

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

КУРБОНОВ ХУРШЕД РАХМАТУЛЛОЕВИЧ

**АНГИОГЕНЕЗНИНГ ГЕН ИНДУКЦИЯСИ ШАРОИТИДА СУЯК
ТЎҚИМАСИНИНГ РЕПАРАТИВ РЕГЕНЕРАЦИЯСИ
ХУСУСИЯТЛАРИ (ГЕЛ ТАШУВЧИ МАТЕРИАЛДА)**

14.00.02 – Морфология

**тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)
диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

Бухоро – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Курбонов Хуршед Рахматуллоевич

Ангиогенезнинг ген индукцияси шароитида суяк
тўқимасининг репаратив регенерацияси хусусиятлари
(гел ташувчи материалда).....5

Курбонов Хуршед Рахматуллоевич

Особенности репаративной регенерации костной
ткани в условиях генной индукции ангиогенеза
(в гелевом материале-носителе)..... 19

Kurbonov Khurshed Rakhmatulloevich

Peculiarities of Reparative Regeneration of Bone Tissue
under Conditions of Gene Induction of Fngiogenesis
(In Gel Carrier Material).....35

Эълон қилинган нашрлар рўйхати

Список опубликованных работ
Lists of published works.....40

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

КУРБОНОВ ХУРШЕД РАХМАТУЛЛОЕВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ
ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ГЕННОЙ ИНДУКЦИИ АНГИОГЕНЕЗА (В
ГЕЛЕВОМ МАТЕРИАЛЕ-НОСИТЕЛЕ)**

14.00.02 – Морфология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации

доктора философии (PhD) по медицинским наукам

Бухара – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.2.PhD/Tib2630 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:

Орипов Фирдавс Суръатович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Деев Роман Вадимович

тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Расмий оппонентлар:

Расулов Хамидулла Абдуллаевич

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Қурбанов Обид Махсудович

тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Аҳмад Ясавий номидаги Халқаро қозоқ-турк университети
(Қозоғистон)

Диссертация ҳимояси Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 23-уй, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: info@bsmi.uz).

Диссертация билан Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№__ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 23-уй, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: info@bsmi.uz).

Диссертация автореферати 2025 йил «_____» _____ кунни тарқатилди.

(2025 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ш.Ж. Тешаев

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш раиси, тиббиёт фанлари
доктори, профессор

Н.Қ. Дўстова

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш котиби, тиббиёт фанлари
доктори (DSc)

А.Р. Облоқулов

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори

КИРИШ (фаласафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунё миқёсида замонавий тиббиёт ва биомедицина фанлари суяк тўқимасини қайта тиклаш усуллари такомиллаштириш устида фаол иш олиб бормоқда, бу эса синиқлар, жароҳатлар ва бошқа патологияларни даволаш учун муҳимдир. Бу йўналишларнинг прогрессив ривожланишига қарамай, анъанавий усуллар ҳамма ҳам самарали бўлмайди ва бу соҳаларда янги ёндашувларни талаб этади. Бош ва қўл-оёқлар суякларининг синишлари ёш, жинс ва минтақаларга қараб сезиларли фарқланади. Ривожланмаган мамлакатларда бош суяклари синишларининг асосий сабабларидан бири йўл-транспорт ҳодисалари ҳисобланади. Шу билан бирга қўл-оёқ суяклари синишлари эса ўрта ёшли эркекларда жароҳатлар туфайли ва ёши катта аёлларда эса остеопороз билан боғлиқ ҳолда кўпроқ учрайди. 95 ёшдан катта кишилар айниқса юқори касалланиш кўрсаткичларига эга бўлиб, бу бутун дунёда профилактика чораларини кучайтириш зарурлигини кўрсатади.¹

Жаҳонда тўқима инженерияси ва йўналтирилган остеорегенерация технологиялари жадал ривожланиб бораётган бир шароитда, ген индукцияси асосидаги ангиогенез ва гел таркибли материал-ташувчиларда суяк тўқимасининг репаратив регенерацияси хусусиятларини ўрганиш долзарб бўлиб қолмоқда. Ангиогенезнинг ген индукцияси суяк шаклланиши ва қон томирлар тармоғини ривожланишига ижобий таъсир кўрсатиб, даволаниш муддатини қисқартиради ва тўлиқ тикланишга ёрдам беради. Натижалар шуни кўрсатадики, ташувчи вазифага эга гидрогеллар ёрдамида ген терапиясидан фойдаланиш мураккаб суяк дефектларини тиклаш самарадорлигини сезиларли даражада ошириши мумкин. Бундай тадқиқотларни қўллаб-қувватлашга қаратилган давлат ташаббуслари янги даволаш усуллари ишлаб чиқишни рағбатлантириб, аҳоли саломатлигини яхшилашга ҳисса қўшади. Бу сабъ-ҳаракатлар натижасида жароҳатлар ва жарроҳлик аралашувларидан кейин тикланиш муддатлари қисқариб, беморларнинг ҳаёт сифати сезиларли даражада яхшиланади ва мамлакатда тиббиётнинг умумий ривожланишига ёрдам беради.

Мамлакатимизда суяк тўқималари касалликлари ва жароҳатларни даволаш ва профилактикасига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт Стратегиясида кўрсатилган 7 та устувор йўналишнинг 4-қисм 56-мақсадида «... аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш, тиббиёт ходимлари потенциалини ошириш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришнинг 2022-2023 йилларга мўлжалланган дастурини амалга оширишга йўналтирилган комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш...»² вазифалари белгиланган. Шунга асосан, суяк тўқималарининг жароҳатлар ва жарроҳлик аралашувларидан сўнг тикланиши

¹ Wu A. M. et al. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019 //The Lancet Healthy Longevity. – 2021. – Т. 2. – №. 9. – С. e580-e592.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида» ги Фармони.

суяк регенерациясига бўлган ёндашувларни такомиллаштиришни талаб қилмоқда.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28-январдаги ПФ-60-сон «2022-2026-йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ва 2020-йил 12-ноябридаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонларига ва 2020-йил 12-ноябридаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорига ва мазкур фаолият билан боғлиқ бошқа норматив-ҳуқуқий ҳужжатларга асосланади. Ушбу ҳужжатлар доирасида белгиланган вазифаларни бажариш учун тадқиқот амалга оширилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу диссертация иши республика фанлари ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларидан бири VI. «Тиббиёт ва фармакология» га мувофиқ равишда бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Регенератив тиббиётда хужайралар ва молекулаларни етказиб бериш учун турли хил скаффолдар ва материаллар мавжуд. Улар металл, суяк матрицаси, кальций фосфат, биоактив шиша, табиий ва синтетик полимер, кремний ва углерод материалларидан тайёрланган микро- ва наносфералар, нано- ва микротолали матрицалар, шунингдек, уч ўлчамли тузилмаларни ўз ичига олиши мумкин (Tajvar S. et al. 2023).

Скаффолдлар ҳам ғовакланиш ўлчамларига кўра макро-, субмикро-, микро- ва наноғовакли қилиб таснифланиши мумкин. Таснифлашда бир қатор келишмовчиликлар мавжуд, аммо одатда улар макроғовакли (100 мкм дан катта), микроғовакли (1-100 мкм), субмикроғовакли (0,1-1 мкм) ва наноғовакли (100 нм дан кичик) га бўлинади (Prakoso A. T. et al. 2023). Баъзи материаллар атроф-муҳитдаги ўзгаришларга, масалан, ҳарорат, эритмадаги ион кучи ва бошқа омилларга жавоб бера оладиган «ақлли» хусусиятларга эга (Pfaу M. R., 2021).

Бир нечта скаффолдлар яратиш усуллари мавжуд бўлиб, улардан замонавий аддитив технологияларни мисол келтириш мумкин. Шунга қарамай, скаффолд материалларига биологик фаол моддаларнинг юкланиши уларнинг тайёрланиш босқичида кимёвий эритувчилар ва биомолекулаларга таъсир қилувчи юқори ҳароратлар билан чекланиши мумкин (Юрова К. А., 2022). Замонавий тиббиётда, регенератив тиббиёт асосий истиқболли йўналишга айлангани билан, суяк тўқимаси регенерацияси масалалари устувор бўлиб қолмоқда. Суяк тўқимасининг яхлитлигини бузадиган жароҳатлар, нуқсонлар ва касалликларни даволашнинг самарали усулларини излаш, айниқса, қон томирлари эндотелиал ўсиш омили билан боғлиқ бўлган ген индукцияси ангиогенезига оид тадқиқотларда ўз аксини топади (Пресняков Е. В. и др. 2019). Ушбу соҳада истиқболли йўналишлардан бири

ген индукциясидан фойдаланиш орқали репаратив регенерацияни ўрганишдир, айниқса, қон томирлари эндотелиал ўсиш фактори (VEGF) га эътибор қаратиш керак, чунки у янги томирларнинг мавжудлардан шаклланишини тартибга солувчи асосий фактордир (Щаницын И. Н. и др. 2019). Сўнгги йилларда, молекуляр биология ва ген терапияси соҳасидаги муҳим тараққиётлар туфайли, ген индукциясидан фойдаланган ҳолда суяк тўқимасининг регенерациясини ўрганиш учун янги истиқболлар очилди. Ўзбекитсонда ген индукцияси мавзусига, айниқса, қон томирлари эндотелиал ўсиш фактори (VEGF) контекстида катта қизиқиш бўлишига қарамай (Аляви А. Л. и др. 2020; Халимова З., 2021; Дустова Н. и др. 2021), ушбу жараённинг ангиогенези ва суяк тўқимасининг регенерациясига таъсирини тўлиқ тушуниш ҳанузгача етарли эмас. Ген индукциясига асосланган самарали даволаш стратегияларини ривожлантириш янада илмий саъй-ҳаракатларни ва ген билан суяк тўқимасининг регенерация жараёнлари ўртасидаги ўзаро алоқаларни аниқ тушунишни талаб қилади.

Ҳозиргача тўпланган маълумотларни тизимлаштириш ва таҳлил қилиш «остеогеник етишмовчилик» концепциясининг шаклланишига олиб келди, бу эса суяк жароҳатлари бўлган беморларни стандарт даволаш усулларининг ҳар доим ҳам самарали эмаслигини ва суяк пластикасининг натижалари кўпинча прогноз қилиниши қийин эканлигини тушунтиради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, 5436 №012400287 рақамли илмий лойиҳа доирасида бажарилган: «Жароҳатлар, жарроҳлик касалликлари ва ўсмаларнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволаш учун замонавий технологияларни яратиш ва жорий этиш» (2024-2028 йиллар).

Тадқиқотнинг мақсади турли гистогенезга эга суякларда маҳаллий проангиоген генотерапевтик препаратни гел ташувчи ёрдамида қўллаган ҳолда репаратив остеогенезни тавсифлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

ОКФ (октакальций фосфат)ли гел ташувчиларда VEGF165 генини олиб юрувчи плазмид конструкциясини қўллаган ҳолда, бош суяк (ясси суяклар) тўқимасидаги репаратив остеогенезни баҳолаш;

VEGF165 генини ташувчи плазмид конструкциясининг қўлланилиши қон томирларининг шаклланишига ва остеогистогенез жараёнига таъсирини иммуногистокимёвий тадқиқот (CD31) усули ёрдамида асослаш;

ОКФ (октакальций фосфат)ли гел ташувчиларда VEGF165 генини олиб юрувчи плазмид конструкциясини қўллаган ҳолда, оёқ суякларидаги репаратив остеогенезни баҳолаш;

олинган морфометрик маълумотлар асосида репаратив остеогенезни индукциялаш учун маҳаллий проангиоген ген терапиядан энг самарали гел ташувчини аниқлаш.

Тадқиқот объекти. Тадқиқот объекти сифатида 72 та етук ёшдаги (9-12 ой) қуёнлар танланди.

Тадқиқот предмети сифатида қуёнлар тепа ва сон суякларидан олинган гистологик кесмалар ташкил қилди.

Тадқиқот усуллари. Диссертация вазифаларини ҳал қилиш ва мақсадларга эришиш учун гистологик, иммуногистохимёвий, морфометрик ва статистик-аналитик тадқиқот усуллари қўлланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор экспериментал-морфологик тадқиқотда морфометрик текширув ёрдамида уч турдаги ген-активирланган гидрогелларнинг репаратив остеогенезни фаоллаштиришдаги морфофункционал ўрни асосланган;

илк бор индукцияланган остеогенезнинг қиёсий таҳлили эктомезенхимал (бош тепа суяги) ва энтомезенхимал (қўл-оёқ суяклари) гистогенези бўлган суякларда амалга ошириш асосланган;

илк бор тажриба натижаларини қайта ишлаш мақсадида суяк тўқимаси регенеративнинг автоматлаштирилган морфометрия усули сунъий интеллект ёрдамида амалга ошириш асосланган;

илк бор тадқиқот натижасида VEGF, октакальций фосфат ва гидрогелдан иборат генетик конструкция ясси ҳамда найсимон суяклар тўқимаси регенерациясига ижобий таъсир кўрсатиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Ген-фаоллаштирилган геллар, уларнинг гистогенетик келиб чиқишидан катъи назар, суякларнинг шикастланган жойларида регенерация жараёнининг динамикасига ва яқунига таъсир кўрсатиши аниқланди. Бош суяги регенерациясида энг юқори таъсирга эга бўлган гел генотерапевтик препарат қўшилган натрий альгинат асосидаги гидрогел бўлиб, бу жағ-юз соҳаси жароҳатларидан кейин суяк тўқималарининг тикланишига таъсир қилиш учун амалий фаолиятда қўлланиши мумкин. Узун найсимон суякларининг регенерациясида энг юқори таъсирга эга бўлган гел эса генотерапевтик препарат қўшилган коллаген асосидаги гидрогел бўлиб, бу травматология ва ортопедия йўналишларида жароҳатлардан кейин суяк тўқималарини тиклашда амалий фаолиятда фойдаланилиши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотнинг рационал дизайни асосида таъминланган бўлиб, статистик жиҳатдан аҳамиятли натижаларни олиш учун етарли миқдордаги ҳайвонлардан фойдаланиш; замонавий гистологик ва иммуногистохимёвий тадқиқот усуллари қўлланилиши; барча рақамли маълумотларнинг замонавий компютер технологиялари ёрдамида қайта ишланиши; шунингдек, диссертация иши натижаларининг халқаро ва маҳаллий маълумотлар билан таққосланиши ва олинган маълумотларнинг тегишли органлар томонидан ратификацияси билан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Бажарилган тадқиқот илмий аҳамиятга эга бўлиб, суяк тўқимасининг ген индукцияси ёрдамида ангиогенез шароитларида репаратив регенерация жараёнларини чуқурроқ тушунишга ёрдам беради, бунда гидрогел материаллари ташувчи сифатида қўлланилди. Олинган натижалар гидрогел материалларининг суяк тўқималари билан ўзаро таъсир механизмларини ҳамда ўсиш омиллари, масалан, VEGF (қон томир эндотелиал ўсиш омили) ва

ОКФ (октакальций фосфат) каби стимуляторларнинг таъсирини кенгайтиради. Бу регенератив тиббиёт ва стоматология соҳаларида инновацион ёндашувлар яратиш учун илмий асос бўлиб хизмат қилади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундаки, унинг натижалари стоматологик жарроҳлик, ортопедия ва травматологияда суяк нуқсонларини даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш учун қўлланилиши мумкин. Генетик жиҳатдан индукцияланган ўсиш омиллари билан гидрогел материалларини қўллаш остеорегенерация жараёнларининг самарадорлигини ошириши, асоратлар хавфини камайтириши ва тикланиш муддатларини қисқартириши мумкин.

Тадқиқот натижаларининг тадбиқ қилиниши. Экспериментал ҳайвонларнинг ясси ва найсимон суякларидаги морфофункционал ўзгаришларни ўрганишнинг морфологик ва иммуногистокимёвий усулларини қиёсий таҳлил қилиш натижасида олинган илмий маълумотларга асосланиб:

биринчи илмий янгилик: экспериментал-морфологик тадқиқотда морфометрик текширув ёрдамида уч турдаги ген-активирланган гидрогелларнинг репаратив остеогенезни фаоллаштиришдаги морфофункционал таҳлили ўтказилганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2024 йил 29-майдаги 10 - сонли илмий кенгашнинг қарори билан тасдиқланган «Қалла ясси суяк тўқималари регенерациясини морфометрик баҳолашда сунъий интеллект технологиясидан фойдаланиш» услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика суд тиббий экспертиза илмий амалий маркази Сурхондарё филиали (05.08.2024-й., №21Т-сонли буйруқ) ва Республика ихтисослаштирилган травматология ва ортопедия илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиали (21.06.2024 й., №58-И-сонли буйруқ) амалиётига тадбиқ этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 7-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлик: Ген активирланган геллар ёрдамида суяк тўқимасини тиклашнинг самарали усулларида фойдаланиш суяк нуқсонларини тез ва самарали даволашга ёрдам берди. Бу беморларга қисқа вақт ичида нормал ҳаётга қайтишга ёрдам берди, бу эса ўз навбатида ногиронлик даражасини сезиларли даражада камайтирди ва ҳаёт сифатини яхшилади. Иқтисодий самарадорлик: репаратив остеогенезни индукция қилиш учун ген активирланган геллардан фойдаланиш беморларни даволаш ва реабилитация вақтини қисқартирди, бу эса касалхонада қолиш муддати, кейинги операциялар сони, реабилитация процедуралари каби тиббий хизматларнинг умумий нархининг пасайишига олиб келди. Бюджет маблағларини ҳар бир бемор учун 4606000 сўм миқдорда тежаш имкони бўлди.

иккинчи илмий янгилик: индукцияланган остеогистогенезнинг қиёсий таҳлили эктомезенхимал (бош тепа суяги) ва энтомезенхимал (қўл-оёқ суяклари) гистогенези бўлган суякларда амалга оширилганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2024 йил 29-майдаги 10 - сонли илмий кенгашнинг қарори билан тасдиқланган «Қалла ясси суяк тўқималари регенерациясини морфометрик баҳолашда сунъий интеллект технологиясидан фойдаланиш» услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган.

Мазкур таклиф Республика суд тиббий экспертиза илмий амалий маркази Сурхондарё филиали (05.08.2024-й., №21Т-сонли буйруқ) ва Республика ихтисослаштирилган травматология ва ортопедия илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиали (21.06.2024 й., №58-И-сонли буйруқ) амалиётига тадбиқ этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 7-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлик: Эктomezенхимал ва энтомезенхимал гистогенез билан суяклардаги индукцияланган остеогистогенезнинг қиёсий таҳлили юқори ижтимоий самарадорликка эга. Тадқиқот натижалари турли хил келиб чиқиши бўлган суяклар регенерациясининг ўзига хос хусусиятларини ҳисобга олишга имкон беради, бу диагностика ва даволаш тактикаси аниқлигини оширади. Шу билан бирга даволаниш муддатини ва реабилитация даврини қисқартиришга ҳамда асоратлар хавфини камайтиришга ёрдам беради. Иқтисодий самарадорлик: даволаш усуллари оптималлаштириш, регенерация жараёнларини тезлаштириш ва беморларнинг вақтинчалик ишга лаёқатсизлик муддатини қисқартириш ҳисобига реабилитация харажатларини камайтиришга имкон берди. Бундан ташқари, асоратлар хавфини камайтириш натижасида қайта операциялар сонининг пасайиши харажатларни сезиларли даражада қисқартирди. Ушбу ёндашувни жорий этиш натижасида бир беморга 2 242 000 сўм тежалди ва эришилган иқтисодий самарадорликни тасдиқлади.

учинчи илмий янгилик: тажриба натижаларини қайта ишлаш мақсадида суяк тўқимаси регенеративнинг автоматлаштирилган морфометрия усули сунъий интеллектга асосланган ҳолда ўтказилганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2024 йил 29-майдаги 10 - сонли илмий кенгашнинг қарори билан тасдиқланган «Қалла ясси суяк тўқималари регенерациясини морфометрик баҳолашда сунъий интеллект технологиясидан фойдаланиш» услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика суд тиббий экспертиза илмий амалий маркази Сурхондарё филиали (05.08.2024-й., №21Т-сонли буйруқ) ва Республика ихтисослаштирилган травматология ва ортопедия илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиали (21.06.2024 й., №58-И-сонли буйруқ) амалиётига тадбиқ этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 7-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлик: сунъий интеллект (СИ) технологияларини морфометрик баҳолашда қўллаш, суяк тўқимаси регенерациясига боғлиқ касалликларга аниқ ва тез диагноз қўйишга ёрдам беради, шу билан бирга инсон фаолиятига боғлиқ хатоликларни камайтиради. Бу эса ўз навбатида, тиббий ёрдам сифатини оширишга, даволаш вақти ва соғлиқни сақлаш харажатларини қисқартиришга ҳамда қайта операция амалиётларининг хавфини камайтиришга ёрдам беради. СИ ни қўллаш шифокорларга маълумотларни тез таҳлил қилишни тезлаштириб, асосланган қарорлар қабул қилишга ёрдам беради. Бу билан беморлар даволаш натижаларини яхшилашга ва уларнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсир кўрсатади. Иқтисодий самарадорлик: стационарда бемор даволаниш муддатининг қисқариши ва қайта операция амалиётларининг камайиши ҳисобига бир бемор учун 1010000 сўм тежалди.

тўртинчи илмий янгилик: VEGF, октакальций фосфат ва гидрогелдан иборат генетик конструкция ясси ҳамда найсимон суяклар тўқимаси регенерациясига ижобий таъсир кўрсатиши бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2024 йил 29-майдаги 10 - сонли илмий кенгашнинг қарори билан тасдиқланган «Калла ясси суяк тўқималари регенерациясини морфометрик баҳолашда сунъий интеллект технологиясидан фойдаланиш» услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика суд тиббий экспертиза илмий амалий маркази Сурхондарё филиали (05.08.2024-й., №21Т-сонли буйруқ) ва Республика ихтисослаштирилган травматология ва ортопедия илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиали (21.06.2024 й., №58-И-сонли буйруқ) амалиётига тадбиқ этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 7-сон хулосаси). Ижтимоий самарадорлик: генетик конструкциялар учун ташувчи гелдан фойдаланиш тўқималарнинг янгиланиш жараёнларини яхшилашга имкон беради, бу айниқса мураккаб жароҳатлар ва касалликларни даволашда муҳим аҳамиятга эга. Бу реабилитация даврини қисқартирадиган ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилайдиган тез ва самарали тикланиш жараёнини таъминлайди. Иқтисодий самарадорлик: генетик материалларни етказиб беришнинг яхшиланиши ва уларнинг тўқималарга самарали таъсири туфайли беморларни даволаш ва реабилитация қилиш вақти қисқаради, бу еса узоқ муддатли даволаниш ва стационар кузатув харажатларини камайтирди, натижада бир бемор учун 2020000 сўм миқдорда тежалди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижаларини муҳокама қилиш бўйича 3 та илмий конференцияда ўтказилган, жумладан, 2 та халқаро ва 1 та республика миқёсидаги конференцияларда.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.

Диссертация мавзуси бўйича 17 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.

Диссертация кириш қисми, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯСИНING АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертациянинг долзарблиги ва аҳамияти асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари аниқ белгиланган. Шунингдек, тадқиқот объекти ва предмети хусусида маълумотлар берилган, Ўзбекистон Республикасининг илм-фан ва технологияларнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти, шунингдек, амалиётга тадбиқ қилиниши таърифланган. Иш натижаларининг апробацияси ва нашр қилиниши,

диссертациянинг ҳажми ва тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида, **«Репаратив остеогенез механизмлари ва уларга ижобий таъсир кўрсатиш усуллари ҳақидаги замонавий қарашлар»**, репаратив остеогенез механизмлари ва уларга ижобий таъсир кўрсатиш усуллари замонавий қарашлар асосида таҳлил қилинган. Унда эмбрионал ва репаратив остеогистогенезнинг умумий тушунчалари очиб берилган. Суяк пластикасининг мавжуд муаммолари таҳлил қилиниб, бу эса амалий тиббиёт учун долзарб ва аҳамиятли эканлиги таъкидланган. Айниқса, фаоллаштирилган суяк-пластик материалларга алоҳида эътибор қаратилиб, кейинги боблар учун назарий асос сифатида хизмат қилди.

Диссертациянинг иккинчи боби **«Тадқиқот материаллари ва усуллари»**да тадқиқот мақсадларига эришишни таъминлайдиган методология ва экспериментал ёндашувларнинг батафсил тавсифи келтирилган. Илмий иш доирасида VEGF-A165 новирусли ген трансфер технологияси ва октакальций фосфат асосида инновацион тиббий маҳсулотлар жорий этилган. Хусусан, суяк пластикасида қўлланиладиган «Гистографт» препарати октакальций фосфати (ОКФ) гранулаларидан иборат бўлиб, уларнинг юзасига VEGF-A165 (p1-VEGF) кодловчи плазмид ДНК қопланган.

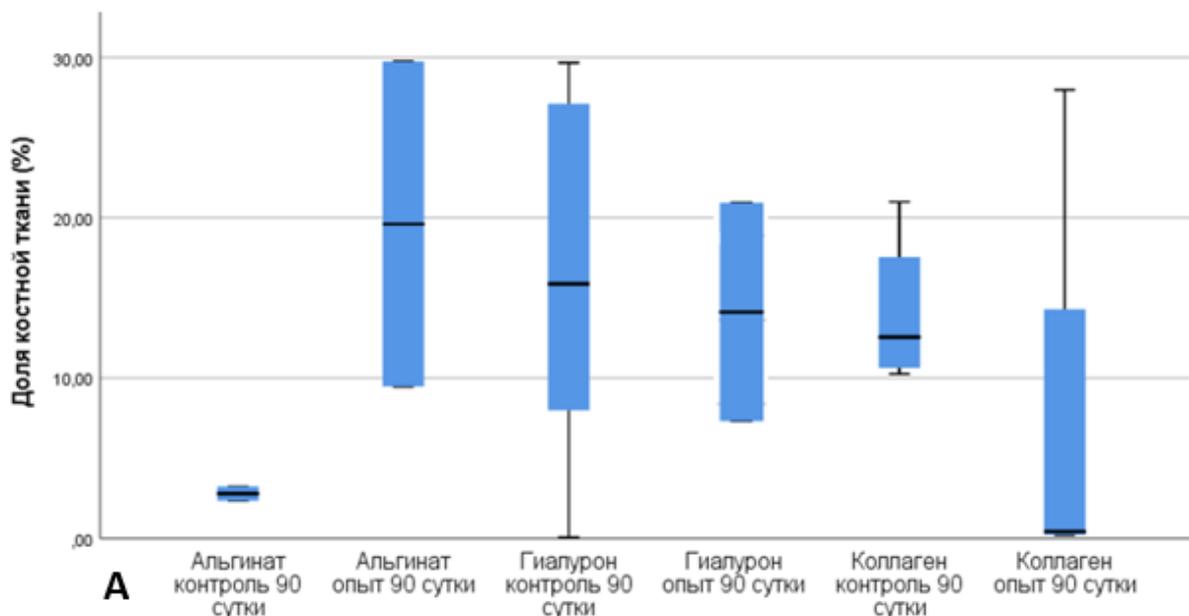
Экспериментал тадқиқотлар лаборатория ҳайвонлари (куён)да ўтказилиб, яратилган материалларнинг регенератив салоҳиятини бош суяк (ясси суяклар) ва кўл-оёқларнинг эпифизлари (найсимон суяклар)да яратилган дефектлари тикланишинидаги ўзгаришлар орқали баҳоланди. Тадқиқотлар давомида тепа ва сон суякларида критик дефектлар алоҳида ҳайвон моделларида яратилди. Материални имплантация қилиш учун суяк дефектини ҳосил қилиш ва материални фиксация қилишни ўз ичига олувчи стандарт операция амалга оширилди. Тадқиқот давомида икки гуруҳдан иборат тажриба ўтказилди. А) калла суяги дефектида регенерацияни ўрганиш (тепа суягида дефект ҳосил қилиш); Б) оёқ суяклари эпифизида регенерацияни ўрганиш (сон суягида дефект ҳосил қилиш). Белгиланган вазифаларни амалга ошириш учун тадқиқотда VEGF, ОКФ ва уч турдаги гидрогел матрикслар қўлланилди: натрий альгинати, коллаген ҳамда гиалурон кислотаси асосидаги геллар (тажриба гуруҳи). ОКФ микрогранулалари гидрогеллар билан имплантациядан олдин бирлаштирилди (назорат гуруҳи), бу эса уларнинг дефект ҳудудида бир текис тақсимланишини таъминлади. Назорат гуруҳи аналог гидрогелларни ўз ичига олган бўлиб, улар таркибида плазмид ДНК мавжуд эмас эди.

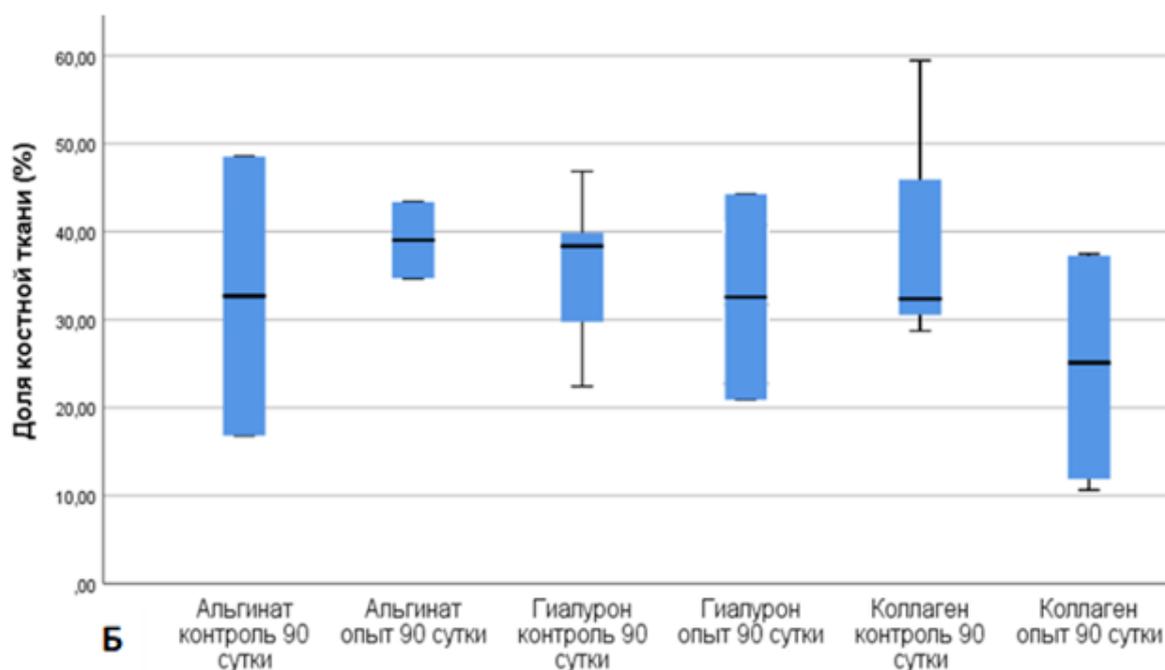
Суякларнинг регенерация соҳасидаги васкуляризацияни баҳолаш учун кон томирлари эндотелиоцитлари учун хос бўлган CD31 маркери ёрдамида кон томирларини иммуногистокимёвий аниқлаш амалга оширилди. Стандарт иммуногистокимёвий усули билан гистологик кесмалар CD31 га бирламчи антитана ёрдамида бўялди. Иммунопозитив тузилмаларни визуализация қилиш жигарранг реакция сифатида намоён бўлди. Шу билан бирга Майернинг гематоксилини билан кўшимча контрастли бўяш амалга оширилди.

Диссертациянинг учинчи бобида **«Ясси бош суякларининг дефектига**

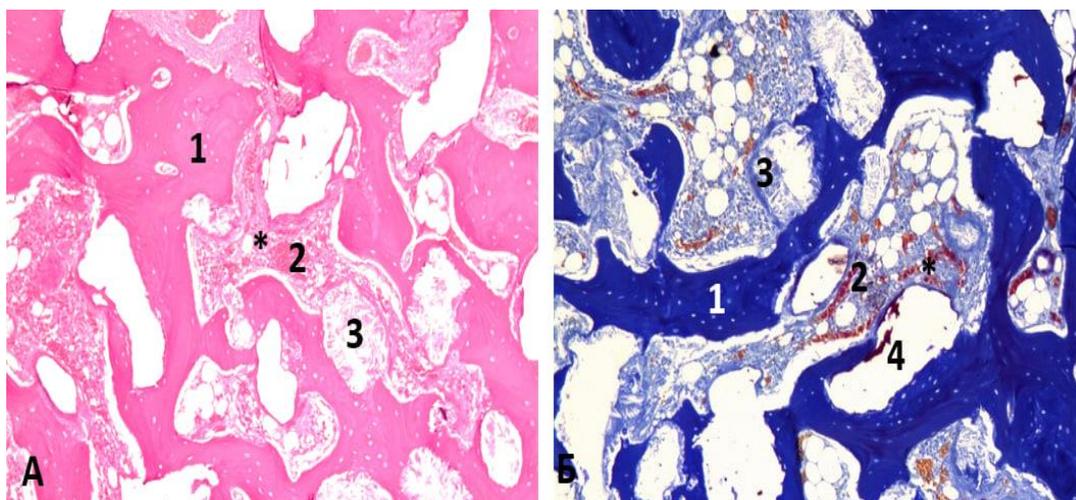
ген фаоллаштирилган гел материалларини ортотопик имплантация қилишда репаратив гистогенез» мавзуси ўрганилган. Тадқиқотда турли хил гелларнинг бош суяги дефектларида суяк тўқимасининг регенерациясини стимуллашдаги самарадорлиги ўрганилган. Улар қуйидаги учта компонентни ўз ичига олган: октакальций фосфат (ОКФ) микрогранулалари, VEGF-A165 (қон томир эндотелиал ўсиш омили гени) бўлган плазмид ДНКси ва гидрогеллардан бири (натрий альгинат, I тип коллаген ёки гиалурон кислотаси). Ген конструкцияларининг молекулалари нафақат гидрогелда, балки ОКФ микрогранулалари юзасида ҳам мавжудлиги аниқланди. Қуённинг тепа суякларидаги критик суяк дефекти моделида барча ген фаоллаштирилган гидрогел вариантлари суяк тўқимасининг регенерациясига ёрдам бергани аниқланган, аммо маълум гел турларидан фойдаланилганда энг катта ҳажмдаги суяк регенерати аниқланган (1-расм). Гистоморфологик таҳлил гистологик методлар ёрдамида ўтказилиб, унинг ёрдамида бош суякларидаги дефектлар таркибидаги тўқималар таҳлил қилинди. Ушбу таҳлил натижасида зич толали бириктирувчи ва суяк тўқимаси каби тўқима турлари аниқланди ва бу регенерация жараёнини тушунишга имкон берди.

Суяк тўқимасининг ҳажми янги ҳосил бўлган суяк ва бириктирувчи тўқима ҳажмини ўлчаш орқали аниқланди. Тадқиқот давомида ген фаоллаштирилган гидрогеллар орасида суяк тўқимасининг регенерация ҳажмидаги фарқлар аниқланди (2-расм). Микрогранулаларни ўраб турган фиброз тўқиманинг қон томир билан таъминланиши баҳолаш амалга оширилди ва регенерацияни тасдиқловчи юқори даражадаги васкуляризация аниқланди. Суяк тўқимасининг регенерациясини стимуллашдаги ген фаоллаштирилган гидрогелларнинг самарадорлигини баҳолаш учун қиёсий таҳлил ўтказилди.





1-расм. Экспериментнинг 90 кунда тепа суяги дефектида ҳосил бўлган регенерат таркибидаги суяк тўқимаси улуши: А – чекка қисмида; Б – регенератнинг марказий қисмида.



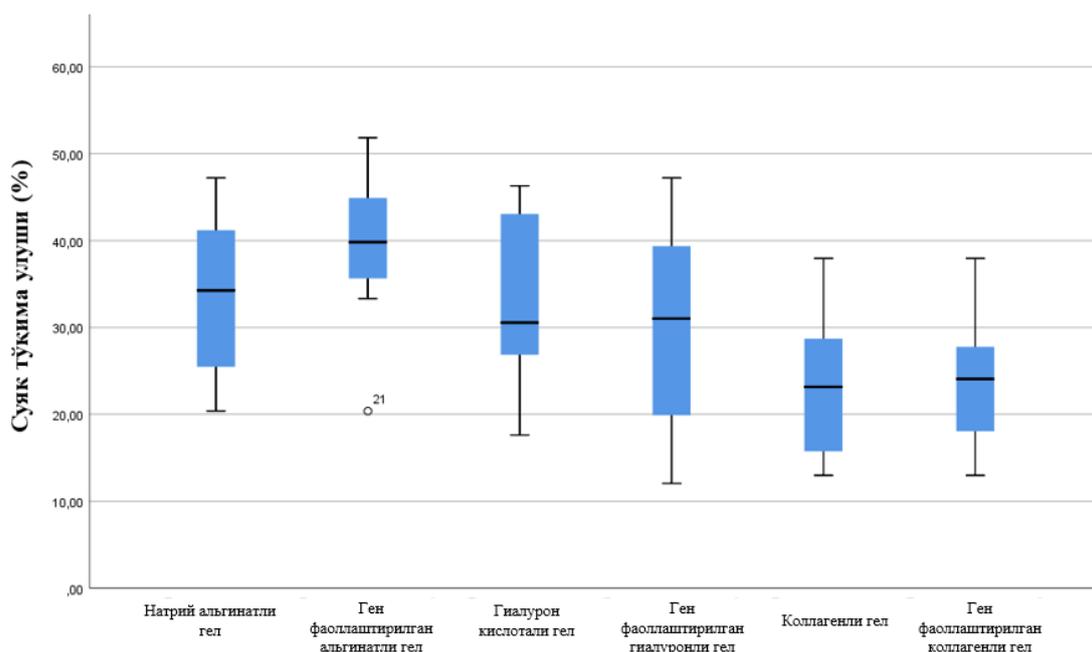
2-расм. Тажрибанинг 90-куни. Дефектнинг чекка зонасидаги суяк регенерати тузилмаси: пластинкасимон суяк тўқимаси трабекулалари (1) билан бой васкуляризацияланган (*) бириктирувчи тўқима трабекулалар орасида (2); ОКФ фрагментлари (3); гиалурон кислота асосидаги фуксинофил гел қолдиқлари (4). Гематоксилин ва эозин (А); Маллори бўйича трихром (Б). Катталаштириш $\times 100$.

Диссертациянинг тўртинчи бобида «Ген фаоллаштирилган материалларни гел ташувчида сон суягининг ғовак моддасидаги дефектга ортотопик имплантациялашда репаратив гистогенез» мавзусига бағишланган бўлиб, морфометрик баҳолаш олинган натижаларни

объективлаштириш мақсадида амалга оширилган. Гистоморфометрик параметрлар ҳисоблаб чиқилган бўлиб, улар эпифиз дефектидаги ҳар хил тўқимали регенератнинг тўқима нисбатини ва ОКФ гранулаларининг ҳолатини акс эттиради (3-расм).

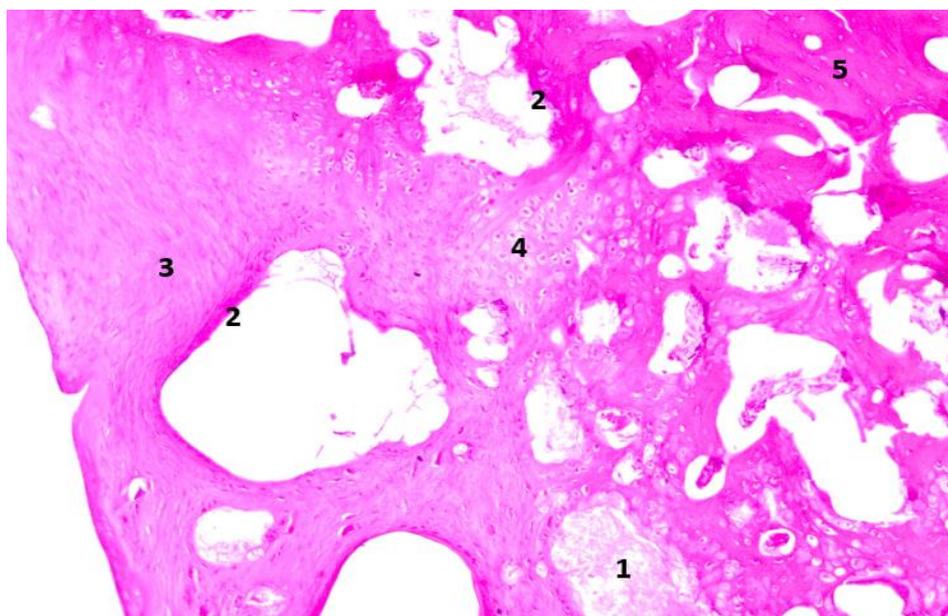
Ҳар бир ҳайвонда сон суягининг медиал дўнгсимон ўсимта юзаларида тўлиқ қатламли дефектлар ҳосил қилинган (диаметри 3 мм, чуқурлиги 4 мм, субхондрал суякгача). Ўнг томондаги дефектлар ген-фаоллаштирилган гидрогеллар билан (тажриба томони), чап томондаги дефектлар эса мос равишда терапевтик плазмид ДНКсиз (назорат томони) гидрогелли матрикс билан тўлдирилди. Ҳайвонлар натрий альгинат, гиалурон кислота ва коллаген гидрогеллари асосида 3 та асосий гуруҳга бўлинди. Ҳайвонлар 30, 60 ва 90 кунларда экспериментдан чиқарилди ва натижалар гистологик методлар ёрдамида баҳоланди.

Тадқиқот шуни кўрсатдики, барча материаллар яхши биомосланувчанлик ва биодеградация хусусиятларига эга бўлиб, яллиғланиш белгилари аниқланмади ва материал ҳажми кузатув муддати ортиши билан аста-секин камайди. Остеоиндуктив ва остеокондуктив хусусиятлар энг кўп ген фаоллаштирилган материаллар қўлланилган гуруҳларда намоён бўлди. Шуни таъкидлаш жоизки, бўғим тоғайидаги дефект ҳар бир гуруҳда фиброз тоғайли тўқима ҳисобига тикланди (4,5-расмлар).



3-расм. 90 кундан сўнг операция қилинган қуён сон суяги дефекти зонасида суяк тўқимаси улуши (%).

Гиалурон кислота асосидаги гидрогелни ўз ичига олган ген-фаоллаштирилган материал тоғай ва суяк тўқималарини қайта тиклаш учун энг самарали деб топилди. Шу билан бирга, энг катта ҳажмдаги тоғай ва суяк тўқималар альгинатли гидрогел қўлланилганда кузатилди. Коллаген гидрогели эса энг катта суяк илиги ва фиброз тўқима ҳосил бўлишига ёрдам берди (3-расм).



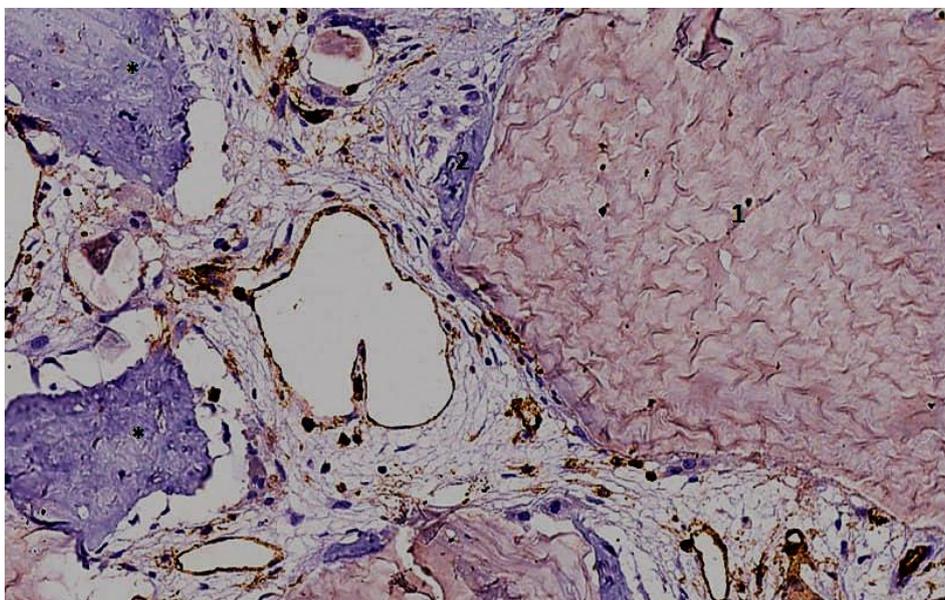
4-расм. 60-кун. Дефектнинг марказий зонасидаги регенерат тузилмаси: ОКФ фрагментлари (1) ва коллаген гидрогел қолдиқлари (2) фиброз тўқима (3) ва толали тоғай тўқима (4) билан ўралган бўлиб, улар аралаш тузилишга эга субхондрал суякка (5) ўтади. Гематоксилин ва эозин. Катталаштириш $\times 100$.



5-расм. 90-кун. Дефектнинг марказий зонасидаги суяк регенерати тузилмаси: пластинкасимон (1) ва ретикулофиброз (2) суяк тўқимаси трабекулалари сийрак толали бириктирувчи тўқима билан (3) ва трабекулалар орасидаги бўшлиқларда грануляцияланган ОКФ (4) фрагментлари. Гематоксилин ва эозин. Катталаштириш $\times 100$.

Иммуногистохимик тадқиқотлар суяк регенерацияси соҳасида қон томирлар ролининг остеогенезда муҳимлиги тўғрисидаги хулосаларни тасдиқлади. Ангиогенез остеогенезнинг асосий ва муҳим компоненти

бўлиб, айниқса, регенерациянинг бошланғич босқичларида қон томирларнинг ўсиши остеогенез ҳужайраларининг пролиферацияси ва ихтисослашувини таъминлайди. Сўнгги босқичларда баъзи янгидан шаклланган қон томирлар резорбцияга учрайди. Тадқиқотларда артериолалар, капиллярлар ва веналарнинг, шунингдек, CD31+ ҳужайраларининг регенерация зоналарида мавжудлиги аниқланди. Ангиогенез орқали фаоллашган муҳит, эндотелиоцитларнинг миграциясини ва уларнинг суяк регенерацияси жараёнида интеграциясини рағбатлантиради (6-расм).



6-расм. 60-кун. Ген фаоллаштирилган альгинатли гел гуруҳидаги тўқима регенерати таркибидаги CD31+ тузилмалар (қон томирларининг эндотелий ҳужайралари). * – янги ҳосил бўлган суяк трабекулалари; 1 – ОКФ гранулаларининг қолдиқлари; 2 – гранула юзасидаги остеоид. Реакция моддаси жигарранг рангда. Майер гематоксилини билан кўшимча бўялган.

Шундай қилиб, ангиогенезни бошқариш остерегенерация жараёнларини кучайтиришда самарали усул бўлиб хизмат қилиши мумкин. CD31+ ҳужайраларининг аниқланиши эндотелиал элементларнинг юқори фаоллигини кўрсатади, улар васкуляр тизим шаклланишида иштирок этади. Ангиогенетик механизмларга йўналтирилган таъсир, жумладан, проангиоген омиллар билан ген-фаоллаштирилган геллардан фойдаланиш, турли генезли суяк нуқсонларини даволашда терапевтик ёндашувларни оптималлаштириш учун кенг имкониятларни очиб беради.

ХУЛОСА

1. Остеогенез тепа суяги дефектлари соҳасида тўлиқсизлиги билан тавсифланади; VEGF165 генини ташувчи плазмид конструкциясининг қўлланилиши регенерацион остеогистогенез динамикасига сезиларли ижобий таъсир кўрсатади. 30 ва 60 суткада регенератнинг марказий қисмида суяк тўқимаси сезиларли равишда кўпайгани аниқланган, бу кўрсаткичлар альгинат ва коллаген ташувчилар учун мос равишда ($p=0,014$, $p=0,012$; $p=0,015$ ва $p=0,032$) га тенг. 90 суткалик кузатув муддати ушбу моделда эндоген гистогенетик жараёнларнинг ривожланиши туфайли индукцион таъсирни пасайтириши сабабли етарлича информатив бўлмади.

2. VEGF165 генини ташувчи плазмид конструкциясининг қўлланилиши қон томирларининг шаклланишига ва регенерацион остеогистогенез зонасига эндотелиал прогенитор ҳужайраларининг миграциясига ёрдам беради, бу эса иммуногистокимёвий тадқиқот (CD31) ёрдамида аниқланди.

3. Суяк тўқимаси регенерацияси асосан бевосита остеогенез орқали, яъни тоғай тўқималарнинг провизор жойлари ҳосил бўлмасдан, ретикулофиброз суяк тўқимаси трабекулаларининг бевосита шаклланиши билан кечди. 60-суткада гуруҳлар ўртасидаги фарқларга қарамай, тажриба охирига келиб тоғай тўқиманинг улуши сезиларли динамикасиз қолди.

4. Остеогенез узун найсимон суякларнинг эпифиз дефекти соҳасида, бош суяк қопқоғи суякларида, VEGF165 гени билан плазмид конструкциясини қўллашда альгинатли гел ташувчиси ёрдамида суяк тўқимаси улушининг эрта босқичда статистик жиҳатдан сезиларли ошиши билан тавсифланади ($p=0,000032$). 60 суткада барча учта гел материаллар назорат гуруҳига нисбатан ўхшаш статистик жиҳатдан сезиларли самарадорлик кўрсатди. Тажриба охирига келиб, гуруҳлар ўртасидаги фарқлар йўқ бўлди.

5. Олинган гистологик, гистокимёвий ва морфометрик маълумотларга асосланиб, учала гел ташувчи материал ҳам VEGF165 генетик плазмид конструкциясини етказиш учун мос эканлиги аниқланди ва унинг қўшилиши регенерация динамикасига сезиларли таъсир кўрсатади. Экспериментал шароитларда 30 ва 60 кун давомида суяк тўқимасининг ўсиши бўйича энг яхши натижаларни альгинат гел кўрсатди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

КУРБОНОВ ХУРШЕД РАХМАТУЛЛОЕВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ
ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ГЕННОЙ ИНДУКЦИИ АНГИОГЕНЕЗА
(В ГЕЛЕВОМ МАТЕРИАЛЕ-НОСИТЕЛЕ)**

14.00.02 – Морфология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации
доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

Бухара – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2022.2.PhD/Tib2630.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета.

Научные руководители:

Орипов Фирдавс Суръатович
доктор медицинских наук, профессор

Деев Роман Вадимович
кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Расулов Хамидулла Абдуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Курбанов Обид Махсудович
доктор медицинских наук, доцент

Ведущее учреждение:

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/29.02. 2024.Tib.93.01 по присуждению ученых степеней при Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сина (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Гиждуванская, 23, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: info@bsmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сина (зарегистрирована за №_____). (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Гиждуванская, 23, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: info@bsmi.uz).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки №_____ от «_____» _____ 2025года).

Ш.Ж. Тешаев

Председатель научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Н.К. Дустова

Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук (DSc)

А.Р. Облокулов

Председатель научного семинара при
научном совете по присуждению ученых
степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мировом масштабе современные медицинские и биомедицинские науки активно работают над совершенствованием методов регенерации костной ткани, что важно для лечения переломов, травм и других патологий. Несмотря на прогресс, традиционные методы не всегда эффективны, и требуются новые подходы. Переломы черепа и конечностей демонстрирует значительные различия в зависимости от возраста, пола и региона. Основными причинами переломов черепа являются дорожно-транспортные происшествия, особенно в странах с низким доходом, а переломы конечностей чаще встречаются у молодых мужчин из-за травм и у пожилых женщин в связи с остеопорозом. Пожилые люди, особенно старше 95 лет, имеют самые высокие показатели заболеваемости, что требует усиления профилактических мер на глобальном уровне.¹

Особенности репаративной регенерации костной ткани в условиях генной индукции ангиогенеза в гелевом материале-носителе приобретают всё большее значение, поскольку в мире активно развиваются технологии тканевой инженерии и направленной остеорегенерации. Генная индукция ангиогенеза оказывает положительное влияние на процессы костеобразования и формирование сосудистой сети, что ускоряет заживление и способствует полноценной регенерации. Результаты демонстрируют, что применение генной терапии с использованием гидрогелей-носителей может значительно повысить эффективность восстановления сложных дефектов кости. Государственные инициативы по поддержке таких исследований способствуют развитию новых методов лечения, что отражается на улучшении здоровья населения. В результате этих усилий, достигнуты важные успехи в сокращении времени восстановления после травм и хирургических вмешательств, что существенно повышает качество жизни пациентов и способствует общему улучшению здравоохранения в стране.

В нашей стране уделяется особое внимание лечению и профилактике заболеваний и травм костной ткани. В этой связи, в 4 части 56-й цели семи приоритетов, изложенных в новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы определены задачи по «...реализации комплексных мер, направленных на реализацию в 2022-2023 годах программы развития системы здравоохранения, охраны здоровья населения и повышения потенциала медицинских работников...».² В связи с этим восстановление костной ткани после травм и хирургических вмешательств требует совершенствования подходов к костной регенерации.

¹Wu A. M. et al. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019 //The Lancet Healthy Longevity. – 2021. – Т. 2. – №. 9. – С. e580-e592.

²Указ Президента Республики Узбекистан № 60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

Диссертационное исследование основано на Постановлении Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП № 60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» и от 12 ноября 2020 года № УП-6110 «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых реформ. проводимых в системе здравоохранения» и № УП-4891 от 12 ноября 2020 г. «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности профилактических работ» и другие нормативные правовые документы, связанные с данной деятельностью, поданные в определенный объем для выполнения поставленных задач.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Имеется разнообразие вариантов скаффолдов и материалов для доставки клеток и молекул в регенеративной медицине. Они могут включать трехмерные структуры, нано- и микроволоконистые матрицы, микро- и наносферы, изготовленные из различных материалов, включая металлы, костный матрикс, фосфаты кальция, биоактивные стекла, натуральные и синтетические полимеры, кремний и углеродные материалы (Tajvar S. et al. 2023).

Скаффолды также могут быть классифицированы по размерам пор на макро-, субмикро-, микро- и нанопористые. Существует разногласие в классификации, но чаще всего они делятся на макропористые (больше 100 мкм), микропористые (1-100 мкм), субмикропористые (0,1-1 мкм) и нанопористые (менее 100 нм) (Prakoso A. T. et al. 2023). Некоторые материалы обладают «интеллектуальными» свойствами, способными реагировать на изменения в окружающей среде, такие как температура, ионная сила раствора и другие факторы (Pfau M. R., 2021).

Существует несколько методов для создания скаффолдов, включая современные аддитивные технологии, но загрузка биологически активных веществ в материалы скаффолдов на этапе их изготовления может быть ограничена воздействием химических растворителей и высоких температур на биомолекулы (Юрова К. А., 2022). В современной медицине, где регенеративная медицина становится ключевым направлением, вопросы восстановления и регенерации костной ткани остаются приоритетными. Поиск эффективных методов лечения травм, дефектов и заболеваний, связанных с нарушением целостности костной ткани, находит свое отражение в исследованиях, посвященных генной индукции ангиогенеза, особенно с учетом фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (Пресняков Е. В. и др. 2019). Одним из перспективных направлений в этой области является изучение репаративной регенерации с использованием генной индукции, особенно с акцентом на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который является

основным актором регуляции ангиогенеза – формировании новых сосудов из предсуществовавших (Щаницын И. Н. и др. 2019). В последние десятилетия, благодаря значительному прогрессу в области молекулярной биологии и генной терапии, открылись новые перспективы для исследования регенерации костной ткани с использованием генной индукции. Несмотря на высокий интерес к теме генной индукции в Узбекистане, особенно в контексте фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (Аляви А. Л. и др. 2020; Халимова З., 2021; Дустова Н. и др. 2021), полное понимание воздействия этого процесса на ангиогенез и регенерацию костной ткани до сих пор остается недостаточным. Развитие эффективных стратегий лечения, основанных на генной индукции, требует дальнейших научных усилий и точного понимания взаимосвязей между геном и процессами регенерации костной ткани.

Систематизация и анализ накопленных к настоящему времени данных привела к становлению концепции «остеогенной недостаточности», объясняющей, почему стандартные методы лечения пациентов с повреждениями костей скелета далеко не всегда эффективны, а результаты костной пластики, зачастую, трудно прогнозируемы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета 5436 №012400287 в рамках научного проекта «Создание и внедрение современных технологий профилактики, диагностики и лечения травм, хирургических болезней и опухолей» (2024-2028 гг).

Целью исследования являлось охарактеризовать репаративный остеогенез костей различного гистогенеза при применении местной проангиогенного гетерапевтического препарата в гелевом носителе.

Задачи исследования:

оценить репаративный остеогенез в костях крыши черепа (плоские кости) при применении плазмидной конструкции, несущей ген VEGF165 в гелевых носителях с ОКФ (октакальций фосфат);

обосновать воздействия плазмидной конструкции, несущей ген VEGF165, на процесс формирования кровеносных сосудов и остеогенез с помощью иммуногистохимического метода исследования (CD31);

оценить репаративный остеогенез в костях конечностей при применении плазмидной конструкции, несущей ген VEGF165 в гелевых носителях с ОКФ;

определить на основании полученных морфометрических данных наиболее оптимальный гель-носитель для местной проангиогенной генной терапии с целью индукции репаративного остеогенеза.

Объектом исследования послужили 72 кроликов (9-12 месяцев) зрелого возраста.

Предметом исследования послужили гистологические срезы теменных и бедренных костей кроликов.

Методы исследования. Для решения задач и достижения целей диссертационной работы были использованы гистологические, иммуногистохимические, морфометрические и статистико-аналитические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в экспериментально-морфологическом исследовании с применением морфометрии проведен сравнительный анализ трех видов ген-активированных гелей в отношении активации репаративного остеогенеза;

впервые проведен сравнительный анализ индуцированного остеогистогенеза в сравнительном аспекте в костях, имеющих эктомезенхимальный (крыша черепа) и энтомезенхимальный (кости конечностей) гистогенез;

впервые для обработки результатов эксперимента впервые применена методика автоматизированной морфометрии регенерата костной ткани на основе искусственного интеллекта;

впервые в результате исследования было доказано, что генетическая конструкция, состоящая из VEGF, октакальция фосфата и гидрогеля, оказывает положительное влияние на регенерацию костной ткани как плоского, так и трубчатого типа.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Установлено, что ген-активированные гели влияют на динамику и исход репаративного процесса в области повреждения костей вне зависимости от их гистогенетического происхождения. Наибольшим эффектом в отношении регенерации костей крыши черепа обладает альгинатный гидрогель, включающий генотерапевтический препарат, что может быть использовано в практической деятельности для воздействия на регенерацию костной ткани после травм челюстно-лицевой области. Наибольшим эффектом в отношении регенерации длинных костей конечностей обладает коллагеновый гидрогель, включающий генотерапевтический препарат, что может быть использовано в практической деятельности для воздействия на регенерацию костной ткани после травм травматолого-ортопедического профиля.

Достоверность результатов исследования обоснована формированием рационального дизайна исследования, включением в работу количества животных, достаточного для получения статистически значимых результатов; применением современных методов гистологического и иммуногистохимического исследований; обработкой всех цифровых данных с использованием современных компьютерных технологий, а также сравнением результатов диссертационной работы с международными и отечественными данными и ратификацией полученных данных компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Выполненное исследование представляет научную значимость, так как углубляет понимание процессов репаративной регенерации костной ткани в условиях генной индукции ангиогенеза с использованием гидрогелей в качестве материалов-носителей. Полученные результаты расширяют знания о

механизмах взаимодействия гелевых материалов-носителей с костной тканью и стимулирующих факторах роста, таких как VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и ОКФ (октакальций фосфат). Это способствует созданию научной базы для разработки инновационных подходов в регенеративной медицине и стоматологии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что его результаты могут быть использованы для разработки новых методик лечения костных дефектов в хирургической стоматологии, ортопедии и травматологии. Применение гелевых материалов-носителей с генетически индуцированными факторами роста может повысить эффективность остеорегенеративных процедур, снизить риски осложнений и сократить сроки восстановления.

Внедрение результатов исследования. На основании научных данных, полученных в результате сравнительного анализа морфологических и современных иммуногистохимических методов исследования морфофункциональных изменений плоских и трубчатых костей экспериментальных животных:

первая научная новизна: с применением морфометрии проведен сравнительный анализ трех видов ген-активированных гелей в отношении активации репаративного остеогенеза, включено в содержание методической рекомендации «Морфометрическая оценка регенерации костной ткани плоских костей черепа с применением технологии искусственного интеллекта», утвержденные решением Ученого совета №10 Самаркандского государственного медицинского университета от 29 мая 2024 года. Внедрено в практику в Сурхандарьинском филиале Научно-практического центра судебно-медицинской экспертизы приказом №21Т от 15.08.2024 года, в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра травматологии и ортопедии приказом №58 от 21.06.2024 года, (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 7 от 22 октября 2024 г). Социальная эффективность: применение эффективных методов восстановления костной ткани с использованием ген-активированных гелей способствовали более быстрому и качественному заживлению костных дефектов. Это помогло пациентам вернуться к нормальной жизнедеятельности в кратчайшие сроки, что значительно снизило уровень инвалидности и повысило качество жизни. Экономическая эффективность: применение ген-активированных гелей для индукции репаративного остеогенеза сократило время на лечение и восстановление пациентов, что привело к уменьшению общих затрат на медицинские услуги, таких как продолжительность пребывания в стационаре, количество последующих операций, процедур реабилитации позволило сэкономить бюджетные средства на сумму 4606000 сумов в расчете на 1 пациента и достигнута экономическая эффективность.

вторая научная новизна: проведен сравнительный анализ индуцированного остеогистогенеза в сравнительном аспекте в костях, имеющих эктомезенхимальный и энтомезенхимальный гистогенез и включено

в содержание методической рекомендации «Морфометрическая оценка регенерации костной ткани плоских костей черепа с применением технологии искусственного интеллекта», утвержденные решением Ученого совета №10 Самаркандского государственного медицинского университета от 29 мая 2024 года. Внедрено в практику в Сурхандарьинском филиале Научно-практического центра судебно-медицинской экспертизы приказом №21Т от 15.08.2024 года, в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра травматологии и ортопедии приказом №58 от 21.06.2024 года, (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 7 от 22 октября 2024 г). Социальная эффективность: проведенный сравнительный анализ индуцированного остеогистогенеза в костях с эктомезенхимальным и энтомезенхимальным гистогенезом имеет высокую социальную эффективность. Результаты исследования позволяют учитывать особенности регенерации костей разного происхождения, что повышает точность диагностики и выбора лечения. Это способствует ускорению процессов заживления, сокращению реабилитационного периода и снижению риска осложнений. Экономическая значимость: Оптимизация методов лечения позволила сократить затраты на реабилитацию за счет ускорения процессов регенерации и уменьшения периода временной нетрудоспособности пациентов. Кроме того, снижение частоты повторных операций, благодаря уменьшению риска осложнений, существенно сократило расходы. В результате внедрения данного подхода было сэкономлено 2 242 000 сумов на одного пациента, что подтвердило достигнутую экономическую эффективность.

третья научная новизна: обработки результатов эксперимента впервые применена методика автоматизированной морфометрии регенерата костной ткани на основе искусственного интеллекта, включено в содержание методической рекомендации «Морфометрическая оценка регенерации костной ткани плоских костей черепа с применением технологии искусственного интеллекта», утвержденные решением Ученого совета №10 Самаркандского государственного медицинского университета от 29 мая 2024 года. Данное предложение было внедрено в практику в Сурхандарьинском филиале Научно-практического центра судебно-медицинской экспертизы приказом №21Т от 15.08.2024 года, в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра травматологии и ортопедии приказом №58 от 21.06.2024 года, (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 7 от 22 октября 2024 г). Социальная эффективность: Применение технологий искусственного интеллекта (ИИ) в морфометрической оценке регенерации костной ткани улучшает точность и скорость диагностики, снижает субъективность и ошибки. Это способствует повышению качества медицинской помощи, сокращению времени лечения и расходов здравоохранения, а также снижает риск повторных операций. Использование

ИИ помогает врачам принимать обоснованные решения и ускоряет анализ данных, что улучшает результаты лечения пациентов и повышает их качество жизни. Экономическая эффективность: сокращение времени пребывания пациента в стационаре и снижение числа повторных операций позволило сэкономить бюджетные средства на сумму 1010000 сумов в расчете на 1 пациента и достигнута экономическая эффективность.

четвёртая научная новизна: определена генетическая конструкция, состоящая из VEGF, октакальция фосфата и гидрогеля, который оказывает положительное влияние на регенерацию костной ткани как плоского, так и трубчатого типа и включено в содержание методической рекомендации «Морфометрическая оценка регенерации костной ткани плоских костей черепа с применением технологии искусственного интеллекта», утвержденные решением Ученого совета №10 Самаркандского государственного медицинского университета от 29 мая 2024 года. Внедрено в практику в Сурхандарьинском филиале Научно-практического центра судебно-медицинской экспертизы приказом №21Т от 15.08.2024 года, в Самаркандском филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра травматологии и ортопедии приказом №58 от 21.06.2024 года, (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 7 от 22 октября 2024 г). Социальная эффективность: Применение геля-носителя для генетических конструкций позволяет улучшить процессы регенерации тканей, что особенно актуально при лечении сложных травм и заболеваний. Это обеспечивает более быстрый и эффективный процесс восстановления, что сокращает период реабилитации и повышает качество жизни пациентов. Экономическая эффективность: благодаря улучшенной доставке генетических материалов и их эффективному действию в тканях, сокращается время заживления и реабилитации пациентов, что снижает затраты на продолжительное лечение и стационарное наблюдение, в результате позволит сэкономить бюджетных средства на сумму 2020000 сумов в расчете на 1 пациента и достигнута экономическая эффективность.

Апробация результатов исследования. Дискуссии по обсуждению результатов исследования были проведены на 3 научных конференциях, в том числе на 2 международной и 1 республиканской.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 7 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК РУз, в частности, 6 в национальных журналах и 1 в зарубежном журнале.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость и внедрение в практику, даны сведения об апробации и публикации результатов работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления о механизмах репаративного остеогенеза и способах положительного влияния на него»** проанализированы современные представления о механизмах репаративного остеогенеза и способах положительного влияния на него раскрывает общие концепции эмбрионального и репаративного остеогенеза. Дается анализ существующих проблем костной пластики, что делает обзор актуальным и значимым для практической медицины. Отдельное внимание уделено активированным костнопластическим материалам, что служит хорошей теоретической основой для последующих разделов.

Во второй главе диссертации **«Материалы исследования и методы»** представлено детальное описание методологии и экспериментальных подходов, обеспечивающих достижение целей исследования. В рамках научной работы были внедрены инновационные медицинские продукты, основанные на технологии невирусного генного трансфера VEGF-A165, и октакальция фосфата. В частности, препарат «Гистографт», применяемый в костной пластике, представляет собой гранулы октакальция фосфата (ОКФ), на поверхность которых нанесена плазмидная ДНК, кодирующая VEGF-A165 (p1-VEGF).

С учётом современных тенденций в медицине, направленных на минимизацию инвазивности вмешательств, актуальной задачей является разработка полужидких остеопластических материалов, способных адаптироваться к анатомическим особенностям костных дефектов. В настоящее время уже внедрены гелевые формы биоматериалов, содержащие клетки и факторы роста, однако ген-активированные материалы ранее не применялись. В связи с этим целью настоящего исследования является разработка и экспериментальное обоснование эффективности ген-активированного биоматериала, состоящего из гидрогелей, микрогранул ОКФ и p1-VEGF, с целью улучшения процессов костной регенерации.

Всего выполнено две группы экспериментов: А) изучение регенерации в дефектах костей черепа (повреждение теменных костей); Б) изучение регенерации эпифизов костей конечностей (повреждение бедренной кости).

Экспериментальные исследования проводились на лабораторных животных (кроликах), что позволило оценить регенеративный потенциал

разработанных материалов при восстановлении дефектов плоских (кости черепа) и трубчатых (эпифизы конечностей) костей. В ходе исследований были сформированы критические дефекты в теменных и бедренных костях отдельно друг от друга. Стандартная методика имплантации предполагает предварительную подготовку костного ложа и фиксацию биоматериала, что соответствует классическим хирургическим протоколам.

Для достижения поставленных задач в исследовании использовались VEGF, ОКФ и три варианта гидрогелевых матриц: на основе альгината натрия, коллагена и гиалуроновой кислоты (опытная группа). Микрогранулы ОКФ соединялись с гидрогелями непосредственно перед имплантацией (контрольная группа), что обеспечивало их равномерное распределение в дефекте. Контрольная группа включала образцы, содержащие аналогичные гидрогели, но без включения плазмидной ДНК.

Для оценки васкуляризации в области костной регенерации проводилось иммуногистохимическое выявление сосудов с использованием маркера CD31, специфичного для эндотелиоцитов кровеносных сосудов. Гистологические срезы окрашивали стандартным методом иммуногистохимии с применением первичного антитела к CD31. Визуализация иммунопозитивных структур осуществлялась с помощью продукта реакции коричневого цвета. Дополнительная контрастная окраска проводилась гематоксилином Майера.

В третьей главе диссертации **«Репаративный гистогенез при ортотопической имплантации гелевых генактивированных материалов в дефект плоских костей черепа»** В исследовании изучалась эффективность различных типов гелей в стимуляции регенерации костной ткани при дефектах черепа. еских материалов, содержащих три компонента: микрогранулы октакальциевого фосфата (ОКФ), молекулы плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A165) и один из гидрогелей: на основе альгината натрия, коллагена I типа и гиалуроновой кислоты. Молекулы генных конструкций содержались как в гидрогеле, так и на поверхности микрогранул ОКФ. В модели критического костного дефекта теменной кости кролика было установлено, что все варианты генактивированных гидрогелей способствовали регенерации костной ткани, однако наибольший объем костного регенерата наблюдалось при использовании определенных гелей (рис. 1). Гистоморфологический анализ был проведен с использованием гистологических методов для оценки состава тканей в дефектах черепа. Были определены типы присутствующих тканей, такие как плотная волокнистая соединительная ткань и костная ткань, что позволило получить представление о процессе регенерации.

Измерение объема регенерации костной ткани проводилось путем измерения объема новообразованной костной и соединительной ткани в области дефекта. В ходе исследования были выявлены различия в объеме регенерации костной ткани между генно-активированными гелями (рис.2).

Оценка васкуляризации фиброзной ткани, окружающей микрогранулы, была проведена, и была выявлена повышенная васкуляризация,

свидетельствующая об активном заживлении и регенерации.

Сравнительный анализ был проведен для оценки эффективности генно-активированных гелей в стимулировании регенерации костной ткани.

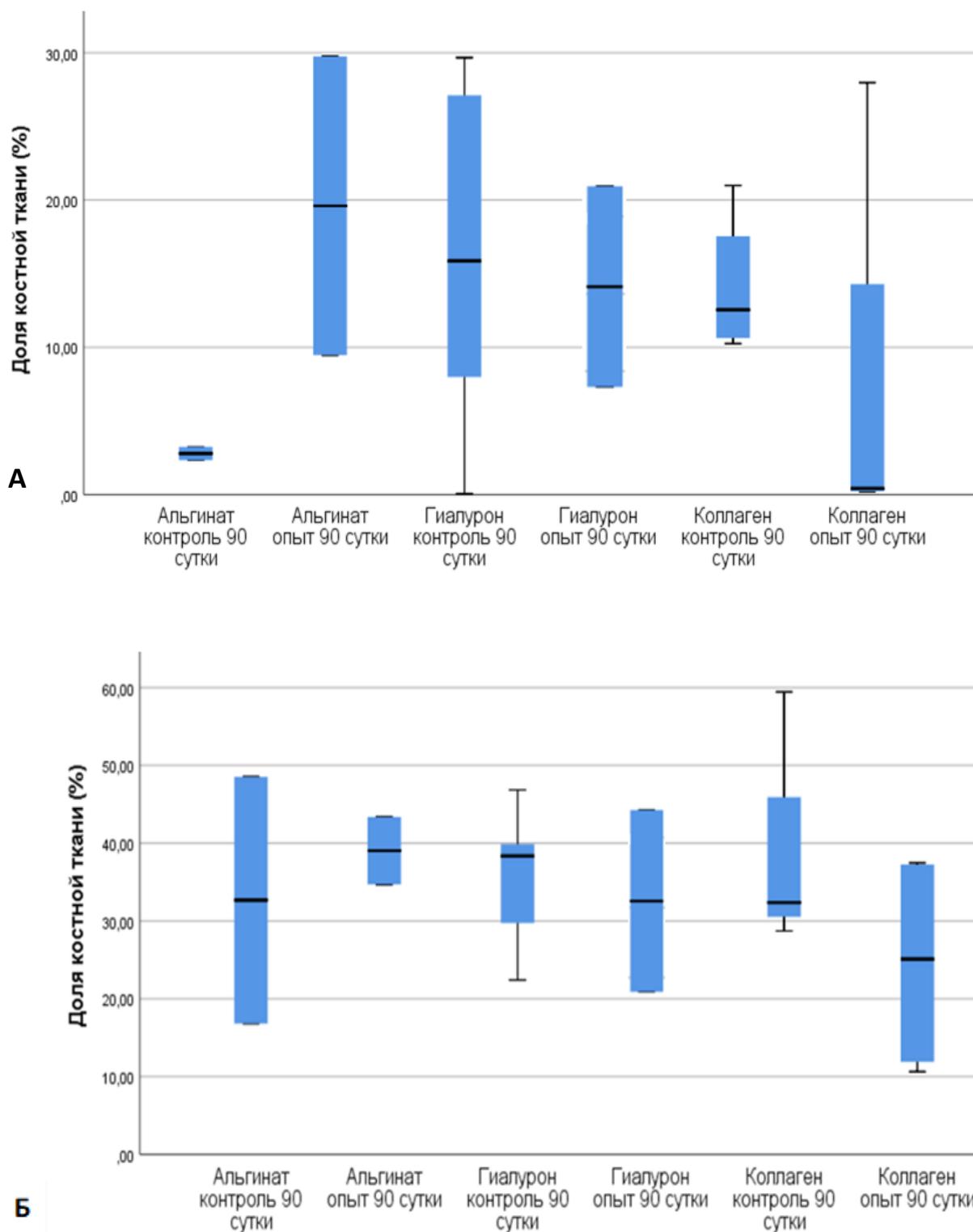


Рис. 1. Доля костной ткани в составе регенерата, образованного в дефекте теменных костей на 90 сутки эксперимента: А – в краевой части; Б – в центральной части регенерата.

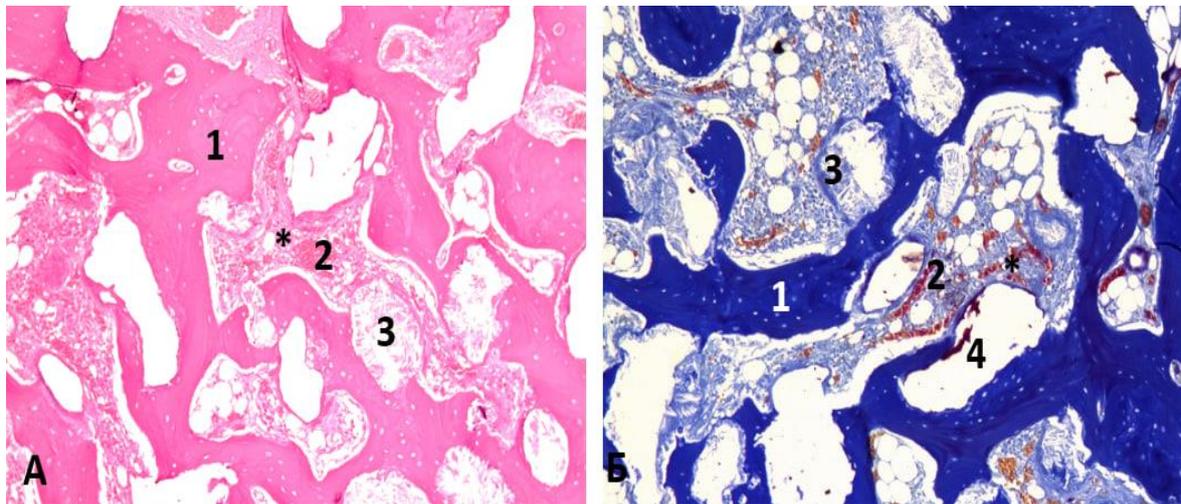


Рис. 2. 90 сутки эксперимента. Структура костного регенерата в краевой зоне дефекта: трабекулы пластинчатой костной ткани (1) с богато васкуляризованной (*) соединительной тканью в межбалочном пространстве (2); фрагменты ОКФ (3); фуксинофильные остатки геля на основе гиалуроновой кислоты (4). Окраска: гематоксилин и эозин (А); трихром по Маллори (Б). Ув. ×100

В четвертой главе диссертации «Репаративный гистогенез при ортотопической имплантации генактивированных материалов в гелевом носителе в дефект губчатого вещества бедренной кости» Морфометрическая оценка проведена с целью объективизации полученных результатов. Были подсчитаны гистоморфометрические параметры, свидетельствующие как о доле соотношении тканей в составе мультитканевого регенерата в дефекте эпифиза, так и состояние гранул ОКФ (рис. 3).

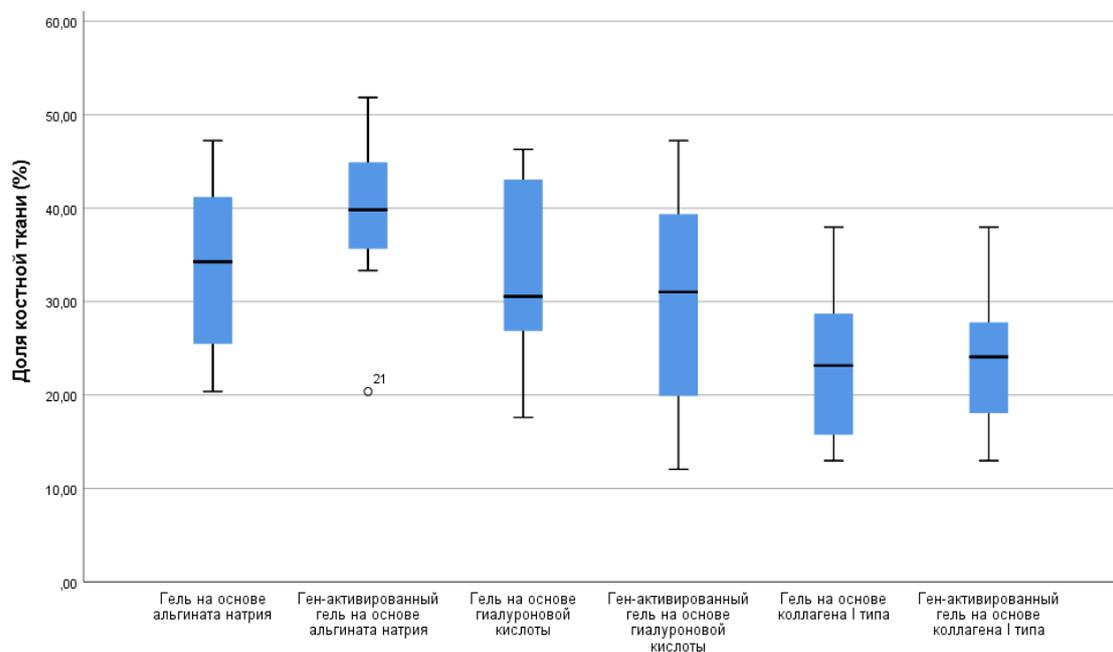


Рис. 3. Доля костной ткани (%) в зоне дефекта бедренной кости кролика через 90 сут. после операции.

Каждому животному формировали полнослойные дефекты нагружаемых суставных поверхностей медиальных мышечков бедренных костей (диаметр 3 мм, глубина 4 мм, до субхондральной кости). Дефекты правой стороны заполняли ген-активированными гидрогелями (тестовая сторона), а дефекты левой — соответствующими гидрогелевыми матриксами без терапевтической плазмидной ДНК (контрольная сторона). Животные были разделены на 3 основные группы в соответствии с вариантом использованного гидрогеля: на основе альгината натрия, гиалуроновой кислоты и коллагена. Животных выводили из эксперимента на сроках 30, 60 и 90 сут., результаты оценивали с использованием гистологических методов.

Исследование показало, что все материалы обладают хорошей биосовместимостью и биodeградацией, при этом не было обнаружено признаков воспаления, а объём материала постепенно уменьшался с увеличением срока наблюдения. Osteoиндуктивные и osteoкондуктивные свойства оказались наиболее выраженными в группах, где применялись материалы с генной активацией. Важно отметить, что дефект суставного хряща был восстановлен за счёт фиброзной хрящевой ткани во всех группах (рис.4,5).

Ген-активированный материал, содержащий гидрогель на основе гиалуроновой кислоты, был признан наиболее эффективным для реконструкции как хрящевой, так и костной ткани. В то же время, наибольший объём хрящевой и костной ткани наблюдался при использовании альгинатного гидрогеля. Коллагеновый гидрогель способствовал образованию наибольшего объёма костного мозга и фиброзной ткани.

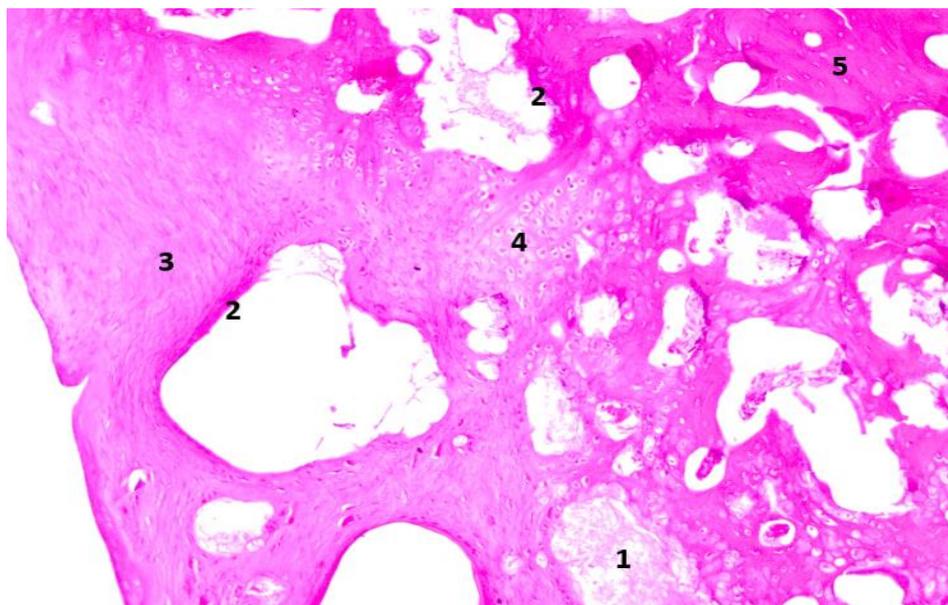


Рис. 4. 60 сутки. Структура регенерата в центральной зоне дефекта: фрагменты ОКФ (1) и остатки коллагенового гидрогеля (2) окружены фиброзной тканью (3) и хрящевой волокнистой тканью (4), переходящей в субхондральную кость смешанного строения (5). Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. ×100

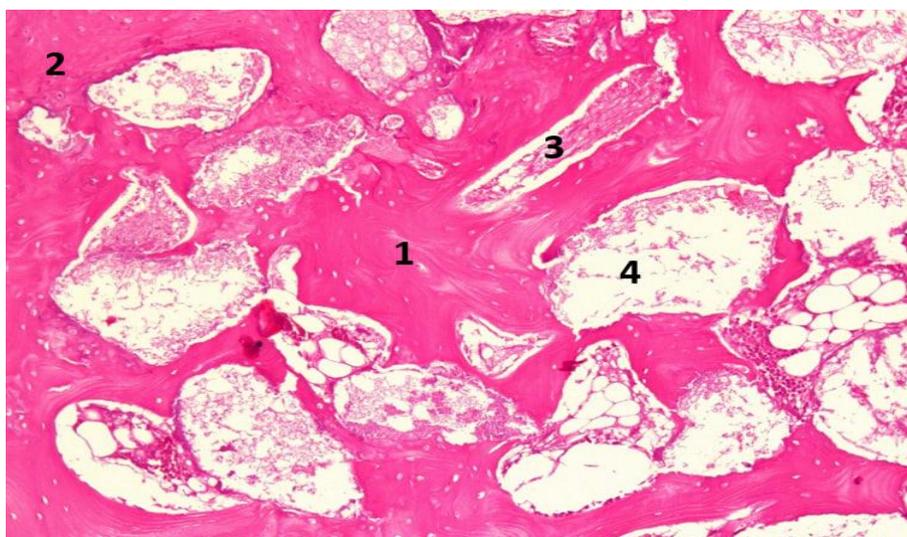


Рис. 5. 90 сутки. Структура костного регенерата в центральной зоне дефекта: трабекулы пластинчатой (1) и ретикулофиброзной (2) костной ткани с рыхлой волокнистой тканью (3) и фрагментами гранулированного ОКФ (4) в межбалочном пространстве. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 100$

Иммуногистохимические исследования доказали значение роли кровеносных сосудов в участках регенерации костной ткани. Ангиогенез является ключевым компонентом остеогистогенеза, особенно на ранних стадиях, когда сосудистый рост способствует пролиферации и дифференцировке остеогенных клеток. В более поздние этапы некоторые новообразованные сосуды подвергаются резорбции. Исследования выявили присутствие артериол, капилляров и вен, а также CD31⁺ клеток в регенеративных зонах. Активированная ангиогенезом среда способствует миграции эндотелиоцитов и их интеграции в процессе костной регенерации (рис.6).

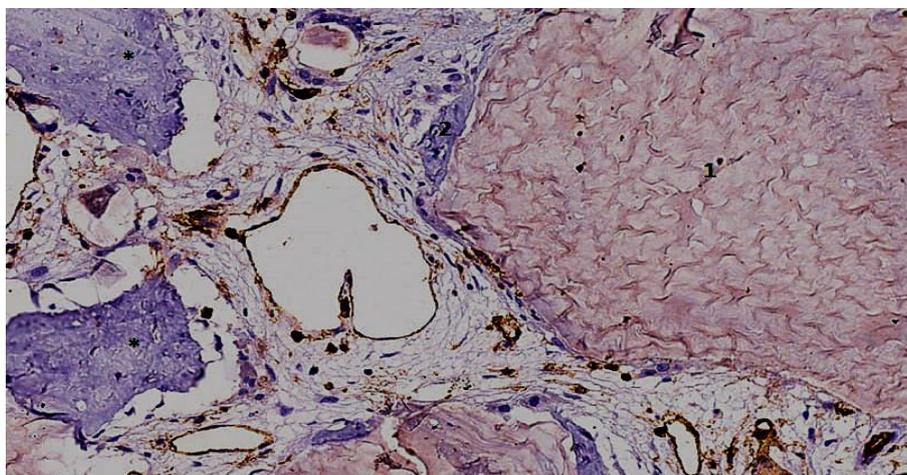


Рис. 6. CD31⁺ структуры (эндотелиоциты кровеносных сосудов) в составе тканевого регенерата на 60 сутки эксперимента, группа ген-активированного альгинатного геля). * – новообразованные костные трабекулы; 1 – остатки гранул ОКФ; 2 – остеоид на поверхности гранулы. Продукт реакции коричневого цвета. Докраска гематоксилином Майера.

Таким образом, управление ангиогенезом может служить эффективным методом для усиления процессов остеорегенерации. Выявление CD31+ клеток свидетельствует о высокой активности эндотелиальных элементов, участвующих в формировании васкулярной системы. Целенаправленное воздействие на ангиогенетические механизмы, включая использование генно-активированных гелей с проангиогенными факторами, открывает перспективы для оптимизации терапевтических подходов при лечении костных дефектов различного генеза.

ВЫВОДЫ

1. Остеогенез в области дефекта костей крыши черепа характеризуется незавершенностью; применение плазмидной конструкции, несущей ген VEGF165 значительно положительно влияет на динамику регенерационного остеогистогенеза. Через 30 и 60 суток значимый прирост костной ткани в составе регенерата центральной части установлен для альгинатного и коллагенового носителей ($p=0,014$, $p=0,012$; $p=0,015$ и $p=0,032$) соответственно. Срок наблюдения 90 суток в этой модели оказался недостаточно информативен в связи с развитием к этому времени эндогенных гистогенетических процессов нивелирующих индукционное воздействие.

2. Применение плазмидной конструкции, несущей ген VEGF165 способствует формированию кровеносных сосудов и миграции в зону регенерационного остеогистогенеза эндотелиальных клеток-предшественниц, что показано при помощи иммуногистохимического метода исследования (CD31).

3. Регенерация костной ткани в области повреждения протекала преимущественно путем прямого остеогенеза с непосредственным образованием трабекул ретикулофиброзной костной ткани без образования провизорных участков хрящевой ткани. Несмотря на межгрупповые различия в ее доле на 60 сутки, к концу эксперимента показатель доля хрящевой ткани остался без существенной динамики.

4. Остеогенез в области дефекта эпифиза длиной трубчатой кости, костей крыши черепа характеризуется статистически значимым увеличением доли костной ткани при использовании альгинатного гелевого носителя для плазмидной конструкции с геном VEGF165 на раннем сроке ($p=0,000032$). Через 60 суток все три гелевые материала показали сходную статистически значимую по сравнению с контролем эффективность. К концу эксперимента различия между группами нивелировались.

5. На основании полученных гистологических, гистохимических и морфометрических данных установлено, что все три гелевые носителя подходят для доставки генетической плазмидной конструкции VEGF165, а ее добавление значительно влияет на динамику регенерации. Лучшие результаты в апробированных экспериментальных условиях для прироста костной ткани продемонстрировал альгинатный гель на сроках 30 и 60 сут.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 ON AWARDING OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL
INSTITUTE**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

KURBONOV KHURSHED RAKHMATULLOYEVICH

**PECULIARITIES OF REPARATIVE REGENERATION OF BONE TISSUE
UNDER CONDITIONS OF GENE INDUCTION OF ANGIOGENESIS
(IN GEL CARRIER MATERIAL)**

14.00.02 – Morphology

ABSTRACT

dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in medical sciences

BUKHARA – 2025

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in B2022.2.PhD/Tib2630.

The dissertation was made at the Samarkand state medical university.

The abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and the Informational and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisors:

Oripov Firdavs Suratovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Deev Roman Vadimovich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents:

Rasulov Khamidulla Abdullayevich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Kurbanov Obid Makhsudovich

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Leading organization:

International kazach-turkish university after named Ch.A.Yasavi
(Kazachstan)

Defense will take place on «__» _____ 2025 at ____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 at the Bukhara State medical institute named after Abu Ali ibn Sino (address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, Gijduvan str.23., Website: www.bsmi.uz, E-mail: info@bsmi.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State medical institute named after Abu Ali ibn Sino (registered number). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, Gijduvan str.23. Website: www.bsmi.uz, E-mail: info@bsmi.uz)

Sh.Zh. Teshaev

Deputy chairman of the Scientific Council
for the Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

N.K. Dustova

Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences (DSc)

A.R. Oblokulov

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of doctoral (PhD) dissertation)

The aim of research works. To characterise reparative osteogenesis of bones of different histogenesis at application of local pro-angiogenic heteraherapeutic preparation in gel carrier.

The objects of the research were 72 rabbits (9-12 months old) of mature age.

The scientific novelty of the study consists in the following:

For the first time, in an experimental-morphological study using morphometry, a comparative analysis of three types of gene-activated hydrogels was conducted to assess their effect on the activation of reparative osteogenesis;

For the first time, a comparative analysis of induced osteohistogenesis was performed in bones with ectomesenchymal (skull roof) and entomesenchymal (limb bones) histogenesis;

For the first time, an artificial intelligence-based automated morphometric analysis of bone tissue regeneration was applied to process experimental results;

For the first time, the study demonstrated that a genetic construct consisting of VEGF, octacalcium phosphate, and hydrogel has a positive effect on the regeneration of both lamellar and trabecular bone tissue.

Implementation of the research results based on scientific data obtained as a result of a comparative analysis of morphological and modern immunohistochemical methods for studying morphofunctional changes in flat and tubular bones of experimental animals:

the first scientific novelty: using histomorphometry, a comparative analysis of three gene-activated gels was carried out with respect to the induction of reparative osteogenesis, included in the content of the methodological recommendation "Morphometric assessment of bone regeneration of flat bones of the skull using artificial intelligence technology", approved by the decision of the Scientific Council No. 10 of the Samarkand State Medical University dated May 29, 2024. It was put into practice in the Surkhandarya branch of the Scientific and Practical Center for Forensic Medical Examination by Order No. 21T dated 08/15/2024, in the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Traumatology and Orthopedics by Order No. 58 dated 06/21/2024, (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 7 dated October 22, 2024). Social efficiency: the use of effective bone restoration methods using gene-activated gels contributed to faster and better healing of bone defects. This helped patients to return to normal life in the shortest possible time, which significantly reduced the level of disability and improved the quality of life. Cost-effectiveness: the use of gene-activated gels for the induction of reparative osteogenesis reduced the time for treatment and recovery of patients, which led to a reduction in the total cost of medical services, such as the duration of hospital stay, the number of subsequent operations, rehabilitation procedures, allowed saving budget funds in the amount of 4606000 soms per 1 patient and achieved economic efficiency;

the second scientific novelty: a comparative analysis of induced osteohistogenesis in a comparative aspect in bones with ectomesenchymal and

entomesenchymal histogenesis was carried out and included in the content of the methodological recommendation "Morphometric assessment of bone regeneration of flat bones of the skull using artificial intelligence technology", approved by the decision of the Scientific Council No. 10 of the Samarkand State Medical University dated May 29, 2024. It was put into practice in the Surkhandarya branch of the Scientific and Practical Center for Forensic Medical Examination by Order No. 21T dated 08/15/2024, in the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Traumatology and Orthopedics by Order No. 58 dated 06/21/2024, (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 7 dated October 22, 2024). Social effectiveness: the comparative analysis of induced osteohistogenesis in bones with ectomesenchymal and entomesenchymal histogenesis has a high social effectiveness. The results of the study allow us to take into account the peculiarities of bone regeneration of different origins, which increases the accuracy of diagnosis and treatment choice. This helps to accelerate the healing process, shorten the rehabilitation period and reduce the risk of complications. Economic significance: Optimization of treatment methods has allowed to reduce rehabilitation costs by accelerating regeneration processes and reducing the period of temporary disability of patients. In addition, the reduction in the frequency of repeated operations, due to the reduction in the risk of complications, significantly reduced costs. As a result of the implementation of this approach, 2,242,000 soms were saved per patient, which confirmed the achieved economic efficiency;

the third scientific novelty: processing the results of the experiment, the technique of automated morphometry of bone regeneration based on artificial intelligence was applied for the first time, included in the content of the methodological recommendation "Morphometric assessment of bone regeneration of flat bones of the skull using artificial intelligence technology", approved by the decision of the Scientific Council No. 10 of the Samarkand State Medical University dated May 29, 2024. This proposal was put into practice in the Surkhandarya branch of the Scientific and Practical Center for Forensic Medical Examination by Order No. 21T dated 08/15/2024, in the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Traumatology and Orthopedics by Order No. 58 dated 06/21/2024, (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 7 dated October 22, 2024). Social efficiency: The use of artificial intelligence (AI) technologies in the morphometric assessment of bone regeneration improves the accuracy and speed of diagnosis, reduces subjectivity and errors. This improves the quality of medical care, reduces treatment time and healthcare costs, and reduces the risk of repeated operations. The use of AI helps doctors make informed decisions and speeds up data analysis, which improves patient outcomes and improves their quality of life. Cost-effectiveness: reducing the patient's stay in the hospital and reducing the number of repeated operations allowed saving budget funds in the amount of 1010000 soms per 1 patient and economic efficiency was achieved;

the fourth scientific novelty: a gel has been identified that can be a carrier for a genetic construct that works in tissues during regeneration and is included in the

content of the methodological recommendation "Morphometric assessment of bone regeneration of flat bones of the skull using artificial intelligence technology", approved by the decision of the Scientific Council No. 10 of the Samarkand State Medical University dated May 29, 2024. It was put into practice in the Surkhandarya branch of the Scientific and Practical Center for Forensic Medical Examination by Order No. 21T dated 08/15/2024, in the Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Traumatology and Orthopedics by Order No. 58 dated 06/21/2024, (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 7 dated October 22, 2024). Social efficiency: The use of a carrier gel for genetic constructs makes it possible to improve tissue regeneration processes, which is especially important in the treatment of complex injuries and diseases. This ensures a faster and more efficient recovery process, which shortens the rehabilitation period and improves the quality of life of patients. Cost-effectiveness: due to improved delivery of genetic materials and their effective action in tissues, the healing and rehabilitation time of patients is reduced, which reduces the cost of long-term treatment and inpatient care, as a result, it will save budget funds in the amount of 2020000 soms per 1 patient and economic efficiency is achieved.

Structure and volume of the dissertation. Dissertation consists of introduction, four chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the thesis is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Курбонов Х. Р. и др. Восстановление костной ткани под влиянием генной индукции в эксперименте на кроликах // Доктор ахборотномаси. – 2023. – № 3 (111). – С. 79-82. (14.00.00; № 20)
2. Курбонов Х. Р., Деев Р. В., Орипов Ф. С. Влияние октакальция фосфата и его комбинированных форм на регенерацию костей // Journal of biomedicine and practice. – 2023. – Т. 8. – №. 4. (14.00.00; № 24)
3. Kurbonov Kh. R. et al. Hydrogels for Induction of Bone Tissue Regeneration // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2023. – Т. 13. – № 11. – P. 1743-1747. (14.00.00; № 2)
4. Kurbonov X. R., Deev R. V., Oripov F. S. Qon tomir endoteliy o'sish omili va uning fiziologik hamda patologik jarayonlardagi roli // Biologiya va tibbiyot muammolari. – 2023. – № 2 (143). – В. 235-239. (14.00.00; № 19)
5. Курбонов Х. Р., Пресняков Е. В., Орипов Ф. С., Бозо И. Я., Деев Р. В. Регенерация губчатого вещества бедренной кости при применении генактивированного пластического материала в гелевом носителе // Проблемы биологии и медицины. – 2024. – № 4 (155). – С. 320-326. (14.00.00; № 19)
6. Курбонов Х. Р., Орипов Ф. С. Факторы, индуцируемые гипоксией, и их влияние на регенерацию костной ткани: молекулярные механизмы // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2024. – № 3 (154). – С. 408-412. (14.00.00; № 19)
7. Курбонов Х. Р., Орипов Ф. С., Пресняков Е. В., Емелин А. М., Деев Р. В. Сравнительная гистоморфометрическая оценка регенерации костной ткани при экспериментальном использовании ген-активированных материалов в гелевом носителе // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. – 2024. – Т. 5. – № 3. – С. 52-61. (14.00.00; ОАК Раёсатининг 2021 йил 30 июньдаги 302/11.2-сон қарори, <https://oak.uz/pages/4802>)

II қисм (II часть; II part)

8. Kurbonov Kh.R. Alginic gel scaffold and bone tissue regeneration // Наука, образование, инновации: актуальные вопросы и современные аспекты сборник статей XVIII Международной научно-практической конференции.– Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.) , 2023. — С. 191-192.
9. Курбонов Х. Р., Джуракулов Б. И., Хусанов Т. Б. Методы улучшения ангиогенеза в регенерации костной ткани // Journal of Universal Science Research. – 2023. – Т. 1. – №. 10. – С. 683-692.

10. Курбонов Х. Р., Курбонов Р. А. Регенерация переломов трубчатых костей при сахарном диабете: исследование и перспективы // Research Focus International Scientific Journal. – 2023. – Т. 2. – №. 7. – С. 63-69.
11. Курбонов Х. Р., Окбаев М. Б., Хусанов Т. Б. Инновационные подходы к генной терапии для стимуляции регенерации костной ткани // Journal of Universal Science Research. – 2023. – Т. 1. – № 10. – С. 611-621.
12. Курбонов Х. Р. Влияние гидрогеля на основе коллагена, октакальция фосфата и фактора роста сосудов VEGF на ангиогенез и регенерацию костной ткани // Yangi O'zbekistonning umidli yoshlari. – 2023. – Т. 2 (2). – С. 12-14.
13. Курбонов Х. Р., Джуракулов Б. И., Хусанов Т. Б. Остеопороз костей при хронической почечной недостаточности: состояние и перспективы // Journal of Universal Science Research. – 2023. – Т. 1. – № 10. – С. 693-701.
14. Курбонов Х.Р. Аспекты регенерации костей черепа у млекопитающих: модели и факторы влияния // Роль открытого информационного пространства в науке и образовании. – Казань: ООО «САНТРЕМ», 2023. – С. 49-52.
15. Kurbonov X.R., Oripov F.S. Suyak to'qimasi reparativ regeneratsiyasida angiogenezning gen induksiyasi // EHM dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'g'risidagi guvohnoma № DGU 37287. 06.05.2024 yil.
16. Курбонов Х. Р., Орипов Ф. С. Ангиогенезнинг ген индукцияси шароитида суяк тўқимаси репаратив регенерацияси хусусиятлари (гель материал ташувчида) // ЭХМ дастурнинг расмий рўйхатдан ўтказилганлиги тўғрисидаги гувоҳнома № ДГУ 17692. 18.07.2022 йил.
17. Курбонов Х.Р. Морфометрическая оценка регенерации костной ткани плоских костей черепа с применением технологии искусственного интеллекта // Методические рекомендации. – Бухара, 2022. – 23 с.