

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**ИРИСКУЛОВ БАХТИЁР УКТАМОВИЧ
АБДУХАЛИКОВА НИГОРА ФАХРИДДИНОВНА**

**ЎСИМЛИК ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЛАРИНИ ТИББИЁТДА
ҚЎЛЛАШНИНГ НАЗАРИЙ АСОСЛАРИ**

Монография

ТОШКЕНТ – 2024

ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА АТАМАЛАР РЎЙХАТИ

АДФ – АДЕНОЗИНДИФОСФАТ

АЛТ – АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА

АСТ – АСПАРТАТАМНИТРАНСФЕРАЗА

АТФ – АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ

БФМ– БИОЛОГИК ФАОЛ МОДДА

ДНК – ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕИН КИСЛОТА

ИЛ – ИНТЕРЛЕЙКИНЛАР

КФШ – КИСЛОРОДНИНГ ФАОЛ ШАКЛЛАРИ

ЛПО – ЛИПИДЛАРНИНГ ПЕРЕКИСЛИ ОКСИДЛАНИШИ

ЛТ – ЛЕЙКОТРИЕН

ПГ – ПРОСТАГЛАНДИНЛАР

СОД – СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗА

ТГФ – ТРАНСФОРМАЦИЯЛОВЧИ ЎСИШ ОМИЛИ

ТНФ – ЎСМА НЕКРОЗИ ОМИЛИ

УБН – УЛЬТРАБИНАФША НУРЛАНИШ

ФДТ – ФОТОДИНАМИК ТЕРАПИЯ

ФС – ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР

DAMP – DAMAGE ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS

PAMP – PATHOGEN ASSOCIATED MOLECULAR PATTERNS

КИРИШ

Дунёда фотодинамик терапия тиббиётнинг истиқболли йўналишларидан бири бўлиб, хавфли ўсма, инфекция ва бошқа патологик жараёнларни даволашнинг нисбатан янги ва самарадор усули сифатида кўпгина тор мутахассислар эътиборини жалб қилмоқда. Фотодинамик терапия бир қатор афзалликларга эгадир. Олинган илмий натижалардан кўриниб турибдики, «...бир вақтнинг ўзида ҳам диагностик, ҳам терапевтик мақсадларда қўлланилиб, селективлик-фақат ўсма ёки патологик тўқималарга таъсири, аъзони сақловчи хоссаси мавжудлиги, кириб бориш қийин бўлган жойларда ўсмаларни даволаш қобилияти тасдиқланган.....»¹. Даволаш муолажаларини такрорий қўллаш имконияти, жиддий маҳаллий ва тизимли асоратларининг йўқлиги, кекса ва оғир касалликларга чалинган беморлар учун даволаниш имконияти ва нисбатан арзон нархлиги билан ажралиб туради. Шунингдек, фотодинамик терапиянинг клиник амалиётда қўлланилишини қулайликлари, яъни оғриқсизлиги ва ноинвазивлиги, беморда иккиламчи инфекциянинг юқмаслиги, муолажадан кейинги даврнинг сезиларли қисқариши, тўлиқ иш қобилиятини тез тиклаш имкониятидан келиб чиққан ҳолда уни соғлиқни сақлашнинг барча бўғинларида самарали фойдаланиш тартиби фундаментал тиббиётнинг бугунги кунда ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда ўсимлик фотосенсибилизаторларининг яллиғланиш пролиферация босқичига стимуловчи таъсирининг патогенетик аспектларининг ўзига хос имкониятларини такомиллаштириш бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада «Cotton plate» моделида яллиғланишга хос морфологик кўрсаткичлар, тажрибада *Ficus carica*дан олинган псораленни турли тартибларда қўллаб, унинг қондаги

¹ Санарова Е.В., Ланцова А.В., Дмитриева М.В. и др. Фотодинамическая терапия - способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей // Российский биотерапевтический журнал. 2014. № 3: т.13: с.109-118.

трансформацияловчи ўсиш омили $\beta 1$ га таъсирини баҳолашга қаратилган тадқиқотлар алоҳида илмий ва амалий аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли яллиғланиш ва патологик ҳолатларда тўғри мақсадга йўналтирилган чора-тадбирларни ўтказишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти та устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «....бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш....»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, ўсимлик фотосенсибилизаторларининг яллиғланиш пролиферация босқичига стимуловчи таъсирининг патогенетик аспектларини ўрганиш борасида қатор илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ҳозирги вақтда дунёнинг аксарият мамлакатларида фотодинамик терапияни биологик тадқиқот ва амалий тиббиётга жорий этилиши кузатилмоқда. Ушбу технологиянинг профилактика мақсадида тутган ўрни ҳам кам эмас. XX асрда турли табиатли кўплаб фотосенсибилизаторлар синтез қилинди. Фотодинамик самарадорликни қўллаш доираси сезиларли даражада кенгайди ва аллақачон вирусли этиологик касалликларни (Ke M.R., Eastel J.M., Ngai K.L.K., 2014), замбуруғ инфекцияларини (Liang Y., Lu L.M., Chen Y., 2016) даволашда ва дезинфекция муолажаларида (Bartolomeu M., Reis S., Fontes M., 2017) қўлланиб келинмоқда. Псораленларнинг фотосенсибилизацияловчи таъсири тиббиётда ПУВА терапиясида (инглизча Р – Псорален ва UV-A – ultraviolet, яъни ультрабинафша нурланиш А-спектри сўзларидан олинган) псориаз, витилиго, атопик дерматит, экзема, Т-хужайрали тери лимфомаси, склеродермия (тизимли склероз), «хўжайинга

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

карши трансплантат» реакцияси каби касалликларни даволашда кенг қўлланилади (Racz E., Prens E.P., 2015; Chaowattanapanit S., 2017; Guitart J., 2018; Richard E.G., 2020; Torres A.E., Lyons A.B., 2020). Псорален кальций антагонисти бўлиб, хужайра цикли ва апоптозга таъсир қилади, эстрогенга ўхшаш, антиостеопоротик таъсирларга ҳам эгадир (Yali Ren, Xiaominting Song, 2020). Шунингдек, ўсимлик таркибидаги моддалар марказий асаб тизимига седатив - уйқу чақирувчи, миорелаксант ва склеротик таъсир кўрсатади. Бу шундан далолат берадики, *Ficus caricae L.* уйқусизлик, депрессия, шизофрения, эпилепсия, фалажлик ва мигрен учун терапевтик восита сифатида самарали бўлиши мумкин (Bhanushali M.M., Makhija D.T., 2014).

Ўзбекистонда фотодинамик терапияни клиник амалиётга жорий этиш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, О.Р.Тешаев, А.С.Муродов, Р.Р.Садиков (2016) тери ва юмшоқ тўқималарнинг йирингли – яллиғланиш касалликларида метилен кўкини фотосенсибилизатор сифатида қўллаб, СО₂-лазер аппаратида фотодинамик терапияни, Ж.К.Юсупов, Б.Р.Абдуллажоновлар (2021) юмшоқ тўқималарнинг узок вақт битмайдиган йирингли яраларида фотодинамик даволашни маҳаллий «ФарГАЛС» дори воситаси билан олиб бориб, жароҳатнинг тозаланиш даври, эпителизация ва регенерация вақтининг тезлашиши, микроблар кўпайиши олдини олиши, Ж.А.Ризаев, Х.И.Ирсалиевлар (2019) ФДТни стоматологияда қўллаб, протез стоматити соҳасида оғиз шиллиқ қавати эпителийсининг пролиферациясини ва зарарланган соҳада гемадинамиканинг яхшиланганини кўришган бўлсада, бироқ, ўсимлик фотосенсибилизаторларининг яллиғланиш пролиферация босқичига стимулловчи таъсирининг патогенетик аспекти тақомиллаштирилмаган.

Бугунги кунга қадар, хорижда ҳам, мамлакатимизда ҳам яллиғланишнинг пролифератив босқичида маҳаллий ўсимлик фотосенсибилизатори янги сувда эрувчи псорален моддаси билан фотодинамик терапия амалиёти ўтказилмаган. ФДТнинг қондаги ўсиш омили

$\beta 1$ миқдorigа таъсири етарлича ўрганилмаганлиги мавзунинг долзарблиги ва заруриятини таъоза қилади.

Муаллифлар ушбу монография нафақат тиббий-биологик фанлар вакиллари учун, балки турли ихтисосликдаги амалиётчи шифокорлар учун ҳам фойдали булишига чин дилдан умид килишади.

I БОБ. ФОТОДИНАМИК ТЕРАПИЯНИНГ ЗАМОНАВИЙ АСПЕКТЛАРИ

Фотодинамик терапия (ФДТ) замонавий фотобиологиянинг истиқболли йўналишларидан бири бўлиб, сўнгги йилларда инсон касалликларини ташхислаш, олдини олиш ва даволаш соҳасидаги янги изланишлар туфайли жадал ривожланмоқда.

ФДТ усули организмга фотосенситив дориларни - фотосенсибилизаторларни (ФС) мақсадли киритишга асосланган бўлиб, улар нишон хужайралар (ўсма хужайралари, яллиғланган тўқималар, микроблар ва вируслар) учун юқори тропликка эгадир [8; 78; 35]. Маълум бир тўлқин узунлигидаги нур таъсир қилинганда, ФС хужайраларда атомар (singlet) кислород ва оксидатив зарарловчи кислороднинг фаол шакллариининг бошқа турларини ишлаб чиқаришни бошлайди, бу хужайрадаги турли молекулалар (оксиллар, тўйинмаган ёғ кислоталари, нуклеин кислоталар) ва хужайра тузилмаларининг (мембраналар, фермент тизимлари, митохондриялар, генетик аппарат ва бошқалар) фаолияти бузилишига олиб келади, натижада патогенлар инактивацияси кузатилади [106].

Куёш нурунинг соғлиқ учун фойдали томонлари ва ёруғлик нуридан фотосенситив молекулалар билан биргаликда (ёки уларсиз) тери касалликларини даволашда фойдаланиш Хитой, Греция ва Мисрнинг илк цивилизация даврларидан буён маълум бўлса-да [141], фотодинамик терапия (ФДТ) соҳасида биринчи илмий тадқиқот 1897 йилда Оскар Рааб томонидан амалга оширилган. У олов ранг акридин бўёғига киритилган *Paramecium caudatum* микроорганизми куёш нури таъсирида ҳалок бўлишини кузатган ва бунда организмда фотосенсибилизация жараёнлари кечишини исботлаган [90]. Тахминан шу даврнинг ўзида, фон Таппейнер ва Джессонен терининг базал хужайрали саратони, псориаз, герпесни даволашда эозин ва

флуоресцеин фотоактивациясидан самарали фойдаланишга муваффақ бўлишган ҳамда саратон касаллигини даволашда «фотодинамик таъсир» ни қўллашни кашф этишган [39].

XX асрда ҳар хил табиатли кўплаб фотосенсибилизаторлар синтез қилинди. Фотодинамик эффектларни қўллаш доираси сезиларли даражада кенгайди ва ҳаттоки, ушбу усулдан ҳозиргача вирусли касалликларни [110], замбуруғ инфекцияларини [100] даволашда ва дезинфекция муолажаларида [85] фойдаланиб келинмоқда.

Ҳозирги вақтда ФДТ кўплаб мамлакатларда фаол қўлланилади ва кам инвазивлик, патологик ўчоққа селектив таъсир кўрсатиш, тизимли токсик таъсири камлиги, ФДТ курсларини такрор ва такрор қўллаш имконияти ва бунда организмда даво муолажасига нисбатан резистентлик ривожланмаслиги каби афзалликларга эга [25; 55; 74]. Усул микробларга қарши терапияда ҳам бир қатор устунликларга эга, чунки ФДТ самарадорлиги микроорганизмларнинг антибиотикларга сезувчанлик спектри билан боғлиқ эмас, ҳатто антибиотикларга чидамли штаммлари бўлган *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ва бошқа микроорганизмларни даволашда ҳам антибиотиклардан фарқли ўлароқ, ФДТга резистентлик ривожланмайди ва даволаш муваффақиятли бўлади. ФДТ нинг бактерицид таъсири маҳаллий характерга эга бўлиб, сенсбилизацияланган тўқималарнинг нурланиш соҳаси билан чекланган. Бунда нурланиш олиб борилмайдиган жойларда антибиотиклар таъсирига хос бўлган нормал микрофлорага зарар етказишнинг олди олинади. Шунингдек, такрорий даволаш курслари ўтказиш ҳамда бир вақтнинг ўзида комбинацияланган, яъни ҳам диагностик, ҳам терапевтик муолажани биргаликда олиб бориш имконияти туғилади [87].

Ўсма тўқималарида фотосенсибилизаторнинг танлаб тўпланиши туфайли клиник онкологияда ҳам бу усул кенг қўлланилади. Фотосенсибилизатор модданинг фаоллашиши ёруғликнинг максимал сўрилишига мос келадиган тўлқин узунлиги билан маҳаллий таъсир

килинганди содир бўлади, бу ўсма ҳужайраси тузилмаларининг шикастланишига олиб келадиган синглет кислород ҳосил бўлиши билан кечади [14; 16; 36; 72]. Ҳозирги вақтда ФДТ тиббиётнинг кўплаб соҳаларида кенг қўлланилади, бу усул тери, кўкрак қафаси, ўпка, сийдик пуфаги ўсма касалликларида, юқумли касалликлар, кўзнинг айрим касалликлари, ЛОР ва оғиз бўшлиғи аъзоларининг ўсмаларини даволашда қўлланилади. Бундай даволашнинг самарадорлиги организмга минимал даражада ножўя таъсирларнинг намоён бўлиши билан белгиланади [29].

ФДТ нинг қўшимча афзаллиги унинг нисбатан оғриқсизлиги, ноинвазивлиги ва амбулатория шароитида ҳам қўллаш имкониятидир.

Шу билан бирга ФДТ қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар ҳам мавжуд бўлиб, уларни албатта инобатга олиш керак. Булар қуйидагилар:

1. Ультрабинафша нурланишга юқори сезувчанлик билан боғлиқ бўлган касалликлар: пигментли ксеродерма, альбинизм, қизил югурик, Горлин синдроми, дерматомиозит, наслий диспластик невус синдроми ва ҳ.;
2. Порфириялар;
3. Меланома ва бошқа онкологик касалликлар;
4. Туберкулез;
5. Гипертермия;
6. Декомпенсация босқичидаги сурункали касалликлар;
7. Ўткир даврдаги инфекцион касалликлар;
8. Ҳамроҳ иммуносупрессив терапия.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда фотодинамик терапиянинг таъсир механизмларини билиш жуда долзарбдир. Фотодинамик терапия таъсирида ҳужайралар асосан уч йўл билан ҳалок бўлади:

1. Тўғридан-тўғри ҳужайра ўлими. Ҳужайрада фотосенсибилизаторнинг шикастловчи таъсирининг асосий нишони — ҳужайра мембраналари, митохондриялар ва лизосомалардир. Мембрана липидларининг перекисли оксидланиши унинг яхлитлигининг бузилишига,

ўтказувчанлигининг ошиб кетишига, мембранада структуравий нуқсонларнинг пайдо бўлишига олиб келиши мумкин. Хужайра мембранасидаги интеграл оқсилларга ФДТнинг таъсири натижасида рецепторлар ва ион каналларининг фаолияти ишдан чиқиб, молекула ва ионларнинг трансмембран ўтказувчанлиги бузилади [27; 63; 82; 64].

ФС нинг яна бир муҳим нишони - хужайраларнинг энергия станциялари бўлган митохондриялардир. Нормал шароитда улар хужайрадаги барча энергия сарфланадиган жараёнлар (ДНК, оқсиллар синтези, моддаларни транспорти, хужайра бўлиниши ва бошқалар) учун зарур бўлган АТФ ни синтез қилади. АТФ синтезининг бузилиши барча хужайра функцияларининг бузилишига ва унинг ўлимига олиб келади [63; 144].

Организмда доимо оксидланиш - фосфорланиш реакциялари билан бир қаторда кислород тўлиқ тикланмайдиган (бир, икки ва уч электронли) қайтарилиш реакциялари содир бўлади, бунда унинг фаол (радикал) шакллари ҳосил бўлади. Патологик ва физиологик шароитда кислороднинг фаол шакллари (КФШ) ҳосил бўлиши бир нечта биологик тизимларда содир бўлади. Улардан бири митохондрияларнинг нафас занжири. ФС таъсирида митохондрияларнинг нафас занжирида КФШ ҳосил бўлиши кучаяди [106]. Шунини таъкидлаш керакки, ионлаштирувчи нурланиш, озон, ультрабинафша нурлар ва бошқа физик омиллар таъсирида КФШ шаклланиши ортиб кетади [65]. Умуман олганда, биологик молекулаларнинг оксидланиши билан боғлиқ кўплаб жараёнлар КФШ ҳосил бўлиши билан бирга келади [47].

Ҳосил бўлган КФШ иккита йўналишда, яъни доимий равишда содир бўладиган биокимёвий жараёнларда - катаболизм ҳамда янги молекулаларнинг синтезида иштирок этади. КФШ ёрдамида хужайрада йўқ қилиниши керак бўлган липидлар ва оқсилларнинг оксидланиши содир бўлади. Бундай деградация ферментларининг кейинги таъсирини осонлаштиради, чунки улар оксидланган субстрат учун бирмунча яқинликка эгадир [65].

Шу сабабли, КФШ ҳужайрада доимий равишда содир бўладиган катаболик жараёнларда асосий ўрин тутди.

Бошқа томондан, КФШ янги молекулаларнинг доимий синтезида ҳам иштирок этади. Биологик мембраналарни ташкил этувчи фосфолипидларнинг тўйинмаган ёғ кислотаси қолдиқларининг эркин радикал оксидланиши натижасида ёғ табииати физиологик фаол моддалар лейкотриенлар, тромбоксанлар, простагландинларнинг синтези содир бўлади [65]. Бинобарин, КФШ анаболизм жараёнлари ва янги моддаларнинг синтезида иштирок этиб, мембрана фосфолипидлари таркибини ўзгартириш ва оксил спектрини янгилаш орқали ҳужайранинг янги атроф-муҳит шароитларига мослашишига ҳисса қўшади.

КФШ бошқа физиологик жараёнларда ва метаболик реакцияларда ҳам муҳим рол ўйнайди. Фаол кислород метаболитларининг муҳим хусусияти бириктирувчи тўқима метаболизмини тартибга солишдир. КФШ фибробластлар пролиферациясини, коллаген синтезини ва парчаланишини рағбатлантиради ва темир метаболизмида иштирок этади. Баъзи оксигеназалар липофил ксенобиотикларни зарарсизлантириш учун кислород ва КФШ дан фойдаланади [11; 47; 64]. Кислород метаболитлари ҳужайра ва гуморал иммунитет реакцияларида ушбу жараёнларнинг регулятори ва эффектори сифатида иштирок этади. Хусусан, нейтрофил гранулоцитлар ва мононуклеар фагоцит оксидазалари томонидан ҳосил қилинган кислород радикаллари ушбу ҳужайраларнинг бактерицид, цитотоксик ва иммунорегулятор таъсирларини амалга оширишда фаол рол ўйнайди. Лейкоцитларнинг яллиғланиш ўчоғига миграцияланишини рағбатлантирадиган хемотаксис омилларнинг шаклланишида супероксид анион - радикалининг тўғридан тўғри иштироки ҳам тажрибаларда исботланган [65]. Сўнгги тадқиқотлар шуни кўрсатадики, аксарият фагоцитоз реакциялари асосида КФШ ҳосил қилиш жараёнлари ётади [65].

Фотосенсибилизатор таъсирида лизосома мембранасининг шикастланиши ҳамда юқори фаол лизосомал ферментларнинг цитоплазмага

ажралиб чиқиши ҳужайра нобуд бўлишига олиб келувчи омиллардан биридир. Шикастланган лизосомалардан ажралган протеолитик оксиллар – катепсинлар цитоплазмадаги каспаза-3 ва Bid - оксиллини фаоллаштириб, митохондриядан цитохром С нинг ажралиб чиқишини кучайтиради ва натижада апоптознинг митохондриял йўл билан ривожланиши бошланади [64].

2. Қон томирларнинг шикастланиши туфайли ҳужайра ҳалок бўлиши. ФДТ пайтида қон томирларнинг шикастланиши ҳужайраларнинг озуқа моддалари ва кислород билан таъминланишининг ёмонлашувига олиб келади. Натижада ҳужайралар билвосита нобуд бўлади. ФДТга юқори сезувчанлик эндотелиал ҳужайралар [15], макрофаглар [87.], нейтрофиллар [42] ва тромбоцитлар томонидан намоён бўлади. ФС ёруғлик нури таъсирида физиологик ҳодисалар каскадини бошлайди: қон томир эндотелийсининг ҳужайралари шикастланади, томирларнинг яхлитлиги бузилади, уларнинг торайиши содир бўлади, тромбоцитлар агрегацияси ҳамда лейкоцит ва нейтрофилларнинг бир-бирига ёпишиши (агглютинацияси) содир бўлади. Натижада эса патологик ўчоқнинг қон билан таъминланиши бузилади [15].

3. ФДТга нисбатан иммунологик реакция. Фотодинамик терапия организмнинг патологик ҳужайраларга нисбатан иммун маҳаллий жавобини фаоллаштиради. Патологик ҳужайралар ва томир эндотелийсининг шикастланиши иммунитет реакцияларининг ривожланиши учун бошланғич омил бўлиб хизмат қилади. Фотооксидланиш жараёнлари маҳаллий яллиғланиш реакциясини кўзғатувчи медиаторларнинг ажралиб чиқишига олиб келади. Ушбу жараёнларнинг натижаси - микротомирларнинг окклюзияси ва патологик ҳужайраларга нисбатан киллер - ҳужайраларнинг цитотоксик фаоллигининг кучайиб кетиши билан намоён бўлади. Охирги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ФДТ таъсири тизимли нейтрофилияга, ўткир фазадаги оксилларнинг индукциясига, комплемент тизимининг айланма компонентлари даражасининг ошишига ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг ажралиб чиқишига олиб келиши мумкин. Бу

ўзгаришларнинг барчаси тизимли яллиғланиш жараёни авж олганлигини ва иммун тизимининг турли бўғинларининг фаоллашганлигидан далолат беради [130]. В-лимфоцитлар, цитотоксик Т-лимфоцитлар ва НК- хужайралар (natural killer- cells - табиий қотил хужайралар) ҳам маҳаллий ва тизимли ФДТ да фаоллашади ва иммун жавобда муҳим рол ўйнайди деган тахмин мавжуд. НК - хужайралар табиий цитолитик фаолликка эга бўлиб, цитокинлар ва хемокинларни ишлаб чиқариш хусусияти бор. Уларда перфорин, гранзимлар, гранулицинлар ва бошқа компонентларни ўз ичига олган азурофил гранулалар мавжуд бўлиб, улар ёрдамида контакт цитоллиз амалга оширилади [130; 112; 1].

ФДТ механизмларини ўрганиш унинг клиник қўлланилишини янада самаралироқ қилиши мумкин. Эҳтимол, ФДТ хужайра ҳаёти ва ўлимини бошқариш механизмларини яхшироқ тушунишга ёрдам берадиган илмий тадқиқот воситасига ҳам айланиши мумкин.

Мамлакатимизда ФДТни клиник амалиётга жорий этиш бўйича фаол изланишлар, синовлар олиб борилмоқда. Жумладан, Тешаев О.Р., Муродов А.С., Садиков Р.Р. тери ва юмшоқ тўқималарнинг йирингли –яллиғланиш касалликларида метилен кўкини фотосенсибилизатор сифатида қўллаб, СО₂-лазер аппаратида фотодинамик терапияни олиб боришган. Бунда улар анъанавий усулларга нисбатан, фотодинамик терапиянинг антибактериал самарадорлигини намоён этишга ҳамда яллиғланган соҳанинг тезроқ битишига муваффақ бўлишган [61]. Шунингдек, Юсупов Ж.К., Абдуллажонов Б.Р. юмшоқ тўқималарнинг узок вақт битмайдиган йирингли яраларида фотодинамик даволашни маҳаллий «ФарГАЛС» препарати билан олиб боришган, натижада жароҳатнинг тозаланиш даври, эпителизация ва регенерация вақтининг тезлашишига, микроблар кўпайишининг тўхташига, ижобий натижалар улушининг ортишига эришишган [78]. Ризаев Ж.А., Ирсалиев Х.И. ФДТни стоматологияда қўллаб, протез стоматити соҳасида оғиз шиллиқ қавати эпителийсининг пролиферациясини ва зарарланган соҳада гемадинамиканинг яхшиланганини кўришган [50].

ФДТ кўп йиллар давомида тиббиётда қўлланиб келинаётган бўлса-да, унинг баъзи аспекти хали тўлиқ ўрганилмаган. Масалан, ФДТ митохондрияларга қандай йўл билан таъсир қилиши; шунингдек, яллиғланиш жараёنларининг пролиферация босқичида асосий ўрин тутувчи қондаги ўсиш омилларига таъсири ҳалигача номаълум. Зеро, кўпгина касалликларнинг негизида яллиғланиш ётади, бу касалликнинг қандай яқун топиши эса пролифератив босқичга боғлиқ. Бундан ташқари, ФДТ жараёнида КФСнинг кўпайиши нимага олиб келади, чунки КФС нафақат апоптозни рағбатлантиришда иштирок этади, балки ўсма ривожланишига сабаб бўлувчи табиатан канцероген моддалардан бири ҳамдир.

Фотосенсибилизатор моддаларнинг асосий хусусиятлари

Фотодинамик терапия учун физик-кимёвий ва фотофизик хусусиятлари бўйича фарқланувчи фотосенсибилизаторлар қўлланилади, шунингдек уларнинг фотоактивланиш шароитларида ҳам сезиларли даражада фарқ мавжуд [27; 15-19-б., 62].

ФДТ учун препарат кимёвий жиҳатдан соф, токсиклиги кам бўлиши, нишон тўқималарда тўпланиш қобилияти юқори бўлиши, беморнинг танасидан тезда чиқиб кетиши ва юқори фотокимёвий фаолликка эга бўлиши керак. Шунингдек, «терапевтик ойна» деб аталувчи хусусиятга эга бўлиб, ёруғлик спектрининг маълум тўлқин узунлигида патологик тўқималарга чуқурроқ кириб бориши, аксинча соғлом тўқималарга сингиши минимал даражада бўлиши ва бунинг натижасида ўтказилаётган терапия самарадорлиги юқори бўлиши керак. Сўнгги ўн йилликларда фотосенсибилизация хусусиятига эга бўлган жуда кўплаб моддалар синтез қилинди. Ҳалигача «идеал» фотосенсибилизатор ишлаб чиқилмаган бўлса-да, бир қатор хусусиятлари бўйича талаб даражасига яқинлаша оладиган препаратлар ишлаб чиқилган. Бугунги кунга қадар кўплаб фотосенсибилизаторлар *in vitro* ва *in vivo* тажрибаларида синовдан ўтказилди. Кўпгина фотосенсибилизаторлар ҳанузгача клиникаларда синовдан ўтказилмоқда [61].

ФС ларнинг фотосенсибилизация ва цитотоксиклик хусусиятлари уларнинг кимёвий тузилишига, физик-кимёвий хоссаларига, шунингдек, патологик тўқималарга кириб, уларда тўплана олиш қобилиятига боғлиқ.

Ҳозирги кунда кимёвий структураси ва ёруғлик ютилиши бўйича ФСларнинг Курочкин А.Ю. 2010 йил таклиф қилган қуйидаги таснифдан фойдаланилади [31].

Кимёвий структураси ва ёруғлик ютилиши бўйича ФСларнинг таснифи
(Курочкин А.Ю. 2010 йил).

<i>ФС гуруҳлари</i>	<i>ФС турлари</i>	<i>Ёруғлик ютилиши (нм)</i>
Антибиотик воситалар	Доксициклин	280-325нм
	Сульфаниламид	
	Фурагин, фуразолидон	
	Ципрофлоксацин, норфлоксацин	
Табиий фотосенсибилизаторлар	Псорален, метоксипсорален	300-380нм
	Хлорофиллипт, 70% ли спиртдаги эвкалипт барглари 20% ли дамламаси, галенофиллипт	390-465нм, 650-690нм
Бўёқлар (Азин катионлари)	профловин, олов ранг акридин, аминокридин	400-500нм
	Нейтрал қизил	500-550нм
Макроциклик фотосенсибилизаторлар	Пирвиниум, стилбазиум	500-600нм
	Гематопорфирин, бензопорфирин	600-650нм

ФС лар сувда ва ёғда эрувчанлигига кўра ҳам таснифланади:

1. Хужайранинг липид табиатли таркибий қисмларида тўпланадиган гидрофобик (липофил) ФС;
2. Хужайранинг сувли қисмида тўпланадиган гидрофил ФС.
3. Ўз ичига ҳам гидрофоб, ҳам гидрофил фрагментлар олган амфифил ФС. Улар ҳам липид, ҳам гидратланган хужайра қисмлари билан ўзаро таъсирлашиши мумкин. Амфифил ФС ларга мисол қилиб, макроциклик ҳалқа атрофида асимметрик жойлашган турли ён занжирларга эга порфирин ҳосилаларини келтирса бўлади.

Шуни таъкидлаш керакки, гидрофил ФСлар томир ичига юбориш учун сувли эритмалар кўринишида ишлатилади. Улар альбумин ва бошқа қон

плазмаси оқсиллари билан бирикади ва асосан ҳужайралараро бўшлиқда ва ўсма тўқималарининг томир стромасида тўпланади [44].

Липофил препаратлар сиртга (аппликация кўринишида) ва оғиз орқали қўлланилади. Улар ҳужайра ядроси ва лизосомаларининг мембраналарида, шунингдек, митохондрия ва эндоплазматик ретикулумда тўпланиб, патологик ўзгарган ҳужайра ичига чуқурроқ кириб боради. Липофил ФС ўсма ҳужайраларига ичкаридан ҳужум қилади, сувда эрийдиган ФС эса қон томирларини шикастлаб, тўқималарга озуқа моддалари ва кислород етказилишини тўхтатиб, билвосита тез ўсадиган ҳужайраларнинг ўлимига олиб келади [44].

ФДТ учун керакли спектрал хусусиятларга, фотосенсибилизатор томонидан ёруғликни максимал интенсивликда сингдириш хусусиятларига эга бўлган ёруғлик манбалари ишлатилади [44].

ПСОРАЛЕН МОДДАСИНИНГ ЯНГИ ШАКЛИНИНГ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЛИК ХОССАЛАРИ

Сўнгги йилларда синтетик дори воситаларининг кўплигига қарамай, доривор ўсимликлар доривор преператлар ишлаб чиқаришда етакчи ўринлардан бирини эгаллайди [51]. Ўсимлик манбаларидан олинган табиий биологик фаол моддаларнинг (БФМ) қиймати - уларнинг кимёвий табиати инсон организмига яқин бўлиши ва биокимёвий жараёнларга осон кириша олиши билан боғлиқ.

Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Ўсимлик моддалари кимёси институтининг фитокимёвий тадқиқотлари натижасида Ўзбекистон флорасида фотосенсибилизация хоссасига эга бўлган табиий бирикмалар тутувчи ўсимликлар учраши аниқланган. Анжир - фотосенсибилизация фаоллигига эга ўсимликлардан биридир. Анжир субтропик ўсимлик бўлиб, 40 га яқин туркумда таснифланган, 1400 дан ортиқ турга эга, тутлар оиласига (*Moraceae link*), *Ficus caricae* турига (*F. caricae L.*) мансуб.

Анжир анъанавий тиббиётда метаболик синдром, юрак-қон томир, нафас олиш тизими касалликларида, спазмолитик ва яллиғланишга қарши дори сифатида ишлатилади. Дунёнинг кўплаб мамлакатларида анжир замонавий халқ табobatiда машҳур дори воситаси ҳисобланади [94]. Олимлар анжир баргларида кўп миқдорда псорален ва бергаптен каби энг фаол фурукумаринлар мавжудлигини аниқлаганлар [80].

Псораленлар - бу ўсимликлардан олинган ёки синтетик йўл билан ишлаб чиқариладиган фурукумаринлар бўлиб, улар биологик объектларни яқин ультрабинафша нурланиш (УБ-А нурланиши, 320-400 нм) таъсирида сенсibiliзациялайди [91]. Псораленларнинг фотосенсибилизация қилувчи таъсири тиббиётда PUVA терапиясида (инглизча P - psoralen ва UV-A – ultraviolet, яъни ультрабинафша нурланиш А спектри сўзларидан олинган) псориаз, витилиго, атопик дерматит, экзема, Т-хужайрали тери лимфомаси, склеродермия (тизимли склероз), «хўжайинга қарши трансплантат» реакцияси каби касалликларни даволашда кенг қўлланилади [133; 84; 95; 104;

135; 145]. Замонавий қарашларга кўра, PUVA терапияси кератиноцитлар ва иммунокомпетент хужайраларга нисбатан антипролифератив ва проапоптотик таъсирга эга, шунингдек, иммуносупрессив хусусияти ҳам мавжуд бўлиб, моҳиятига кўра, бу даволаш усули фотохимёвий ва фотоиммунотерапевтикдир [133; 84; 95; 104; 135; 145].

Адабиётларда псораленнинг антибактериал, антидепрессант, антиоксидант, вирусга қарши, ўсмага қарши, яллиғланишга қарши таъсирлари ҳақида маълумотлар мавжуд, шунингдек псорален кальций антагонисти бўлиб, хужайра цикли ва апоптозга таъсир қилади, эстрогенга ўхшаш, антиостеопоротик таъсирларга ҳам эгадир [101; 69; 149]. Яқинда ўтказилган тадқиқотлар натижасида *Psoralea drupacea* таркибида инсулин ишлаб чиқарилишини бошқарувида иштирок этувчи ва хужайраларга глюкоза ташилишини кучайтирувчи диабетга қарши таъсирга эга бўлган янги модда, монометилинозитол топилди [49; 86]. Шунингдек, бу ўсимлик таркибидаги моддалар марказий асаб тизимига седатив - уйку чақирувчи, миорелаксант ва склеротик таъсир кўрсатади. Бу шундан далолат берадики, *Ficus carica* L. уйкусизлик, депрессия, шизофрения, эпилепсия, фалажлик ва мигрен учун терапевтик восита сифатида ҳам самарали бўлиши мумкин [89].

Psoralea туркумига мансуб ўсимлик турлари, айниқса *Psoralea corylifolia* ўсмага қарши хусусиятларга эга ноёб биологик фаол бирикмаларга бой [69]. Анъанавий Хитой тиббиётида ҳам ўсма хужайраларини ҳалок қилишда ушбу ўсимликдан олинган моддалардан фойдаланиш бўйича кўплаб патентлар мавжуд [70; 68]. Фурукумарин сақловчи бошқа ўсимликлар билан солиштирилганда таркибида энг кўп псорален сақловчи ўсимлик бу *Psoralea corylifolia* дир [95].

Маълум тўлқин узунлигидаги ёруғлик нури таъсирида псорален биологик молекулаларни икки йўл билан nobуд қилишга қодир. Ёруғлик нури орқали кўзгалган молекулалар флуоресценция квантларини чиқаради ёки, I ёки II типдаги фотохимёвий реакцияларга киришади [62].

I типда ФС молекулалари тўғридан-тўғри патологик тўқималарнинг биологик субстратлари билан ўзаро таъсирлашиб, оралик реактив маҳсулотларни ҳосил қилади, кейинчалик кислород билан реакцияга киришади, бу эса турли юқори фаол моддалар, биринчи навбатда, кислород фаол шакллариининг ҳосил бўлишига олиб келади, улар кейинчалик оксидланиш-қайтарилиш реакцияларига киришади. Бунда пероксид радикаллари, супероксид аниони, гидроксил радикаллари ҳосил бўлади, липидларнинг перекисли оксидланиши фаоллашади, хужайра мембраналари шикастланади ва уларнинг функциялари бузилади [54].

II турдаги реакцияларда ФС молекулалари биринчи навбатда кислород билан реакцияга киришиб, уни юқори фаолликка эга бўлган синглет шаклга айлантиради. У хужайра мембранасининг оқсиллари, нуклеин кислоталари ва липидлари билан ўзаро таъсирлашиб, уларни некроз ёки апоптоз орқали nobуд бўлишига олиб келади [64, 62; 6-12-б.].

Юқорида келтириб ўтилган фотохимёвий реакциялардан энг аҳамиятлиси бу синглет кислород ҳосил бўлиш жараёнидир. Синглет кислородга аминокислоталар (метионин, гистидин, триптофан ва б.), нуклеозидлар, липидлар, полисахаридлар ва бошқа хужайра компонентлари жуда сезгир бўлади [37; 103]. Синглет кислороднинг юқори дозаларининг мембранага зарар етказувчи таъсири қуйидаги механизмлар воситасида амалга оширилади: мембрана фосфолипидларининг муҳим қисми оксидланиб деградацияга учраганда, мембрананинг ригидлиги ортиб кетади, ва унда жойлашган полипептид занжири, яъни ферментлар, рецепторлар ва каналларни ҳосил қилувчи оқсилларнинг функционал фаоллиги пасаяди [35; 7]. Натижада оралик ЛПО маҳсулотлари [2; 3; 12] билан ўзаро таъсирлашув натижасида липидлараро, оқсиллараро ва оқсил-липид боғлар шаклланиши юзага келади.

Псораленнинг (фурокумаринлар) фотохимёвий таъсирининг молекуляр механизмини тавсифлашда шуни таъкидлаш керакки, уларга ДНКда борадиган фотохимёвий реакциялар ҳам хосдир, унинг таъсирида ДНКнинг

асосий занжирида узилишлар келиб чиқади. Фурукумарин молекулалари иккита фотоактив марказни ўз ичига олганлиги сабабли, улар иштирокидаги фотохимёвий реакция комплементар ДНК занжирларининг ўзаро боғланишига ва фотоаддуктлар - оксиллар ва бошқа макромолекулалар билан ДНК конъюгатларининг шаклланишига олиб келади [139]. Икки занжирли ДНКнинг бир қисми бўлган тиминга псораленнинг фотоқўшилишини кўриб чиқамиз. Псорален молекулалари икки жуфт комплементар асослар орасидаги қўш спиралга ўрнашиб олади. Агар тимин псорален ёнида жойлашган бўлса, у ҳолда псорален молекуласининг реактив марказлари тиминнинг реактив боғига яқин жойлашади. Фотонни ютгандан сўнг, ДНКда 4 турдаги псорален-тимин аддуктлари ҳосил бўлади. I, II бирикмаларнинг спектрал хоссалари III ва IV бирикмаларникидан фарқ қилади: I, II 330 нм да ютилиш максимумига тугри келади, III ва IV эса ультрабинафша – А – спектрида (УБА) умуман ютилмайди. Шунинг учун уларнинг кейинги фотохимёвий тақдири бошқача. I, II бирикмалар УБА фотонни сингдиргандан сўнг, агар яқин атрофда худди шундай тимин бўлса, бошқа ДНК занжиридаги яна битта тимин билан фотобирикиш реакциясига киришиши мумкин. Шундай қилиб, иккита ёруғлик квантининг кетма-кет ютилишидан сўнг, псорален молекуласи ДНКнинг иккита занжирини бири-бирига ковалент боғлаши мумкин [32]. Шунини таъкидлаш керакки, псорален молекулалари билан ДНКнинг ўзаро боғланиши кимёвий жиҳатдан анча барқарордир. Ҳозирги вақтда псорален каби ўзаро боғловчи реагентлар ўсмага қарши дори сифатида ва ўзаро боғланган нуклеин кислота дуплексларининг биологик ҳаракатларини ўрганиш учун воситалар сифатида қўлланилади [21].

Шунинг учун, турли касалликларни даволашда ФДТ учун фотосенсибилизаторнинг тўғри турини танлаш жуда муҳимдир. Ҳар бир фотосенсибилизаторнинг ўзига хос хусусиятлари бор, уларнинг ҳар бири турли касалликларда ҳар хил самарадорликка эга. Амалий тиббиётда ФС

таъсир механизмларини аниқ билган ҳолда патологик жараёнларни даволашнинг янги йўналишларини яратиш мумкин.

ЯЛЛИҒЛАНИШ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ДОЛЗАРБ АСПЕКТЛАРИ

Инсон касалликларининг аксарияти яллиғланишнинг ривожланиши билан боғлиқ. Яллиғланиш - бу эволюция жараёнида шаклланган ва турли омиллар таъсирида юзага келган маҳаллий тўқималарнинг шикастланишига организмнинг мураккаб қон томир-мезенхимал реакцияси бўлиб, у шикастловчи агентни йўқ қилишга ва шикастланган тўқималарни кейинчалик тиклашга қаратилган жараёндир [17; 19].

Яллиғланишнинг 3 та компоненти - альтерация, экссудация, пролиферация бўлиб, пролиферацияда, асосан, компенсатор жараёнлар устунлик қилади: нафақат яллиғланиш омили таъсирида тўғридан-тўғри шикастланган тўқималар, балки иккиламчи альтерация натижасида шикастланган тўқималар ҳам тикланади, яъни аъзолар паренхимасининг атрофияланган хужайралари, қопловчи эпителий алмашади, янги қон томирлар шаклланади (ангиогенез), нерв охирлари ва нерв ўтказувчанлиги тикланади [17].

Турли яллиғланишга қарши механизмларнинг иштирок этиш даражасига кўра, яллиғланиш жараёнини иккита муқобил вариантга бўлиш мумкин: биринчидан, экссудатив-деструктив яллиғланиш, иккинчидан, пролифератив-хужайрали яллиғланиш. Биринчи ҳолатда яллиғланишнинг асосий ҳаракатлантирувчи омили аниқ флогоген потенциалга эга бўлган нейтрофиллардир. Иккинчи ҳолда эса, экссудатив-қон томир реакцияси камроқ намоён бўлади ва инфильтратнинг асосий хужайравий элементи бўлиб мононуклеар хужайралар хизмат қилади [68].

Жараённинг давомийлигига, шунингдек, турли хил иммун омилларига қараб, яллиғланишнинг кечиши иккита синфга бўлинади: ўткир ва сурункали кечиши.

Ўткир яллиғланиш бир неча дақиқадан бир неча кунгача давом этадиган қисқа жараён бўлиб, унинг асосий тамойили – бу плазма суюқлиги, оксиллар, лейкоцитларнинг хужайралараро бўшлиққа ҳаракатланишидир

[122]. Ушбу хужайравий ва қон томир реакциялари натижасида шиш, кизариш, оғриқ, иситма ва функцияларнинг бузилиши каби яллиғланишнинг классик клиник белгилари (tumor, rubor, dolor, calor, function laesa) намоён бўлади. Ҳар қандай зарарли омиллар яллиғланиш жараёни бошланишига сабаб бўлиши мумкинлигига қарамасдан, бу жараённинг ўзига хос хусусияти бириктирувчи тўқиманинг томир реакциясидир [122]. Ўткир яллиғланиш реакциясининг учта асосий босқичи мавжуд бўлиб, улар қуйидагилар: яллиғланган ўчоқ томон қон оқимининг кучайиши – артериал гиперэмия, томирлар деворининг кенгайиши ва ўтказувчанлигининг ошиши туфайли микроциркулятор ўзандан плазманинг сизиб чиқиши - экссудация ва фагоцитар лейкоцитларнинг атроф тўқималарга миграцияланишидир [111; 136].

Ўткир яллиғланиш реакцияси цитокинлар, хемокинлар, комплементлар, эйкозаноидлар, вазоактив аминлар каби медиаторлар ва эркин радикаллар, шунингдек, лейкоцитлар, макрофаглар, нейтрофиллар, лимфоцитлар, эндотелиал хужайралар, семиз хужайралар ва фибробластларни ўз ичига олган мувофиқлаштирилган хужайравий ва молекуляр ҳодисалар кетма-кетлиги билан тавсифланади [102]. Ўткир яллиғланиш реакциясининг дастлабки босқичида резидент хужайралар медиаторларни ажратади, бу эса оқсиллар экссудациясини ва қондан тўқималарга лейкоцитлар оқимини кучайишини келтириб чиқаради [59; 102]. Ушбу лейкоцитлар патоген омилларни ва тўқималар қолдиқларини ютиб, йўқ қилиши мумкин. Агар бу ўткир жараён патоген қўзғатувчини бартараф қилиш билан чекланса, инфильтрацияланаётган хужайралар фаолияти тўхтатилади, шиш камаяди ва тўқима одатдаги гомеостазасига қайтиши мумкин, шу билан яллиғланиш бартараф этилади. Лекин, флогоген агентнинг доимий стимуляцияси ва бунга жавобан яллиғланиш реакциясининг сустиги ёки йўқлиги сурункали яллиғланишга, тўқималарнинг ҳаддан ташқари шикастланишига ва фиброзга олиб келиши мумкин [48]. Бу жараён турли хил жиддий сурункали касалликларга асос бўлиши мумкин (ўсмалар, Альцгеймер

касаллиги, Паркинсон касаллиги, тарқоқ склероз, латерал склероз каби турли хил нейродегенератив касалликлар, шунингдек аутоиммун касалликлар, диабет, юрак-қон томир касалликлари, фиброз ва бошқалар) [127; 152; 98]. Ушбу касалликларнинг этиологияси ҳар хил бўлса-да, аксарият ҳолларда яллиғланиш медиаторлари, регулятор ва сигнал йўллари, яъни патогенези умумийдир. Барча ҳолатларда қуйидаги патогенетик омиллар асосий рол ўйнайди: 1) рецепторлар ҳужайра мембранасида жойлашган бўлиши керак ва улар медиаторларни ўзлаштириши керак (сигналларни плазматик мембрана орқали ҳужайра ичига узатиш учун); 2) сигнал узатилишининг аъзолари (турли киназалар, транскрипция омиллари) «сигнал органеллалари/эндосомалари» деб номланган платформада учрашишлари керак, чунки улар худди шу ерда фаоллашади [129]; 3) яллиғланиш генларини тартибга солиш учун фаоллаштирилган транскрипция омиллари ядрога ўтказилиши керак, бу яллиғланиш цитокинларининг ишлаб чиқарилишига ва уларнинг атроф-муҳитга тарқалишига олиб келади.

Ўткир яллиғланиш жараёнлари аввалгидан кўра кўпроқ чўзилувчан шаклга ўтиб бормоқда, аммо бу билан бирга ҳақиқий сурункали яллиғланиш касалликлари сони ҳам ортмоқда [48]. Яллиғланиш инфекцион ёки асептик шикастланишга тўқималарнинг ўзига хос жавоби бўлиб, бунда тўқималар гомеостазини тиклаш асосий физиологик мақсад ҳисобланади [124]. Организмга ёт патогенлар тушиб, тўқималар шикастланганда, иммунитет тизими патогенлар билан боғлиқ молекуляр омилларга (РАМР-инглиз тилидаги сўздан олинган бўлиб, «pathogen associated molecular patterns») ва шикастланиш билан боғлиқ молекуляр омилларга (DAMP - инглиз тилидаги сўздан олинган бўлиб, «damage associated molecular patterns») жавобан дарҳол фаоллашади. Шунингдек, у патогенлардан тозалаш учун қондан гранулоцитларни шикастланган тўқималарга юборади, яллиғланиш медиаторларини, шу жумладан ТНФ- α , ИЛ-1 β ва ИЛ-6 ҳамда простагландин (ПГ) ва лейкотриенлар (ЛТ) каби липид табиатли медиаторларни ишлаб чиқариб, патогенлар ва зарарланган тўқималарни олиб ташлаш учун ўткир

яллиғланиш жараёнини (бир неча соатдан бир неча кунгача) юзага келтиради. PAMP, DAMP, патогенлар ва шикастланган тўқималар олиб ташланганда ўткир яллиғланиш бартараф қилинади, гранулоцитларни зарарланган тўқимага йўналтириш тўхтайди ва шу билан бирга хемокинлар ҳам бостирилади, гранулоцитлар фаолияти эса кейинчалик эффероцитоз йўли билан тўхтатилади ва тўқималар тикланади. Лекин, ноадекват ва етарли даражада даволанмаган ўткир яллиғланиш сурункалига айланишига, тўқималарнинг ҳаддан ташқари шикастланишига ва фиброзга сабаб бўлувчи тўқималар тикланишининг дизрегуляциясига олиб келиши мумкин. Шунинг учун сўнгги экспериментал тадқиқотлар яллиғланишнинг ушланиб қолиши ҳамда унинг сурункали ҳолатга ўтишига сабаб бўлиши мумкин бўлган механизмларни очишга киришди [99].

Хужайра пролиферациясини таъминлашда полипептид ўсиш омиллари

жуда муҳим рол ўйнайди. Бу омилларнинг алоҳида ёки кўпгина нишон хужайралари бўлиб, уларнинг ноқулай шароитларда яшаб қолиши, миграция, қисқарувчанлик, дифференцировкасини бошқаради ҳамда ангиогенезни стимуллайди. Барча ўсиш омиллари лиганд бўлиб, улар махсус рецепторлар билан боғланиб, нишон хужайраларга сигнални узатади. Бу сигналлар барқарор хужайралардаги “жим ётган” генларнинг транскрипциясини кўзгатади ва хужайралар митоз циклига киришиб кетади. Қуйидаги жадвалда тўқималар репарацияси ва регенерациясида қатнашувчи баъзи муҳим ўсиш омиллари санаб ўтилган.

Тўқима репарацияси ва регенерациясида иштирок этувчи ўсиш омиллари ва цитокинлар

Ўсиш омиллари	Ифодадан иши	Ишлаб чиқарувчи манбааси	Вазифалари
Эпидермал ўсиш омили	EGF	Тромбоцит, макрофаг, сўлак, сийдик, кўкрак	Кератиноцит ва фибробластлар учун митоген омил; кератиноцитлар

		сути, плазма	миграциясини стимуллайди ва грануляцион тўқимани ҳосил қилади
Трансформацияловчи ўсиш омили α	TGF- α	Макрофаг, Т-лимфоцит, кератиноцит ва кўпгина тқўималар	Вазифасига кўра EGF га ўхшаш; гепатоцитлар ва кўпгина ҳужайраларнинг репликациясини стимуллайди
Гепарин боғловчи EGF га ўхшаш ўсиш омили	HB-EGF	Макрофаг, мезенхимал ҳужайралар	Кератиноцитлар репликацияси
Гепатоцитлар ўсиш омили/ тарқатувчи омили	HGF	Мезенхимал ҳужайралар	Гепатоцитлар, эпителиал ва эндотелиал ҳужайралар пролиферациясини чақиради; ҳужайралар ҳаракатини ва кератиноцитлар репликациясини кучайтиради
Томир эндотелиал ўсиш омили (A, B, C, D изоформалар и)	VEGF	Кўпгина ҳужайралар	Томир ўтказувчанлигини оширади; эндотелиал ҳужайралар учун митоген; ангиогенез
Тромбоцитар ўсиш омили (A, B, C, D изоформалар и)	PDGF	Тромбоцит, макрофаг, эндотелиал ҳужайралар, кератиноцитлар, силлиқ мушак ҳужайралари	полиморф ядроли лейкоцитлар, макрофаглар, фибробластлар ва силлиқ мушак ҳужайралари хемотаксиси; полиморф ядроли лейкоцитлар, макрофаглар, фибробластларни фаоллаштиради; фибробласт ва силлиқ мушак ҳужайралари учун митоген; матриксли металлопротеиназалар, фибронектин ва гиалурон

			ҳосил бўлишини стимуллайди; ангиогенезни кучайтиради ва жароҳатни қисқартиради
Фибробластлар ўсиш омили 1 (кислотали), 2 (ишқорий)	FGF	Макрофаг, семиз ҳужайралар, Т-лимфоцит, эндотелиал ҳужайралар ва фибробластлар	Фибробластлар хемотаксиси; фибробласт ва кератиноцитлар учун митоген; кератиноцитлар миграциясини стимуллайди ва ангиогенез, жароҳатни қисқартиради ва матриксни тўплайди
Трансформацияловчи ўсиш омили β (1,2,3 изоформалари)	TNF- β	Тромбоцитлар, Т-лимфоцит, макрофаг, эндотелиал ҳужайралар, кератиноцитлар, силлиқ мушак ҳужайралари, фибробластлар	Полиморф ядроли лейкоцитлар, макрофаглар, фибробластлар ва силлиқ мушак ҳужайралари хемотаксиси; тўқимадаги матриксли металлопротеиназ ингибиторлари синтезини, ангиогенез ва фиброплазияни стимуллайди; кератиноцитлар пролиферацияси
Кератиноцитлар ўсиш омили	KGF	фибробластлар	Кератиноцитлар миграцияси, пролиферациясини ва дифференцировкасини стимуллайди
Ўсма некрози омили	TNF	Макрофаглар, семиз ҳужайралар, Т-лимфоцит	Макрофагларни фаоллаштиради; бошқа цитокинларни бошқаради; яна кўплаб функциялар

Трансформацияловчи ўсиш омили бета 1 (Transforming growth factor β 1 – TGF β 1) мураккаб полипептид бўлиб, ҳужайра циклини бошқариш, ўсиш ва ривожланиш, дифференциация, ҳужайралараро матрикс синтези, гемапоз, хемотаксис ва иммун жавоб реакцияларига сезиларли таъсир кўрсатади [107, 147, 151]. TGF β 1 туркуми ≈ 30 аъздан иборат бўлиб, унинг 3 та изоформаси

(TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3) ҳамда кенг таъсир доирасига эга ўсиш омиллари (BMP, активин, ингибин ва Мюллер субстанцияси ингибитори) мавжуд кўрсатади [157]. Буларнинг ичида сутэмизувчилар оиласига энг аҳамиятлиси TGF β 1. Бу гомодимер оксилни бир канча хужайралар, масалан, тромбоцитлар, эндотелиал хужайралар, лимфоцит ва макрофаглар ишлаб чиқаради. TGF β 1 энг аввало оксил-ўтмишдоши шаклида синтезланади ва ажралади. Сўнгра, протеолитик фермент ёрдамида парчаланиб, биологик фаол ўсиш омилига ҳамда латент компонентга айланади. Фаол TGF β 1 серин/треонинкиназа фаоллигига эга хужайра юзасидаги 2та рецепторларга (I ва II типдаги) бирикиб, Smad транскрипциясидаги цитоплазматик омилларнинг (Smad 1, 2, 3, 5 ва 8) фосфорилланишини чақиради. Фосфорилланган Smad биринчи навбатда Smad 4 билан гетеродимерларни ҳосил қилади. У эса ядрога кириб, бошқа ДНК сақловчи оксиллар билан биргаликда генлар транскрипциясини фаоллайди ёки сусайтиради. Трансформацияловчи ўсиш омили β 1 (TGF β 1) маҳаллий ва тизимли таъсирга эга плеотропик цитокиндир. Ўзининг жуда кўп хилма-хиллигига кўра TGF β 1 икки баробар плеiotроп деб қаралади.

TGF β 1 вазифалари:

- кўпчилик эпителиал хужайралар ўсишининг ингибитори ҳисобланади. CIP/KIP ва INK4/ARF туркумининг хужайра цикли ингибиторлари экспрессиясини ошириш йўли билан хужайра циклини тўхтатади. TGF β 1нинг мезенхимал хужайраларга таъсири атроф тўқимага боғлиқ бўлади, чунки у ўсманинг метастазланиши ва инвазиясига ҳам олиб келиши мумкин. TGF β 1 рецепторларининг йўқолиши инсонда ўсма хужайраларининг пролиферациясига ва ўсма ривожланишига сабаб бўлади.

- кучли фиброген агент ҳисобланади. У фибробластлар хематаксистини фаоллаб, коллаген, фибронектин, протеогликанлар ишлаб чиқарилиши таъминлайди. TGF β 1 матриксли протеазлар фаоллигини пасайтириб протеаз ингибиторлари фаоллигини орттириб, коллаген деградациясига тўсқинлик қилади. TGF β 1 турли хил сурункали касалликларда, айниқса, ўпка, буйрак,

жигар касалликларида фиброз ривожланишида қатнашади. TGF β 1нинг юқори экспрессияси гипертрофик чандикланишда, тизимли склеродермияда ва Марфан синдромида ҳам кузатилади.

- кучли яллиғланишга қарши таъсирга эга, лекин шу билан бирга баъзи иммун жараёнларни ҳам кучайтириб юборади. Сичқонларда TGF β 1 генининг делецияси уларнинг кенг тарқалган тизимли яллиғланиш туфайли туғилишдан кейин тез нобуд бўлишига олиб келади [114;138]. Шунингдек, TGF β 1 ичак шиллиқ қаватида IgA ишлаб чиқарилишини ҳамда тўқима аутоиммун шикастланишида ўрин тутувчи IL-17 (T_H17-хужайралар)ни ишлаб чиқарувчи Т -хужайралар ривожланишини стимуллайди.

TGF β 1 биологик фаолликнинг учта асосий турини кўрсатади: у кўпчилик хужайраларнинг пролиферациясини сусайтиради, иммуносупрессив таъсирга эга ва хужайралараро матрикснинг шаклланишини кучайтиради. TGF β 1 Т - ва В- хужайраларнинг пролиферациясини пасайтиради ва иммун жавобнинг, энг аввало яллиғланиш реакциясини тартибга солувчи элементи сифатида асосий ўрин тутди [123, 77]. TGF β 1 яллиғланиш жараёнларини модуляция қилиш орқали яраларни репарация жараёнларида иштирок этади.

TGF β 1 одатда ҳаддан ташқари фаол яллиғланишни бостирувчи омил деб ҳисобланади. Унинг фаолияти тўхтатилганда тизимли яллиғланиш жараёнлари ривожланади [26].

TGF β 1 эпителиал ўсмалар ривожланишида ажралиб чиқувчи энг муҳим тўқима омилларидан биридир [125]. Канцерогенезда TGF β 1 икки томонлама рол ўйнаши мумкин: ўсма ривожланиш босқичи ва турига қараб, у ўсмани бостирувчи ёки унинг акси, яъни канцероген омил сифатида ишлайди. Ушбу жараёнда ўсмани бостиришдан то онкоген фаол моддага айланишида “TGF β 1 парадокси” деб номланади [134]. TGF β 1 ҳосил бўлишининг парадоксал таъсири турли ўсма касалликларида ёмон оқибатга олиб келиши мумкин.

Қонда TGF β 1 ни аниқлаш организмда сурункали яллиғланиш жараёни билан боғлиқ турли касалликларни (Альцгеймер касаллиги, Даун синдроми, ОИТС, Паркинсон касаллиги, суяк кўмиги ва суяк тўқималари касалликлари, гломерулонефрит, кандли нефропатия, гломерулосклероз, тизимли қизил югурик, аутоиммун гепатит, сурункали чарчоқ синдроми, сепсис, инсульт, турли тўқима ўсмалари ва бошқалар) ташхислашда тавсия этилади [18, 41, 28, 22].

Митохондриялар яллиғланиш реакцияларини фаоллаштирувчи кенг доирадаги молекулаларни ўз ичига олади. Тахминларга кўра, митохондриял молекулалар ёрдамида иммун тизими хужайраларининг фаоллашишига куйидагилар сабаб бўлади [132]:

- 1) Митохондриял оқсиллар. Улар бактерия оқсилларига ўхшаш бўлади;
- 2) Митохондриял кардиолипин;
- 3) АТФ;
- 4) Митохондриял ДНК (мтДНК);
- 5) Кислороднинг фаол шакллари (КФШ).

Яллиғланиш ўчоғида асосий функционал ролни яллиғланган инфилтратнинг мигрант хужайралари - ҳар хил турдаги лейкоцитлар ва ҳаракатчан фаол макрофаглар ўйнайди. Яллиғланишнинг ўткир даврида «лейкоцитларнинг кислород-метаболик портлаши» деб номланувчи жараён юзага келиб, унинг натижасида катта миқдордаги КФШ ҳосил бўлади [45]. Кислороднинг фаол шакллари (КФШ) соғлом хужайра метаболизмининг оралиқ маҳсулоти бўлиб, эндоплазматик ретикулум, митохондрия ва пероксисомалар каби турли хужайра органеллаларида ишлаб чиқарилади. Ушбу метаболитлар кучли оксидловчи қобилиятга эга бўлиб, оқсилларни, липидларни, хужайра таркибий қисмларини оксидлайди ва ДНКнинг жиддий зарарланишига олиб келади. Физиологик концентрацияларда КФШ иккиламчи мессенжер сифатида ишлайди ва хужайра ўсиши, хужайравий адгезия ва хужайра дифференциациясида сигнал молекулалар сифатида фаолият кўрсатади [143]. Кислороднинг фаол шакллари ва липидларнинг

перекисли оксидланиш маҳсулотлари бир қатор яллиғланиш цитокинларининг (ўсма некрози омили, интерлейкин-1, интерлейкин-6) ва яллиғланиш медиаторларининг (гистамин, брадикинин, сератонин), арахидон кислота ҳосилаларининг (лейкотриенлар, простагландинлар, тромбоксан) кўп миқдорда ишлаб чиқарилишига ва ажралиб чиқишига ёрдам беради [73, 20]. Бу даврда калликреин-кинин тизимининг кескин фаоллашиши кузатилади, шунингдек, фибринолиз ва гемостаз тизимларининг нормал фаолияти бузилади. Макрофаглар ва иммунокомпетент хужайралар томонидан цитокинлар ва яллиғланиш медиаторларининг интенсив равишда ажралиб чиқиши, эндотелиоцитларнинг фаоллашиши ва уларнинг тромбоген потенциалининг ўсиши, шунингдек, ҳаддан ташқари адренергик стимуляция фонида периферик қон оқимининг секинлашиши натижасида тўқималарнинг иккиламчи зарарланишига ва аъзоларнинг структур - функционал бирликларининг ҳалок бўлишига олиб келувчи ҳимоя-мослашув аҳамиятига эга бўлган яллиғланиш келиб чиқади. КФШ нинг патогенетик роли ҳозирги кунга қадар инсоннинг юздан ортиқ касалликларида аниқланган [73].

Митохондриялар, бошқа барча органеллаларга қараганда, КФШ хужумига кўпроқ дучор бўлади ва натижада мембранаси липидлари, оксиллари, ДНКлари зарарланишига ва ҳатто ўлимига олиб келади. Бундан ташқари, митохондриянинг ўлими учун ўзида мавжуд бўлганларидан ташқари қўшимча оксиллар талаб ҳам қилинмайди. Митохондриялар КФШ дан ҳимоя қилиш учун супероксиддисмутаза (супероксид анионини водород пероксидга нейтраллаш), пероксидаза ва глутатион пероксидаза ферментлари (водород пероксиднинг парчаланиши), шунингдек, коэнзим Q нинг қисқарган шакли бўлган глутатион ферментини, аскорбин кислотаси ва бошқа паст молекуляр антиоксидантлар каби кучли антиоксидант тизимга эга. Митохондриялар юқорида санаб ўтилган ҳимоя механизмларига қарамай, КФШни зарарсизлантириш қобилияти камайганда хужайрада «оксидланиш стресси» деб аталувчи жараён ривожланади. Кислород радикаллариининг ҳаддан ташқари кўпайиб кетиши натижасида, улар сигнал молекулалари

сифатида эмас, балки асосий деструктив омил функциясини бажара бошлайди. Хужайра таркибий қисмларида ўзига хос ўзгаришлар рўй беради: липид пероксидацияси (ЛПО) туфайли мембрана тузилмалари бузилади, оксиллар тирозин, цистеин ва серин қолдиқларигача оксидланади, ДНК зарарланади, глутатион ва НАД(Ф)Н оксидланиши туфайли хужайранинг редокс потенциалининг ўзгаради. Митохондриал тузилмаларнинг то мембранасидан то митохондриял ДНК сигача (мтДНК) зарарланиши кузатилади [126,79]. Оксидланиш стресси кўплаб дегенератив касалликлар, қариш ва хужайра ўлимининг сабабчисидир. Митохондрияларда ҳосил бўлган кислороднинг фаол шакллари гипоксия, ишемия ва реперфузия таъсирида хужайра ичида рўй берган оксидловчи стресснинг асосий омили сифатида қаралади [38, 60]. Митохондриялар иштирокида КФШ нинг ҳосил бўлиши нейронлар, кардиомиоцитлардаги патофизиологик жараёнларда, шунингдек, қариш жараёнидаги апоптознинг пайдо бўлишида муҳим рол ўйнайди. КФШ асосан митохондриял мембраналарга зарарли таъсир кўрсатади. Хусусан, митохондриянинг ички мембранасига КФШ таъсир кўрсатса, АТФ/АДФ нинг конъюгацияланган ўтказилишини таъминловчи оксилдаги Cys-56 нинг SH гуруҳи оксидланади, бу эса паст молекуляр моддаларни ўтказувчи носпецифик митохондриял каналнинг (mPTP-mytohondrial permeability pore) фаолланишига олиб келади [121]. КФШ митохондриял матрица ва хужайра цитоплазмасидаги кальций ионларининг концентрациясига ҳам сезиларли таъсир кўрсатади. Ca^{2+} нинг хужайралараро бўшлиққа ва хужайра ичидаги деполарга ўтишини таъминлайди, матриксга эса цитоплазмадан кальций ташувчиларни фаоллаштириш орқали ўтказилишини бошқаради [113].

Митохондриял ДНК (мтДНК) КФШ нинг патоген таъсири учун яна бир заиф нишондир. Митохондриядаги реактив кислород турларининг юқори концентрацияси ва бу органеллаларнинг заиф репарация тизими ядро ДНКсига қараганда мтДНК мутацияларининг частотасини оширади. Кислород радикаллари ДНК молекуласида ўзига хос ўрин алмашишларни

келтириб чиқаради. Шундай қилиб, гидроксил радикаллар асосларнинг оксидланиши, уларнинг ўзгариши ва хромосомаларнинг шикастланиши туфайли ДНК га зарарли таъсир кўрсатади. Бундай мутациялар патология ва хужайра ўлимига ёки унинг ёмон сифатли трансформациясига олиб келиши мумкин. КФСНнинг узок муддатли таъсири туфайли мутацияларнинг секин-аста тўпланиб бориши мтДНКнинг шикастланишида айниқса хавфлидир. Митохондриал геном бир қатор энг муҳим ноёб митохондриал оқсилларни кодлайди ва уларга жавобгар бўлган генларнинг зарарланиши уларнинг кейинги фаолиятининг бузилишига олиб келади [140, 118].

Митохондрияларнинг иммунитет хужайраларига таъсирини янада чуқурроқ аниқлаш катта аҳамиятга эга [142]. Яллиғланиш жараёнларида митохондрияларнинг структур бутунлиги ва нормал ишлаши муҳим аҳамиятга эга. Митохондриал дисфункция ва яллиғланиш билан боғлиқ сурункали касалликларда яллиғланишнинг митохондриал биогенез ва метаболизм билан боғлиқлигини тушуниш муҳимдир. Митофагияни кучайтирувчи, хужайра ичи Ca^{2+} бошқарилишини модуляция қилувчи, митохондриал функцияни яхшиловчи (ортиқча ҳосил бўлган КФСНни камайтириш орқали) доривор моддалар яллиғланишга қарши самарали таъсир кўрсатувчи, айниқса, кенг кўламли яллиғланиш касалликларини камайтирувчи воситалар сифатида тиббий амалиётда қўлланилиши мумкин.

ЯЛЛИҒЛАНИШ ЖАРАЁНИНИНГ СУРУНКАЛИ ШАКЛГА ЎТИШИДА ПРОЛИФЕРАЦИЯ БОСҚИЧИНИНГ АҲАМИЯТИ

Охирги тадқиқоқлар шуни кўрсатдики, тўқимадаги пролифeрация жараёнларининг фаоллиги бўйича хужайралар 3 гуруҳга бўлинади: 1) доимий бўлиниб кўпаяувчи (лабил); 2) барқарор (стабил); 3) бўлинмайдиган (перманент) хужайралар.

1. **Доимий бўлиниб кўпаяувчи хужайралар** бутун умр давомида ўлган хужайралар ўрнини тўлдириб, янгилаб туради. Бундай хужайралар сақловчи тўқималарга қопловчи эпителий (тери, оғиз бўшлиғи, кин ва бачадон бўйнининг кўп қаватли ясси эпителийси), барча экзокрин безлар (сўлак безлари, ошқозон ости беzi, ўт йўллари) чиқарув найларининг шиллиқ қавати, ошқозон-ичак тракти ва бачадоннинг цилиндрик эпителийси, сийдий ажратиш тизимининг ўзгарувчан эпителийси, суяк кўмиги ва бошқа қон яратувчи аъзолар киради. Кўпинча бу тўқималарда катта пролифератив потенциалга эга ўзак хужайралар бўлиб, улар бир неча хил хужайраларга дифференциаллаша олади.
2. **Барқарор хужайралар** одатда паст даражали репликацияга эга бўлиб, лекин бирор таъсиротга нисбатан тез бўлиниб кўпайиши ва ўзини тиклаши мумкин. Бу гуруҳга жигар, буйрак, ошқозон ости безининг паренхиматоз хужайралари, мезенхимал хужайралар (фибробластлар, силлиқ мушак хужайралари), қон томирларнинг эндотелиал хужайралари, лимфоцит ва бошқа лейкоцитлар киради. Барқарор хужайраларнинг регенератив фаоллигини энг ёрқин намоён этишини гепатэктомия ва ўткир токсик зарарланишдан кейинги жигар тўқимасининг регенерацияси мисолида кўриш мумкин. Фибробластлар, эндотелиоцитлар, силлиқ мушак хужайралари, хондроцит ва остеоцитлар барқарор хужайралар қаторига киради. Шунингдек, улар шикастланишга жавобан

пролиферацияланнинг хусусиятига эга. Айниқса, фибробластлар шунчалик интенсив кўпая оладик, баъзан бу чандик шаклланишига олиб келади.

3. *Бўлиниб кўнаймайдиган хужайралар* хужайра циклини ўтаб бўлган ва туғилгандан сўнг митотик бўлиниш қобилиятига эга бўлмаган хужайралар. Бундай хужайраларга нейронлар, силлик ва скелет мушак хужайралари киради. Агар Марказий асаб тизимининг нейронлари ҳалок бўлса, миянинг глиал хужайраларининг пролиферацияси ҳисобига ўрни тўлдирилади. Шундай бўлсада, охириги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, чекланган нейрогенез жараёни содир бўлиши ҳам мумкин экан. Етук скелет мушаклари ҳам бўлинмайди, лекин эндомизий қаватлари орасидаги сателлит хужайралар дифференцировкаси ҳисобига регенератив потенциалга эгадир. Юрак мушагининг ҳам регенератив фаоллиги мавжуд, бироқ жудаям чегараланган ва катта шикастланишлар, масалан, миокард инфаркти ҳам чандикланиш ҳосил бўлиши билан яқунланади.

Сурункали яллиғланиш аутоиммун, нейродегенератив, қон томир ва метаболик касалликлар ва саратон каби турли хил касаллик ҳолатлари билан боғлиқ [127; 117; 92]. Шунинг учун ўткир яллиғланишнинг сурункали ҳолатга ўтиш сабабларини ва бунда яллиғланишнинг турли шакллари, унинг кечишига таъсир қилувчи шароитларнинг аҳамиятини ўрганиш долзарб ҳисобланади.

Ўткир яллиғланиш жараёнлари аввалгидан кўра кўпроқ чўзилувчан шаклга ўтиб бормоқда, аммо бу билан бирга ҳақиқий сурункали яллиғланиш касалликлари сони ҳам ортмоқда [48]. Яллиғланиш инфекцион ёки асептик шикастланишга тўқималарнинг ўзига хос жавоби бўлиб, бунда тўқималар гомеостазини тиклаш асосий физиологик мақсад ҳисобланади [124]. Организмга ёт патогенлар тушиб, тўқималар шикастланганда, иммунитет тизими патогенлар билан боғлиқ молекуляр омилларга (РАМР-инглиз тилидаги сўздан олинган бўлиб, «pathogen associated molecular patterns») ва

шикастланиш билан боғлиқ молекуляр омилларга (DAMP - инглиз тилидаги сўздан олинган бўлиб, «damage associated molecular patterns») жавобан дарҳол фаоллашади. Шунингдек, у патогенлардан тозалаш учун қондан гранулоцитларни шикастланган тўқималарга юборади, яллиғланиш медиаторларини, шу жумладан ТНФ- α , ИЛ-1 β ва ИЛ-6 ҳамда простагландин (ПГ) ва лейкотриенлар (ЛТ) каби липид табиатли медиаторларни ишлаб чиқариб, патогенлар ва зарарланган тўқималарни олиб ташлаш учун ўткир яллиғланиш жараёнини (бир неча соатдан бир неча кунгача) юзага келтиради. PAMP, DAMP, патогенлар ва шикастланган тўқималар олиб ташланданда ўткир яллиғланиш бартараф қилинади, гранулоцитларни зарарланган тўқимага йўналтириш тўхтайдиган ва шу билан бирга хемокинлар ҳам бостирилади, гранулоцитлар фаолияти эса кейинчалик эффероцитоз йўли билан тўхтатилади ва тўқималар тикланади. Лекин, ноадекват ва етарли даражада даволанмаган ўткир яллиғланиш сурункалига айланишига, тўқималарнинг ҳаддан ташқари шикастланишига ва фиброзга сабаб бўлувчи тўқималар тикланишининг дизрегуляциясига олиб келиши мумкин. Шунинг учун сўнгги экспериментал тадқиқотлар яллиғланишнинг ушланиб қолиши ҳамда унинг сурункали ҳолатга ўтишига сабаб бўлиши мумкин бўлган механизмларни очишга киришди [99].

Яллиғланиш жараёнининг чўзилишига экзоген ва эндоген омиллар сабабчи бўлиши мумкин. Эндоген омилларга организм ўзининг ҳолати (стресс, энергия алмашинувининг бузилиши, гормонал номутаносиблик, очлик, авитаминоз, иммунитет танқислиги ва ҳимоя механизмларининг пасайишига олиб келадиган бошқа сабаблар), экзоген омилларга эса яллиғланиш агентининг хусусиятлари (ҳажми, физик-кимёвий кўрсаткичлари, антигенлиги, токсиклиги, танада сақланиб қолиш қобилияти, структур тузилишидаги хусусиятлар ва фагоцитозга тўсқинлик қилувчи бошқа омиллар) киради. Сурункали яллиғланишнинг морфологик мезонлардан: 1) яллиғланишнинг лейкоцитар эмиграция, айниқса макрофаг фазасининг узок давом этиши; 2) жараён фазаларининг бир-бирига устма-уст

келиши; 3) хужайраларнинг фагоцитар функцияларининг пасайиши; 4) яллиғланиш ўчоғининг секин фиброзланиши; 5) бириктирувчи тўқима капсуласининг «нуқсонли» ривожланиши (коллагеннинг озлиги, макрофагларнинг мавжудлиги, фибробластлар сонининг камлиги, уларнинг суш ориентацияси) ларни ўз ичига олади. Сурункали яллиғланишнинг ультраструктуравий мезонларига қуйидагиларни киритиш мумкин: нейтрофиллар, макрофаглар ва фибробластларнинг кўп миқдорда етилмаган ва фаол бўлмаган шакллариининг ҳосил бўлиши, тўлиқ бўлмаган фагоцитознинг кўринишлари, кўп миқдордаги эозинофиллар, семиз хужайралар, лимфоцитлар, плазматик хужайралар, коллагеннинг тугалланмаган фиброгенези [56].

Патологик жараённинг сурункалига ўтиши, тез-тез рецидивланиши кузатилишининг сабабларидан бири иммунитет тизимидаги бузилишлардир. Ҳозирги вақтда сурункали яллиғланиш жараёнларининг патогенезида яллиғланишнинг пролифератив босқичидаги цитокинларнинг регуляцияси катта аҳамиятга эга [4; 57]. Масалан, табиий қотиллар (NK-natural killers) ва Т-лимфоцитлар бир қатор цитокинларни ишлаб чиқаради: интерлейкин (ИЛ)-2, γ-интерферон (γ-ИФН), ўсма некрози омили (Tumor necrosis factor – TNF). Улар турли хужайралар, шу жумладан моноцитлар/макрофаглар дифференциацияси ва етилишига ёрдам беради. Макрофаглар, ўз навбатида, яллиғланишнинг пролифератив босқичида энг аҳамиятли хужайралар бўлиб, турли хил таъсирга эга бўлган бошқа иммунопептидларни (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, трансформацияловчи ўсиш омили (TGF)) ишлаб чиқаради [43].

Мембрана рецепторлари яллиғланиш реакциясининг асосий элементлари бўлиб, уларнинг плазматик мембранада мавжудлиги, кейинчалик хужайра ичидаги тақдири яллиғланиш реакциясининг қанча давом этишини ва қанчалик кучли эканлигини аниqlатади. Аксарият цитокин рецепторлари турли хил рецептор бўлмаган киназалар билан боғланган бир нечта занжирлардан иборат. Сигнал бошланганидан сўнг, рецепторнинг хужайра ичидаги йўли ва унинг тақдири яллиғланиш реакциясида ҳал

килувчи рол ўйнайди. Шундай қилиб, агар рецептор ҳужайра юзасига қайтса, бошқа сигнал айланиши бошланиши мумкин ва яллиғланиш омили доимий равишда ҳужайра ичига узатилиб туради. Шу билан бир қаторда, агар ҳужайра рецепторни парчалаб юборса (лизосомал ферментлар томонидан), яллиғланиш тўхтайди ва ҳужайра ўзини тиклашни бошлаши мумкин. Илмий тадқиқотлар шуни кўрсатдики, рецепторлар ҳужайра юзасидан чиқарилганда, яллиғланиш тўхтайди ва регенерация бошланиши мумкин, бу рецепторларнинг ҳужайра ичидаги тақдири яллиғланиш жараёнини қатъий белгилашини исботлайди [24].

Сўнгги вақтларда пост-КОВИД касалликларда яллиғланишнинг организмга умумий таъсир кўрсатиши эътиборни тортмоқда. SARS-COV-2 вирусли инфекцияси вақтида нафақат иммунитет ҳужайралари, балки ўпкадаги эпителиал ҳужайралар (альвеоляр пневмоцитлар, эндотелиал ҳужайралар ва плевра мезотелиал ҳужайралари) ҳам кўп миқдорда цитокинларни ишлаб чиқариши мумкин, бу жараён «цитокин бўрони» деб аталади. Ушбу яллиғланиш цитокинлари турли ҳужайраларни (шу жумладан, қон томирлари, ўпка альвеолалари ва плевра эпителиал ҳужайралар) миофибробластларга осонгина айлантириши мумкин. Кейин миофибробластлар кўп миқдорда бириктирувчи тўқима толалари ва ҳужайралараро матрицанинг бошқа таркибий қисмларини ишлаб чиқаради, бу эса маҳаллий ўпка фиброзига олиб келади [6]. Яллиғланиш цитокинлари қон орқали бутун организмга ташилишини ҳисобга олсак, улар тананинг барча аъзоларига таъсир қилиши ва индивидуал сезувчанликка қараб, юрак-қон томир, асаб ва руҳий бузилиш аломатларини келтириб чиқарувчи турли сурункали касалликларга олиб келиши мумкин [83].

Яллиғланиш жараёнининг сурункали кечиши патоген микроорганизмларга қўшимча равишда митохондриялар томонидан таъминланадиган антиоксидант ҳимоянинг мураккаб занжири бузилишига ҳам боғлиқдир [66]. Сурункали яллиғланиш КФШ ишлаб чиқарилишининг кўпайишига олиб келади. Сурункали яллиғланишда КФШнинг ортиқча

ишлаб чиқарилиши хужайралар ва тўқималарнинг шикастланишига олиб келади, бу эса жиддий касалликларга сабаб бўлади [96]. Нейтрофил гранулоцитлар иммунитет тизимидаги асосий КФШ ишлаб чиқарувчилардир, аммо макрофаглар каби бошқа фагоцитар хужайралар ҳам КФШ даражасининг ошишига сезиларли ҳисса қўшади. Сурункали яллиғланиш вақтида КФШ ва яллиғланиш цитокинларини ишлаб чиқариш бир-бирига ўзаро таъсир кўрсатиши мумкин, улар бир-бирини таъсирини кучайтиради [83].

Инсон антиоксидант тизими (АОТ) юқори фаол эркин радикалларнинг (кислороднинг фаол шакллари) шаклланишини блоклайдиган тизимдир. Хужайра мембранаси липидларининг оксидланишига олиб келадиган эркин радикалларнинг ишлаб чиқарилиши яллиғланиш жараёнида хужайралар ва тўқималарга зарар етказадиган энг кучли омиллардан биридир [66; 64]. Оддий физиологик шароитда митохондрия томонидан ютиладиган оз миқдордаги кислород доимий равишда супероксид анионлари, водород пероксид ва гидроксил радикалларига айланади. Бу радикалларнинг ҳаддан ташқари кўп ишлаб чиқарилиши шикастловчи омил бўлиб, бу борада хужайра табиий антиоксидант тизимга эга. У ферментлар билан ифодаланади, улар орасида Mn^{2+} ва Cu^{2+} га боғлиқ супероксид дисмутаза (СОД), глутатион пероксидаза (ГПХ), глутатион редуктаза ва каталаза (САТ) муҳим аҳамиятга эга. СОД супероксид анионларини водород пероксидга айлантиради, кейинчалик у каталаза томонидан сувга айланади [66; 64]. Турли хил патогенлар таъсирида митохондриал шикастланиш юзага келади, бу эса нафас олиш занжири ва АТФ синтезининг бузилиши билан боғлиқ митохондриал функцияларнинг прогрессив пасайишига, оксидловчи стресснинг кучайишига ва митохондриал структуранинг яхлитлигини йўқолишига олиб келади. Оксидланиш стресси митохондриал мембранада тешикларнинг очилишига, сўнгра проапоптотик оқсилларнинг (цитохром С, AIF, Smac, прокаспаза 9, эндонуклеаза G ва бошқалар) ва кальций ионларининг цитозолга чиқишига олиб келади [53]. Ўз навбатида, цитохром

С нинг чиқарилиши хужайралардаги КФС ишлаб чиқаришнинг кескин ошишига ва каспаза каскадининг фаоллашишига олиб келади. Юқоридаги жараёнларнинг барчаси касалликнинг узок давом этишига, яъни сурункали шаклга ўтишига олиб келади.

Сурункали яллиғланиш кўплаб оғир, ўлимга олиб келадиган касалликларнинг асоси бўлиши мумкинлигини ҳисобга олган ҳолда, яллиғланишни келтириб чиқарадиган омилларни ўз вақтида аниқлаш, тўғри даволашни олиб бориш ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Даволашда янги замонавий усуллардан фойдаланиш ҳам мақсадга мувофиқ. Яллиғланиш жараёнларида фотодинамик терапия муолажаларида маҳаллий ўсимлик фотосенсибилизатори псораленнинг организм учун ўзлаштирилиши осон бўлган сувда эрувчи шаклидан фойдаланишнинг ҳали ёритилмаган патогенетик томонларига эга. Мазкур муаммони ўрганиш ўтган асрдан бери бошланганлигига қарамасдан, фотодинамик терапияга таалуқли бўлган кўплаб масалалар охиригача ўрганилмаган ва ҳозирги кунгача ўз долзарблигини сақлаб турибди.

ЎСИМЛИК ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЛАРИНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШ ПРОЛИФЕРАЦИЯ БОСҚИЧИГА СТИМУЛЛОВЧИ ТАЪСИРИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК АСПЕКТЛАРИНИНГ ЎЗИГА ХОС ИМКОНияТЛАРИ

Пролифератив яллиғланиш моделида фотодинамик терапияда ўсимлик фотосенсibiliзатори таъсирини ўрганиш мақсадида ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти томонидан тақдим этилган *Ficus caricae* ўсимлигининг баргларида ажратиб олинган сувда эрувчи псорален моддасидан фойдаланилди.

Тадқиқотда ТТА ОТМИТЛ марказий виварийсида 14 кун давомида карантинда сақланган оғирлиги 180 - 220 г бўлган 90 та оқ зотсиз эркак каламушлардан фойдаландик. Тажрибадан олдин ва тажриба давомида каламушлар виварийда ҳаво ҳарорати +20-22°C, намлик-50% дан кўп бўлмаган, ҳаво алмашинуви ҳажми - 8:10 бўлган стандарт пластик қафасларга жойлаштирилди.

Тадқиқот ўтказиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ахлоқий комиссиясининг ижобий хулосаси олинган (25 май 2022 йилдаги 4-сонли баённомаси).

Яллиғланиш моделида псораленнинг антипролифератив таъсирини ўрганиш. Пролифератив яллиғланиш ҳосил қилиш учун «cotton plate» моделидан фойдаланилди. Ушбу экспериментал тадқиқот куйидагича амалга оширилди. Тадқиқот учун тоза тери қопламларига эга бўлган клиник жиҳатдан соғлом каламушларнинг 5 гуруҳи тузилди.

1-гуруҳ: интакт ҳайвонлар.

2-гуруҳ: ҳайвонларнинг назорат гуруҳи - сурункали пролифератив яллиғланиш ҳосил қилинган.

3-гуруҳ: сурункали пролифератив яллиғланиш модели ҳосил қилинган ва 10 мг/кг дозада псорален ошқозонга найча орқали юборилган ҳайвонлар.

4-гуруҳ: сурункали пролифератив яллиғланиш модели ҳосил қилинган ва ультрабинафша нур билан нурлантирилган ҳайвонлар.

5-гурух: сурункали пролифератив яллиғланиш модели ҳосил қилинган ҳамда 10 мг/кг дозада псораленни ошқозонга найча орқали юборилган ва ультрабинафша нурлар (УБН) таъсирида нурлантирилган ҳайвонлар.

2-жадвал.

**Каламушларда «cotton plate» усулидан фойдаланиб тажриба ўтказиш
схемаси**

Ҳайвонлар гурухи	Қўлланилган схема	Препарат киритилгандан 2 соат кейин УБН ўтказиш вақти ва экспозиция масофаси			Псорален киритилиш тартиби
		Операция куни	4-куни	7-куни	
1-интакт	Соғлом	-	-	-	-
2-назорат	-	-	-	-	-
3-тажриба	Псорален 10 мг/кг	-	-	-	7 кун давомида хар 3 кунда 1 маҳал ошқозонга препарат юборилди
4- тажриба	УБН	2 минут 50 см масофадан	2 минут 30 секунд 50 см масофадан	3 минут 50 см масофадан	-
5- тажриба	Псорален 10 мг/кг+ УБН	2 минут 50 см масофадан	2 минут 30 секунд 50 см масофадан	3 минут 50 см масофадан	7 кун давомида хар 3 кунда 1 маҳал ошқозонга препарат юборилди

Ҳайвонларда олиб борилган барча тадқиқотлар ЖССТ экспериментал ҳайвонлар билан ишлаш ҳамда эҳтиёт чораларига риоя қилиш билан боғлиқ Хельсинки декларацияси тавсиялари билан мос равишда ўтказилди.

Дастлабки нурланиш қиймати минимал эритемал қийматни (МЭҚ) фототест орқали аниқлаш билан танланди. Бир қатор манбаларга кўра, минимал эритемал қиймат (МЭҚ) - ультрабинафша таъсиротнинг ўлчов

бирлиги бўлиб, таъсирот ўтказилгандан кейин бир неча соат давомида терида аниқ чегарали минимал даражада ифодаланган эритеманинг ривожланиши билан белгиланади [120; 109; 119; 34]. Бунинг учун ўртасида 2,0 x 2,0 см лик тешикча ҳосил қилинган 4 қаватлик оқ матодан фойдаланилди. Каламушларнинг орқа соҳаси юнги кириб ташланди ва 2 қисмга шартли равишда бўлиб олинди. Матони каламуш устига ёпиб, тешиги мос соҳага тўғриланган ҳолатда нурлантиргич лампаси («Кварц»-8 ДРТ-1000, 220 V, 1200 VA) ва каламуш орасида 50 см лик масофа қолдирилиб, 1-бўлиб орқа юқори соҳаси 5 дақиқа, кейин орқа пастки соҳаси 10 дақиқа нурлантирилди. Худди шундай бошқа каламушларда 2 ва 4 дақиқалик нурланиш ўтказилди. Бунда минимал фототоксик қиймат аниқланди. Буни 48-72соатдан кейин аниқ кўриш мумкин. 10 дақиқа нурлантирилган каламушларда 72 соатдан сўнг четлари аниқ тўқ қизил рангли эритема ҳосил бўлди, қатқалоқ ярачалар пайдо бўлган, ўша соҳада туклар ҳам тўкилиб кетганлиги кўринди. 5 дақиқа нурлантирилган каламушларнинг орқа соҳасида 72 соатдан кейин яққол ифодаланган четлари аниқ эритема пайдо бўлди. 4 дақиқа нурлантирилган ҳайвонлар терисида бироз ифодаланган эритема кўринди, 2 дақиқа нурлантирилган каламушлар терисида эса ҳеч қандай ўзгаришлар кузатилмади. Минимал фототоксик қиймат УБН-А нурларининг энг кам қиймати бўлиб, унинг таъсирида нурлантирилган соҳада четлари аниқ чегараланган, бир текис тарқалган қизариш пайдо бўлади. Минимал эритемал қиймат минимал фототоксик қийматнинг 50-70% ини ташкил этади. Демак, минимал эритемал қиймат 2 дақиқага тенг эканлиги аниқланди.

Тажрибадан 1 кун олдин каламушларнинг орқа соҳасидаги жунлар эҳтиёткорлик билан қириб олинди. Эртаси куни асептик шароитда натрий уретанли наркоз остида тери ва тери ости тўқималарида 1 см узунликдаги кесма ҳосил қилинди. Сўнггра шу кесма орқали кириб, тери ости тўқимасида бўшлиқ ҳосил қилинди, у ерга оғирлиги 10 мг га тенг бўлган олдиндан стерилланган пахта коптокчаси жойлаштирилди. Шундан сўнг 1 та чок билан жароҳат тикиб қўйилди.

Назорат гуруҳидаги ҳайвонларда юқорида кўрсатиб ўтилганидек операция қилинди, лекин ҳеч қандай даво муолажалари ўтказилмади.

3-тажриба гуруҳидаги ҳайвонларга пролифератив яллиғланиш модели моделлаштиришдан 2 соат олдин псорален 10 мг/кг қийматда ошқозонга найча орқали юборилди ва худди шундай операция қилинди, Псорален ушбу ҳайвонлар гуруҳига ҳар 3 кунда, яъни тажрибанинг 1-, 4 - ва 7-кунларида мос қийматларда юборилди.

4-тажриба гуруҳидаги ҳайвонларда юқоридаги яллиғланиш модели ҳосил қилинди ва 2 соат ўтгач, бу ҳайвонлар ультрабинафша лампасида 2 дақиқа 50 см масофадан нурлантирилди (ЎзР «Magnummedicalservis» МЧЖ томонидан ишлаб чиқарилган 220 ватт қувватга эга ДРТ-1000 кварц-8 лампа). 4-куни нурлантириш 2 дақиқа 30 сонияни, 7-куни эса 3 дақиқа олиб борилди. Барча ҳолатларда экспозиция масофаси 50 см ни ташкил этди.

5-тажриба гуруҳи ҳайвонларига пролифератив яллиғланиш модели ҳосил қилишдан 2 соат олдин псорален 10 мг/кг қийматда ошқозонга найча орқали юборилди. Операция тугагандан 2 соат ўтгач, улар ультрабинафша лампада 2 дақиқа давомида 50 см масофада нурлантирилди. Тажрибанинг 4 - ва 7-кунларида ушбу гуруҳ ҳайвонларига псорален 10 мг/кг қийматда ошқозонга найча орқали юборилди ва 2 соат ўтгач, 4-куни 2 дақиқа 30 сония, 7-куни эса 3 дақиқа УБН лампасида 50 см масофада нурлантириб турилди.

Тажрибанинг 8-кунида тажрибани баҳолаш учун ҳайвонлар эфирли наркоз остида декапитация қилинганидан сўнг имплантация қилинган пахта коптокча ва унинг атрофида ҳосил бўлган грануляр тўқимаси билан бирга ажратиб олинди. Пахта коптокча электрон тарозида (СИНКО, Япония) тортилди ва доимий оғирликка етгунча 3 кун давомида 60°C ҳароратда қуритилди. Проллифератив босқичнинг даражаси қуритилган гранулема массаси ва коптокчанинг бошланғич массаси фарқи билан баҳоланди. Экссудатив реакция ҳўл ва қуритилган коптокчалар массалари орасидаги фарқ билан баҳоланди [13;67; 33].

Тажрибавий ҳайвонларнинг гематологик кўрсаткичлари ўрганилди: лейкоцитлар, лимфоцитлар, моноцитларнинг мутлақ миқдори, гранулоцитлар, гемоглобин, эритроцитлар, гематокрит сони, тромбоцитлар.

- Тажрибавий ҳайвонлар қон плазмасининг биокимёвий кўрсаткичлари. Шунингдек, плазмадаги трансформацияловчи ўсиш омили бета 1 нинг миқдори текширилди. Қон плазмасининг биокимёвий кўрсаткичлари умумий усуллар билан аниқланди. Яллиғланиш моделлаштирилган каламушларнинг қон зардобиди TGF β 1 ни аниқлаш учун R&D Systems (АҚШ) томонидан ишлаб чиқарилган тижорат тўпламлари ишлатилди.

- Тажрибавий ҳайвонларда ўтказилган даво схемаларининг митохондриял мембраналар ўтказувчанлигига таъсири ўрганилди: митохондриял ўтказувчанликнинг юқори ўтказувчан пораси (mPTP - mitochondrial permeability transition pore) ва митоK⁺_{АТФ} - АТФга боғлиқ калий канали. Митохондриялар каламуш гепатоцитидан Шнейдер усули бўйича дифференциал центрифугалаш орқали ажратиб олинди.

- Тажрибавий ҳайвонларда жигар, буйрак ва тимусдаги структуравий морфологик ўзгаришлар, шунингдек ҳосил қилинган яллиғланиш ўчоғининг маҳаллий структуравий ўзгаришлари ўрганилди. Ҳайвонларнинг ушбу ажратиб олинган аъзолари ва яллиғланиш майдони кейинги гистологик тадқиқотлар учун 24 соат давомида 10% тампонланган формалинда қотирилди.

Гематологик текширув.

Тажрибанинг саккизинчи куни ҳайвонларни тажрибадан чиқаришдан олдин гематологик текширувлар учун дум венасидан қон олинди. Кенгайтирилган гематологик таҳлил учун BC-3000 гематологик анализатордан (Миндрай, Хитой) фойдаланилди.

Биокимёвий текширув.

Қон плазмасининг биокимёвий кўрсаткичлари МИНДРАЙ ВА-88А (Хитой) анализаторида CYPRESS Diagnostics (Бельгия) фирмаси реагентларидан фойдаланилган ҳолда ўтказилди. Қон плазмасида умумий оқсил, аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ) ва, γ-глутамил трансфераза (ГГТ), ишқорий фосфатаза ферментлари фаоллиги аниқланди.

Оқсил миқдори қон зардобидида г/л, АЛТ, АСТ, ГГТ, ИФ ферментлари фаоллиги ХБ /л ўлчов бирлигида ифодаланди.

Қон зардобидида трансформацияловчи ўсиш омили β1 миқдорини аниқлаш.

Яллиғланиш моделлаштирилган каламушларнинг қон зардобидида TGF β1 ни аниқлаш учун R&D Systems (АҚШ) томонидан ишлаб чиқарилган реагент тўпламларидан фойдаланилди.

Қон зардобидидаги TGF β1 концентрацияси иммунофермент таҳлили MR-96А анализаторида аниқланди.

Таҳлил қилишдан олдин барча реагентлар яхшилаб аралаштирилди ва хона ҳароратигача келтирилди. Планшет катакчалари белгилаб чиқилди. Улар қуйидагича:

- А1, А2 - №1-ТМВ эритмасининг оптик зичлигини ўлчаш учун;
- В1, В2 - 1-сонли калибрланган намуна №1;
- С1, С2 - 2-сонли калибрланган намуна №2;
- Д1, Д2 - 3-сонли калибрланган намуна №3;
- Е1, Е2 - 4-сонли калибрланган намуна №4;
- F1, F2 - 2-сонли калибрланган намуна №5;
- G1, G2 - 2-сонли калибрланган намуна №6;
- Н1, Н2 - 2-сонли калибрланган намуна №7.

Қолган катакчалар тажрибавий намуналарда Р-селектинни аниқлаш учун ишлатилди.

Тегишли катакларга 100 мкл калибрланган намуналар ва назорат зардоби қўшилди ва қолган катакларга икки нусхадаги 100 мкл текширилаётган қон зардоби қўшилди. Стриплар 37°C ҳароратда 2,0 соат давомида тезлиги 500-800 айланма/дақиқа бўлган термостатик шейкерда чайқатиш билан инкубация қилинди. Инкубация охирида катакларнинг таркибидаги эритма декантация йўли билан олиб ташланди ва катаклар 5 марта ювилди. А1 ва А2 дан ташқари барча катакларга 100 мкл конюгат қўшилди. Стриплар 37°C ҳароратда 2 соат давомида тезлиги 500-800 айланма/дақиқа бўлган термостатик шейкерда чайқатиш билан инкубация қилинди. Инкубация охирида катакларнинг таркибидаги эритма декантация йўли билан олиб ташланди ва катаклар 5 марта ювилди. 100 мкл ТМВ эритмаси дарҳол барча катакларга қўшилди. Стриплар рангнинг ривожланиш даражасига қараб, қоронғи жойда хона ҳароратида 30 дақиқа давомида инкубация қилинди. Барча катакларга ТМВ эритмаси билан бир хил тезликда ва бир хил кетма-кетликда фермент реакциясини тўхтатиш учун 100 мкл тўхтатувчи стоп-реагент қўшилди, шейкерда 1-2 дақиқа давомида чайқатилади. Реакция тўхтатилгандан сўнг фотометрда 450 нм тўлқин узунлигида катакчалардаги эритмаларнинг оптик зичлиги аниқланди.

Ҳисоблаш учун қуйидаги формуладан фойдаланилди:

$$(B-B_T)/(B_0-B_T) \times 100\%$$

Бу ерда В - калибрланган ёки текширилаётган намуналарни ўз ичига олган катаклардаги оптик зичликнинг ўртача қиймати;

B_0 - калибрланган намуна «0 нмол/л» бўлган катаклардаги оптик зичликнинг ўртача қиймати.

B_T - А1 ва А2 катакларнинг оптик зичлигининг ўртача қиймати.

«Logit-log» координаталарида калибрланган намуналар учун TGF $\beta 1$ (пг/мл) концентрациясининг графиги чизилди.

Намуналардаги TGF β 1 (пг/мл) миқдори юқоридаги формула бўйича икки нусхадаги катаклардаги ўртача қийматларни олгандан кейин калибрланган эгри чизикдан аниқланди.

Псораленнинг митохондрия мембранасига таъсири механизмларини ўрганиш.

Каламуш жигаридан митохондриялар дифференциал центрифугалаш W.C.Schneider [137] усули ёрдамида ажратиб олинди. Ажратиш муҳити таркиби: 250 мм сахароза, 10 мм трис-хлорид, 1 мм ЭДТА, рН 7,4. Майдаланган жигар тўқимаси махсус гомогенизаторга солиниб устига 1:6 нисбатда ажратиш муҳити қўшилди ва тефлонли пестик ёрдамида гомогенизация қилинди. Гомогенатдан митохондрия ажратиб учун СЛР-1 центрифугадан фойдаланилди. Центрифугадаги муҳит 0-2°C ни ташкил қилди ва центрифугалаш жараёни 2 босқичда амалга оширилди. Биринчи босқичда, центрифугалашда минутига 1500 айланиш тезлигида (нисбий марказдан қочувчи тезланиш 600 г) 7-8 дақиқа давом этди. Бу вақтда хужайранинг оғир агрегатлари чўкади. Чўкма супернатанти бошқа тоза ҳолдаги пробиркага олинди ва центрифуга роторига жойлаштирилди. Иккинчи босқичда центрифугалаш минутига 6000 айланиш тезликда (нисбий марказдан қочувчи тезланиш 6000 г) 15 дақиқада амалга оширилди. Сўнгра пробирка ротордан олинди ва қуйи қисмига чўккан митохондриялар суюқ қисмидан ажратилди. Пробирка деворларидан суюқлик қолдиқлари ва ёғ бўлаклари фильтрли қоғоз ёрдамида тозаланди. Ажратиш муҳитидан тозаланган митохондрияларни автопипетка ёрдамида махсус идишга олинди. Тажрибалар ўтказиш учун митохондриялар 1:5 нисбат ҳажмда ЭДТАсиз ажратиш муҳитида ювилди ва муз солинган идишда, музлаткичда сақланди.

Митохондрия РТР ўтазувчанлигини аниқлаш.

Митохондриянинг бўқиш (шишиш) кинетикаси (0,3-0,4 мг/мл) митохондрия суспензиясининг 26°C да доимо аралаштириб турган ҳолатда

оптик зичлигини 540 нм да очик катакчада (ҳажми 3 мл) ўзгариши бўйича аниқланди. Митохондриядаги РТР нинг ўтказувчанлигини аниқлашда қуйидаги инкубация муҳитидан (ИМ) фойдаланди: 200 мМ сахароза, 20 мкМ ЭДТА, 5 мМ суксинат, 2 мМ ротенон, 1 мкг/мл олигомицин, 20 мМ Трис, 20 мМ HEPES ва 1 мМ K_2HPO_4 , pH 7,4 [108].

2.2.4.2. Митохондриал АТФга боғлиқ калий канали фаоллигини аниқлаш.

МитоK⁺_{АТФ}-каналлари (0,3-0,4 мкг/мл) 3 мл катакчаларда 540 нм тўлқин узунлигида оптик зичликнинг ўзгариши билан аниқланди. ИМ қуйидагича: 125 мМ KCl, 10 мМ HEPES, 5 мМ сукцинат, 1 мМ MgCl_2 , 2,5 мМ K_2HPO_4 , 0,005 мМ ротенон ва 0,001 мМ олигомицин, pH 7,4 [9, 131].

Тажриба ҳайвонлари аъзо ва тўқималарини гистоморфологик текширувлари. Ажратиб олинган ҳайвон аъзолари ва тери қисмлари формалиннинг 10% ли буферланган эритмасида 24 соат давомида қотирилди. Фиксациядан сўнг аъзолар сувсизлантириш, шимдириш ва парафинизация қилиш учун Thermo Fisher STP 120 автоматик карусел гистопроцессорига (TFS, АҚШ) жойлаштирилди. HM 325 (TFS, АҚШ) ротацион микротомида олинган қалинлиги 3-4 мкм бўлган қисмлар гематоксилин ва эозин билан бўялди. Олинган гистологик препаратлар Axio Lab.A1. микроскопи (Carl Zeiss, Германия) ёрдамида турли катталаштиришларда текширилди ва SDPTOP рақамли видеокамера ёрдамида сурагга олинди.

ЎСИМЛИК ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРИ ПСОРАЛЕННИ ТУРЛИ СХЕМАЛАРДА ҚЎЛЛАНИЛИШИНИ ЯЛЛИҒЛАНИШ МОДЕЛИДА ТАДҚИҚ ҚИЛИШ

Яллиғланиш этиологик омил таъсирига организмнинг кўп компонентли жавоби бўлиб, тўқималарда нормал метаболизм бузилиши билан кечади. Клиник амалиётда яллиғланиш барча патологияларнинг, деярли 80% ини ташкил этувчи етакчи патогенетик бўғин ҳисобланади [12].

Микроциркуляциянинг бузилиши ва шиш - эволюция жараёнида тирик тўқималарнинг зарарловчи омилга нисбатан жавоб реакцияси сифатида яллиғланишнинг асосий босқичларидир. Яллиғланишга қарши моддалар зарарловчи омилнинг табиати, жараённинг босқичи ва кечишидан қатъий назар, яллиғланиш реакцияларининг ривожланишига тормозловчи таъсир кўрсатади. Шу муносабат билан, потенциал яллиғланишга қарши препарат таъсирини баҳолашда унинг ўткир экссудатив ва сурункали пролифератив босқичларидаги самарадорлигини ўрганиш мақсадга мувофиқ.

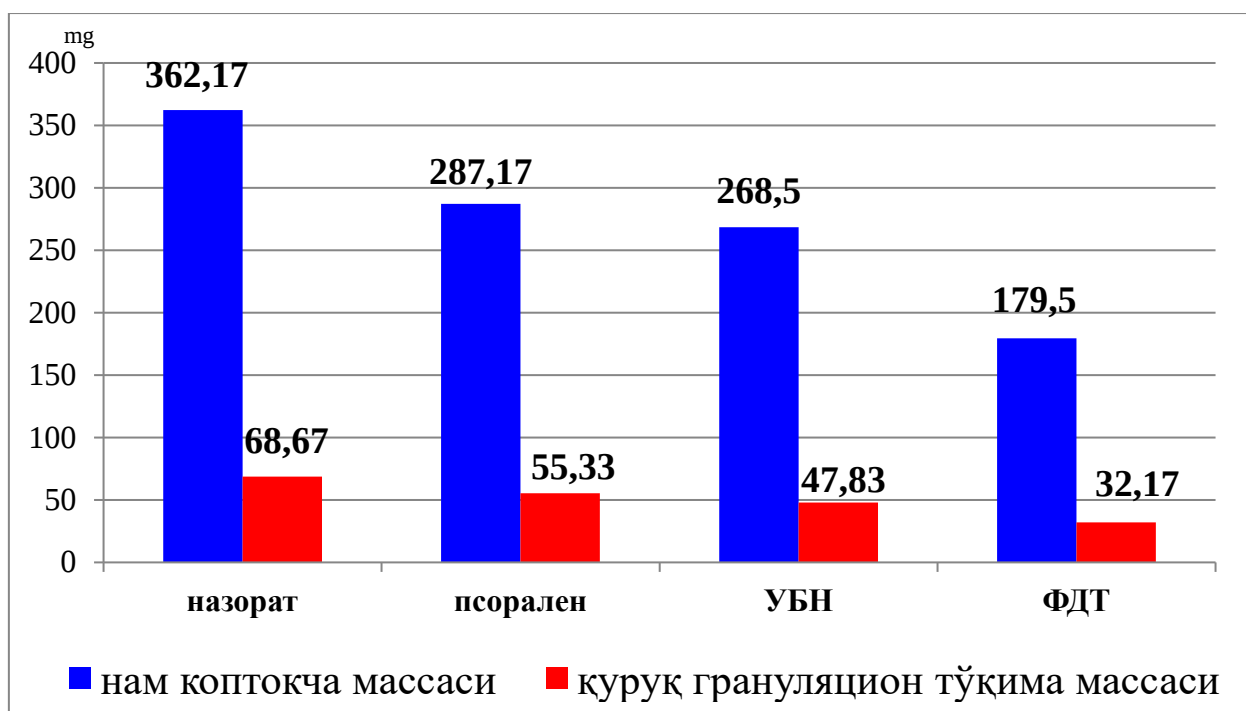
Ўсимлик фотосенсибилизатори псораленни яллиғланиш моделида тадқиқ қилиш

Тажрибадаги ҳайвонларни 5 та гуруҳга ажратиб олинган. Олиб борилган текширувлар ҳар бир гуруҳ учун турли натижаларни кўрсатди.

Назорат гуруҳидаги ҳайвонларда сурункали пролифератив яллиғланиш моделини ҳосил қилинди ва ҳеч қандай даво муолажалари олиб борилмади. Тажрибанинг 8-куни ҳайвонлар мақсадга мувофиқ текширувлардан ўтказилди.

Яллиғланишга қарши фаолиятни баҳолашда «cotton plate» моделидан фойдаланилди ва қуйидаги натижалар олинди (1-диаграмма).

Тажрибадаги каламушларнинг «cotton plate» моделининг натижалари



Изоҳ: назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ($P < 0,05$)

Псораленнинг яллиғланишга қарши таъсирини баҳолашда «cotton plate» моделидаги экссудация фаолиятини ифодаловчи нам коптокчанинг массаси назорат гуруҳи кўрсаткичидан 20,7%, пролифератив жараёни ифода этувчи куруқ грануляцион тўқиманинг массаси эса 19,4% га кам бўлди ($P < 0,05$) (3 - жадвал). Бу псораленнинг яллиғланишга қарши хусусияти борлигидан далолат беради.

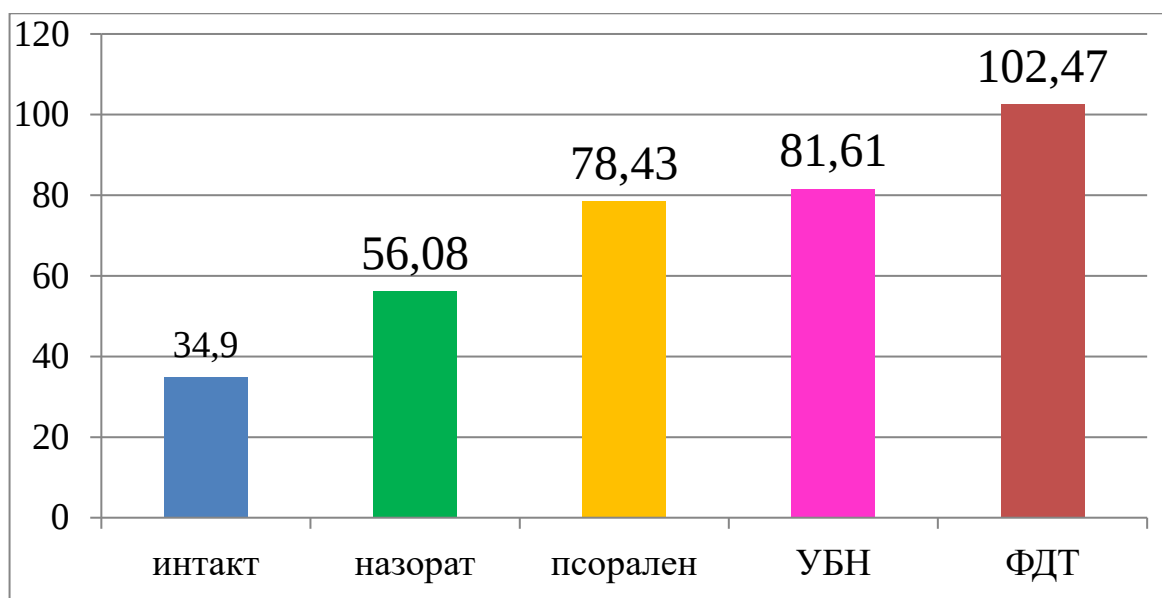
УБН ўтказилган гуруҳ ҳайвонларида нам коптокчанинг массаси назорат гуруҳи кўрсаткичидан 25%, пролифератив жараёни кўрсатувчи куруқ грануляцион тўқиманинг массаси эса 30,3% га кам бўлди ($P < 0,05$).

Яллиғланишга қарши самарадорликни баҳолаш учун «cotton plate» моделида псораленнинг УБН билан комбинацияси қўлланилганда куруқ грануляцион-фиброз тўқима массаси $32,17 \pm 2,04$ мг, экссудат массаси эса $179,5 \pm 9,96$ мг бўлиб, назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан мос равишда 50,4% ва 53,1% га паст бўлди ($P < 0,001$) (3 - жадвал). Демак, псорален+УБН

билан фойдаланилганда псоралендан нурланишсиз фойдалангандан кўра самаралироқ бўлган.

2-диаграмма

Тажрибадаги каламушлар қонидаги трансформацияловчи ўсиш омили $\beta 1$ натижалари



Изох: $P_{<0,05}$ -интакт назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли.

TGF $\beta 1$ сони назорат гуруҳда интакт гуруҳга қараганда 64,5% га ортганлиги кузатилди ($P < 0,01$). Псорален билан даволанган гуруҳда интакт гуруҳга нисбатан 125% ($P_1 < 0,001$), назорат гуруҳига нисбатан 40% ($P_2 < 0,05$) кўпайган. Тажрибада УБН билан даволанган гуруҳда TGF $\beta 1$ кўрсаткичи интакт гуруҳ кўрсаткичидан 134% ($P_1 < 0,001$), назорат гуруҳиникидан 45% юқорилиги ($P_2 < 0,01$) қайд этилди. Кўриниб турибдики, УБН TGF $\beta 1$ концентрациясига сезиларли таъсир кўрсатган. Псорален ва УБНнинг комбинацияси олиб борилганда TGF $\beta 1$ кўрсаткичи интакт гуруҳ кўрсаткичидан 3 баробар ($P_1 < 0,001$), назорат гуруҳиникидан 2 баробар ортганлиги ($P_2 < 0,001$) қайд этилди (4-жадвал).

Каламушларнинг гематологик кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Айниқса, яллиғланиш жараёнларини ифодаловчи кўрсаткичлар - лейкоцитлар, лимфоцитлар ва гранулоцитларда буни яққол кўриш мумкин (3-жадвал).

Тажрибадаги каламушларининг гематологик кўрсаткичлари

Гем. кўрсаткичлар	Гуруҳлар				
	Интакт	Назорат	Псорален билан даволанган гуруҳ	УБН билан даволанган гуруҳ	псорален+У БН билан даволанган гуруҳ
Лейкоцит 10 ⁹ /л	14,53±1,6	20,78±1,6 P ₁ <0,05	17,22±1,64 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1	25,33±2,25 P ₁ <0,1 P ₂ <0,05	16,88±0,82 P ₁ <0,1 P ₂ <0,05
Лимфоцит 10 ⁹ /л	6,23±0,5	9,45±0,8 P ₁ <0,05	7,22±0,4 P ₁ <0,1 P ₂ <0,05	8,92±0,53 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1	6,85±0,47 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1
Моноцит 10 ⁹ /л	2,48±0,24	3,55±0,28 P ₁ <0,05	1,72±0,07 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001	2,15±0,24 P ₁ <0,1 P ₂ <0,001	2,67±0,19 P ₁ <0,1 P ₂ <0,01
Гранулоцит 10 ⁹ /л	5,35±0,39	7,78±0,62 P ₁ <0,05	8,27±1,55 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1	14,27±2,255 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	7,37±0,57 P ₁ <0,01 P ₂ <0,1
Гемаглобин г/л	136,7±5,4	114,4±8,18 P ₁ <0,05	99,25±11,98 P ₁ <0,01 P ₂ <0,1	113,5±8,39 P ₁ <0,05 P ₂ <0,1	120,5±3,77 P ₁ <0,05 P ₂ <0,1
Эритроцит 10 ¹² /л	6,1±0,48	6,32±0,43 P ₁ <0,1	5,97±0,57 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1	6,25±0,34 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1	6,9±0,24 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1
Гематокрит %	37,7±1,6	32,7 ±2,4 P ₁ <0,1	30,02 ±3,68 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1	32,50 ±2,27 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1	34,7 ±1,07 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1
Тромбоцит 10 ⁹ /л	608,16±53, 06	602±74,5 P ₁ <0,1	875±175,17 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1	762,17±65,9 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1	721,5±72,77 P ₁ <0,1 P ₂ <0,1

Изоҳ: P₁- интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш; P₂ - назорат гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш.

Назорат гуруҳида каламушларнинг периферик қонида лейкоцитлар сони $20,78 \pm 1,6 \times 10^9/\text{л}$ эканлиги аниқланди ва бу интакт, яъни соғлом каламушлар гуруҳига нисбатан 43,4% га ошган ($P < 0,01$). Лимфоцитлар 51%, моноцитлар 43%, гранулоцитлар 45,4% га интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан кўпайган ($P < 0,01$). Яллиғланиш жараёни тўқималарнинг кислород билан таъминланишига ҳам таъсир кўрсатган, яъни периферик қондаги гемоглобиннинг миқдори $114,4 \pm 8,18$ г/л бўлиб, бу интакт гуруҳга нисбатан 17% га камайган ($P < 0,05$) (3-жадвал). Псорален билан даволанган гуруҳ каламушларининг периферик қонида интакт гуруҳга нисбатан моноцитлар 30% га ($P_1 < 0,01$), гемоглобин 27% га ($P_1 < 0,01$); назорат гуруҳига нисбатан лимфоцитлар 23% ($P_2 < 0,05$), моноцитлар 51,5% ($P_2 < 0,001$) камайган (3-жадвал). Гематологик таҳлилларга кўра, тажриба шароитида УБН билан даволанган гуруҳ каламушларининг периферик қонида лейкоцитларнинг кескин ўсиши кузатилди: $25,33 \pm 2,25 \times 10^9/\text{л}$ - бу интакт гуруҳга қараганда 74,8% ($P_1 < 0,1$) ва назорат гуруҳига нисбатан 21,8% юқори ($P_2 < 0,05$). Моноцитлар назорат гуруҳига нисбатан 60% га камайган ($P_2 < 0,001$). УБН кўлланилган ҳайвонлар гуруҳида гранулоцитларнинг умумий сони $14,27 \pm 2,25 \times 10^9/\text{л}$ га тенг бўлиб, бу кўрсаткич ҳайвонларнинг назорат гуруҳига нисбатан 71,5% га юқори ($P_2 < 0,01$), интакт гуруҳга нисбатан эса 3 баробар кўп ($P_1 < 0,001$). Бундан натижалардан яллиғланиш жараёни ҳали ҳам жадал кечаётганлиги ҳақида хулоса қилсак бўлади (3 - жадвал). Псорален+УБН билан даволанган гуруҳ каламушларининг периферик қонида лейкоцитлар назорат гуруҳига нисбатан 19% га камайдигани кузатилди ($P_2 < 0,05$). Моноцит кўрсаткичларида тажриба гуруҳлари орасида интакт гуруҳ кўрсаткичларига энг яқин бўлгани ушбу гуруҳда аниқланиб, у назорат гуруҳига нисбатан 25% камайган ($P_2 < 0,05$) (3- жадвал).

Биокимёвий таҳлил натижаларига кўра, назорат гуруҳидаги каламушларда жигар ферментлари концентрациясининг ўзгарганлиги қайд этилди. Хусусан, интакт гуруҳга нисбатан АлТ 16% га ($P < 0,01$), АсТ эса 38%

га ортган ($P<0,001$). Лекин бошқа жигар ферментларига - ишқорий фосфатаза ва гамма глутамил трансфераза миқдорида ишончли силжишлар кузатилмади (4- жадвал). Назорат гуруҳидаги каламушларда умумий оксил миқдорининг интакт гуруҳга нисбатан 40% га ошганлиги ($P<0,001$) аниқладик. Буни организмнинг яллиғланишга нисбатан жавоб реакцияси сифатида қарашимиз мумкин (4 - жадвал).

4-жадвал.

Тажрибадаги каламушларининг қон биокимёвий кўрсаткичлари

Биокимёвий кўрсаткичлар	Гуруҳлар				
	Интакт	Назорат гуруҳи	Псорален билан даволанган гуруҳ	УБН билан даволанган гуруҳ	Псорален+УБН билан даволанган гуруҳ
АлТ ХБ/л	64,8±2,56	52,3±3,89 $P_1<0,001$	87,1±2,9 $P_1<0,001$ $P_2<0,001$	61±5,22 $P_1<0,1$ $P_2<0,1$	56±3,4 $P_1<0,05$ $P_2<0,1$
АсТ ХБ/л	208,8±16,35	288,3±13,8 $P_1<0,001$	320±17,2 $P_1<0,001$ $P_2<0,1$	249,5±6,7 $P_1<0,05$ $P_2<0,05$	196,6±13,7 $P_1<0,1$ $P_2<0,001$
Ишқорий фосфатаза ХБ/л	433,5±40,8	465,6±70,1 $P_1<0,1$	548,5±72,7 $P_1<0,1$ $P_2<0,1$	586,8±32,5 $P_1<0,01$ $P_2<0,1$	376,8±16,6 $P_1<0,1$ $P_2<0,1$
γ-глутамил трансфераза ХБ/л	5,8±0,4	6±0,5 $P_1<0,1$	6,7±0,6 $P_1<0,001$ $P_2<0,001$	9±0,3 $P_1<0,05$ $P_2<0,001$	11,8±0,9 $P_1<0,001$ $P_2<0,001$
Умумий оксил г/л	80,2±4,7	112,5±4,6 $P_1<0,001$	92±7,6 $P_1<0,1$ $P_2<0,01$	101,5±4,6 $P_1<0,05$ $P_2<0,1$	101,1±3,6 $P_1<0,05$ $P_2<0,05$

Изоҳ: P_1 - интакт гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли; P_2 - назорат гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли.

Псорален билан даволанган ҳайвонларда АлТ $87,17 \pm 2,96$ ХБ/л бўлиб, у назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 66% га ($P_2 < 0,001$), интакт гуруҳга нисбатан 34% га кўпроқ ($P_1 < 0,001$). Шунингдек, ушбу гуруҳда АсТнинг энг юқори кўрсаткичлари қайд қилинди - $320 \pm 17,2$ ХБ/л ва бу интакт ҳайвонлар кўрсаткичларидан 53% га кўп ($P_1 < 0,001$). Бу шундан далолат берадики, псорален фотодинамик терапиясиз қўлланганда гепатоцитларга токсик зарар кўрсатиши мумкин. Умумий оқсил кўрсаткичи эса назорат гуруҳига нисбатан 18% га камайган ($P_2 < 0,01$) (4 - жадвал).

УБН билан даволанган гуруҳда АсТ назорат гуруҳига нисбатан 14% камайган, интакт гуруҳига нисбатан 19% ортган ($P_1 < 0,05$). Ушбу гуруҳда ҳам γ -глутамил трансфераза кўрсаткичларида силжишлар кузатилди: интакт гуруҳга нисбатан 55%, назорат гуруҳига нисбатан 50% ортган. Умумий оқсил интакт гуруҳга нисбатан 26% кўпайганлиги аниқланди (4 - жадвал).

Псорален+УБН билан даволанган гуруҳда АлТ ва АсТ миқдори интакт гуруҳ кўрсаткичларига энг яқин бўлди ($P_1 < 0,05$ ва $P_2 < 0,1$). Ушбу гуруҳда ҳам γ -глутамил трансфераза кўрсаткичларида силжишлар аниқланиб, интакт гуруҳга нисбатан ҳам, назорат гуруҳига нисбатан ҳам 2 баробар ортган ($P_1 < 0,001$ ва $P_2 < 0,001$). Умумий оқсил интакт гуруҳга нисбатан 25% кўпайганлиги ($P_1 < 0,05$), назорат гуруҳига нисбатан эса 11% га камайганлиги аниқланди ($P_2 < 0,05$) (4 -жадвал).

Ҳужайранинг "қувват марказлари" деб номланувчи митохондриялар организмнинг ҳаётий функцияларини сақлашда асосий функцияларни бажаради. Аденозин трифосфат (АТФ) шаклида энергия билан таъминлашдан ташқари, улар дастурлаштирилган ҳужайра ўлимини (апоптоз), биомолекулалар синтезини ва ҳужайралараро сигнализацияни тартибга солишда марказий рол ўйнайди. Бироқ, сўнгги ўн йилликларда

митохондриянинг яна бир муҳим роли олимларнинг эътиборини тортди — уларнинг яллиғланиш жараёнларидаги иштирок этиши.

Митохондриялар яллиғланиш жараёнларида хужайра тузилмалари ичида кенг доирада ва энг биринчи жавоб берувчи тузилмадир.

Яллиғланишда митохондриянинг роли:

1. Митохондриялар стресс омилларига, жумладан оксидловчи стресс, инфекция ва тўқималарнинг шикастланишига жуда сезгир. Ушбу огоҳлантиришларга жавобан улар яллиғланиш сигнал йўллари фаоллаштирадиган молекулаларни ажратишга қодир.

Митохондриял ДНК (мтДНК): митохондрия шикастланганда уларнинг ДНКси цитоплазмага ёки хужайрадан ташқари бўшлиққа чиқарилиши мумкин. Ушбу мтДНК, бактериал келиб чиқиши туфайли, иммун тизими томонидан бегона деб тан олинади, бу эса TLR9 каби PAMP - рецепторларнинг фаоллашишига олиб келади.

Кислороднинг фаол шакллари (КФШ): митохондриялар хужайрадаги КФШнинг асосий манбаи ҳисобланади. КФШ ишлаб чиқаришнинг ортиши NLRP3 каби яллиғланишларни фаоллаштириши мумкин, бу эса интерлейкин-1 (IL-1b) каби яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқарилишига олиб келади.

2. Инфламмасомалар ва митохондриялар. Инфламмасомалар-бу яллиғланиш реакциясини қўзғатадиган кўп протеинли комплекслар. NLRP3-инфламмасома митохондриял функциялар билан чамбарчас боғлиқ. Инфламмасома активаторларига мтДНК, КФШ ва ўзгарган липидлар киради. Митохондриял дисфункция атеросклероз, диабет ва нейродегенератив касалликларда кузатиладиган яллиғланишларнинг ҳаддан ташқари фаоллашишига сабаб бўлади.

Яллиғланиш касалликларини даволашда митохондриялар нишон сифатидаги ўрни:

- яллиғланишда митохондриянинг аҳамиятини тушуниш янги терапевтик имкониятларни очади. Антиоксидантлар: коэнзим Q10, N-

ацетилцистеин ёки митохондрияга йўналтирилган антиоксидантлар (масалан, МитоQ) КФШ миқдорини пасайтириш орқали яллиғланиш реакцияларини камайтириши мумкин;

- митохондриял ДНКни барқарорлаштириш: мтДНКнинг ажралиб чиқишини пасайтириш ёки унинг иммун рецепторлари томонидан танишнинг олдини олиш яллиғланишни камайтириш стратегияси бўлиши мумкин;

- митофагияни қўллаб-қувватлаш: митофагия орқали шикастланган митохондрияларни йўқ қилиш жараёнлари КФШ ва бошқа яллиғланиш чақирувчи омилларнинг тўпланишини камайтириши мумкин.

Митохондриал юқори ўтказувчан меганора (mPTP – mitochondrial permeability transition pore) - ички митохондриал мембранада канал ҳосил қилувчи кўп оқсилли комплексдир. Ушбу канал мембрана ўтказувчанлигини тартибга солишда иштирок этади ва хужайра энергетикаси, апоптоз ва некроз каби муҳим жараёнларни назорат қилади. mPTP нинг патологик фаоллашуви хужайра метаболизмининг бузилишига, митохондриянинг шикастланишига ва хужайра ўлимига олиб келади, бу эса уни кўплаб касалликларни ўрганиш ва даволашда асосий нишонга айлантиради.

Митохондриал меганоранинг структураси.

mPTPнинг аниқ тузилиши тўлиқ ўрганилмаган, аммо унинг молекуляр шаклланиши ҳақида асосий фаразлар мавжуд.

Унинг асосий компонентлари:

1. АТФ-синтазаси: ҳозирги тадқиқотлар шуни кўрсатадики, mPTP шакли АТФ-синтаза суббирликларининг ўзаро таъсири орқали ҳосил бўлади.
2. Циклофилин Д (CypD) матрицада жойлашган ва mPTP очилишини тартибга солади. Бу циклоспорин А каби ингибиторлар учун асосий нишон ҳисобланади.

3. VDAC (ташқи мембрана анион канали) митохондриянинг ташқи мембранаси бўйлаб молекулаларни ташишда иштирок этади.

mPTP ёпиқ ёки очик ҳолатда бўлиши мумкин:

Ёпиқ ҳолат: оксидловчи фосфорилланиш учун зарур бўлган мембрана потенциални сақлайди.

Очик ҳолат: тешик стресс остида пайдо бўлади, мембрананинг 1,5 kDa гача бўлган ионлар ва молекулаларга ўтказувчанлигини оширади.

Митохондриял мегапоранинг вазифалари.

1. Мембрана потенциални тартибга солиш. mPTPнинг очилиши мембрана потенциалнинг йўқолишига олиб келади, бу эса АТФ синтезининг тўхташига сабаб бўлади.

2. Митохондриял ҳажмни тартибга солиш. mPTP очилганда ҳужайрага сув ва ионлар киради, бу эса митохондриянинг шишишига олиб келади. Бу ташқи митохондриял мембрананинг ёрилишига ва проапоптотик омилларнинг цитоплазмага чиқишига олиб келиши мумкин.

3. Апоптоз ва некрозда иштирок этиш. Апоптоз: mPTPнинг патологик очилиши каспазаларни фаоллаштирадиган цитохром С нинг чиқарилишига ёрдам беради. Некроз: mPTPнинг узок вақт очилиб туриши некротик ҳужайралар ўлими билан бирга энергия танқислигини келтириб чиқаради.

4. Кислороднинг фаол шакллари (КФС) тартибга солиш. mPTP очилиши оксидловчи стресснинг занжир реакциясини қўзғатиши мумкин бўлган КФС ишлаб чиқаришнинг қўпайиши билан боғлиқ.

mPTP очилишига таъсир қилувчи омиллар.

1. Кальций ионлари (Ca^{2+}): матрицада Ca^{2+} концентрациясини ошириш тешикларнинг очилишини фаоллаштиради.

2. Оксидланиш стресси: КФС даражасининг ошиши ўтказувчанлик ортишини рағбатлантиради.

3. Аденозин трифосфат (АТФ) етишмовчилиги - энергия даражасининг пасайиши ички митохондриял мембрананинг тўсиқ функциясини заифлаштиради.
4. Ацидоз - рН нинг пасайиши ишемик шароитларда химоя механизми бўлган mPTP очилишига тўсқинлик қилади.

Яллиғланиш касалликларида mPTPнинг роли.

1. Ишемия-реперфузия. Реперфузия шароитида mPTPнинг очилиши яллиғланишни кўзғатадиган КФШ ва мтДНКнинг ажралиб чиқишига сабаб бўлади. Ишемиядан кейин юрак ва миянинг шикастланишида муҳим рол ўйнайди.
2. Аутоиммун касалликлар. Тизимли қизил югурик каби патологияларда mPTP фаоллашуви туфайли мтДНКнинг қон циркуляциясига чиқарилиши яллиғланишни кучайтиради.
3. Нейродегенератив касалликлар. mPTPнинг фаоллашиши мияда сурункали яллиғланишни кучайтиради, Паркинсон ва Альцгеймер касалликларининг ривожланишини оширади.
4. Атеросклероз. Макрофаглар митохондрияларининг шикастланиши ва mPTP очилиши қон томир деворининг яллиғланишига ҳисса қўшадиган NLRP3-инфламмасоманинг фаоллашувини кучайтиради.

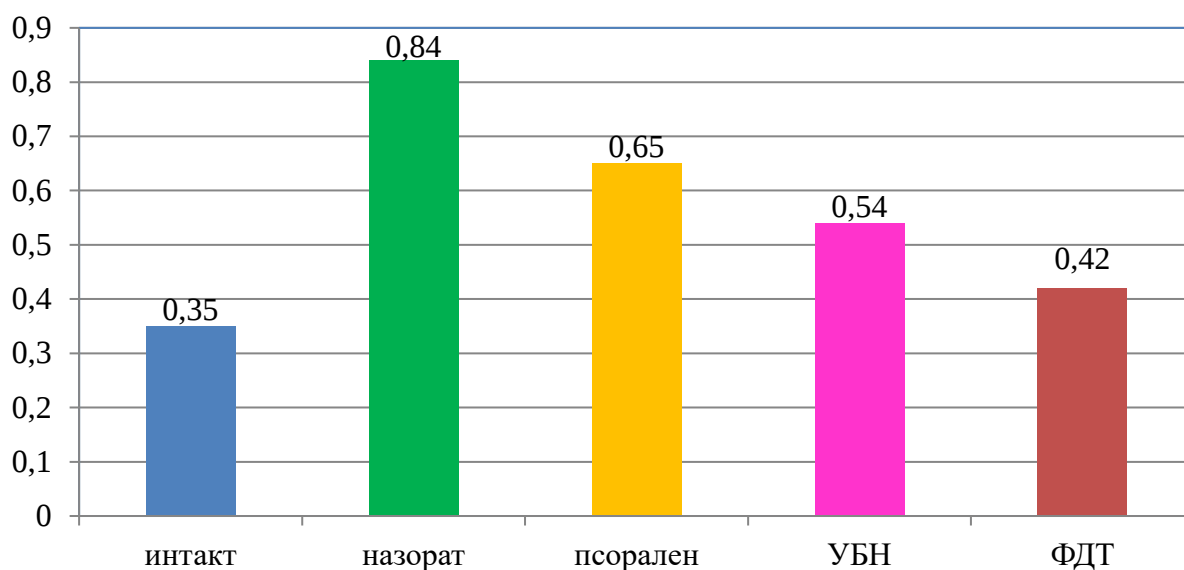
Сурункали пролифератив яллиғланиш моделида гепатоцит митохондриясининг бўкиши 0,84 ΔE540/10 дақиқа ташкил этиб, интакт гуруҳга нисбатан 140% га ортиши аниқланди. Бу эса назорат гуруҳ каламушларида митохондрия мембранаси сезиларли таъсирланганлигидан далолат беради.

Псорален билан даво муолажалари олиб борилган каламушлар гепатоцитларидан ажратиб олинган митохондриянинг Ca^{2+} ионлари таъсирида бўкиши 0,65 ΔE540/10 дақиқа кўрсаткични қайд этиб, бу интакт гуруҳдан 85% кўп, назорат гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан эса 29,6% кам ингибирланиши аниқланди ($P < 0,05$). Ушбу олинган натижадан маълум

бўлдики, гепатоцит митохондрияси mPTP ўтказувчанлиги псорален таъсирида ингибирланди ва ҳужайранинг яллиғланиш жараёнларида энергетик ҳолати қисман қайта тикланишига омил бўлди.

Тажрибанинг УБН билан даволаган гуруҳ каламушларида гепатоцит митохондриясидаги mPTP ўтказувчанлиги 0,54 ΔE540/10 мин кўрсаткични кайд этиб, назорат гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 35,7% га ингибирланиши аниқланди ($P<0,01$).

Сурункали пролифератив яллиғланиш чақирилган каламушларга псорален юбориб, сўнг УБН таъсир этирилиши уларнинг гепатоцит митохондриясининг Ca^{2+} ионлари иштирокида бўкишини ишончли камайтириши маълум бўлди. Бунда ушбу гуруҳ каламушларининг гепатоцит митохондрияси ўтказувчанлиги 0,42 ΔE540/10 дақиқа кўрсаткични ташкил этиб, назорат гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 50% га ингибирланиши аниқланди ($P<0,01$).



3-диаграмма. Тажрибада каламуш гепатоцит митохондрияси юқори ўтказувчан порасига псорален, УБН ва уларнинг комплекси таъсирини баҳолаш натижалари

Митохондриал АТФга боғлиқ калий канали (миток K^+ _{АТФ}-канал) ҳужайралар метаболизми ва ҳимоя механизмларини тартибга солувчи асосий элементлардан биридир. Ушбу канал митохондриал мембранада жойлашган

бўлиб, хужайра нафаси, АТФ ишлаб чиқариш ҳамда хужайраларни стрессдан, шу жумладан ишемия ва оксидловчи шикастланишдан ҳимоя қилиш жараёнларида муҳим рол ўйнайди.

Тузилиши ва функцияси. МитоK⁺_{АТФ}-канал митохондриянинг ички мембранасида жойлашган ва калийни митохондрияга ташишда иштирок этади. Унинг фаоллашиши калий оқимининг кучайишига олиб келади, бу органелладаги ион гомеостазига таъсир қилади. Каналнинг аниқ таркиби тўлиқ ўрганилмаган бўлса-да, у хужайраларнинг плазматик мембранасида АТФ билан ўралган калий каналларини ҳосил қилувчи оқсиллардан иборат деб тахмин қилинади. Бунга KIR оиласининг суббирликлари (калий каналлари ички тикловчи) ва SUR гуруҳидан регулятор оқсиллар (сулфанилмочевина билан боғловчи) кириши мумкин.

МитоK⁺_{АТФ}-каналнинг физиологик роли:

- митохондриял мембрана потенциалини тартибга солиш;
- митохондриянинг кальций билан ортиқча юкланишини олдини олиш;
- стресс остида кислороднинг фаол шакллари (КФС) ҳосил бўлиши даражасини пасайтириш;

- Гипоксия шароитида хужайраларнинг метаболик фаоллигини мослаштириш.

МитоK⁺_{АТФ}-каналнинг таъсир механизми. Оддий шароитларда канал АТФнинг юқори даражасида ёпилади. АТФ концентрациясининг пасайиши (масалан, ишемия шароитида) ёки АДФ нинг ошиши билан канал очилади, бу калийнинг митохондриял матрицага киришига олиб келади. Бу митохондриял мембранага енгил деполаризацияловчи таъсир кўрсатади, кальций тўпланишининг олдини олади ва митохондрияни шикастланишдан ҳимоя қилади.

Турли хужайраларни ҳимоясидаги роли. Кардиопротекция: юракнинг ишемияси/реперфузияси шароитида митоK⁺_{АТФ}-каналнинг фаоллашиши апоптоз ва некроз эҳтимолини камайтириш орқали кардиомиоцитларни ҳимоя қилади. КФСни камайтиришга ёрдам беради. Митохондриял ҳажмни

барқарорлаштиради ва мембраналарнинг шикастланишига йўл қўймайди. Нейропротекция: Асаб тизимида митоK⁺_{АТФ}-канал ҳужайраларни гипоксияга мослаштиришда иштирок этади ва оксидловчи стресс туфайли келиб чиққан зарарни олдини олади.

Фармакологик модуляция: *Агонистлар:* Диазоксид ва бошқа бирикмалар канални рағбатлантиради, ишемияда ҳимоя таъсирини кўрсатади. *Антагонистлар:* глибенкламид ва сулфанилмочевина препаратлари канални ингибициялайди, бу маълум шароитларда фойдали бўлиши мумкин, лекин кўпинча кардиопротектив таъсирларни чеклайди.

МитоK⁺_{АТФ}-каналнинг яллиғланиш жараёнларидаги асосий таъсир механизмлари:

- Оксидланиш стрессини тартибга солиш. Яллиғланишда митохондриялар КФСнинг асосий манбаи бўлиб, яллиғланиш каскадини кучайтиради. МитоK⁺_{АТФ}-канални фаоллашуви ортиқча КФС ишлаб чиқаришни камайтиради ва бу ҳужайралар ва тўқималарнинг шикастланишини чеклашга ёрдам беради.

- Митохондриял гомеостазни сақлаш. Каналнинг очилиши митохондриянинг мембрана потенциални барқарорлаштиришга ёрдам беради, кальцийнинг ортиқча юкланишини олдини олади ва митохондрияни шикастланишдан ҳимоя қилади. Бу яллиғланиш жараёнини кучайтириши мумкин бўлган апоптознинг митохондриял йўлининг фаоллашувини камайтиришга ёрдам беради.

- Яллиғланиш цитокинларини ишлаб чиқаришга таъсири. МитоK⁺_{АТФ}-каналнинг модуляцияси яллиғланиш реакциясининг асосий регуляторлари бўлган NF-κB ва NLRP3-инфламмасома йўлларига таъсир қилади. Ушбу йўлларнинг фаоллашувининг пасайиши интерлейкин-1b (ИЛ-1b), интерлейкин-6 (ИЛ-6) ва ўсма некрози омили (TNFα) каби проинфламатор цитокинлар ишлаб чиқарилишининг пасайишига олиб келади.

- Ҳужайраларнинг метаболик мослашуви. Яллиғланиш шароитида ҳужайралар анаэроб гликолизга ўтади. МитоK⁺_{АТФ}-канални фаоллашиши

митохондриял нафас олиш самарадорлигини ошириш орқали энергия мувозанатини сақлашга ёрдам беради, бу эса стрессли шароитларда хужайраларнинг омон қолишига ёрдам беради.

Ҳар хил турдаги яллиғланиш жараёнларида МитоK⁺_{АТФ}-каналнинг ўрни.

- Тизимли яллиғланиш касалликлари ёки сепсис. Тизимли яллиғланиш реакцияси (SIRS – инглиз тилидан - systemic inflammatory response syndrome) ёки сепсис вақтида бўлса, митоK⁺_{АТФ}-каналнинг фаоллашуви КФС даражасини пасайтириши ва гипоксик шикастланишни камайтириши орқали тўқималарнинг нобуд бўлишини чеклаши мумкин. Диазоксид каби фармакологик канал фаоллаштирувчилари сепсис моделларида органларга химоя таъсирини кўрсатди.

- Сурункали яллиғланиш. Сурункали яллиғланиш касалликларида (масалан, ревматоид артрит, атеросклероз) митоK⁺_{АТФ}-каналнинг модуляцияси яллиғланиш фонини камайтиришга ёрдам беради ва тўқималарнинг кейинги йўқ қилинишининг олдини олади.

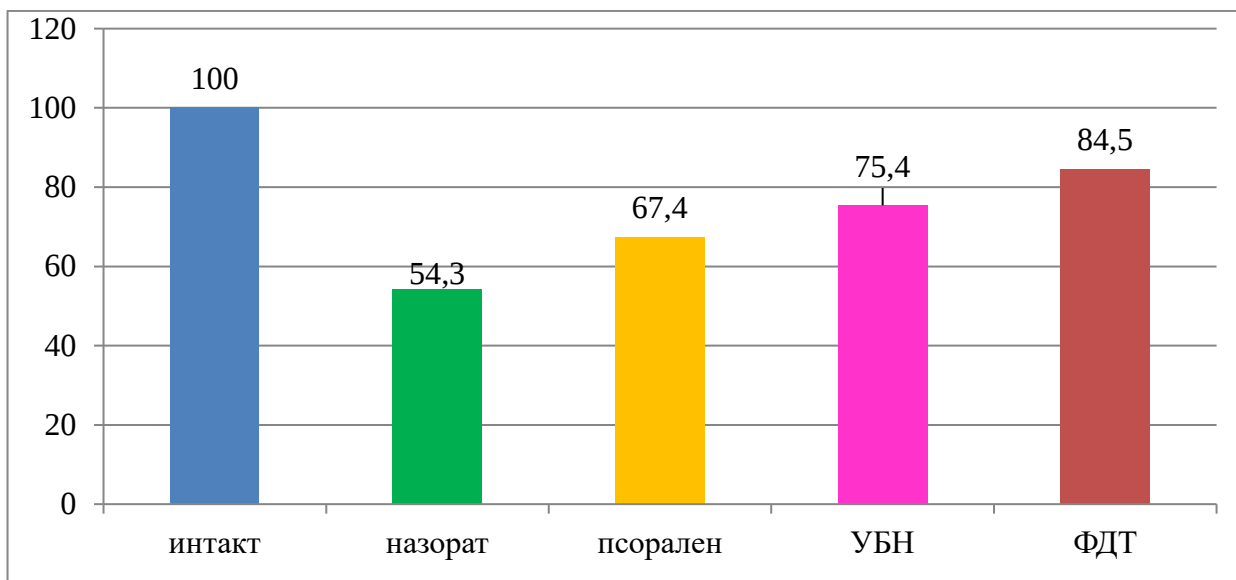
- Нейроинфламация. Асаб тизимидаги яллиғланиш шароитида митоK⁺_{АТФ}-каналнинг фаоллашиши нейронларни ўлимдан химоя қилади, яллиғланишга қарши медиаторлар даражасини пасайтиради ва энергия алмашинувини қўллаб-қувватлайди.

Олинган натижаларга кўра, инкубация муҳитида АТФнинг 200 мкм концентрацияси бўлган шароитда сурункали пролифератив яллиғланиш моделида каламушларнинг гепатоцит митохондрияси K⁺_{АТФ} - канали фаоллиги интакт каламушларникига нисбатан 45,7% га ингибирланганлиги аниқланди (P<0,01). Демак, гепатоцит митохондрияси K⁺_{АТФ}-каналли фаоллиги яллиғланиш таъсирида калий ионлари циклини камайтириши мумкин.

K⁺_{АТФ}-канал фаоллиги псорален билан даволанган гуруҳда назорат гуруҳ кўрсаткичларидан 13,1% фаолланиши аниқланди.

MitoK⁺_{АТФ} -канал ўтказувчанлиги назорат гуруҳ кўрсаткичларидан 21,1% га фаоллашиши аниқланди (P<0,05).

Фотодинамик терапия олиб борилган гуруҳда гепатоцит K^{+}_{ATP} -канал фаоллиги назорат гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан $30,2 \pm 2,4\%$ га фаоллашганлиги аниқланди.

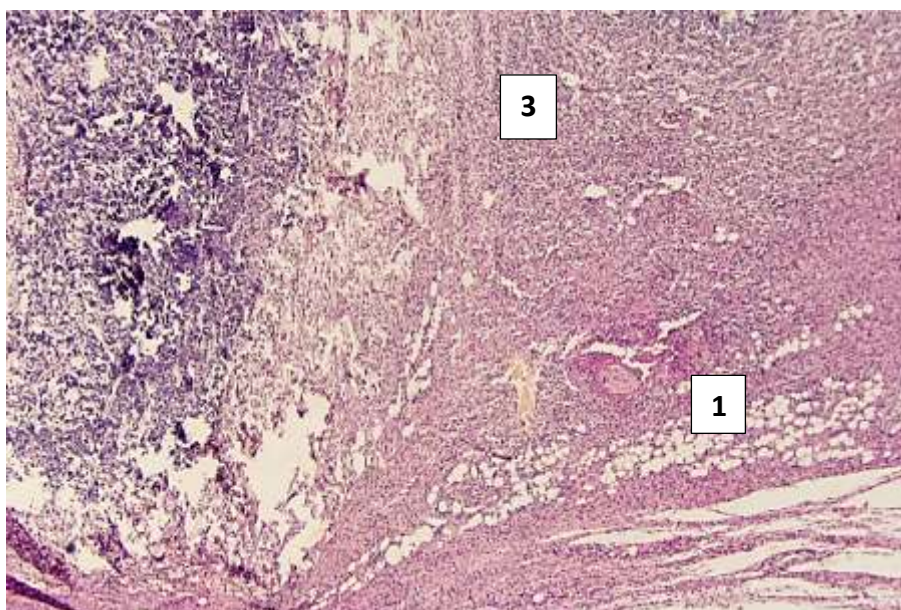


Изоҳ: интакт ва назорат гуруҳи гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли ($P < 0,05$).

4 - диаграмма. Тажрибада каламуш гепатоцитлари митохондриясининг K^{+}_{ATP} -каналли фаоллигига псорален, УБ-нурланиш ва уларнинг комплекси таъсирини баҳолаш натижалари

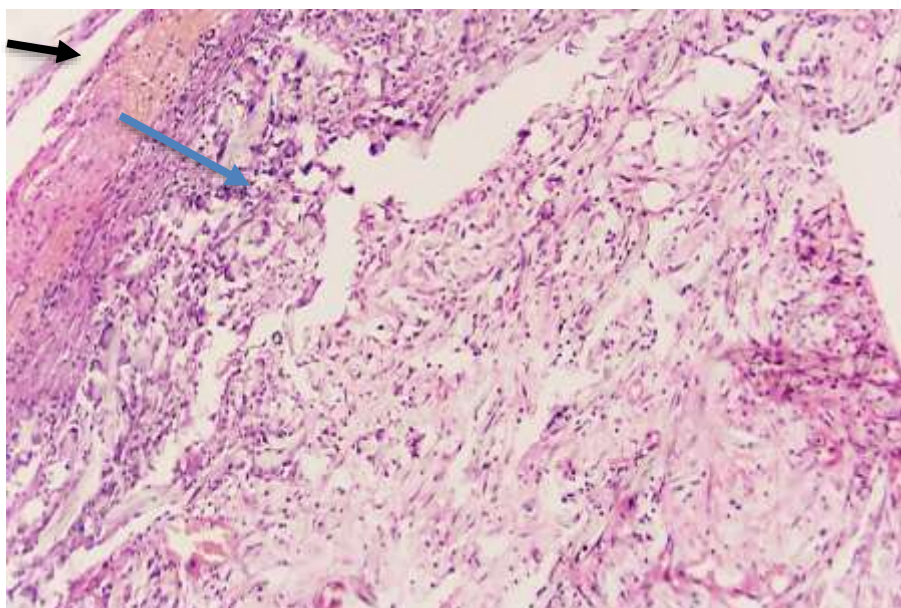
Морфологик текширувлар натижалари

Маҳаллий яллиғланиш ўчоғидаги морфологик текширувлар назорат гуруҳидаги ҳайвонларнинг гистологик кесмаларида сезиларли ўзгаришлар мавжудлигини намоён этди (1-расмга қаранг). Ушбу кесмаларда ксантоматоз хужайраларининг энг кўп миқдори грануляцион тўқима соҳасида қайд этилган. Яллиғланиш ёғ тўқималарига ва унинг атрофидаги юмшоқ тўқималаргача тарқалади. Ксантогрануломатоз яллиғланиш етиб борган юмшоқ тўқималарнинг ангиоматози ва лизиси кузатилади (1-расмга қаранг).



1-расм. Сурункали пролифератив яллиғланиш моделининг тери ва тери ости ҳосилалари тузилишининг микрофотоси. Грануляция реакция соҳасида 2 та зона мавжуд: 1 - фиброз капсула билан ўралган майдон; 3 - лимфоцитлар ва ксантоматоз ҳужайралар кўринишидаги яллиғланиш инфильтрати. Қон томир қатламининг йўқлигига эътибор беринг. Дифференциал қатламларнинг нисбати 1:0 (томирли қатлам):2. Бўёқ,ГЭ. кат. x100.

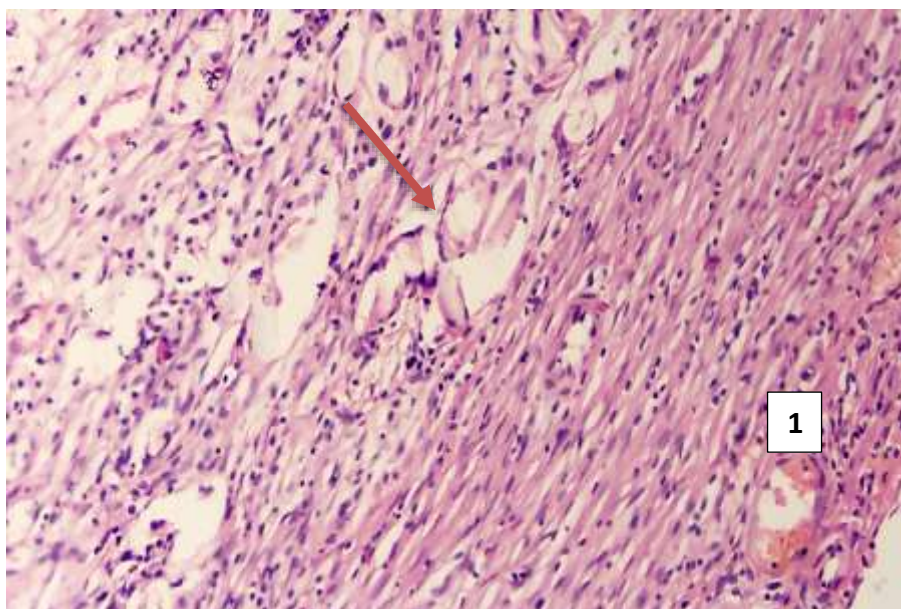
Псорален билан даволанган гуруҳнинг гистологик кесмаларида юпқа фиброз тўқима аниқланди. Унча кўп бўлмаган қон томирлар кўринади (2-расмга қаранг).



2-расм. Сурункали пролифератив яллиғланиш моделида псорален билан даво муолажалари олиб борилган ҳайвонлар гуруҳининг кесмаларида

тери ва тери ости тузилмаларининг микрофотоси. Қора ўқ - қолдиқ қон кетиш белгилари бўлган шикастланган жой. Мовий ўқ - асосан ксантоматоз, лимфоцит ва лейкоцит ҳужайраларидан иборат инфильтрат. Бўёқ.ГЭ. кат. х200.

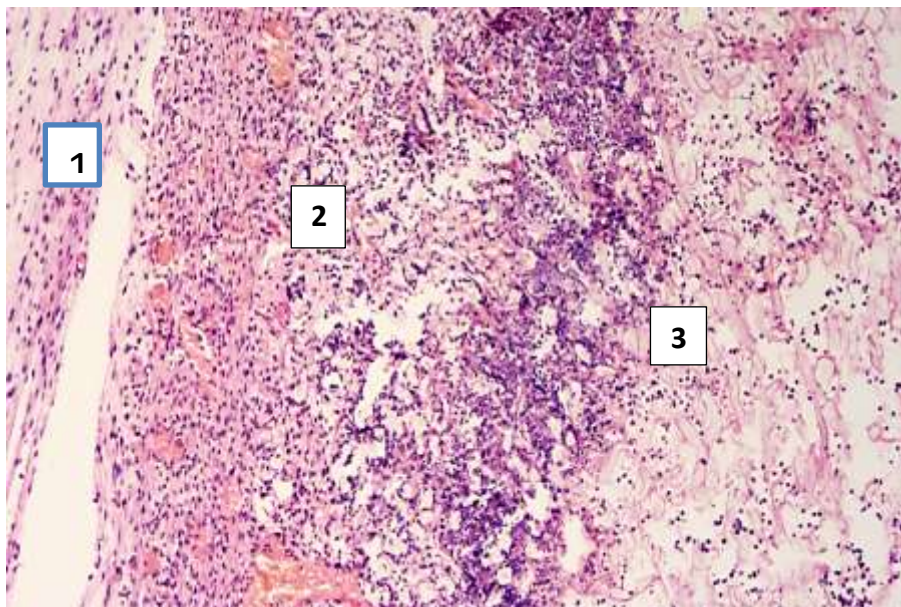
Сурункали пролифератив яллиғланиш моделида УБН билан даволанган гуруҳнинг маҳаллий гистологик кесмаларида, яллиғланиш инфильтрати ёғ тўқималарида жойлашган. Периферик қисми фиброз капсула кўринишида ва бошқа гуруҳларга нисбатан қалинроқ, марказий қисми зич жойлашган нейтрофил ҳужайралардан иборат, периферия бўйлаб лимфоцитар ва ксантома ҳужайралари жойлашган бўлиб, яқин атрофдаги мушак тўқималарига диффуз тарқалади (3-расмга қаранг).



3-расм. УБН билан даволанган сурункали пролифератив яллиғланиш моделининг тери ва тери ости ҳосилалари тузилишининг микрофотоси. 1 - Яллиғланиш соҳасининг фиброз қон томирли чегараланиши. Қизил ўқ - зич ксантоматоз инфильтрация. Фиброз капсуланинг инфильтрация зонасига нисбати 1,5:1,5 ни ташкил қилади. Бўёқ.ГЭ. Кат. Х400.

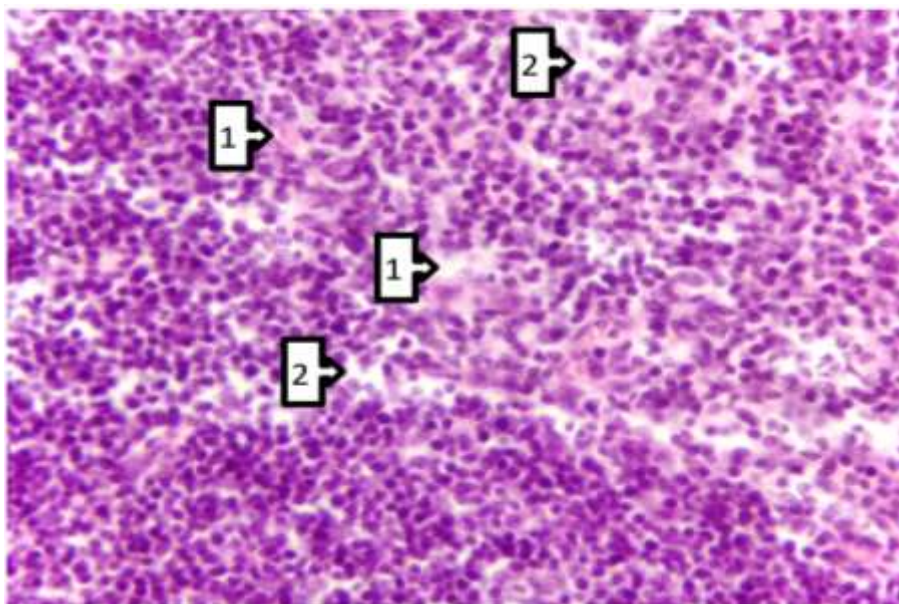
Сурункали пролифератив яллиғланиш моделини псорален ва ультрабинафша нурланишнинг биргаликдаги фотодинамик терапияси билан даволанган ҳайвонларнинг гистологик кесмаларида тери қопламлари патологик ўзгаришларсиз, мушак остида қаватида, ёғ тўқималарида фиброз

чегарали грануломатоз соҳа мавжуд. Фиброз капсула остида нейтрофиллар кенг тарқалган яллиғланиш инфильтрати аниқланади. Фиброз тўқима атрофида кўплаб майда қон томирлари ва ксантоматоз хужайралар аралашмаси кўринади (4-расмга қаранг).



4-расм. Сурункали пролифератив яллиғланиш моделининг тери ва тери ости тузилмалари микрофотоси, унда псорален УБН билан биргаликда қўлланилган. Грануляцион яллиғланишнинг 3 та қатлами кўринади. 1 - фиброз тўқима лимфоцитар инфильтрация билан, 2 - гиперваскуляризация ва лимфоцитар инфильтратли қон томир қатлами, 3 - нейтрофилли пролиферация кўринишидаги инфильтрат. Шаклланган қатламларнинг нисбати 1: 1: 1. Бўёқ.ГЭ. кат.х200.

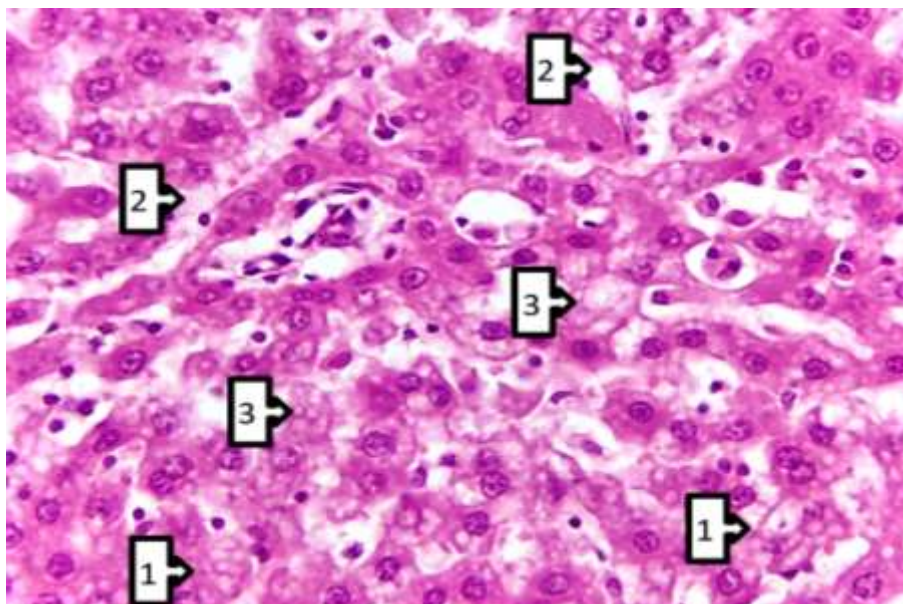
Тажриба шароитида моделлаштирилган каламушларнинг тимус, жигар ва буйраклари морфологик жихатдан ўрганилди. Жумладан, назорат гуруҳидаги каламушларнинг тимус капсуласининг қалинлашгани, қон томирларида тўлақонли ўчоқларнинг пайдо бўлиши, паренхимасида семиз хужайраларнинг ҳар хил даражада тарқалганлиги кузатилди. Пўстлоқ ва мағиз қаватларида лимфоцитларнинг кўпайганлиги қайд этилди. Айниқса, мағиз қаватида уларнинг посткапилляр венулалар атрофида тўпланганлиги яллиғланиш жараёнининг ҳали ҳам давом этаётганлигидан ва лимфоцитларнинг яллиғланиш ўчоғига сафарбар бўлаётганлигидан дарак беради (5-расм).



5-расм. 2-гурух. Яллиғланиш моделлаштирилган каламушларнинг тимус тўқимаси. Мағиз қаватида Гассал таначалари майдалашган ҳамда кам миқдорда (1), стромада интерстициал шишлар аниқланди (2), майда капиллярлар атрофида тўдаланган етилмаган лимфоцитлар аниқланди. Стромада сийраклашган сохалар аниқланди. Бўёқ Г-Э.Ўлчами 20х10.

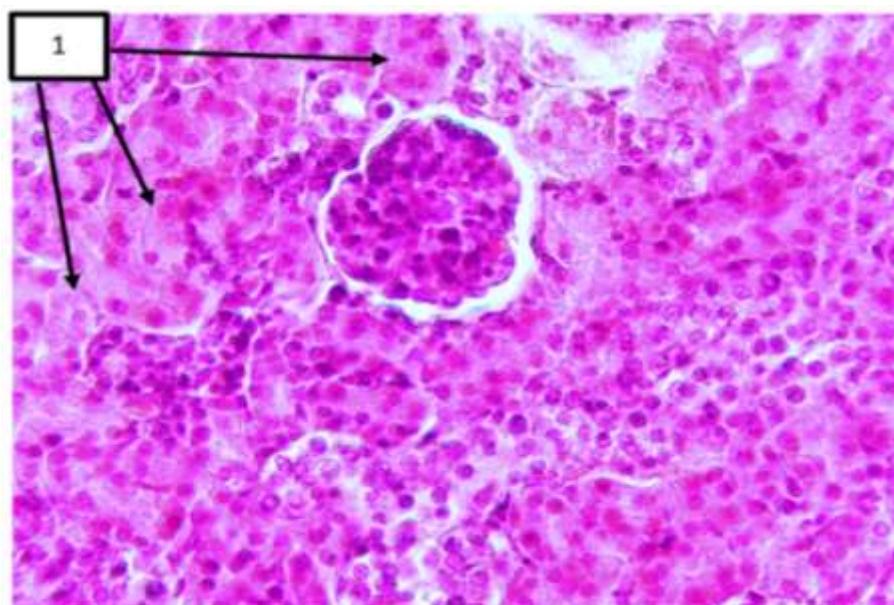
Жигар тўқимасида қуйидаги морфологик ўзгаришлар аниқланди. Жигар синусоидлари тўлақонли, субкапсуляр жойлашган бўлакча гепатоцитларида ёғли дистрофия ўртача ва майда томчи кўринишда ривожланган. Бўлакчаларнинг архитектоникасида юзага келган ўзгаришлар асосан: ёғли дистрофияга учраган гепатоцитларда - ёғ томчиларининг тўпланиш даражасига қараб устунли тузилишининг деформацияланиши (6 - расмга қаранг), синусоидал бўшлиқларнинг ҳар хил кенгликда бўлиши билан намоён бўлди. Айнан шу сохаларда ўт капиллярларида холестаз кузатилди.

Жигар триадалари атрофида портал веналарда нисбий тўлақонлик ва Купфер хужайралари намоён бўлди (6-расмга қаранг).



**6-расм. 2-гурух. Яллиғланиш моделлаштирилган каламушларнинг жигар тўқимаси. Гепатоцитларда майда ва ўрта томчи кўринишидаги ёғли дистрофиялар (1). Синусоидал бўшлиқлар хар хил кенгликда (2). Гепатоцитларнинг устунсимон жойлашиши ўзгарган (3).
Бўёқ Г-Э. 20x10.**

Буйракларда, капсуласи одатдаги кўринишда. Боумен капсуласи бўшлиғида патологик суяқликлар аниқланмайди. Коптокчалар шакли деярлик бир хил. Подоцитлар аниқ кўринади.



7-расм. 2-гурух. Яллиғланиш моделлаштирилган каламушларнинг буйрак тўқимаси. Пўстлоқ қавати проксимал каналча эпителийларида оксилли дистрофия (1), проксимал каналча бўшлиқлари аниқланмайди (бу ўзгариш каналча эпителийларининг бўқиши натижасида

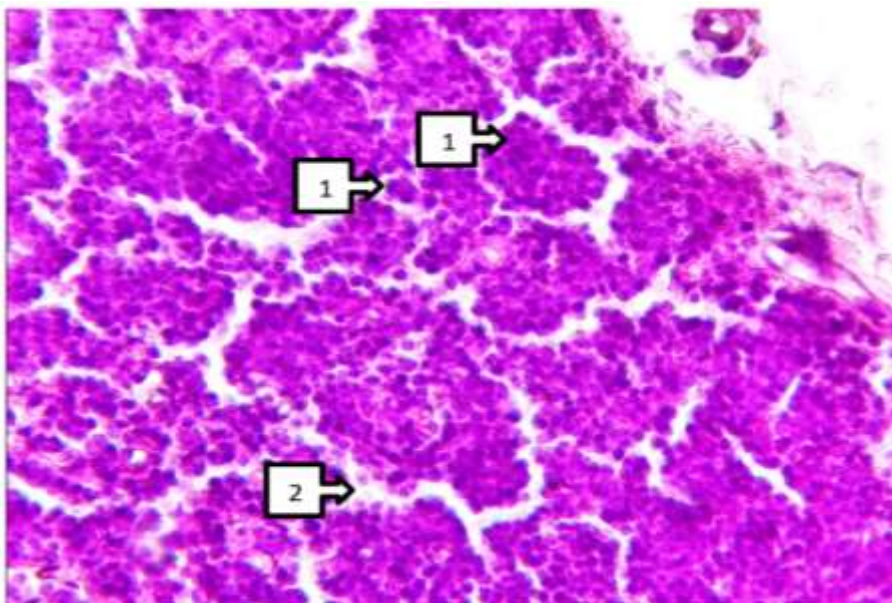
**бўшлиқнинг торайишидан келиб чиққан). Коптокча шаклан
ўзгармаган. Бўёқ Г-Э. Ўлчами 40x10.**

Коптокча атрофидаги проксимал каналча эпителийларида суст шаклланган оксилли дистрофиялар аниқланди. Баъзи сохаларида проксимал каналча бўшлиқлари деярли аниқланмайди, бу ўзгариш буйракларда ривожланган тўлақонлик ҳисобига юзага келган интерстициал шишларнинг оқибати ҳисобланади. Дистал каналчалар бўшлиқлари ҳар хил кенгликда.

Псорален билан даволанган ҳайвонлар гуруҳида паренхиматоз аъзоларда қуйидаги морфологик ўзгаришлар кузатилди.

Тимус капсуласи юзалари нотекис. Капсула қон томирларида нотекис тўлақонлик белгилари аниқланди. Пўстлоқ қавати нисбатан кичрайган, мағиз қаватининг капсулага яқинлашганлиги аниқланди. Пўстлоқ қаватида ёш лимфоцитлар ва семиз хужайраларнинг сон жиҳатдан нисбатан камайганлиги аниқланди.

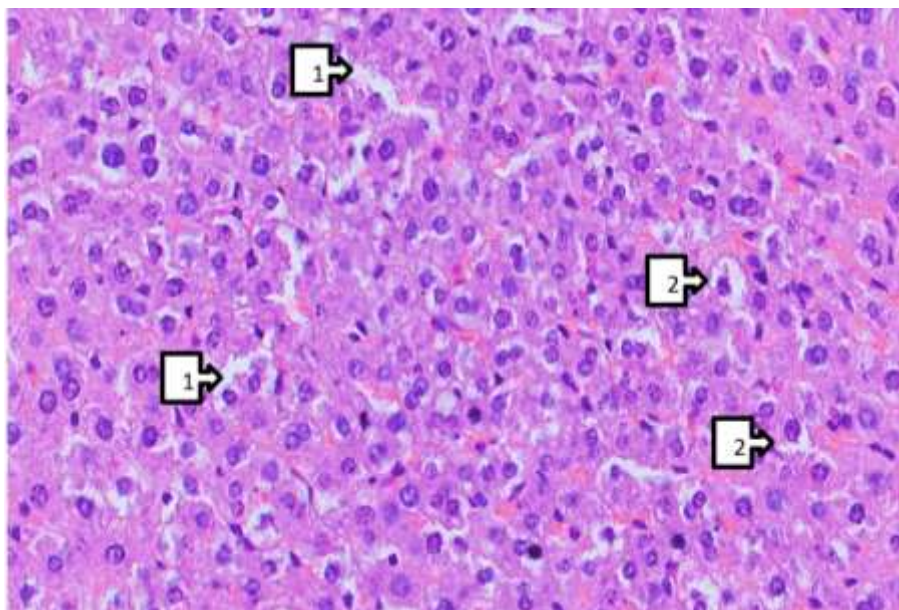
Пўстлоқ қаватда лимфоцитлар ва уларнинг атрофида макрофагларнинг тўпланганлиги ҳамда оксифил ретикулоэпителиал хужайраларнинг ўчоқли пролиферацияси аниқланди (8-расмга қаранг). Ҳар хил даражадаги интерстициал шишлар кузатилди. Кортикомедулляр сохаларда посткапилляр венулалар девори атрофида кам сонли лимфоцитлар кўринди. Шу билан бир қаторда, ретикулоэпителиоцитларнинг ва эпителиоид хужайраларнинг кўпайганлиги ва уларнинг атрофидаги сохаларда Гассал таначалари ҳажман ҳар хил катталиқда, атрофида эса макрофагларнинг ўчоқли тўплангани аниқланди. Мағиз қавати қон томирлари тўлақонли кўринишда, стромасида интерстициал шишлар ва сийрак толали тузилмаларнинг кўпайганлиги аниқланди.



8-расм. 3-гурух. Тажриба шароитида псорален моддаси билан даволанган тимус. Лимфоцитлар аксарияти гурухли жойлашган (1), хар хил даражадаги интерстициал шишлар (2). Бўёқ Г-Э.10х40.

Жигар томирларида тўлақонлик белгилари аниқланди. Перипортал сохаларда жойлашган гепатоцитларда ўрта ва майда томчили ёғли дистрофиялар, перилобуляр вена қон томирларда эса тўлақонлик белгилари аниқланди. Бу ўзгаришлар клиник лаборатор жиҳатдан қонда жигар ферментларининг меёрий кўрсаткичларнинг юқори чегараси ва меёрий кўрсаткичлардан 5-15% га ортиши билан бирга ривожланди.

Центролобуляр сохада синусоидал бўшлиқларнинг хар хил даражадаги кенгайиши, гепатоцитларида майда томчили ёғли дистрофия аниқланди.



9-расм. 3-гурух. Тажриба шароитида псорален моддаси билан даволанган жигар тўқимаси. Гепатоцитларнинг гистиотопографияси ўзгармаган. Умумий фонда текстураси хиралашган, синусоидал бўшлиқлар ҳар хил кенгликда (1), гидропик дистрофияга учраган хужайралар аниқланади (2). Бўёқ Г-Э. Ўлчами 20х10.

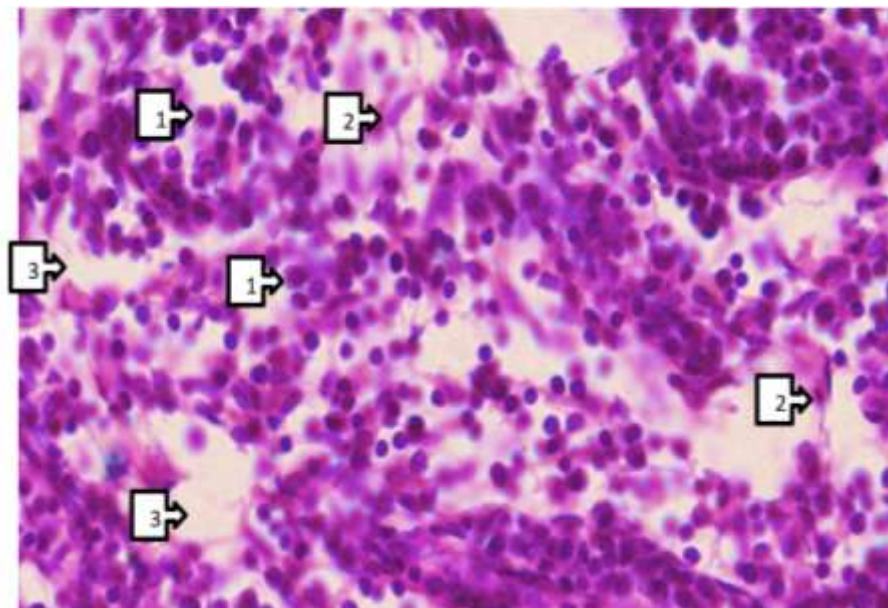
Буйракларда, пўстлоқ коптокчалари капиллярлари тўлақонли кўринишда, Боумен бўшлиғида патологик суюқликлар аниқланмайди. Коптокчалар шакли ўзгармаган. Проксимал каналча эпителийларида гиалин томчи кўринишдаги оксилли дистрофия ўчоқлари аниқланди. Проксимал ва дистал каналча эпителий хужайралари ҳажман ҳар хил катталиқда бўлиб, цитоплазмасида оксифил ва базофил киритмалар аниқланди.

Мағиз қавати оралиқ тўқимасида лимфоцитар инфильтрация кўринди. Буйрак жомлари шиллиқ қавати юзаларида тўлақонлик, десквамация ва семиз хужайраларнинг сон жиҳатдан кўпайганлиги аниқланди.

Тимусда УБН таъсирида капсула юзаси бироз ғадир будир кўринишда, қон томирларида тўлақонлик белгилари аниқланди. Пўстлоқ қават юпқалашган. Майда лимфоцитлар камайиши лекин ретикуляр толаларнинг десмасомалар бўйлаб кўп миқдорда жойлашганлиги аниқланди. Бу делимфатизация ўчоқларининг шаклланганлигидан дарак беради. Пўстлоқ қаватидаги посткапилляр венулаларнинг атрофида макрофагларнинг тўпланганлиги, қон томирлар атрофидаги перицитларда пролифератив

фаолликни ошганлиги аниқланди. Пўстлоқ қаватда интерстициал шишлар аниқланди.

Мағиз қаватида семиз хужайраларнинг кўпайиши, етилган йирик лимфоцитларнинг камайганлиги аниқланди (10-расмга қаранг). Гассал таначаларининг кескин камайиши ва кўриш майдонида хажман кичрайган ягона таначаларнинг учраши билан характерланади.



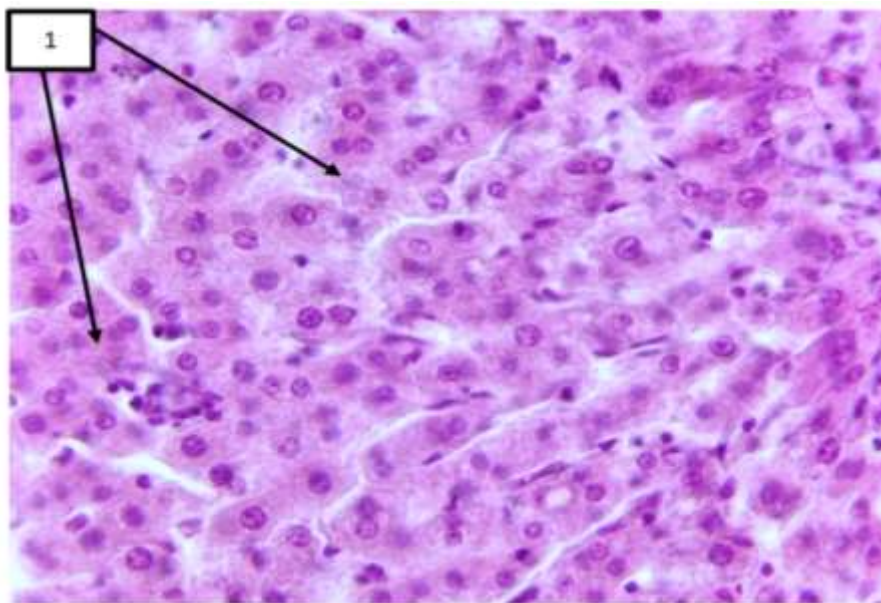
10-расм. 4-Гурух. Тажриба шароитида УБН қўлланилгандан кейинги тимус тўқимаси. Мағиз қавати стромасида кўп сонли семиз хужайралар аниқланди (1), ретикуляр тузилмаларда ҳам дегенератив ўчоқлар аниқланди (2), мағиз қаватида интерстициал шишлар аниқланди (3).

Бўёқ Г-Э. Ўлчами 40x10.

Жигар капсуласи одатдаги кўринишда, капсула қон томирларида нисбий тўлақонлик белгилари аниқланди. Субкапсуляр жойлашган гепатоцитлар оралиғидаги ўт капиллярларида холестаз белгилари аниқланди. Жигар тўқимасида кескин ўзгаришлар аниқланмайди. Гистоархитектоникаси ўзгармаган, бўлакчали тузилиши сақланган, перилобуляр вена қон томирларида нисбий тўлақонлик, марказий веналарда хар хил даражадаги тўлақонлик белгилари аниқланди.

Асосан ўзгаришлар гепатоцитларда майда томчили дистрофиялар кўринишида, перилобуляр сохалардаги гепатоцитларда эса суст шаклланган

оқсилли дистрофик ўзгаришлар аниқланди. Гепатоцитлар шаклан бир хил, ядролари гиперхром кўринишда. Ўт капилярларида нотекис холестаз белгилари аниқланди. Центролобуляр гепатоцитларда ҳам майда томчили ёғли дистрофик ўзгаришлар аниқланди. Перилобуляр сохалардаги синусоидал бўшлиқлар деярлик бир хил кенгликда, лекин марказга яқин синусоидал бўшлиқлар нисбатан кенгайган.

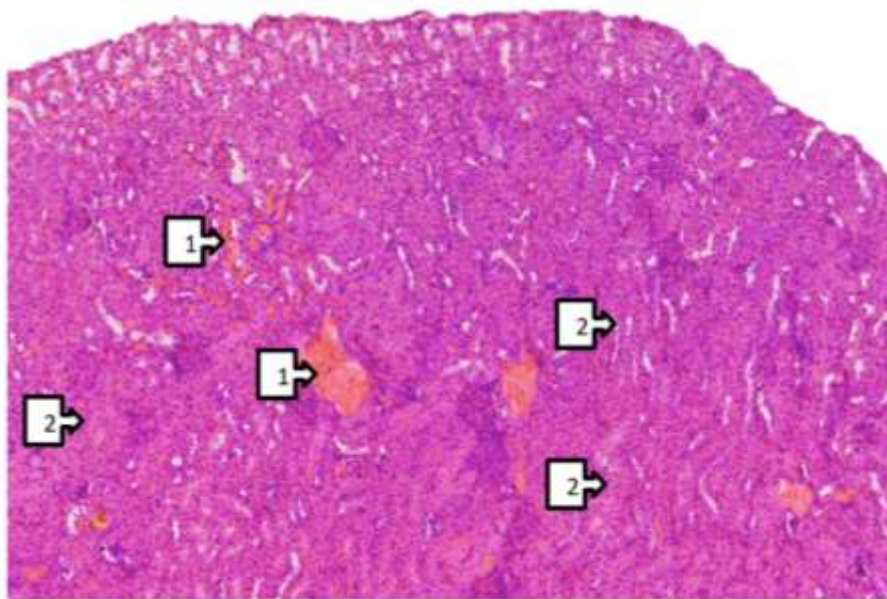


11-расм. 4-Гурух. Тажриба шароитида УБН қўлланилгандан кейинги жигар тўқимаси. Гепатоцитлар цитоплазмасида гомоген суст шакланган грануляр киритмалар аниқланди (1), синусоидал бўшлиқларда патологик ўзгаришлар аниқланмади. Фокусда гепатоцитларда майда томчили ёғли дистрофия ўчоқлари аниқланди. Бўёқ Г-Э. Ўлчами 40x10.

Буйракларда, капсуласи одатдагидан кўра қалинлашган, қон томирларида тўлақонлик белгилари аниқланди. Боумен бўшлиғида патологик суюқликлар аниқланмайди. Проксимал каналча эпителийларида гиалин томчи кўринишдаги оқсилли дистрофия ўчоқлари аниқланди. Каналча қовузлоқ сохалари эпителий хужайраларида гиалин томчили дистрофияга учраган хужайралар аниқланди. Дистал каналчалар шаклан бир хил бўлиб

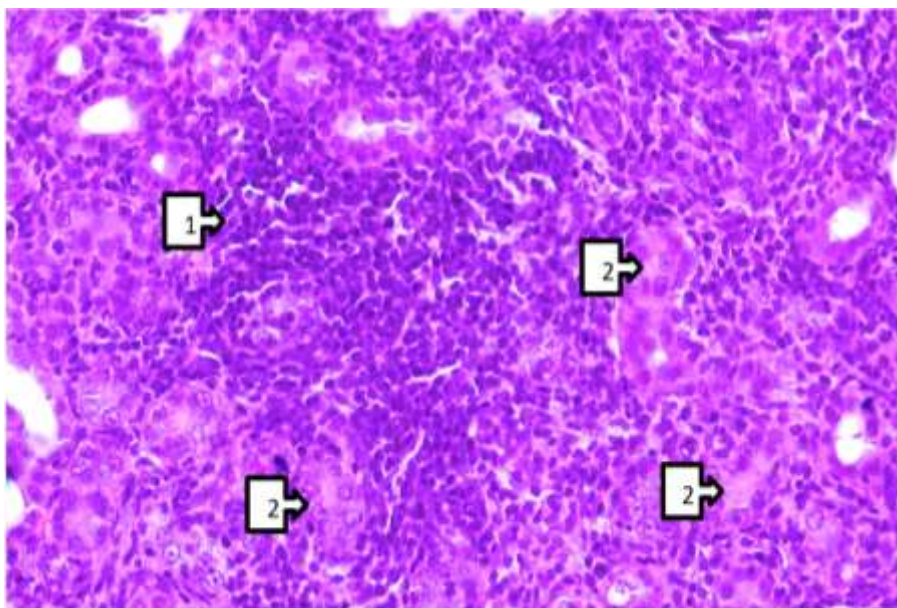
кўринди. Дистал каналча эпителийлари хужайралари цитоплазмасида донадор базофил киритмалар аниқланди.

Мағиз қавати оралиқ тўқимасида лимфоцитар инфильтрация ўчоқлари, ва сийрак толали тузилмаларнинг шаклланиши кузатилди. Буйрак жомлари шиллиқ қавати юзаларида тўлақонлик аниқланди.



12-расм. 4-Гурух. Тажриба шароитида УБН қўлланилгандан кейинги буйрак тўқимаси. Аксарият қон томирлари тўлақонли кўринишда (1), умумий фонда буйрак каналча бўшлиқлари ва коптокча бўшлиқлари жуда кам сонли (2) (бу ўзгаришлар буйрак паренхиматоз хужайраларида шишли ўзгаришлар ривожланганидан дарак беради).

Бўёқ Г-Э. Ўлчами 10х10.

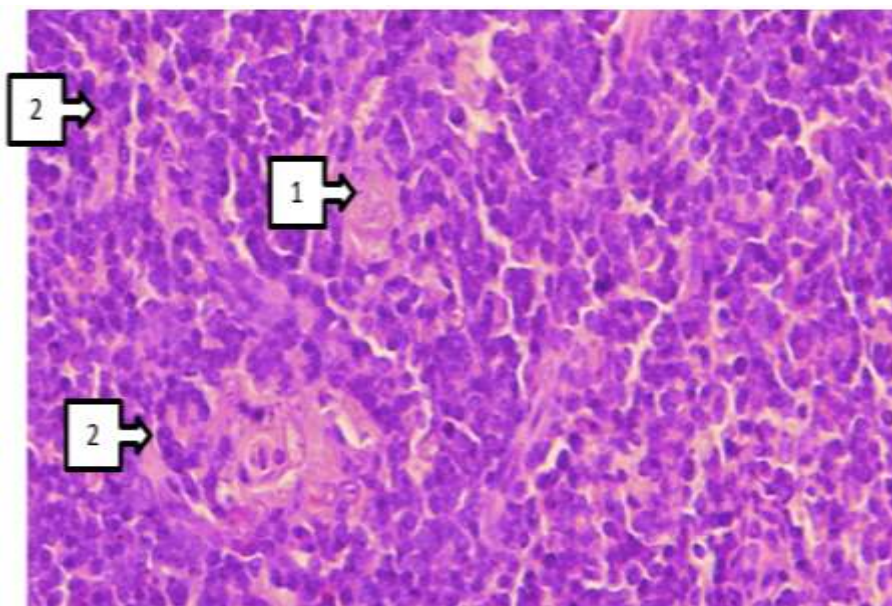


13-расм. 4-Гурух. Тажриба шароитида УБН қўлланилгандан кейинги буйрак тўқимаси. Дистал каналчалар соҳасида жуда кўплаб лимфоцитар инфильтрация ўчоқлари аниқланди (1), аксарият дистал каналча бўшлиқларида гомоген оқсил тузилмалари аниқланди (2). Бўёқ Г-Э. Ўлчами 40х10.

Тимус тўқимасида яллиғланишнинг пролифератив фазасида, яъни 8-суткада псорален+УБН таъсирида қуйидаги морфологик ўзгаришлар кузатилади. Организмнинг Т- лимфоцитларга бўлган эҳтиёжини қондириш мақсадида тимус эпителиал хужайраларининг десмасомали тузилмалари оралиғида Т-лимфоцитлар пролиферацияси ошиши кузатилди. Посткапилляр венулаларда эса тўлақонлик аниқланмади (14-расмга қаранг). Ретикулоэпителиал хужайралар ва ёш лимфоцитларнинг меёрий кўринишга яқин бўлиши псорален+УБН биргаликда қўлланганда кузатилди. Айнан псорален+УБН комбинациясида тимуснинг пўстлоқ қаватининг қалинлашганлиги аниқланди.

Мағиз қаватида ҳар хил катталиқдаги Гассал таначаларининг шаклланиши, посткапилляр венулалар атрофида тўпланган етилган Т-лимфоцитларнинг ўчоқлари аниқланди. Макрофаглар ва ретикулоэпителиал хужайраларнинг Гассал таначалари атрофида тўпланиши юқоридаги 3- ва 4-гуруҳга, яъни псорален ва УБН алоҳида- алоҳида қўлланган гуруҳларга

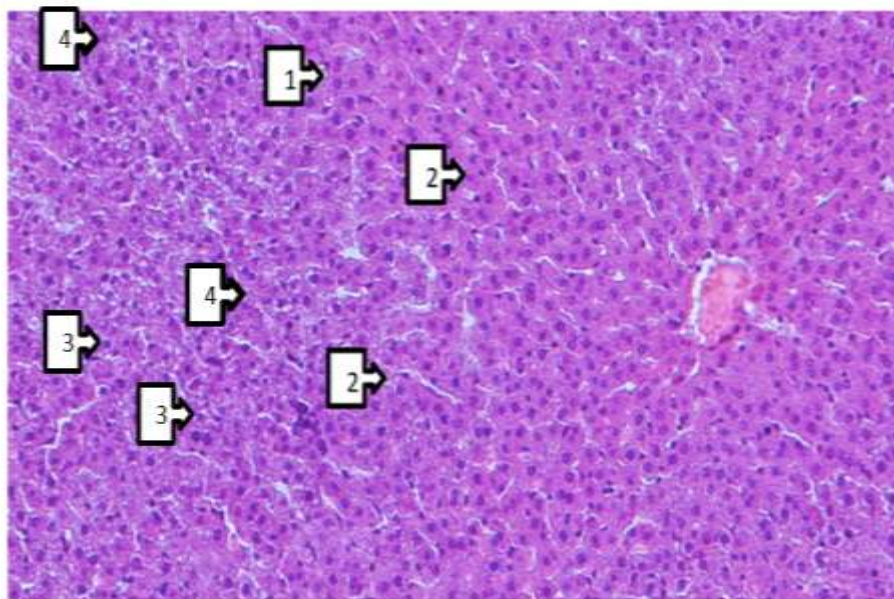
нисбатан кўпайганлиги аниқланди. Бўлакчалар оралиғидаги фиброз тўқимасида нотекис қалинлашган ўчоқлар аниқланмади.



14-расм. 5-Гурух. Яллиғланиш моделлаштирилган ва псорален+УБН комбинацияси қўлланилгандан кейинги тимус тўқимаси. Мағиз қаватида жуда кўплаб хар хил катталиқда Гассал таначалари аниқланди (1), етилган катта лимфоцитларнинг сон жиҳатдан кўпайганлиги аниқланди (2). Бўёқ Г-Э. Ўлчами 20x10.

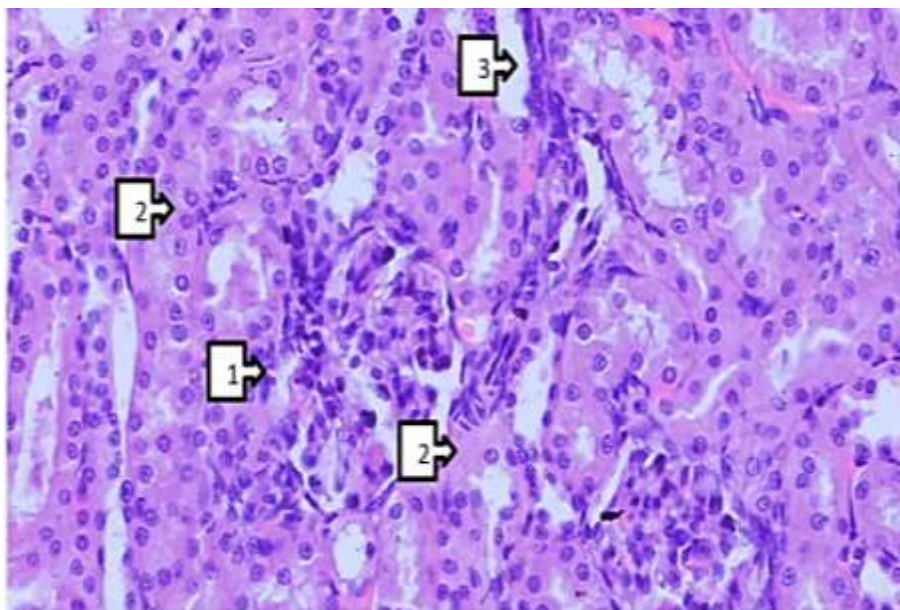
Жигар тўқимасида кескин морфологик ўзгаришлар кузатилмади. Жигар капсуласи бир хил қалинликда, томирларида тўлақонлик белгилари суст шаклланган. Бўлакчали тузилиши ўзгармаган. Периферияда жойлашган бўлакчаларнинг гистоархитектоникаси ўзгаришсиз, перипортал сохалардаги вена қон томирлари ўртача тўлаликда. Перилобуляр гепатоцитларда майда томчили ёғли дистрофияга учраган гепатоцитлар жуда кам сонли эканлиги аниқланди. Синусоидал бўшлиқлар атрофида Купфер хужайраларининг тўпланиши аниқланди (15-расмга қаранг). Марказий вена сохасига яқин турган гепатоцитларда майда томчили ёғли дистрофияга учраган гепатоцитлар цитоплазмаси бироз хиралашган, цитоплазмада гомоген донатор киритмалар аниқланди. Трансэндотелиал ёриқларнинг торайиши томир реакциясининг пасайганлигидан дарак беради. Бу эса ўз навбатида яллиғланишнинг пролифератив босқичида жигар тўқимасида псорален+УБН

таъсирида моддалар алмашинувини тикланаётганлигини яна бир бор исботлайди.



15-расм. 5-Гуруҳ. Яллиғланиш моделлаштирилган ва псорален+УБН комбинацияси қўлланилгандан кейинги жигар тўқимаси. Гепатоцитлар цитоплазмаси гомоген бўялган (1), синусоидал бўшлиқлар бир хил кенгликда (2), синусоидал бўшлиқлар атрофида Купфер хужайраларининг миграцияси аниқланди (3), репаратив регенерацияга учраган гепатоцитлар аниқланди (4). Бўёқ Г-Э. 40x10.

Буйрак тўқимасида псорален+УБН комбинацияси қўлланилгандан кейин пўстлоқ ва мағиз қаватларида юзага келган тўлақонликнинг камайиши, каналчалар эпителийларида дистрофик ўзгаришларнинг камайиши, интерстициал шишларнинг ҳам кичрайиши аниқланди. Проксимал каналча базал мембраналари бир хил қалинликда, бўшлиқларида гомоген оқсил тузилмалари кам, каналча эпителийлари шаклан кубсимон, бир хил кўринишда. Бу кўрсаткич проксимал каналча деворида инфильтрация жараёнининг меёрий кўринишда кечаётганлигидан дарак беради (16-расмга қаранг). Дистал каналчаларнинг шакли ўзгармаган, эпителийлари аксарияти бир хил кўринишда, фокусда гиалин томчили дистрофияга учраган хужайралар аниқланди. Аксарият дистал каналча бўшлиқлари тоза, тўрсимон оқсил тузилмалари аниқланмади, девори қалинлиги бир хилда, аксарият морфологик ўзгаришлари меёрий кўринишга яқинлашгани аниқланди.



16-рasm. 5-Гурух. Яллиғланиш моделлаштирилган ва псорален+УБН комбинацияси қўлланилгандан кейинги буйрак тўқимаси. Коптокча шаклан деформацияланган (1), аксарият проксимал каналча эпителийларида морфофункционал ҳолат сақланган, ички юзасида тўрсимон оксил тузилмалари аниқланди (2,3). Бўёқ Г-Э. Ўлчами 40x10.

ХОТИМА

Тадқиқотда Марказий Осиё ҳудудида кенг тарқалган анжир ўсимлигининг (*Ficus caricae*) баргларида ажратиб олинган сувда эрувчи псорален моддасининг яллиғланишга қарши самарадорлиги яхлит организмда, ҳамда хужайра даражасида ўрганилди. Пролифератив яллиғланиш моделида ушбу моддани оғиз орқали киритилганда яллиғланишга қарши самарадорликни намоён этди. Чунки псораленнинг ўзи билан, яъни УБН сиз қўлланганда ҳам яллиғланишга қарши таъсир кўрсатиш хусусияти бор. Буни тажрибадаги экссудатив реакциянинг камайиши, қуруқ грануляцион тўқима массасининг назорат гуруҳидагига нисбатан камлиги билан исботланган. Шунингдек, гематологик таҳлилларда лимфоцит ва моноцитларнинг назорат гуруҳига нисбатан сезиларли камайиши кузатилди. Моноцитларнинг камайиши оқибатида унда ишлаб чиқарилувчи яллиғланиш медиаторлари TNF- α миқдори ҳам камаяди. TNF эндоген пироген бўлиб, иммун хужайраларнинг бошқарувида фаол ўрин тутди. Иситма, хужайраларнинг апоптотик ўлими, кахексия ва яллиғланишни чақиришини, септик жараёнларда IL-1 ва IL-6 ишлаб чиқарилишини кучайтиришини [98] инобатга олган ҳолда псорален билан даво муолажалари олиб боришни самарали деб ҳисоблаш мумкин. Псораленнинг циклооксигеназа ферментини ингибирловчи хусусияти ҳам бўлиб, бунинг натижасида яллиғланиш белгилари пасаяди [81] ҳамда нейтрофилларни ҳам таъсирлаб, улардаги супероксид анион генерациясини кучли пасайтиради ва шу орқали яллиғланиш жараёнини сусайтиради [97]. Псораленнинг мезенхимал ўзак хужайраларнинг остеоген дифференциалланишини бошқарувида ҳам ўрни мавжуд [76]. Адабиётларда келтирилишича, псорален аланин, глютамат, мочевина метаболизмига таъсир кўрсатади [150]. Бундан ташқари, псорален реактив фураноэпоксид ҳосил бўлишини стимуллаб, у орқали жигарга зарар етказиши мумкин, бу гепатоцитлардаги ксенобиотикларнинг биотрансформацияси учун асосий ферментатив тизим бўлган цитохром P450

фаоллигининг пасайишига олиб келади; псорален гепатотоксикликни келтириб чиқарадиган бир қатор генларга - GDF15, HERP, WARS, SYVN1, SCAP, ACAT1, DNAJC3, CALR, EDEM1, SEC61A1 ва PDIA4 ҳам таъсир қилиб, жигарнинг токсик шикастланишини чақириши мумкин [116].

Иммунофермент текширув натижалари шуни кўрсатдики, тажриба гуруҳларида олиб борилган барча даво муолажалари назорат ва интакт гуруҳга нисбатан қондаги TGF β 1га сезиларли таъсир кўрсатди. Псорален билан даволанган гуруҳнинг қон таҳлилларида ҳам TGF β 1 микдорининг назорат ва интакт ҳайвонлар гуруҳига нисбатан ортганлиги кузатилди. Лекин псорален билан даволанган гуруҳда моноцитларнинг энг кам микдори қайд этилган эди. TGF β 1 ни ишлаб чиқарувчи асосий хужайралар макрофаглар эканлигини ҳамда улар қон моноцитларидан шаклланишини ҳисобга олган ҳолда шуни айтиш мумкинки, псорален билан даволанган гуруҳда моноцитлар энг кам кўрсаткичларда бўлди, шунинг учун TGF β 1 нинг кўрсаткичи бошқа тажриба гуруҳларига қараганда камроқ бўлди.

УБНнинг яллиғланишга қарши таъсиридан кўп йиллардан буён фойдаланиб келинади. Ультрабинафша нурланиши фотодеструкция маҳсулотлари – оқсилларнинг фотолиз маҳсулотлари ҳамда фоторадикаллар - липидларнинг перекисли ҳосилалари, заҳарли кислород метаболитлари пайдо бўлишига олиб келади. Улар дерманинг Лангерганс хужайралари томонидан лимфа томирларига ташилади ҳамда улар орқали маҳаллий лимфа тугунларига кириб боради. У ерда моноклеар фагоцит системасининг фаоллашиши рўй беради, семиз хужайралар, базофиллар ва эозинофилларнинг дегрануляцияси содир бўлиб, биологик фаол воситачилар (плазмокининлар, простагландинлар, арахидон кислотаси ҳосилалари, гепарин) ва вазоактив медиаторлар (ацетилхолин ва гистамин) ажралиб чиқади. Булар M_1 -холинорецепторлари ҳамда H_1 - ва H_2 -гистаминорецепторлари орқали қон томир девори ўтказувчанлиги ва тонусига фаол таъсир қилади. Бунда, гистаминнинг роли ацетилхолинга нисбатан кўпроқ. Чунки гистамин микроциркуляция ўзанида тўқима

даражасида вазодилатация хусусиятига эга (ацетилхолин эса йирик қон томирларга ўз таъсирини кўрсата олади). Нурланган тери соҳасида ҳароратнинг 2,8-3,6⁰C га кўтарилиши ҳам кузатилади. Нейтрофиллар ва лимфоцитлар мембраналарида молекуляр рецепторлари орқали лиганд томонидан бошқариладиган ион каналлари фаоллашади, эндотелиал гормонлар (эндотелинлар, азот оксиди, азот супероксиди, H₂O₂) рағбатлантирилади, бу эса маҳаллий қон оқимининг сезиларли даражада ошишига олиб келади [3]. Тажрибаларимизда УБН билан муолажа олиб борган гуруҳда ҳам экссудатив реакция ва қуруқ грануляцион тўқиманинг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан камайганлиги қайд этилди.

УБН қўлланилган гуруҳдаги ҳайвонларда яллиғланиш камайганлиги аниқланди. Бу УБНнинг яллиғланиш инфилтрати хужайраларига, айниқса гранулоцитларга таъсири билан боғлиқ [10]. Хусусан, яллиғланиш жараёнида шикастланган ўчоққа биринчи етиб келадиган хужайралар нейтрофиллардир. Улар ўз навбатида моноцитлар, эозинофилларни фаолиятини ҳам фаоллаштирадилар [58].

Сурункали пролифератив яллиғланиш шароитида гематологик кўрсаткичларда сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Айниқса, яллиғланиш жараёнларини ифодаловчи кўрсаткичлар - лейкоцитлар, лимфоцитлар, моноцитлар ва гранулоцитларда буни яққол кўриш мумкин. Назорат гуруҳимизда бу кўрсаткичлар қолган барча гуруҳ кўрсаткичларидан юқори бўлди. Айниқса, моноцитлар 1,5-2 баробар ортиб кетди. Рябов Б.В. нинг тадқиқотлари шуни кўрсатдики, юрак инфарктидан кейинги ривожланадиган миокарднинг сурункали асептик яллиғланиш ҳолатида кузатиладиган моноцитоз ҳам касалликнинг кечишига салбий таъсир кўрсатади. Миокардда инфилтрацияни кўпайтириб, яллиғланиш жараёнини кучайтиради [52]. Бошқа сўз билан айтганда, моноцитлар ва макрофагларнинг фаоллашиши натижасида юзага келувчи меёридан ортиқча яллиғланиш ҳам репарация, регенерация ва битиш жараёнларини издан чиқариб юборади.

Қондаги TGF β 1 миқдорининг ортганлиги УБНнинг пролиферацияни стимулловчи таъсирининг қондаги белгиларидан биридир.

Тажрибанинг 8-кунида каламушлардан ажратиб олинган пахта коптокчанинг нам ҳолатидаги энг кам массаси ҳам, пахта коптокчанинг атрофида ҳосил бўлган қуруқ грануляцион тўқиманинг энг кам миқдори ҳам псораленни УБН билан биргаликда қўлланган гуруҳда қайд этилди. Ушбу жараёнда псорален УБН таъсирида қўзғалган ҳолатга ўтади ва ўзининг энергиясини молекуляр кислородга ўтказди, натижада синглет кислород ва бошқа эркин радикаллар ҳосил бўлади. Улар яллиғланган тўқималарга цитотоксик таъсир кўрсатади. Бу жараёнда қон томир компонентини ҳам унутмаслик лозим, чунки унинг экссудация фазасида роли муҳимдир. Фотодинамик реакция натижасида қон томир эндотелийси ҳам шикастланади, окклюзияловчи тромблар ҳосил бўлади. Буларнинг барчаси яллиғланиш ўчоғининг қон билан таъминланишини издан чиқишига олиб келади. Псорален УБН билан комбинацияда қўлланганда грануляцион тўқиманинг кичик массадалиги ҳам шу жараёнга боғлиқдир. Адабиётлардан маълумки, бириктирувчи тўқиманинг ортиқча ўсиб кетиши ҳам салбий оқибатларга (кардиосклероз ва у билан боғлиқ бўлган юрак етишмовчилиги, бўғим контрактуралари, ичакларда чандиқ касаллиги, пневмосклероз, жигар циррози, келлоид чандиқлар) олиб келувчи асосий омилларидан биридир [75].

Иммунофермент текширув натижалари шуни кўрсатдики, TGF β 1 нинг энг юқори кўрсаткичи псорален ва УБНнинг комбинацияланган муолажалари ўтказилган гуруҳда аниқланди. TGF β 1 ишлаб чиқарувчи ҳужайралар - гранулоцитлар, барча турдаги лимфоцитлар, шунингдек, макрофаглар ва дендритик ҳужайралардир. Макрофагларни фаоллаштирувчи ҳар қандай яллиғланиш стимуляторлари фаол TGF β 1 ажралиб чиқишини кучайтиради [46]. Макрофаглар қон моноцитларидан ҳосил бўлишини ҳамда уларнинг TGF β 1 ни ишлаб чиқаришдаги фаол иштирокини ҳисобга олсак, псорален билан УБН нинг комбинациясидаги фотодинамик терапия энг самарали

бўлди, деб айта оламиз. Шунингдек, адабиётлардан маълум бўлишича, кислороднинг фаол шакллари TGF β 1 концентрациясини ортишига сабаб бўлади.

Морфологик кўрсаткичларга кўра, УБН псорален билан биргаликда қўлланганда энг самарали яллиғланишга қарши натижаларни кўрсатди. Буни қуйидаги фактлар асосида тушунтириш мумкин. Биринчидан, псорален УБН билан биргаликда қўллаган гуруҳдаги кесмаларда яллиғланиш чегаралари аниқ қайд этилди. Псораленнинг ўзи билан даволанган гуруҳда эса фиброз капсула деярли аниқланмайди. Бу шуни англатадики, яллиғланиш манбаи изоляция қилинади ва жараённинг атрофдаги тўқималарга тарқалишининг олди олинди. УБНнинг ўзи қўлланган гуруҳда фиброз капсула бошқа гуруҳларга қараганда қалинроқ. Аммо капсуланинг периферик қисмида яқин мушак тўқималарига диффуз тарқалган лимфоцитар ва ксантома хужайраларини кўриш мумкин. Даволаш олиб борилмаган назорат гуруҳида инфильтрация соҳасига қўшилиб кетган фиброз капсулани, ксантогранулематоз яллиғланиш жойлашган юмшоқ тўқималарнинг ангиоматози ва лизисини кузатиш мумкин. Бу яллиғланиш ўчоғи атрофидаги тўқималарда ҳам перифокал яллиғланишнинг ривожланишидан далолат беради.

Иккинчидан, псораленни УБН билан фотодинамик терапиясида тажрибавий ҳайвонлар маҳаллий яллиғланишнинг гистологик кесмаларида кўплаб майда қон томирлар аниқланди. Бу шуни англатадики, яллиғланиш ўчоғи қон билан яхшироқ таъминланади ва қон оқими орқали иммун хужайралар оқими кучаяди. Буларнинг барчаси яллиғланган соҳанинг муваффақиятли даволанишига олиб келади. Псораленни УБНсиз қўлланганда қон томирлари миқдори камроқ. Таққослаш учун назорат гуруҳида қон томир қатлами йўқлигини таъкидлаш мумкин.

Учинчидан, псорален ва УБН комбинацияда қўлланилганда яллиғланиш соҳасидаги қатламларнинг (1 - фиброз капсула, 2 – қон томир қатлами, 3 - яллиғланиш инфилтрати) нисбати 1: 1: 1 ни ташкил қилади.

псорален УБН сиз ишлатилганда, фиброз деворнинг яллиғланиш инфилтратига нисбати 0,5:0:2,5 ни ташкил қилади. Бу инфилтратнинг яллиғланиш ўчоғида кўпроқ жой эгаллашини кўрсатади. УБН дан фойдаланганда бу нисбат 1,5:0:1,5; назорат гуруҳида еса 1:0:2 ни ташкил қилади. Бу қон томир қатламининг йўқлигини билдиради ва инфилтрат бошқа қатламларга қараганда 1,5 ва 2 марта кўпроқ жой эгаллаганидан дарак беради.

Тўртинчидан, псорален ва УБН комбинацияси ишлатилган гуруҳнинг кесмаларида ксантоматоз хужайраларнинг энг паст миқдори қайд этилди. Назорат гуруҳининг кесмаларида грануляция соҳасидаги ксантоматоз хужайраларининг энг кўп сони қайд этилди. Ксантоматоз хужайралар-макрофаглар бўлиб, яллиғланиш ўчоғида улар парчаланган тўқималарни қамраб олиб, ҳазм қилади. Улар сонининг кўпайиши яллиғланиш ўчоғида деградация жараёнининг авж олганлигини, ёки яллиғланиш жараёни кучайганлигини ва бириктирувчи тўқиманинг тўпланишини тезлашганлигини кўрсатади.

Теридаги пролиферация жараёнлари ундаги ўзак хужайраларнинг ўзига хос жойлашуви билан ҳам боғлиқдир. Улар эпидермиснинг 3 та турли соҳаларида жойлашган: соч фолликуласининг бўртиб чиққан соҳасида, эпидермис юзасининг фолликулалар аро соҳаларида ва ёғ безларида [153]. Соч фолликуласининг бўртиб чиққан соҳаси ўзак хужайралар учун тўпланадиган жой бўлиб, улардан соч фолликуласининг барча типдаги хужайралари ҳосил бўлади [154]. Фолликулалараро ўзак хужайралари бир жойда тўпланмаган бўлиб, эпидермисда тарқоқ жойлашган. Улар камдан - кам холларда бўлинсада, эпидермис шаклланишида муҳим ҳисобланган транзитор хужайраларни ҳосил қилади [155]. Инсон эпидермиси жуда тез – 4 ҳафтада янгиланади. Бу ўзак хужайралар (сичқонларда ва инсонларда ўрганилган [156]) жарохатлангандан сўнг эпителийнинг қопловчи хужайралари тикланишида қатнашади. Уларнинг фаолланиши WNT

стимулловчи сигнал йўллари билан бошқарилади ва суяк морфогенетикаси оқсили тизими (ВМР) билан сусайтирилади.

Терида яранинг битиши 3 та даврда кечади: яллиғланиш, пролиферация ва етилиш [158]. Бу даврлар устма-уст келсада, уларни ажратиш бирмунча шартли, лекин бу терининг жароҳатлари битишида кузатиладиган жараёнларни ўрганишда муҳим саналади. Энг аввало травма жароҳатланган юзада тромбоцитлар адгезия ва агрегациясини чақиради ва қон лахтаси ҳосил бўлади. Бу эса яллиғланиш ривожланишига сабаб бўлади. Пролиферация даврида грануляцион тўқима шаклланади, бириктирувчи тўқиманинг хужайралари миграцияланади ва пролиферацияланади ҳамда реэпителизация бошланади. Етилиш даври хужайралараро матрикснинг синтези, тўқиманинг қайта шаклланиши ва яранинг қисқаришини ўз ичига олади.

Тери қопламлари бутунлиги тикланишининг энг оддий кўриниши - бу атрофлари чоклар билан бириктирилган, инфекцияланмаган, тоза хирургик яранинг битишидир. Бу жараён бирламчи битиш деб номланади [158, 159, 160]. Кесма фақатгина эпителийнинг базал мембранаси бутунлигининг маҳаллий бузилишини ҳамда эпителиал ва бириктирувчи тўқима хужайраларининг нисбатан камроқ ҳалок бўлиши билан намоён бўлади. Реэпителизация эса унча катта бўлмаган жароҳатнинг юпқа чандиқ ҳосил қилиши билан кечади. Тўқима хужайраларининг кўпроқ йўқотилиши билан кечадиган, терида нуқсонларга сабаб бўлувчи катта жароҳатларда репарация қийинроқ боради. Бундай яраларнинг битиши интенсив яллиғланиш реакциялари, кўп миқдорда грануляцион тўқима ҳосил бўлиши ва коллагеннинг тўпланиши билан кузатилади. Бу эса қўпол чандиқланиш ва жароҳатнинг қисқариши билан якунланади. Ушбу жараён иккиламчи битиш дейилади. Бундай фарқланишларга қарамай, бирламчи ва иккиламчи битишларнинг асосий механизмлари бир-бирига жуда ўхшаш. Улар ҳақида қуйироқда келтириб ўтамиз.

Теридаги жароҳатларнинг битишида жуда кўп ўсиш омиллари ва цитокинлар иштирок этади (Жадвал).

**Теридаги яра битишининг турли даврларида қатнашувчи ўсиш
омиллари ва цитокинлар**

Хемокинлар, TNF, PDGF, FGF, TGF- β	Моноцитлар хемотаксиси
PDGF, EGF, FGF, TGF- β , TNF, IL-1	Фибробластлар миграцияси ва репликацияси
HB- EGF, FGF-7, HGF	Кератиноцитлар репликацияси
VEGF, ангиопоэтинлар, FGF	Ангиогенез
TGF- β , PDGF	Коллаген синтези
PDGF, FGF, TNF, TGF- β (ингибирловчи таъсир)	Коллагеназа секрецияси

Изоҳ: EGF- эпидермал ўсиш омили; FGF- фибробластлар ўсиш омили; FGF-7 - кератиноцитлар ўсиш омили; HB- EGF - гепарин боғловчи EGFга ўхшаш ўсиш омили; HGF- гепатоцитлар ўсиш омили; IL -интерлейкин; PDGF - тромбоцитлар ўсиш омили; TGF - трансформацияловчи ўсиш омили; TNF - ўсма некрози омили; VEGF - қон томир эндотелиал ўсиш омили.

Қуйида жароҳат битиш жараёнлари кетма-кетлиги кўриб чиқилади.

Қон лахтаси шаклланиши. Жароҳатланиш яра юзасида қон лахтаси ҳосил бўлишига олиб келувчи коагуляциянинг тез фаоллашишини чақиради. Лахта нафақат тутиб қолинган эритроцитлар, балки фибрин, фибронектин ва комплимент тизим компонентларини ҳам тутати. Қон лахтасининг асосий вазифаси қон кетишни тўхтатиш, хемокин, цитокин ва ўсиш омиллари ёрдамида жароҳат ўчоғига хужайралар миграциясини таъминлашдан иборат [161]. Тўқима дефекти қанча катта бўлса, фибрин лахтаси, экссудат ва некротик тўқима ҳам шунчалик массив бўлади. 24 соат давомида кесманинг атрофида нейтрофиллар пайдо бўла бошлайди, бунда лахта каркас вазифасини бажаради. Нейтрофиллар протеолитик ферментлар ишлаб чиқариб, улар некротик қолдиқларни ва бактерияларни йўқ қилади.

Грануляцион тўқима ҳосил бўлиши. Репарация жараёнининг биринчи 24-72 соати давомида грануляцион тўқима ҳосил бўлиши билан биргаликда борадиган эндотелиал хужайралар пролиферацияси бўлади. Яра

пушти ранг, юмшоқ, донатор кўринишда бўлади. Унинг аҳамиятли гистологик хусусияти майда қон томирларнинг бўлиши (ангиогенез) ва фибробластлар пролиферациясидир. Бу қон томирларнинг девори ғовак, яъни плазма оксиллари ва суюқлик хужайралараро бўшлиққа бемалол ўта олади. Шунинг учун грануляцион тўқима кўпинча шишган бўлади.

Хужайралар пролиферацияси ва коллаген тўпланиши. 48-96 соатдан кейин нейтрофиллар ўрнини макрофаглар эгаллай бошлайди. Макрофаглар тўқима репарациясининг асосий хужайравий элементи бўлиб, ангиогенез, хужайралараро матрикс синтези ва унинг қайта шаклланишини стимуллайди, репарация ўчоғини ёт моддалар, фибрин ва нобуд бўлган хужайралар қолдиқларидан тозалайди. Жароҳат жойига фибробластларнинг миграциясини хемокинлар, TNF, PDGF, TGF- β ва FGF таъминлайди. Кейинчалик фибробластлар пролиферациясини PDGF, EGF, TGF- β , FGF ва цитокинлар IL-1, TNF стимуллайди. TGF- β энг муҳим фиброген агент бўлиб, грануляцион тўқиманинг кўпгина хужайралари томонидан ишлаб чиқарилади ҳамда фибробластлар миграцияси ва пролиферациясини, коллаген, фибронектин синтезини кучайтиради ҳамда металапротеиназалар томонидан хужайралараро матрикс деградацияланишини камайтиради.



17-расм. Яллиғланишда грануляцион тўқима ҳосил бўлиш механизми.

Чандиқланиш. Лейкоцитар инфильтрация, шиш ва қон томир ўтказувчанлигининг ошиши асосан иккинчи ҳафтада йўқолади. Жароҳат рангпар тусга кириб, коллаген тўпланиши ва қон томир регресси билан намоён бўлади.

Репарация жараёнларининг бузилиши.

Жароҳат битишининг асоратлари репарацияни ташкил этувчи исталган даврининг нотўғри кечиши натижасида юзага келиши мумкин. Бундай бузилишларни 3 та асосий гуруҳга бўлиш мумкин: 1. Грануляцион тўқима ёки чандиқ ривожланишининг етишмовчилиги; 2. Грануляцион тўқиманинг меъёрдан ортиқ ҳосил бўлиши; 3. Контрактуралар ривожланиши.

Грануляцион тўқима ривожланишининг етишмовчилиги. 2 турдаги асоратларга олиб келиши мумкин: 1. Жароҳат четларининг ёйилиб кетиши; 2. Яранинг битмаслиги.

Жароҳат четларининг ёйилиши ёки унинг очилиб кетиши абдоминал жаррохлик муолажаларидан кейин жуда кўп учрайдиган асорат бўлиб, у қорин ичи босимининг ортиши билан боғлиқ. Қусиш, йўтал ёки ичак тутилиши қорин соҳасидаги жароҳатларга механик босим бериши мумкин.

Яранинг битмаслиги васкуляризация етарли бўлмаслиги натижасида бўлиши мумкин. Масалан, периферик томирлар атеросклерози бўлган беморларнинг оёқларидаги жароҳатларда бу тез-тез учрайди. Шунингдек, бундай яралар тананинг сезувчанлиги йўқолган соҳаларида ҳам ривожланади. Нейропатик яралар деб аталувчи бундай жароҳатлар баъзида периферик диабетик нейропатияли беморларда кузатилади.

Грануляцион тўқиманинг меъёрдан ортиқ ҳосил бўлиши. Грануляцион тўқиманинг ортиқча ривожланиши натижасида гипертрофик чандиқлар ва келоидлар шаклланади. Коллагеннинг ортиқча тўпланиши тери юзасидан бўртиб турувчи гипертрофик чандиқлар ривожланишига олиб

келади. Агар бундай чандикли тўқима жароҳатнинг бошланғич четларидан ёйилиб кетса ва регрессияланмаса, яъни ортга қайтмаса, бу келоид деб аталади. Одатда гипертрофик чандикланиш дерманинг чуқур қаватларигача етиб боровчи ҳарорат ва травматик шикастланишлар натижасида келиб чиқади. Чунки, бунда TGF- β нинг аутокрин таъсири ҳисобига шикастланиш ўчоғида сақланувчи миофибробластлар коллаген ишлаб чиқара бошлайди ва маҳаллий спайкалар ҳосил бўлади [162].

Грануляцийни меъёрдан ортиқча ҳосил бўлиши. Яра битишининг бундай бузилиши атроф тери юзасидан грануляцион тўқиманинг бўртиб туриши билан намоён бўлади ва бунда реэпителизация блокланади (бу жараён мажозий маънода “ёввойи гўшт” дейилади). Эпителий ўзининг бутунлигини тиклаб олиши учун ортиқча грануляциялар коагуляция ва жарроҳлик кесиш йўли билан олиб ташланади. Кесилган жароҳат ёки травмадан кейин фибробластлар ва бириктирувчи тўқиманинг бошқа элементлари ортиқча пролиферацияси кузатилади. Бу ҳолат десмоид ёки кўпол фиброматоз деб аталиб, у яхши ва ёмон сифатли ўсмалар ривожланишининг ўртасида туради.

Контрактуралар ривожланиши. Жароҳатнинг қисқариши нормада битиш жараёнларининг асосий қисми ҳисобланади. Бу жараённинг бузилиши контрактуралар, яра ва атроф тўқималарнинг деформациясига олиб келади. Контрактуралар асосан қўл ва оёқ кафти соҳасида ҳамда кўкрак қафасидаги яраларнинг битишида ҳосил бўлади. Контрактуралар кўпинча оғир даражали куйишлардан кейин кузатилади ва бўғинлар ҳаракатининг чегараланишига сабаб бўлади.



18-Расм. Қўл кафти бўғини котрактураси.

Сурункали яллиғланиш шароитида УБ-нурланиш ва псорален алоҳида-алоҳида қўлланилганда гепатоцит митохондрияси мегапораси - mPTP нинг ўтказувчанлигини қисман камайтиради. Аммо, худди шундай шароитда УБН ва псораленнинг комплекс таъсири ушбу ўтказувчанликни ишончли ингибирлаб, сув ва ионларнинг матрикс ичига кириб, унинг бўкишини камайтиради. Натижада митохондриянинг ташқи мембранаси зарарланиши ва матриксдан цитохром С ва проапоптотик оксилларнинг цитозолга чиқиб кетишининг ва ҳужайра апоптози юзага келишининг олди олинади.

Биз олиб борган экспериментал сурункали яллиғланиш шароитида УБН ва псораленнинг комплекс таъсири гепатоцит митохондрияси мембранасида митоK⁺_{АТФ}-каналининг ўтказувчанлигини фаоллаштирди. Бу эса ҳужайра гипоксияси шароитида адаптация жараёнларининг бошланғич босқичи ҳисобланади.

Ички аъзолардаги морфологик ўзгаришлардан маълум бўлдики, қўллаган даво муолажалари орасида энг самарали натижани псораленни УБН билан биргаликда қўлланган гуруҳда аниқланди. Жумладан, тимус тўқимасида назорат гуруҳида лимфоцитлар сони нисбатан кўпайганлиги кузатилди. Бу яллиғланиш жараёнининг давом этаётганлигидан дарак беради. Соғлом тимус тўқимасида тимоцитлар устунлик қилади. Гассал таначалари ўлчамлари кичрайган ҳамда сон жиҳатдан камлигини кўриш мумкин. Тимусда турли патологик ҳолатлардан кейин кузатиладиган акцедентал

инволюциянинг 1-босқичида ҳам бу таначаларнинг сони камаяди [40]. Псорален ва УБНни алоҳида қўллаган гуруҳларда ҳам Гассал таначалари турли ўлчамларда, яъни орасида кичрайган таначалар ҳам кузатилди. Псорален УБН билан комбинацияда қўлланганда ёш лимфоцитларнинг пролиферацияси, Гассал таначаларининг кўпайганлиги аниқланди. Адабиётлардан маълумки, тимус организмдаги марказий иммун аъзоларидан бири бўлиб, у ерда Т-лимфоцитларнинг турли субпопуляцияларининг антигенга боғлиқ бўлмаган дифференциалланиши ривожланади [88]. Тажрибадаги ушбу гуруҳда ҳам тимус лимфоцитларни жадал пролифератив фаоллашганлиги аниқланди.

Жигар организмга кирган ҳар қандай дори моддаларини зарарсизлантириб ҳамда организмдан чиқиб кетишини таъминлайдиган аъзолардан биридир. Агарда дори моддалари маълум сабабларга кўра нотўғри қўлланилса, гепатоцитларда дистрофик ўзгаришлар, ёғли дистрофия, оксилли, гидропик дистрофиялар, ўт капиллярларида холестаз, гепатоцитларнинг nobud бўлиши каби ҳолатлар кузатилиши мумкин. Тажрибада назорат гуруҳида жигарда бир қанча ўзгаришлар, яъни гепатоцитларнинг устунсимон тузилиши деформацияланиши, ўт йўлларида ўчоқли холестаз кузатилиши аниқланди. Бу яхлит организмнинг яллиғланиш жараёнида ўзгариши сифатида қараш мумкин. Чунки жигарда яллиғланиш жараёнини бошқарувчи, фагоцитозда иштирок этувчи ҳамда иммун ҳимоя реакциясида антитаначалар билан биргаликда ҳаракат қилувчи комплимент тизимининг 20 та оксили синтезланади. Шунингдек, жигарда Купфер хужайралари деб аталувчи макрофаглар бўлиб, улар жигар синусларида тўпланади ва турли типдаги молекулалар, ёт антигенлар ва инфекцион патогенларни парчалаб, нейтраллайди. Псорален моддаси билан даволаган гуруҳда эса, ўрта ва майда томчили дистрофия, синусоидал бўшлиқларнинг кенгайиши, Диссе бўшлиқларининг кенгайиши қайд этилди. Буни псораленнинг гепатотоксиклик хусусияти натижаси сифатида баҳоласа бўлади. УБН билан даволанган гуруҳда кескин патологик ўзгаришлар

кузатилмади. Псораленни УБН билан комбинацияда қўллаган гуруҳда жигардаги морфологик ўзгаришлар меёрий кўринишдаги ўзгаришлар билан намоён бўлди. Аъзолардаги қон томирларнинг торайганлиги, хажмининг кичрайганлиги, томир реакциясининг пасайганлигидан дарак беради.

Организмга киритилган ҳар қандай модда буйраклар орқали ўтади. Шунинг учун доривор моддаларнинг клиник синовларида буйраклар морфологик структурасини текшириш мақсадга мувофиқ бўлади. Назорат гуруҳида каламушларда буйрак стромасида интерстициал шишлар аниқланди. Проксимал каналча бўшлиқларида тўрсимон гомоген оксил тузилмалари билан тўлишганлиги аниқланди. Периканаликуляр соҳаларда фибробластларнинг ўчоқли пролиферацияси аниқланди. Буларнинг барчасини «cotton plate» моделининг буйраклар структурасига кўрсатган таъсири сифатида изоҳлаш мумкин. УБН қўлланган гуруҳда бошқа гуруҳларга нисбатан патологик ўзгаришлар кузатилмади. Псораленни УБН билан комбинацияда фотодинамик терапия олиб борган гуруҳда назорат гуруҳига қараганда буйрак стромасида дистрофик ўзгаришлар, интерстициал шишлар камайганлигини кузатилди.

ФҲЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Абакушина Е.В., Романко Ю.С., Каплан М.А., Каприн А.Д. Противоопухолевый иммунный ответ и фотодинамическая терапия. // Радиация и риск, 2014. Том 23, №4. с.92-98
2. Абидова А.Д., Пазылов М.К., Цеомашко Н.Е., Ирискулов Б.У. Изучение влияния экстракта PSORALEA DRUPACEA BUNGE на кальций зависимые каналы митохондрий. «Colloquium-journal» № 18(70),2020. Стр.5-10.
3. Абрамович С. Г. ФИЗИОТЕРАПИЯ ВОСПАЛЕНИЯ. Курортная медицина. 2021, №3. С.6-21.
4. Александрова Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода. // Педиатрия. 2006. С.116-118.
5. Алиева А.М., Байкова И.Е. и др. Гамма-глутамилтранспептидаза-перспективный биологический маркер сердечной недостаточности. Журн.Клиницист 1. 2022. Т.16.с. 12-20.
6. Баздырев Е., Русина П., Панова М., Новиков Ф., Гришагин И., Небольсин В. Фиброз легких после COVID-19: перспективы лечения. // Фармацевтика (2021) 14 :р. 807.
7. Болдырев А.А. Введение в биомембранологию. // М: Изд-во МГУ; 1990; 208 с .
8. Бриль Е.А., Смирнова Я.В., Ящук В.О., Решетнева И.Т., Бриль В.И. Применение фотодинамического эффекта в профилактике воспалительных заболеваний пародонта у ортодонтических пациентов.// Современные проблемы науки и образования. – 2015. № 6. с.183
9. Вадзюк О.Б., Костерин С.А. Индуцированное диазоксидом набухание митохондрий миомерия крыс как свидетельство активации АТР-чувствительного K^{+} -канала // Укр. биохим. журн. – 2008. – Т. 80(5). – С. 45-51.

10. Владимиров В.В., Владимирова Е.В. Средневолновое ультрафиолетовое излучение широкого спектра (селективная фототерапия) в фототерапии хронических дерматозов. // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии, 2009. 1. С.46-50.
11. Вострикова С.М., А.Б. Гринев, В.Г. Гогвадзе. Активные формы кислорода и антиоксиданты в канцерогенезе и терапии опухолей.// Биохимия, 2020, том 85, вып.10, с.1474-1488
12. Востроилова Г. А., Паршин П. А., Хохлова Н. А. и др. Изучение противовоспалительного действия тканевых препаратов на белых мышах. Ветеринарный фармакологический вестник. 2018. № 3 (4). С. 40—45.
13. Востроилова Г. А., Хохлова Н. А. и др. Оценка противовоспалительной активности рекомбинантной протеазы микромицета *Aspergillus ochraceus* на лабораторных животных. // Ветеринарный фармакологический вестник. 2020. № 4 (13). С. 68-72
14. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии. Практическая онкология. 2007; 8 (4): 204—210.
15. Гришачева Т.Г., Белик А.Г., Цганенко В.Н. и др. Фотореактивность сосудов микроциркуляторного русла. // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова, 2018. Том 104. №2. с.174—183.
16. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А. Опыт применения фотодинамической терапии в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины // Вестник МЦ УД ППК. 2017. № 3 (68). с. 10-12.
17. Деркач А.А., Первушин В.В, Масалова А.В. Характеристика понятия «воспаление». Этиология патогенез воспаления. Признаки воспаления. Научение воспалительного процесса. // European research. Сборник статей XXX Международной научно-практической конференции. Пенза, 2021.
18. Диксон М.Р. и др. Изучение ассоциации болезни Альцгеймера и трансформирующего фактора роста. // Психиатрия, 2007.

19. Довнар О.Г., Гарская Н.А. и др. Воспаление-защитноприспособительная реакция целостного организма. Актуальные вопросы биологии и медицины. //Сборник Материалов Открытой студенческой научной конференции (12 апреля 2021 г.).

20. Донцов В.И. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении. // Сборник трудов ИСА РАН. 2006. Т.19.

21. Ефимов В. А., Федюнин С. В. Кросс-сшитые нуклеиновые кислоты: получение, структура и биологическая роль. // Успехи биологической химии, т. 50, 2010, с. 259–302.

22. Жаббаров О.О., Саипова Д.С., Эркинова Л.О. Воспаление в диабетической нефропатии. // Вестник ТМА.2017 №4.

23. Зенков Н. К. Старение и воспаление. // Журн. Успехи современной биологии. 2010. Т.130. с.20-37.

24. Зирос В., Кац С., Доци Н., Кисс А.Л. Эндоцитоз β -рецептора GM-CSF необходим для передачи сигнала, регулирующего переход мезотелия-макрофага. // Biochim Biophys Acta (Bba) - Mol Cel Res (2019) 1866 : p.1450–62.

25. Каплан М.А., Капинус В.Н., Ярославцева-Исаева Е.В. Фотодинамическая терапия: Разработка метода и использование в клинической практике Федерального научно-бюджетного центра МРСК Минздрава России // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014. 1: с.8-14.

26. Козлов В. К. Цитокилотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность. // Руководство для врачей. Санкт Петербург . 2010.

27. Коршунова О.В., Плехова Н.Г.. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее. // Тихоокеанский медицинский журнал №4, 2020, с.15-19

28. Костив Р.Е., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю. Трофические факторы роста костной ткани, их морфогенетическая характеристика и клиническое значение. //Тихоокеанский медицинский журнал, 2017, №1.
29. Кувшинов А.В., Наумович С.А. Основные механизмы фотодинамической терапии // Современная стоматология. 2012. 1: с.17-21.
30. Кулинский В.И. Биохимические аспекты воспаления. // Сибирский медицинский журнал. 2007. №1. С.95-101.
31. Курочкина А.Ю., Плавский В.Ю., Юдина Н.А. Классификации фотосенсибилизаторов антимикробной фотодинамической терапии заболеваний периодонта. // Медицинский журнал. - 2010. - № 2. - С. 131-133.
32. Ламан Н.А., Копылова Н.А.. Природные фурукумарины как фотосенсибилизаторы и перспективные компоненты лекарственных препаратов. // Сборник научных трудов, 2016. Выпуск 45., с.209-229.
33. Лопатина К.А., Крылова С.Г. и др. Изучение механизма действия нового анальгетика производного гексаазоизовюрцитана: эффекты медиаторов воспаления. // Лекарственные средства. 2018. №4. С.68-72.
34. Макматов-Рысь М.Б., Рогаткин Д.А. и др. Современные подходы к объективному определению минимальной эритемной дозы. // Медицинская физика. 2021. №3. С.82-101.
35. Мартусевич А.К., Мартусевич А.А., Перетягин С.П. Молекулярные и клеточные механизмы действия синглетного кислорода на биосистемы. //Современные технологии в медицине. 2012; (2). с.128-134.
36. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов избирательного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013. 2 (4): с.28-32.
37. Меньщикова Е.Б. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. // Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2008; 284 с.;

38. Миронова Г.Д. Использование модуляторов ионных каналов как возможный путь лечения сердечнососудистых заболеваний, окислительного стресса и нейродегенеративных нарушений // Патогенез. 2011. Т. 9, № 3. С. 47.

39. Мирошкина А.М. Получение наноструктурированных микрочастиц для управляемой доставки и высвобождения действующего вещества для фотодинамической терапии.// Диссертация. 2021.

40. Молчанова А.А., Гринберг В.Б., Кушиков К.Т. Роль вилочковой железы в патологии взрослых. //Вестник АГИУВ. №3.2017. стр.17-22.

41. Москалев А.В., Рудой А.С. Изоформы трансформирующего ростового фактора, их биологическая активность и иммунопатология. // Медицинский алфавит №19. 2016. том N.3.

42. Насыров М.В. фотодинамическая терапия в лечение трофических язв нижних конечностей венозной этиологии. // Международный научный журнал «Инновационная наука» 2016, №2, с. 119-121

43. Павлова К.С., Шпакова А.П. и др. Иммуномодулирующее действие естественного комплекса цитокинов на пролиферацию лимфоцитов и активность естественных киллеров человека *in vitro*. // Иммунология. 2000. №2. С.32-36.

44. Папулова А.С., Бордина Г.Е., Некрасова Е.Г. К вопросу о применении фотосенсибилизаторов.//Всероссийский исследовательский форум студентов и учащихся в стоматологии. С.214-221.

45. Парамонов Б.А., Зиновьев Е.В. Активированные формы кислорода в патогенезе ожогового шока, перспективы применения антиоксидантов. // Конференция: организационные и клинические аспекты скорой медицинской помощи. Санкт-Петербург.1999 г.

46. Пелипенко Л.В., Сергиенко А.В., Ивашев М.Н.Эффекты трансформирующего фактора роста бета 1. International journal of experimental education. №3. 2015. С.558-559.

47. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии – 2015. - Т.14 (2). - С. 13-22.

48. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления. Иммунология № 5, 2015. Стр.312-318.

49. Рахметали К. Б.. Фурукумарины и монометилинозитол из корней *Psoralea drupacea* bge-выделение и установление строения. Экология России и сопредельных территорий. //Материалы XXII международной экологической студенческой конференции, 2017.

50. Ризаев Ж.А., Ирсалиев Х.И. Инновационный метод лечения протезного стоматита. Стоматология • №2(75)2019. Стр. 14-16.

51. Русакова О.А., Ральченко И.В., Герберт И.Я., Вердиева С.И.. Изучение аптечного ассортимента фитопрепаратов. //Фармация и фармакология. № 6 (13), 2015. 54-59 с.

52. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э. и др. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. Журн.Иммунологии. 2016.37 (6). С.305-312.

53. Рязанцева Н.В. и др. Окислительный стресс в модуляции апоптоза нейтрофилов в патогенезе острых воспалительных заболеваний. // Бюллетень СО РАМН, Т. 30, № 5, 2010. с. 58–63.

54. Садыков Р.А., Касимова К.Р. Технические и неучные аспекты фотодинамической терапии. 2012.

55. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Дмитриева М.В. и др. Фотодинамическая терапия - способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей // Российский биотерапевтический журнал. 2014. № 3: т.13: с.109-118.

56. Семинский И.Ж., Майборода А.А. Структурные критерии хронизации воспаления. // Сибирский медицинский журнал. 2001. С.19-22.

57. Симбирцев А.Т., Тотолян А.А. Цитокины в лабораторной диагностике. // Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение. 2015. №2. С.82-98.

58. Сирак А.Г., Пискарева Е.И. Гемопоз и функциональное состояние лейкоцитов крови при воспалении на фоне локального удаления нефагоцитирующих нейтрофилов. Вестник ВолгГМУ. 2 (74). 2020.с.153-156.

59. Сугимото М.А., Ваго Дж.П., Перретти М., Тейшейра М.М. Медиаторы разрешения воспалительной реакции. // Тренды Иммунол. 2019; 40 : p.212–227. doi: 10.1016/j.it.2019.01.007.

60. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2006. Т. 51, № 5. С. 332–336.

61. Тешаев О.Р., Муродов А., Садиков Р., Повышение эффективности лечения гнойно-воспалительных заболеваний в эксперименте путём применения лазерных (СО2 лазер и фотодинамической терапии) методов лечения. Журн.проблемы биологии и медицины, 1 (99), 2018. Стр.169-174.

62. Трухачева, Т.В. Фотолон – новое средство для фотодинамической терапии. // Обзор результатов фармацевтических, фармакологических и клинических исследований. М.:2012. С.6-12.

63. Узденский А.Б. Биофизические аспекты фотодинамической терапии. // Биофизика 2016, том 61, вып.3, с 547-557.

64. Узденский А.Б. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии. // Издательство «Наука», 2010.

65. Улащик В.С. Активные формы кислорода, антиоксиданты и действие лечебных физических факторов. // журн. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной культуры №1, 2013. Стр.60-69.

66. Унанян А.Л. и др. Хронический цервицит и хронический эндометрит: общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии. // Медицинский совет. 2013. №4. Стр.88-94.

67. Хакимов З.З., Рахманов А.Х. и др. Влияние антогонистов кальция на течение экссудативной и пролиферативной фаз асептического воспаления. // Science of Europe. Medical sciences. 2017. № 17 (17), с.21-24.

68. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов. // Журн. Мед.иммунология.2001. Т.3.№3. с.361-368.

69. Чианг С.К., Ченг М.Дж., Пэн К.Ф., Хуанг Х.Й., Чен И.С. (2010). Димерный аналог кумарина A Novel и антимикобактериальные компоненты из *Fatoua ilosa*. //Chem. Биодайверы. 7, 1728–1736. 10.1002/cbdv.200900326

70. Чо Х. Дж., Чон С. Г., Пак Дж. Э., Хан Дж. А., Кан Х. Р., Ли Д. и др. (2013). Противовирусная активность ангелицина против гаммагерпесвирусов. //Antiviral Res. 100 (1), с.75–83.

71. Чой Дж. Г., Ли Х., Хван Й., Ли Дж. С., Чо В. К., Ма Дж. Й. (2017). *Eupatorium fortunei* и его компоненты увеличивают противовирусный иммунный ответ против РНК-вирусов. //Фронт. Pharmacol. 8 : 511: 511. 10.3389 / fphar.2017.00511

72. Шаназаров Н.А., Ахетов А.А., Сейдалин Н.К. Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане // Материалы VI Всероссийской конференции с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» Ростов-на-Дону 14-16 сентября 2017 года. Биомедицинская фотоника. Специальное издание 2017.с. 37-38.

73. Шанин Ю.Н. антиоксидантная терапия в клинической практике. //СПб-ЭЛБИ. 2003. С.128.

74. Шишкина О.Е., Бутакова Л.Ю., Иванченко Ю.О. Микробиологическое обоснование эффективности фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии // Лазерная медицина. 2013. 17 (1): с.35-37.

75. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г.и др. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани. Сибирский медицинский журнал, 2012, № 3.с. 8-12.

76. Юнцюань Хуан, Лю Ляо, Синьлинь Чен. Псорален ускоряет остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека путем активации пути TGF- β /Smad3. // *Exp Ther Med*. 2021 сентября;22 (3):940. doi: 10.3892/etm.2021.10372
77. Юнь Чжан и др. Передача сигналов семейства TGF- β в контроле пролиферации и выживания клеток. // *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017, Apr.3 V.9 (4).
78. Юсупов Ж.К., Абдуллажонов Б.Р. Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии длительно незаживающий гнойных ран мягких тканей. // *Re-health journal* 1 (9), 2021. с. 181-186.
79. Яснецов В.В., Новиков В.Е. Фармакотерапия отека головного мозга. // М.: ВИНТИ, 1994. С. 176.
80. Ярош Э.А., Гогмачадзе И.Д., Апакидзе И.А. Плодовая культура инжира – источник лечебных средств. // *Кобулет: АгроЭкоИнфо*, 2008. №1 (2), С. 10.
81. Ai S., Lin G., Bai Y., Liu X., Piao L. (2019). QSAR Classification-Based Virtual Screening Followed by Molecular Docking Identification of Potential COX-2 Inhibitors in a Natural Product Library. *J. Comput. Biol.* 26 (11), 1296–1315. 10.1089/cmb.2019.0142.
82. Albert W.Girotti, Jonathan M.Fahey. Upregulation of pro-tumor nitric oxide by anti-tumor photodynamic therapy. // *Biochemical pharmacology*, volume 176, June, 2020.
83. Anna L. Kiss. Inflammation in Focus: The Beginning and the End. // *Pathol Oncol Res*. v.27; 2021.p.1-7.
84. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, et al. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. // *JAMA Dermatol*. 2017; 153 (7): 666–674. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.0002.
85. Bartolomeu M., Reis S., Fontes M., Neves M.G.P.M.S., Faustino M.A.F., Almeida A. Photodynamic action against wastewater microorganisms and

chemical pollutants: An effective approach with low environmental impact. // Water (Switzerland). 2017. V. 9.

86. Bates S.H., Jones R.B., Bailey C.J.. Insulin-like effect of pinitol // British journal of pharmacology, 2000. 130. P. 1944 – 1948.

87. Benberin V., Shanazarov N., Rakhimzhanova R. Photodynamic therapy in the treatment of patients with purulent wounds. // News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine. 2019; 4(334): p.5-11.

88. Bhandoola A., Boehmer H. et al. Commitment and Developmental Potential of Extrathymic and Intrathymic T Cell Precursors: Plenty to Choose from. // Jour. Immunity. 26, 2007. P.678-689.

89. Bhanushali M.M., Makhija D.T., Joshi Y.M. Central nervous system activity of an aqueous acetonc extract of Ficus carica L. in mice // J. Ayurveda Integr. Med. 2014. 5(2):P.89-96.

90. Bown S.G. and Stepp H.: Photodynamic diagnosis and therapy – How bright is the future? // Photon Lasers Med 2015; 4(1):p.1–3

91. Bruni R, Barreca D, Protti M, Brighenti V, Righetti L, Anceschi L, et al. Botanical Sources, Chemistry, Analysis, and Biological Activity of Furanocoumarins of Pharmaceutical Interest. //Molecules. 2019; 24 (11): 2163. DOI: 10.3390/molecules24112163.

92. Buckley Christopher D., Gilroy Derek W., and Serhan Charles N. Pro-Resolving lipid mediators and Mechanisms in the resolution of acute inflammation. // Immunity (2014) 40 (3): p.315–327.

93. Castellano I., Merlino A. Gammaglutamyltranspeptidases: structure and function. Springer, Basel, 2013. p57.

94. Caverro R.Y., Akerreta S., Calvo M.I. Medicinal plants used for dermatological affections in Navarra and their pharmacological validation // J. Ethnopharmacol. 2013. T. 149 No2. C. 533-542.

95. Phototherapy in systemic sclerosis: Review. //Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2017; 33 (6): 296–305. DOI: 10.1111/ phpp.12331.

96. Chelomstitko MA. Role of Reactive Oxygen Species in Inflammation: a Minireview. // Mosc Univ Biol Sci Bull (2018) 73: p.199–202.
97. Chen Ch.H. et al. Isoflavones and anti-inflammatory constituents from the fruits of *Psoralea corylifolia*. *Phytochemistry* 143 (2017) p.186-193.
98. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases in Organs. // *Oncotarget* (2018) 9:7204–18. 10.18632/oncotarget. 23208.
99. Chengcan Yao, Shuh Narumiya. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. // *Br J Pharmacol.* v.176(3); 2019 Feb. p.337-354.
100. Dawe R.S. Maintenance therapy with psoralen-ultraviolet A for mycosis fungoides: in the absence of evidence sitting on the fence is appropriate. // *Br J Dermatol.*,2017. -177 .-2. P.337-338.
101. Egamberdieva D., Mamadalieva N., Khodjimatrov O., Tiezzi A.. Medicinal plants from Chatkal biosphere reserve used for folk medicine in Uzbekistan. // *Medicinal and aromatic plant science and biotechnology*, 2013. № 7. c.56–64
102. Fullerton J.N., Gilroy D.W. Resolution of inflammation: A new therapeutic frontier. // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15: p.551–567. doi: 10.1038/nrd.2016.39.
103. Genestra M. Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. // *Cell Signal* 2007; 19: 1807–1819.
104. Guitart J. Psoralen Plus UV-A Therapy in the 21st Century: Use It or Lose It.// *JAMA Dermatol.* 2019; 155 (5): 529–31. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.5844.
105. Halestrap A.P., Pasdois P. The role of the mitochondrial permeability transition pore in heart disease // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – V.1787(11). – P. 1402-1415.
106. Hamblin M.R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation.// *AIMS Biophysics*, 2017. vol.4, issue 3. p 337-361.

107. Hata A., Chen Y.G. TGF- β Signaling from Receptors to Smads. // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016; 8(9):a022061. DOI: 10.1101/cshperspect.a022061.
108. He L., Lemasters J.J. Heat shock suppresses the permeability transition in rat liver mitochondria // J. Biol. Chem. 2003. V. 278. N. 19. P. 16755-16760.
109. Heckman CJ, Chandler R, Kloss JD, Benson A., Rooney D., Munshi T., et al. Minimal Erythema Dose (MED) testing. // J Vis Exp. 2013; (75):
110. Ke M.R., Eastel J.M., Ngai K.L.K., Cheung Y.Y., Chan P.K.S., Hui M., Ng D.K.P., Lo P.C. Photodynamic inactivation of bacteria and viruses using two monosubstituted zinc(II) phthalocyanines. // Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS. 2014. V. 84. p. 278–283.
111. Kobayashi H., Higashiura Y., Shigetomi H., Kajihara H. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review). // *Molecular Medicine Reports*. 2014; 9(1): p.9–15. doi: 10.3892/mmr.2013.1755.
112. Korbelik M., Sun J. Cancer treatment by photodynamic therapy combined with adoptive immunotherapy using genetically altered natural killer cell line.// Int. J. Cancer. 2001. V. 93. P. 269-274
113. Korshunov S., Skulachev V., Starkov A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria // FEBS Lett. 1997. Vol. 416. P. 15–18.
114. Kulkarni A.B., Chang-Goo H., Dean B. et al. Transforming growth factor β 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. // Proc. Nati. Acad. Sci.USA. vol.90. 1993. P. 770-774.
115. Kunutsor S.K. Gamma-glutamyltransferase-friend or foe within? Liver Int. 2016; 36(12):1723–34.
116. Kwon Y.J., Shin S., Chun Y.J. Biological roles of cytochrome 450 1A1,1A2 and 1B1 enzymes. Archives in Pharmacal Research, 2021.44. p.63–83.
117. Lawrence T., Gilroy D.W. Chronic inflammation: a failure of resolution? // Int J Exp Pathol (2007) 88 (2): p.85–94.

118. Liu LP, Cheng K, Ning MA, Li HH, Wang HC, Li F, Chen SY, Qu FL, Guo WY. Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease. // *Atherosclerosis*. 2017 Jun; 261:p.105-110.
119. Lee H, Chu H, Oh SH. Investigation of suitable starting doses of narrowband UVB in Asian vitiligo patients: a pilot study. // *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017; 31(5):p.894-897.
120. Lucas R., McMichael T., Smith W., Armstrong B. K. P-U. Public Health and the Environment World Health Organization Geneva 2007. World Health Organization. 2007. http://www.who.int/uv/health/solaruvradfull_180706.pdf. Accessed August 6, 2018.
121. Lukyanova L.D., Sukoyan G.V., Kirova Y.I. Role of proinflammatory factors, nitric oxide, and some parameters of lipid metabolism in the development of immediate adaptation to hypoxia and HIF-1 α accumulation // *Bull. Exp. Biol. Med*. 2013. Vol. 154, N 5. P. 597–601.
122. Markiewski M. M., Lambris J. D. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. // *American Journal of Pathology*. 2007; 171(3): p.715–727. doi: 10.2353/ajpath.2007.070166.
123. Masato Morikawa et al. TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. // *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016, May. V. 8 (5).
124. Medzhitov R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. // *Cell* (2010) 140 (6): p.771–776.
125. Miyazono K., Ehata S., Koinuma D. Tumor-promoting functions of transforming growth factor- β in progression of cancer. // *Ups J Med Sci* 2012; 117(2):p.143–152.
126. Murphy M.P. Investigating mitochondrial radical production using targeted probes // *Biochem. Soc. Trans*. 2004. Vol. 32, N 6. P. 1011–1014.
127. Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. // *Cell* (2010) 140 (6): p.871–882.

128. Ndrepepa G., Kastrati A. Gammaglutamyltransferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med.* 2016; 4(24):481
129. Pálffy M, Reményi A, Korcsmáros T. Endosomal Crosstalk: Meeting Points for Signaling Pathways. // *Trends Cel Biol* (2012) 22:447–56. 10.1016/j.tcb.2012.06.004.
130. Park M.J., Bae J.H., Chung J.S., Kim S.H., Kang C.D. Induction of NKG2D ligands and increased sensitivity of tumor cells to NK cell-mediated cytotoxicity by hematoporphyrin-based photodynamic therapy. // *Immunol Investigat.* 2011. V. 40. P. 367-382.
131. Peterson G.L. A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable // *Analyt. biochem.* 1977. V. 83. N. 2. P. 346-356.
132. Prikhodko A.S., Shabanov A.K., Zinovkina L.A., Popova E.N, Aznauryan M.A., Lanina N.O., et al. Pure mitochondrial DNA does not activate human neutrophils in vitro. // *Biokhimiya.* 2015; 80(5): 746-753.
133. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. // *Dermatol Clin.* 2015; 33 (1): 79–89. DOI: 10.1016/j. det.2014.09.007.
134. Rahimi R.A., Leof E.B. TGF-beta signaling: a tale of two responses. // *J Cell Biochem* 2007; 102(3):p.593–608.
135. Richard EG. The Science and (Lost) Art of Psoralen Plus UVA Phototherapy. // *Dermatol Clin.* 2020; 38 (1): 11–23. DOI: 10.1016/j. det.2019.08.002.
136. Schmid-Schönbein G. W. Analysis of inflammation. // *Annual Review of Biomedical Engineering.* 2006; 8: p.93–151. doi: 10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095708.
137. Schneider W.C., Hogeboom G.H. Cytochemical studies of mammalian tissues: the isolation of cell components by differential centrifugation// *Cancer. Res.* – 1951. – V. 11(1). – P. 1-22.

138. Shull M.M., Ormsby I., Kier A.B. et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor $\beta 1$ gene results in multifocal inflammatory disease. // *Nature* #359. 1992. P.693-699.
139. Sibirtsev V.S., Tolmachev A.Yu., Kovaleva M.V., Garabadzhiu A.V., Traven V.F. Spectral Study of Interactions of 4,8,4'-Trimethylpsoralen and 4,4'-Dimethylangelicin Dyes with DNA. // *Biochemistry (Moscow)*, 2005, 70 (7), p. 822-832.
140. Skulachev V.P. Mitochondria targeted antioxidants as promising drugs for treatment of age-related brain diseases. // *J. Alzheimers Dis.* 2012. Vol. 28, N 2. P. 283–289.
141. Spikes J.D. The historical development of ideas on applications of photosensitized reactions in the healthsciences. // *In Primary Photo-Processes in Biology and Medicine*; Bensasson, R.V., Jori, G., Land, E.J., Truscott, T.G., Eds.; Springer: Boston, MA, USA, 1985; p.209–227.
142. Szewczyk A., Wojtczak L. Mitochondria as a pharmacological target // *Pharmacol Rev.* – 2002. – 54(1). – P. 101-127.
143. Thannickai VJ, Fanburg BL. Reactive Oxygen Species in Cell Signaling. // *Am J Physiol Lung Cel Mol Physiol* (2000) 279:1005–28.
144. Thomas A.P., Palanikumar L., Jeena M.T., Kim K., Ryu J.H. Cancer-mitochondria-targeted photodynamic therapy with supramolecular assembly of HA and a water soluble NIR cyanine dye. // *Chemical Science*. 2017; 8:p.8351-8356.
145. Torres AE, Lyons AB, Hamzavi IH, Lim HW. Role of phototherapy in the era of biologics. // *J Am Acad Dermatol*. 2020; S0190-9622 (20): 30711–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.09
146. Travis M.A., Sheppard D. TGF- β activation and function in immunity. // *Annual reviews of Immunology*. Vol.32.2014. p. 51-82.
147. Wang J., Xiang H., Lu Y., Wu T. Role and clinical significance of TGF- $\beta 1$ and TGF- $\beta R1$ in malignant tumors (Review). // *Int J Mol Med*. 2021; 47(4):55. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4888

148. Woon L.A. et al. Ca²⁺ sensitivity of phospholipid scrambling in human red cell ghosts. // *Cell Calcium* 1999; 5(4): 313–320.
149. Yali Ren, Xiaominting Song, Lu Tan, Chuanjie Guo, Miao Wang, Hui Liu, Zhixing Cao, Yuzhi Li and Cheng Peng. A Review of the Pharmacological Properties of Psoralen. *Frontiers in Pharmacology*, 2020. 11: 571535. Doi: 10.3389 / fphar.2020.571535
150. Yingli Yu, Pengli Wang. Long-Term exposure of Psoralen and Isopsoralen Induced Hepatotoxicity and Serum Metabolites Profiles Changes in Female Rats. *Metabolites* 2019, 9, 263.
151. Zhang Y., Alexander P.B., Wang X.F. TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017; 9(4):a022145. DOI: 10.1101/cshperspect.a022145.
152. Zhou Y, Hong Y, Huang H. Triptolide Attenuates Inflammatory Response in Membranous Glomerulo-Nephritis Rat via Downregulation of NF-K β Signaling Pathway. // *Kidney Blood Press Res* (2016) 41:p.901–10. 10.1159/000452591.
153. Fuchs E: Skin stem cells: rising to the surface. *J Cell Biol* 180:273, 2008.
154. Braun KM, Prowse DM: Distinct epidermal stem cell compartments are maintained by independent niche microenvironments. *Stem cell Rev* 2:221, 2006.
155. Watt FM et al: Epidermal stem cells: an update. *Curr Opin Genet Dev* 16:518, 2006.
156. Ohyama M et al: Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J Clin Invest* 116:249, 2006.
157. Remick D: Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 170:1435, 2007.
158. Broughton G et al: The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 117:12S, 2006.
159. Gurtner GC et al: Wound repair and regeneration. *Nature* 453:314, 2008.

160. Diegelmann RF, Evans MC: Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* 9:283, 2004.
161. Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83:835, 2003.
162. Dabiri G et al: Hic-5 promotes the hypertrophic scar myofibroblast phenotype by regulating the TGF- β 1 autocrine loop. *J Invest Dermatol* [serial on the internet]. 10 April 2008 (doi: 10.1038/jid.2008.90).

