-ра мед. наук – СПб., 2008. – 35 с.

51. Кириленко Ю.К., Постнов С.Е., Решетов И.В., Чиссов В.И., Юданова Т.Н. Повязка для лечения ран. Патент РФ №2219954, 2003 г. - 32 с.

52. Ковалева, М.А., Макарова М.Н., Горячева М.А., Гущин Я.А., Макаров В.Г., Хомутников Е.А. Моделирование на животных «диабетической стопы» на фоне экспериментального стрептозотоцин-индуцированного диабета // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 7. – С. 47–51.

53. Конишева И.Н. Особенности течения синдрома эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. / И.Н. Конишева. – Екатеринбург, 2000. – 24 с.

54. Кричевский Г.Е. Нано-биохимические технологии и производство нового поколения волокон, текстиля и одежды / Г.Е. Кричевский. – М.: Известия, 2011. – 526 с.

55. Кузнецова Е.Г., Курылева О.М., Саломатина Л.А., Скалецкая Г. Н., Скалецкий Н.Н., Севастьянов В.И. Специфическая эффективность микроэмульсионной матричной трансдермальной терапевтической системы инсулина (экспериментальная модель сахарного диабета 1-го типа) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 40–45.

56. Куринова М.А., Гальбрайт Л.С., Скибина Д.Э. Современные раневые покрытия (Обзор) // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по

матер. XLVIII-XLIX междунар. науч.-практ. конф.– Новосибирск: СибАК, 2015. № 10-11(43). - С. 2-19.

57. Курлаев П.П., Чернова О.Л., Киргизова С.Б. Воздействие окситоцина, лазерного и электромагнитного излучения на персистентные свойства *Staphylococcus aureus*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. Приложение. 2000. № 4. С. 62-64.

58. Лелянов А.Д. "Диагностика и лечение синдрома диабетической стопы" Мет.разработка Смоленск. – 2013. – С.32.

59. Луцевич Э.В. [и др.] / Современные раневые покрытия: монография / под ред. Э.В. Луцевича – М.; Смоленск, 1996. – 87 с.

60. Маслова О.В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений [Текст] / О.В. Маслова, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. - 2011. - №3. - С. 6-11.

61. Международное соглашение по диабетической стопе / Междунар. рабочая группа по диабет. стопе. – М. : Берег, 2000. – 96 с.

62. Международное соглашение по диабетической стопе[Текст] /Международная рабочая группа по диабетической стопе. – М.: Берег, 2014. – 96.

63. Митиш В.А. [и др] Фактическая стоимость комплексного хирургического лечения больных нейроишемической формой синдрома диабетической стопы //Хирургия. 2015. № 4. С. 48-53.

64. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета часть i. аллоксановый диабет// № 3(43) (2013): Журнал Гродненского государственного медицинского университета. С. 26-29.

65. Москвин С.В. Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением //Автореф. дисс. д-ра биол наук. Тула: 2008.

66. Нагоев Б.С., Хараева З.С., Иванова М.Р. Активность компонентов антиоксидантной системы в динамике инфекционного процесса бактериальной и вирусной этиологии // Эпидемиология и инфекционные

болезни. – 2003. – № 2. – С. 50-53.

67. Нагорнев В.А., Пигаревский П.В. Клеточномолекулярные механизмы развития атеросклероза (научное наследие академика РАМН В.А. Нагорнева) // Медицинский академический журнал. – 2009. – Т. 9. – № 4. – С. 9-17.

68. Олейников В.Э., Сергеева М.Ю. Сахарный диабет // Учебно – методические рекомендации // Министерство образования российской федерации пензенский государственный университет. Пенза 2012.

69. Омонтурдиев С.З. Изучение влияния флавоноида кверцетина на эндотелий зависимый аорты крыс / С.З. Омонтурдиев, Т.Д.У.Л. Кадилов, Д.Р. Иномжонов, А.А.У.Л. Абдуллаев, Б.Ж. Комилов, У.Б.Г Гаибов, Т.Ф. Арипов // Universum: химия и биология. – 2023. – Т.5-2. – №107. – С. 5-9. DOI:10.32743/UniChem.2023.107.5.15403.

70. Остроушко А.П., Андреев А.А. Коллаген и его применение при лечении ран. (Обзор)// Вестник экспериментальной клинической хирургии. Том XIV. №1 2021. С. 85-90.

71. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. 55. — № 1. — С. 85–90. [Potin VV, Borovik NV, Tisel'ko AV. Diabetes Mellitus And Female Reproductive System. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2006;55(1):85-90. (In Russ.)].

72. Прошин А.В. Особенности динамики раневого процесса у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы при использовании комплексного подхода в хирургическом лечении // Вестник Нижегородского Государственного Университета . 2011. № 62. С. 78-83.

73. Рисман Б.В. Лечение синдрома диабетической стопы. Учебное пособие для слушателей подготовки врачей, врачей-интернов и системы послевузовской подготовки по специальности «Хирургия» /Б. В. Рисман — СПб.: «Онли-Пресс», 2016. — 76 с., ил.

74. Рундо А.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы [Текст]/ А. И. Рундо // Новости хирургии. - 2015. - Т.23,

№1. - С. 97-104.

75. Салиева Ш.Б. Профилактика и лечение сахарного диабета II-типа в узбекистане. “Экономика и социум” №10(113)-1 2023 www.iupr.ru.

76. Сергеев Н.А. Низкоинтенсивное лазерное излучение в лечении трофических язв и длительно незаживающих ран // Рос. жур. кожных и венерических болезней. 2003. № 2. С. 16-20.

77. Сидельникова А.А. Патоморфологическая оценка эффективности allium сера при лечении экспериментального описторхоза в сочетании с вирусной геморрагической болезнью кроликов / А.А. Сидельникова, Л.В. Начева // Российский паразитологический журнал. – 2017. – Т. 2. – №40. – С. 192-196.

78. Соленова Е.А. Флавоноиды. Перспектива применения в антимикробной терапии / Е.А. Соленова, Л.Н. Николаевна Величковска // Acta Medica Eurasica. – 2017. - №3. С. 50-57.

79. Ступин В.А. [и др] Эффективность и безопасность местного применения коллагенового биоматериала в комплексном лечении синдрома диабетической стопы (итоги многоцентрового рандомизированного клинического исследования) // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2018. – № 6. – С. 91-100. – doi: 10.17116/hirurgia2018691-100.

80. Ступин В.А., Горюнов С.В., Жидких С.Ю., и др. Биопластический коллагеновый материал коллост в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы (результаты многоцентрового исследования). <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-kollagena-v-mehanizmah-zazhivleniya-hronicheskikh-ran-pri-sindrome-diabeticheskoy-stopy/viewer>.

81. Сунцов Ю.И., Страхова Г.Ю, Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М., 2008, с. 37–48.

82. Токмакова А.Ю. Современная концепция ведения больных с хроническими ранами и сахарным диабетом[Текст]/ А.Ю. Токмакова, Г.Ю. Страхова., Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2005. - №1. –С.42-48.

83. Токмакова А.Ю., Доронина Л.П., Страхова Г.Ю. Хронические раны и сахарный диабет: современная концепция и перспективы консервативного лечения // Сахарный диабет. 2014. № 4. С. 63-68.

84. Толстых М.П. [и др.] Молекулярно-клеточные механизмы лазерной и антиоксидантной коррекции заживления ран // Лазерная медицина. 2006. № 2. С. 40-46.

85. Удовиченко О. В. Диабетическая стопа / О. В. Удовиченко, Н. М. Грекова. – М.: Практическая медицина, 2010. – 272 с.: ил.

86. Унижаева А.Ю. Медико-экономическая оценка затрат и качества стационарной помощи [Электронный ресурс] / А.Ю. Унижаева, С.А. Мартынчик // Социальные аспекты здоровья населения: электронный научный журнал. – 2012. – № 6 (28). – [Электронный ресурс] – Режим доступа. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/447/30/>.

87. Фадеев С.Б. Оценка тяжести подопытных животных в хирургическом эксперименте / С. Б. Фадеев, Д. В. Волков // Мат. юбилейной науч. практич. конф., посв. 25 лет. гор. клин. бцы скор. мед. пом. №1. – Оренбург, 2002. – С. 52.

88. Филатов В.Н. Биологически активные текстильные материалы. Т. 1. Терапевтические системы «Дальцекс-трипсин» / В.Н. Филатов, В.В. Рыльцев. – М.: Информэлектро, 2002. – 248 с.

89. Хайдаров Ш.Т. Сравнительный анализ антиоксидантной активности кверцетина и дигидрокверцетина при экспериментальном гипотиреозе / Ш.Т. Хайдаров, Ж. Туйчибоев, А.Д. Жамолдинов., М.К. Гулчехра и др. // Universum: химия и биология. – 2021. – Т.4. – №82. – С.24-30.

90. Центрально-Азиатский диабетологический форум 2015 года // Здоровье Казахстана медицинская газета. Алматы: 2015. - №3(34). - С. 52-53.

91. Шаповал С.Д. [и др.] / Характеристика микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с осложненным синдромом диабетической стопы [Текст] // Новости хирургии. - 2013. - Т.21, №3. - С. 54-59.

92. Шестакова М. В. Профилактика сосудистых осложнений сахарного

диабета: решенные и нерешенные вопросы / М. В. Шестакова, И. Р. Ярек-Мартынов, Л. А. Кошель // *Consilium Medicum*. – 2012. – № 10. – С. 527–30.

93. Шумков О.В. [и др.] //Резистентность возбудителей раневой инфекции при синдроме диабетической стопы к антибиотикам [Текст]/ Сахарный диабет. – 2007. - №3. – С.4-8.

94. Эльбекьян К.С., Ходжаян А.Б., Биджиева Ф.А. [и др]. Особенности протекания аллоксан-индуцированного сахарного диабета у экспериментальных крыс/Жур//Медицинский вестник северного кавказа. 2019. Т. 14. № 1.2. с. 264-267.

95. Эрназаров Х.И. Патогенетическое обоснование применения реоманнисола в лечении экспериментального синдрома диабетической стопы //Диссертация. 2023. С. 34-35.

96. Antia B.S. Hypoglycaemic effect of aqueous leaf extract of *Persea Americana* (Mill,) on alloxan induced diabetic rats / B.S. Antia, J.E. Okokon, P.A. Okon // *Indian J. pharmacol.* 2012. V. 37. P. 325- 326.

97. Argoff C.E. [et al.] // Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues/ *Mayo Clin. Proc.* – 2016 Apr. – Vol. 81, N 4. – Suppl. – P. S3–11.

98. Armstrong D.G. The University of Texas diabetic foot classification system[Text] / D.G. Armstrong // *Ostomy wound manage.* – 2016. – Vol.42. - P.60-61.

99. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board //Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011 /*Diabetes Metab Res Rev.* 2012. 28(1):225-31.

100. Behr G. A., da Silva E. G., Romanelli A. Pancreas b-cells morphology, liver antioxidant enzymes and liver oxidative parameters in alloxan-resistant and alloxan-susceptible Wistar rats: a viable model system for the study of concepts into reactive oxygen species. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2008;22:657-666. <https://doi.org/10.111/j.1472-8206.2008.00628.x>.

101. Boulton A.J., Vileikyte L., et al. *Lancet.* 2005; 366 : 1719–1724.

102. Bruhn-Olszewska B. [et al.] / Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome // *Acta Biochim Pol.* – 2012. – Vol. 59, N 4. – P. 507–13.

103. Bus S.A., Lavery L.A., Monteiro-Soares M., Rasmussen A., Raspovic A., Sacco I.CN., van Netten J.J. International Working Group on the Diabetic Foot. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2020. – Vol. 36. – № S1: Suppl. 1:e3269. – P. 1-18. DOI: 10.1002/dmrr.3269.

104. Das J. Taurine exerts hypoglycemic effect in alloxan-induced diabetic rats, improves insulin-mediated glucose transport signaling pathway in heart and ameliorates cardiac oxidative stress and apoptosis/ J. Das, V. Vasan, P.C. Sil // *Toxicol. Appl Pharmacol.* – 2012. – V. 258. – P. 296-308.

105. Dayya D., O'Neill O.J., Huedo-Medina T.B., Habib N., Moore J., Iyer K. Debridement of Diabetic Foot Ulcers // *Adv Wound Care (New Rochelle).* – 2022. – Vol. 11. – № 12. – P. 666–686. DOI: 10.1089/wound.2021.0016.

106. Dayya D., Habib N., Moore J., Iyer K. Healing Diabetic Foot Ulcers // *Adv Wound Care (New Rochelle).* – 2024. – Vol. 10. – № 11. – P. 566–586. DOI: 10.1089/wound.2024.0015.

107. Deshmukh SN, Dive AM, Moharil R, Munde P. Enigmatic insight into collagen. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2016;20(2):276-283. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.185932>.

108. Dunn, J.S. Experimental alloxan diabetes in the rat / J.S. Dunn // *McLetchie NGB.* 2022. V. 245. P. 384-387.

109. Elsner M. Relative importance of cellular uptake and reactive oxygen species for the toxicity of alloxan and dialuric acid to insulinproducing cells / M. Elsner, E. Gurgul-Convey, S. Lenzen // *Free Radic Biol Med.* 2016. V. 41. P. 825-834.

110. Esato K. [et al.] / Neovascularization induced by autologous bone marrow cell implantation in peripheral arterial disease // *Cell Transplant.* – 2002. – Vol. 11, N 8. – P. 747–52.

111. Etuk E.U. Animals models for studying diabetes mellitus /E.U. Etuk // Agric. Biol. J.N. am. 2018. 1 (2). P. 130-134.
112. Federiuk I.F. [et al.] // Induction of type 1 diabetes mellitus in' laboratory rats by use of attoxan route of administration, pitfalls, and insulin treatment/ Comprehensive Medicine. 2014. V. 54. P. 252-257.
113. Federiuk I.F. [et al.] /Induction of type 1 diabetes mellitus in' laboratory rats by use of attoxan route of administration, pitfalls, and insulin treatment//Comprehensive Medicine. 2014. V. 54. P.
114. Garwood C.S, Steinberg J.S, Kim P.J. Bioengineered alternative tissues in diabetic wound healing. Clin Podiatr Med Surg. 2015;32(1):121-133. Doi:<https://doi.org/10.1016/j.cpm.2014.09.004>.
115. Gati M. A. Physiological and histological study of experimental diabetes mellitus by alloxan // International Journal of Advanced Research. – 2016. – Vol. 4. – № 1. – P. 1814-1818.
116. Gati M.A. Physiological and histological study of experimental diabetes mellitus by alloxan. International Journal of Advanced Research. 2018;4(3):1214-1618.
117. Goh T.L., Park S.W., Cho J.Y. et al. The search for the ideal thin skin flap: superficial circumflex iliac artery perforator flap-a review of 210 cases // Plast. Reconstr. Surg. – 2015. – Vol. 135. – № 2. – P. 592-601.
118. Hartmann B. [et al.] Interdisciplinary treatment of diabetic foot wounds in the elderly: Low risk of amputations and mortality and good chance of being mobile with good quality of life //Diab Vasc Dis Res. 2017. 14(1):55-58.
119. Holl J., Kowalewski C., Zimek Z., Fiedor P., Kaminski A., Oldak T., Moniuszko M., Eljaszewicz A. Chronic Diabetic Wounds and Their Treatment with Skin Substitutes // Cells. – 2021. – Vol. 10. – № 3. – P. 655. DOI: 10.3390/cells10030655.
120. International consensus on the diabetic foot[Text] / International Working Group on the Diabetic Foot. – The Netherlands, 2016. – P.20–96.

121. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org/>.

122. Iranloye B.O. [et al.]/ Anti-diabetic and antioxidant effects of Zingiber Officinale on alloxan-induced and insulin-resistant diabetic male rats//J. Physiol. Sci. – 2011. – V. 26. – P. 89-96.

123. Izumi Y., Satterfield K., Lee S. Mortality of first-time amputees in diabetics: a 10-year observation //Diabetes Res. Clin. Pract. – 2009. – Vol. 83, N 1. – P. 126-131.

124. Jorns A. [et al.] // Comparative toxicity of alloxan, N-alkylalloxans and ninhydrin to isolated pancreatic islets in vitro// J. Endocrinol. 2017. V.155. P. 283-293.

125. Jorns A. [et al.] // Effect of superoxide dismutase, catalase, chelating agents, and free radical scavengers on the toxicity of alloxan to isolated pancreatic islets in vitro / Free Radic Biol Med. 2019. V. 23. P. 1300-1304.

126. Joshua S. Boateng Wound healing dressings and drug delivery systems: a review / Joshua S. Boateng [et al.] // Journal of pharmaceutical sciences. – 2008. – V. 97, – № 8. – P. 2892–2923.

127. Kato, J., Kamiya, H., Himeno, T., Shibata, T., Kondo, M., Okawa, T., Fujiya, A., Fukami, A., Uenishi, E., Seino, Y., Tsunekawa, S., Hamada, Y., Naruse, K., Oiso, Y., and Nakamura, J. Mesenchymal stem cells ameliorate impaired wound healing through enhancing keratinocyte functions in diabetic foot ulcerations on the plantar skin of rats // J. Diabetes Complications. – 2014. – Vol. 28. – № 5. – P. 588–595. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.05.003.

128. Kempler P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy, Springer. 2012.

129. Kruszewska K., Wesolowska-Gorniak K., Czarkowska-Paczek B.A. Comparative Analysis of Antibiotic Usage in Diabetic Foot Infections Against Healing Time // J Foot Ankle Surg. – 2021. – Vol. 60. – № 5. – P. 902–907. DOI: 10.1053/j.jfas. 2020.05.024.

130.Lenzen S. [et al.] // Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the diabetogenic action of alloxan / Lessons from Animal Diabetes / ed. E. Shafrir. – Boston: Birkhauser. 2016. P. 113-122.

131.Lenzen S. [et al.] // Alloxan and Streptozotocin Diabetes / Lessons from Animal Diabetes / ed. E. Shafrir. – Boston: Birkhauser. 2018. P. 100-112.

132.Lenzen S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocininduced diabetes. Diabetologia. 2008;51(2):216-226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>.

133.Macedo C.S. [et al.] // Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats/ Plastic surgery, laboratory of plastic surgery: Sao Paulo - Paulista School of Medicine. 2015. P. 2-5.

134.Munday R. Dialuric acid autoxidation. Effects of transition metals on the reaction rate and on the generation of “active oxygen” species / R. Munday // Biochem Pharmacol. 2018. V. 37. P. 409-413.

135.Nagorny, C. Tied of diabetes genetics? Circadian rhythms and diabetes: the MTNR1B story/ C. Nagorny, V. Lyssenko //Curr Diab Rep.- 2012.- Vol. 12.- Is. 6.- P. 667-672.

136.Nicoletti C., Tecilazich F. Diabetic Foot – Clinical // Microvascular Disease in Diabetes. – Wiley. – 2020. – P. 157–72. DOI: 10.1002/978111 19309642.ch11

137.Norgren L. [et al.] //Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) [Text]/ European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2007. – Vol.33 (Suppl. 1). – P. 1 –75.

138.Omar A.A. Molecular and biochemical investigations on the effect of quercetin on oxidative stress induced by cisplatin in rat kidney / Omar A.A. // Saudi Journal of Biological Sciences – 2015. – No. 22. – P. 227-231. DOI: 10.1016/j.sjbs.2014.12.008.

139.Parhi B. Application of quercetin flavonoid based hybrid nanocomposites: A review / B. Parhi, D. Bharatiya, S. K. Swain // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2020. – Vol. 12. – No. 28. – P. 1719-1732.DOI.org/10.1016/j.jsps.2020.10.017.

140.Radenkovic M., Stojanovic M., Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art //J. Pharmacol Toxicol Methods. – 2016. – Vol. 78. – P. 13-31. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2015.11.004>.

141.Raymakers J.T. [et al.] The effect of diabetes and severe ischaemia on the penetration of ceftazidime into tissues of the limb [Text] // Diabet Med. – 2001. – Vol. 18. – P. 229-234.

142.Reis F.PD., Sementilli A, Gagliardi A.RD.T. Experimental diabetes exacerbates skin transplant rejection in rats // Acta Cir Bras. – 2013. – Vol. 28. – № 5. – P. 323-326. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502013000500001>.

143.Ricard-Blum S. The collagen family. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3(1):004978. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>.

144.Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. Diabetes Care. 2015;28(9):2130-2135. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2130>.

145.Rutherford R.B. [et al.] /Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version [Text]// Vascular Surgery. – 1997. – Vol. 26, №3. – P. 517-538.

146.Sano T, Ozaki K, Terayama Y, et al. A novel diabetic murine model of Candida albicans-induced mucosal inflammation and proliferation //J. Diabetes Res. – 2014. – ID 509325. – P. 1-6. <https://doi.org/10.1155/2014/509325>.

147.Seaton, M., Hocking, A., and Gibran, N.S. Porcine models of cutaneous wound healing // ILAR J. – 2015. – Vol. 56. – № 1. – P. 127–138. DOI: 10.1093/ilar/ilv016.

148.Shi, R., Jin, Y., Cao, C., Han, S., Shao, X., Meng, L., Cheng, J., Zhang, M., Zheng, J., Xu, J., and Li, M. Localization of human adipose-derived stem cells and their effect in repair of diabetic foot ulcers in rats // Stem Cell Res. Ther. – 2016. – Vol. 7. – № 155. – P. 1-13.

149.Shoham Y., Shapira E., Haik J., Harats M., Egozi D., Robinson D., Kogan L., Elkhatib R. et al. Bromelain-based enzymatic debridement of chronic wounds:

Results of a multicentre randomized controlled trial // Wound Repair Regen. – 2021. – Vol. 29. – № 6. – P. 899–907. DOI: 10.1111/wrr.12958.

150.Singh P. The role of quercetin in plants / P. Singh, Y. Arif, A. Bajguz, S. Hayat // Plant Physiology and Biochemistry. – 2021. – No. 166. – P. 10-19. DOI: 10.1016/j.plaphy.2021.05.023.

151.Strobova L. [et al.] // Influence of infection on clinical picture of diabetic foot syndrome. Bratisl Lek Listy. – 2014. – Vol. 112, N 4. – P. 177–82.

152.Susanne A. S. Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement / A. S. Susanne, S. Pevny, R Ziegenhagen, N. Bakhiya, B. Schäfer, K. Ildico Hirsch-Ernst, A. Lampen // Molecular Nutrition Food Research. – 2018. – Vol. 62. – No. 1. – P. 18-23. DOI: 10.1002/mnfr.201700447.

153.Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action B ceils of the rat pancreas / T. Szkudelski // Physiology. Res. 2010. V. 50. – P. 536-546.

154.Tasaka Y. [et al.] // Changes in plasma glucagon, pancreatic polypeptide and insulin during development of alloxan diabetes mellitus in dog / Endocrinol Jpn. 2018. V.35 P. 399-404.

155.Tiedge M. [et al] // Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells // Diabetes. 2017. V. P. 1733-1742.

156.Tkachuk Z.U. [et al.] // Influence of preparation nuclex on the cytokine profile of the patients with diabetes type 2 and neuropathic form of diabetic foot // Int J Diabetes Res. – 2013. – Vol. 2, N 2. – P. 21–26.

157.Van Acker K. The choice of diabetic foot ulcer classification in relation to the final outcome / K. Van Acker // Wounds.— 2002.— Vol. 14, № 1.— P. 16–25.

158.Wang Y. Quercetin alleviates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis / Y. Wang, F. Quan, Q. Cao, Y. Lin // Journal of Advanced Research. – 2021. – No. 69. – 153185 p. DOI: 10.1016/j.jare.2020.07.007.

159.Watkins D. Effect of sulfhydryl reagents on permeability of toadfish islet tissue / D. Watkins, S.J. Cooperstein, A. Lazarow // Am J. Physiol. 2016. V. 219. – P. 503-509.

160. West, E. Streptozotocin alters pancreatic beta-cell responsiveness to glucose within six hours of injection into rats / E. West, O.R. Simon, E.Y. Morrison // West Indian Med J. 2016. V. 45. P. 60-62.

161. Winterbourn C.C. Auto-oxid of dialuric acid, divicine and isouramil. Superoxide depei and independent mechanisms / C.C. Winterbourn, W.B. Cowden, H.C. Sutton // Biochem Pharmacol. 2019. V. 38. P. 611-618.

162. Wukich D.K. [et al.] // Comparison of Transtibial Amputations in Diabetic Patients With and Without End-Stage Renal Disease / Foot Ankle Int. 2017. 1:107-110.

163. Wukich D.K. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage [Text] / D.K. Wukich, K.B. Hobizal, M.M. Brooks // Foot Ankle Int. – 2013. – Vol. 34. – P. 351-358.

164. Yang, Y., Yin, D., wang, F., Hou, Z., and Fang, Z. In situ eNOS/NO up-regulation-a simple and effective therapeutic strategy for diabetic skin ulcer // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6, 30326. – P. 1-11. DOI: 10.1038/srep30326.

165. Zobel, E.H., von Scholten, B.J., Lajer, M., Jorsal, A., Tarnow, L., Rasmussen, L.M., Holstein, P., Parving, H.H., Hansen, T.W., and Rossing, P. High osteoprotegerin is associated with development of foot ulcer in type 1 diabetes // J. Diabetes Complications. – 2016. – Vol. 30. – P. 1603–1608. DOI: [10.1016/j.jdiacomp.2016.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.07.008).

ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА АТАМАЛАР РЎЙХАТИ

ҚД – қандли диабет

ДТС – диабетик товон (панжа) синдроми

АКТГ – адренкортикотроп гормони

АТФ – аденозинтрифосфор кислота

КАФ - кислороднинг актив формаси (шакли)

ЖҚ - жароҳат қоплағичлари

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ЖССТ - Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти

Г-Э – гематоксилин ва эозин

СИ - силжиш индекси

ЛИИ - интоксикациянинг лейкоцитар индекси

ЛСИ - лейкоцитлар силжиши индекси

НРЖ - нейтрофилларнинг реактивлик жавоби

VEGF - vascular endothelial growth factor

IGF - insulin-like growth factor

СЯ – сегмент ядроли

ЭИ - эндоген интоксикация

ООБ – ошқозон ости бези