ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.28.12.2017.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

УСМОНОВ ФАРХОДЖОН КОМИЛЖОНОВИЧ

МИЛЛИЙ ТИШ ИМПЛАНТАТИ УЧУН БИОФАОЛ ҚОПЛАМА ЯРАТИШ ВА УНИ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

14.00.21- Стоматология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2018

УДК:616.314- 089.61-77:612.085 (575)

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Усмонов Фарходжон Комилжонович
Миллий тиш имплантати учун биофаол қоплама
яратиш ва уни самарадорлигини баҳолаш 4

Усмонов Фарходжон Комилжонович
Разработка и оценка эффективности
биоактивного покрытия для отечественного
дентального имплантата…….…… 21

Usmonov Farhodjon Komiljonovich
Development and performance evaluation
of bioactive coatings for the domestic
dental implant……..... 41

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works..... 44

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.28.12.2017.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

УСМОНОВ ФАРХОДЖОН КОМИЛЖОНОВИЧ

МИЛЛИЙ ТИШ ИМПЛАНТАТИ УЧУН БИОФАОЛ ҚОПЛАМА ЯРАТИШ ВА УНИ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

14.00.21- Стоматология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2018

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий Аттестация Комиссиясида B2017.3.PhD/Tib288 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz)

Илмий раҳбар:	**Хабилов Ниғмон Луқмонович** тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	**Донг Хи Чо (Жанубий Корея)** биология фанлари доктори, профессор
	Боймурадов Шухрат Абдужалилович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	**Шимолий Каролина университети (АҚШ)**

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат стоматология институти ҳузуридаги DSc.28.12.2017.Tib.59.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «____» _____куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100047, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани, Махтумкули кўчаси 103-уй. Тел.: (+99871) 230-20-65; факс: (+99871) 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru.

Диссертация билан Тошкент давлат стоматология институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100047, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани,Махтумкули кўчаси 103-уй. Тел.: (+99871) 230-20-65.

Диссертация автореферати 2018 йил «___»_____ куни тарқатилди.
(2018 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

Ж.А. Ризаев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори

Л.Э.Хасанова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Х.П. Камилов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Бугунги кунда дунёда аҳоли орасида туғма ва ҳужайра патологиялар, пародонтнинг яллиғланиш-деструктив касалликлари, кариес асоратлари, жароҳатлар, ишлаб чиқариш ва экологик омиллар, соматик касалликлар, юрак қон томир касалликлари, меъда ичак тизими, онкологик ва пародонт касалликлари тишларни йўқотишга олиб келиши исботланган[1]. Пародонт касалликлари билан 35-44 ёшдаги аҳолининг 65-98% қисми[2], мактаб ёшидаги болаларнинг 60-90%, катталарда 100% тиш кариеси учрайди. Жахонда эса 65-74 ёшдагиларнинг 30% да табиий тишлар буткул бўлмайди[3]. Шунингдек, ОИТС, бактериал ва вирус касалликлари 40%-50%да оғиз бўшлиғининг адентиясига олиб келиши, тиш-жағ тизим нуқсонларини бартараф қилишда турли ортопедик протезлар қўллаш, доимо ҳам беморларни қониқтирмайди. Стоматологик имплантология ушбу муаммони ҳал этишда асосий ташкилотчиси бўлиб, у функционал ҳолат, юз эстетикасини яхшилаш, инсонларни ижтимоий реабилитацияси ва ҳаёт сифатини ошириш имконини беради[4]. Тиш имплантатлар стоматологик амалиётда биологик, тиббий, техник ва технологик муаммолар комплексини ташкил этади. Имплантат юзасига остеоинтеграция хусусиятини оширишда биофаол қопламанинг самарадорлиги алоҳида ўрин тутиши, хорижда ишлаб чиқарилган турли моделдаги дентал имплантатларни қўллаш ҳолати мавжуд бўлишига қарамасдан таннархи арзон, биофаол қопламга эга маҳаллий тиш имплантатларини қўллаш зарурлиятини юзага келтиради. Бироқ, биофаол қопламали маҳаллий имплантатларни олиш учун тажриба шароитда, кейинчалик эса клиник амалиётда уларни оғиз бўшлиғи аъзо ва тўқималарига таъсирини ўрганиш бугунги кунда ортопедик стоматологиянинг долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда тиш имплантати учун биофаол қоплама яратиш ва уни самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Буларга, тиш имплантати учун биофаол қоплама яратиш таъсир қилувчи эндоген ва экзоген сабабларнинг келиб чиқишига таъсир қилувчи патогенетик механизмларини, хавф омиллари ва кечишини функционал ўзига хослигини, клиник кўринишларини, миллий тиш имплантати учун биофаол қоплама яратиш, маҳаллий биофаол қоплама синтези учун ионлар электролизи усулини ишлаб чиқишдан иборат. Учкальцийфосфат ($Ca_3(PO_4)_2$) ва тут ипак қурт пилласи чиқиндиларидан маҳаллий хитозан композитларини синтезлаш ва биофаол қаватнинг оптимал ўлчамларини аниқлаш; синтезланган биофаол қаватни тиббий-биологик

---

[1]Саломатлик барча учун: Ўзбекистон учун янги минг йилликнинг асосий мақсади: БМТ нутқ –Тошкент, 2006.

[2]Ризаев Ж.А. « Ўзбекистон Республикаси аҳолисида пародонт касалликлари профилактика дастури ва компенсациясини ишлаб чиқиш» Автореферат диссер. – Тошкент, 2015.

[3]WHO' s work on oral health Fact Sheet.-2012.

[4]World Health Organization Adentia fact sheetno18 World Health Organization website 2016 accessed March 12 Oral health surveys – basic methods www who int/oral – health.

ишончлилигини илмий асослашдан иборат. Касаллик ёки турли травматик ҳолатлар туфайли йўқотилган тишлар, уларни олдини олишга қаратилган профилактик тадбирларнинг механизмини яратиш, касалликнинг асоратларини камайтириш ва бартараф этишнинг замонавий усулларини такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида[5] мамлакатимизда «....фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш...» белгилаб берилган. Инновацион технологияларни қўллаш асосида йўқотилган тишларни тиклашда биофаол қопламага эга маҳаллий тиш имплантатларидан фойдаланиб сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий даволаш усулларни ишлаб чиқиш ва бажариш зарур.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони, 2011 йил 28 ноябрдаги ПФ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Имплантатлар ва трансплантантларни тўқима муҳитига муваффақиятли интеграцияси қайта тикловчи тиббиётнинг асосий талаби ҳисобланади. Бунинг учун ҳужайра ва тўқима технологиялари қўлланилади. Бунда хусусий тўқималарни ўз вазифасини бажариши ва ёт жисмлар билан уларнинг интеграциясини биологик бирикиши мақсадга мувофиқдир (Иорданишвили А., Абрамов Д., 2017; Kirmanidou Y., Sidira M., Drosou M.-E., 2016). Тирик тўқима ва имплантат материали (келиб чиқиши бўйича сунъий, табиий ва биологик) ўртасида мослашув реакциясида узоқ муддатли мувозанатга эришиш тўқима интеграциясининг муҳим вазифаси ҳисобланади (Rokn Amir Reza, Labibzadeh Akram, Rasouli Ghohroudi Amir Alireza, 2018; Григорьян А.С., Воложин А.И., Белозеров М.Н., 2007).

Дентал имплантатларни қўйиш билан бирга кечувчи остеопластиканинг асосий мақсади сунъий материалларни тўқима муҳити билан интеграцияси ва ушбу комплексни узоқ вақт давомида бир бутун тизим сифатида ўз

[5] Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устивор йўналиши бўйича 2017-2021 йиллардаги Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги Фармони.

вазифасини бажариши ҳисобланади (Tadashi Kawai et al., 2018; Marquezan M. et al., 2012). Бу муаммони хал этиш фақат биофаол материаллар қопламасини қўллаш, бошқа қон ҳужайралари билан рақобати кам бўлган тромбоцитлар адсорбцияси, остеобласт ва остеокластларни оқсил комплекси ёрдамида қоплама юзасига мустаҳкам ёпишишидан фойдаланган холда амалга ошириш мумкин (Alves S.A. et al., 2018). Сўнгги 10-15 йил давомида олиб борилган тадқиқотларга мос равишда шуни айтиш мумкинки, юзасида етарли даражада нотекслик, намланиш хусусияти, организмга нисбатан биоинертлик ва бошқа хусусиятларга эга бўлган имплантатлар энг яхши остеоинтеграцияга ҳам эга бўлади (Su E.P. et al, 2018; Offermanns V. et. al, 2018).

Ҳозирги кунда остеоинтеграцияни имплантат қопламаси таркибига янги авлод биорезорбли композит материалларидан фойдаланиш орқали оширишга фаол уринишлар қўлланилмоқда. Келажаги порлоқ бўлган шундай биоматериаллардан бири бўлиб, хитозан ҳисобланади. Уни протезлашдаги етакчи ўринлардан бирини эгаллашига бир қанча хусусиятлари сабаб бўлади, жумладан у зарарли эмас, биологик мослик хусусиятига эга, биорезорблик ва оз миқдорда антибактериал хусусиятларга ҳам эгадир (Sartoretto S.C. et al., 2015).

Хитозан хитиндан олинади ва уни олишнинг технологик имкониялари хали охиригача ўрганилмаган. Шунинг учун Ўзбекистонда илк бор ўтказилаётган хитозан ва учкальцийфосфат асосли миллий биофаол қоплама синтезини ишлаб чиқиш, нафақат илмий, балки мамлакат аҳолиси учун муҳим амалий аҳамиятга ҳам эгадир. Ушбу соҳада олиб борилаётган илмий тадқиқотлар долзарб бўлиб, илмий амалий аҳамиятга эга.

Диссертация тадқиқотининг бажарилган олий ўқув юртининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институтининг илмий тадқиқот режасига мос холда АДСС 15.24.3 Давлат илмий-техник грант дастури «Ўзбекистонда суяк ичи қисми тиш имплантатлар юзасида биофаол қаватни яратиш, уларни клиник-экспериментал тадқиқ қилиш, уларни самарадорлигини исботлаш» (2015-2017 й.й.), ҳамда КЁА-10-001 ёш олимлар гранти «Тиш имплантатида биофаол қаватни ҳосил қилиш қурилмасини яратиш» (2016-2017 й.й.) доирасида амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади маҳаллий тиш имплантатлари суяк ички қисми учун биофаол қопламани ишлаб чиқиш ва уни қўллашни тажрибада асослашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тиш титанли имплантатларига маҳаллий биофаол қоплама синтези учун ионлар электролизи усулини ишлаб чиқиш;

учкальцийфосфат ($Ca_3(PO_4)_2$) ва тут ипак қурт пилласи чиқиндиларидан олинган маҳаллий хитозан асосида синтезланган биофаол композитни аниқлаш;

учкальцийфосфат ва маҳаллий хитозан асосли биофаол қопламанинг оптимал ўлчамларини аниқлаш;

синтезланган миллий биофаол қопламани тиббий-биологик ишончлилигини илмий асослаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида тажриба ҳайвонлари бўлиб, улардан 72 та Шиншилла зотли қуёнлар, 12 та зотсиз оқ сичқонлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети илмий тадқиқотлар асосида маҳаллий хитозан ва учкальцийфосфатдан тайёрланган биофаол қоплама, периферик қон, қон зардоби, суяк тўқимаси, ички органлар тўқимаси ва мазкур имплантатини тажрибада тиббий биологик хавфсизлигини баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини амалга оширишда кимёвий, ионлар электролизи, токсикологик, биокимёвий, гистоморфологик, рентгенологик усуллар, растрли электрон микроскоп ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

тут ипак қурти пилласи чиқиндиларидан хитозан ва учкальцийфосфат армирланган гранулаларидан тиш имплантатлари учун маҳаллий биофаол бирикма олинган;

маҳаллий титанли тиш имплантатлари учун биофаол бирикма олиш учун ионлар электролизи усули ишлаб чиқилган;

биофаол қопламали «Implant.uz» тиш имплантатини тишлар қаторидаги нуқсонларни тўлдириш учун имплантати тажрибада ва имплантат-суяк чегара остеоинтеграциясини ижобий ўсиши исботланган;

маҳаллий полимер матрикс титанли имплантатларни тиббий биологик хавфсизлиги тажрибада ва тажриба ости ҳайвонлари организмига уларнинг заҳарли таъсири аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

биофаол қопламалари организмида ҳеч қандай морфологик ўзгаришлар келтириб чиқармаган, бу эса тажриба ўтказишга асос бўлиб хизмат қилган;

маҳаллий тиш имплантатида биофаол қопламани қўлланиши тиббий биологик ҳавфсизлигини тажрибада исботлаган, ушбу технологияни серияли ишлаб чиқаришга тавсия этиш имконини берган;

таклиф этилган маҳаллий инновацион технология сарф ҳаражатни уч мартагача қисқартирилган, бу эса тадқиқотнинг якуний натижаларини юқори самарадорлигидан далолат берган;

олиб борилган тадқиқотлар ишлаб чиқилган маҳаллий хитозан ва уч кальций фосфатли армирланган гранулали полимер матриксни жарроҳлик ва ортопедик стоматология амалиётида кенг қўлланишга тавсия этиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тажрибаларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба ҳайвонларининг сонининг етарлилиги кимёвий, токсикологик, биокимёвий, растрли электрон микроскопия (РЭМ), гистоморфологик, рентгенологик, статистик усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, миллий тиш имплантати учун биофаол қоплама яратиш ва самарадорлигини баҳолашда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар

билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти биофаол қопламали дентал имплантатлар янада ривожланган юза топографиясига эга бўлиб, буни остеоинтеграция муддатларини қисқаришига ёрдам бериши илмий асосланган. Олинган маълумотлар биофаол қопламали маҳаллий дентал имплантатларни қўллашда суяк-имплантат бўлим чегарасини суяк тўқима тузилмаси ҳақида замонавий тушунчаларни тўлдиради, бу дентал имплантологияда кейинги босқич тадқиқотларига асос бўлиб хизмат қилиши асосланган

Тадқиқот натижаларнинг амалий аҳамияти биофаол қопламали дентал имплантатларни ўрнатгандан сўнг суяк тўқимаси шаклланишини бошланиш муддати аниқланиб, бу эса стоматологик даволашнинг ортопедик босқичларини режалаштиришда муҳим аҳамиятга эга. Биофаол қопламани суяк тўқимаси билан ўзаро таъсирини ўзига хосликларини аниқланиши дентал имплантатларни турли тузилмаларини қўллашда юз-жағ жарроҳлигини дефференциал ёндошувида ҳисобга олиниши мумкинлиги изоҳланган.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Миллий тиш имплантати учун биофаол қоплама яратиш ва уни самарадорлигига бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Қопламали суяк ичи тиш имплантатини тайёрлаш усули» бўйича Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патент учун маълумотнома олинган (№IAP 20170369). Мазкур усул суяк ички қисмини биофаол қоплам билан қоплайди ва бу қоплам тиш имплантатини суяк билан бирикиш жараёнини тезлаштириш ва протезлаш муддатини қисқартириш имконини берган;

«Биофаол қопламага эга миллий тиш имплантатини қўллаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 16 февралдаги 8н-р/33-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма миллий биофаол қопламали тиш имплантатларини ишлаб чиқиш, учкальцийфосфат ва маҳаллий хитозан асосли биофаол қопламанинг оптимал ўлчамларини аниқлаш ва унинг самарадорлигини бахолаш имконини берган;

миллий тиш имплантати учун биофаол қоплама яратиш ва уни самарадорлиги бўйича олинган илмий тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси олий ўқув юртлариаро илмий тадқиқот лабораториясининг тажриба амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 13 апрелдаги 8 н-з/49–сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши тут ипак қурти пилласи чиқиндиларидан олинган маҳаллий хитозан ва учкальцийфосфатнинг армирланган гранулаларидан тайёрланган маҳаллий полимер матриксини жарроҳлик ва ортопедик стоматологияда, травматологияда, жарроҳликда қўлланиш имконини беради ва шу орқали протезлаш вақтини 2-3 ойга камайтиради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жумладан 2 та хорижий ва 9 та республика илмий-амалий халқаро иштироки билан анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича 20 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, шундан, 2 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган, 1 та услубий қўлланма. 1 ихтиро учун патентга маълумотнома олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 110 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган текширувнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технолгогияларининг устивор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Миллий тиш имплантати учун биофаол қоплама яратиш ва уни самарадорлигини баҳолашга замонавий ёндашув»** номли биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар асосида қисман ва тўлиқ адгезия холатининг замонавий муаммолари таҳлил қилинди. Бунда биофаол қопламали дентал имплантатларни суяк билан интеграциясига оид якуний илмий-амалий маълумотлар келтирилган, яна хитозаннинг ва уч кальцийфосфатнинг хусусиятлари (биологик мослик, биорезерблилик хусусияти, заҳарсизлик, антибактериал хусусият, гемостатик) ва келтириб ўтилган. Бизларга маълумки, стоматологик ёки ортопедик имплантатлардаги кальций фосфатли қоплама суяк тўқима ўсишини тезлаштиради ва суяклар фиксациясини яхшилайди. Маълумки, ушбу қопламалар битишнинг биринчи даври давомида суяк ўсишига ёрдам беради, бу эса доимий фиксация техникасига олиб келади. Бунинг учун кальций фосфатнинг икки тури қўлланилади: гидроксиапатит ва уч кальций фосфат. Гидроксиапатит ва уч кальцийфосфат табиий келиб чиқиши бўйича суяк тўқимасининг анорганик асосини ташкил этади. Учкальцийфосфат – кальций фосфатнинг ғовакли шаклидир. Учкальцийфосфат – биологик тўлдирувчи вазифасини бажариб, у қисман суяк билан сўрилади ва аралашиб кетади. Учкальцийфосфатнинг бошқа шаклга ўтиши пародонт регенерациясида асос бўлувчи нуқта ҳисобланади. Бу “қурилиш ўрмонлари” янги суяклар ҳосил бўлишида хизмат қилади, кейин эса янги ҳосил бўлган суяк билан тўлдирилади. Гидроксиапатит-хорижий препарат бўлганлиги сабабли, мазкур илмий тадқиқотда маҳаллий препарат бўлган уч кальций фосфат қўлланилди.

Асосан қопламаларни қоплаш учун металга кальций фосфатни плазмали қоплашдан фойдаланилади. Бироқ ушбу усул юқори ҳароратда олиб борилади, бу эса кальций фосфатли қоплама (КФҚ) тузилишини ўзгаришига олиб келиши мумкин.

Шу нарса асосландики, биофаол бирикмалар асосидаги полимер матрикс ортопедик ва жарроҳлик ҳамда терапевтик стоматологияда кенг қўлланилади. Полимер матриксли маҳаллий титан имплантатлар ўрнатилган беморларни стоматологик реабилитация зарурияти асослангандир. Биофаол қопламаларни ASTM қв ISO стандартларига мослиги (халқаро стандарт ISO ва Америка стандарти - ASTM), уларнинг афзаллик ва камчиликлари баён қилинган. Полимер матриксли титандан тайёрланган дентал имплантатларни кейинчалик ўрганиш заруриятига оид мунозарали саволлар келтирилган.

Диссертациянинг "**Миллий тиш имплантати учун биофаол қоплама яратиш ва уни самарадорлиги баҳолаш материаллари ва усуллари"** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материалларининг тавсифи келтирилган бўлиб, унда маҳаллий Bombyx mori хитозан ва уч кальций фосфатнинг физик-кимёвий хусусиятларини умумий тавсифи, ўтказилган тадқиқот тажрибалари, тиббий аҳамиятга эга бўлган маҳаллий маҳсулотларни тиббий биологик ҳавфсизлигини рентгенологик (денситометрик), морфологик, биокимёвий, токсикологик (ўткир ва сурункали заҳарлилик) баҳолаш усуллари, имплантатни ишончлилигини баҳолаш усуллари ва тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш усуллари келтирилган.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлашда статистик таҳлилнинг амалий дастурлари пакетини қўллаган холда амалга оширилган бўлиб, унда ўртача арифметик ҳисоблаш (M), ўртача квадрат оғиш (δ), стандарт хатолик (m), нисбий катталик (частота %) катталикларини ҳисоблаш йўли билан амалга оширилди.

Статистик белгиларни ўзгариши $P<0,05$ бўлганда ишончли даражани қабул қилди.

Диссертациянинг "**Миллий биофаол қоплама таркибининг тавсифи»** номли учинчи бобида хитозан ва учкальцийфосфатнинг кристализация ва майда дисперсли кукунини яхлитлаш қонуниятлари батафсил ёритилган бўлиб, уларни кукунсимон, цилиндрсимон ва гранулали ғовак ҳосил қилиши ёзилган.

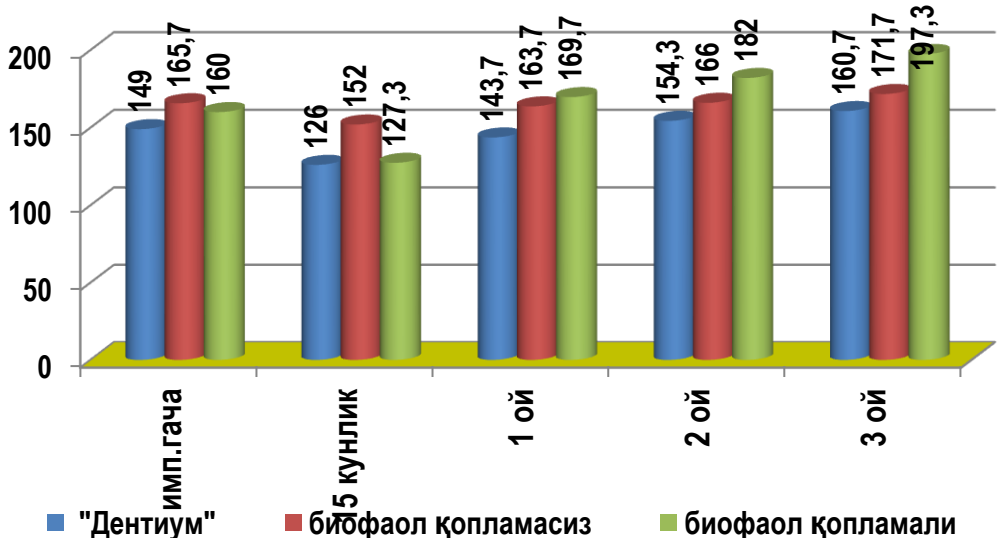
ТКФнинг хитозан асосидаги биофаол материаллар композитини ионлар электролизи оргинал лаборатор қурилмасида олиш усули апробация қилинди. Якуний кукунларни 950^0С ҳароратда термик қайта ишлаш натижасида олинган маълумотлар бир хилда кристалланган хажмий шакли билан тавсифланди, уларнинг кристаллик даражаси 70-90%, кристаллар ўлчами эса -30мкм. гачани ташкил этди. Барча фазалардаги энг юқори кристаллизация интенсивлиги 900-950^0С ҳароратда кузатилди. Худди шу ҳарорат оралиғида ғоваклилиги 18-25%ни ташкил этган, ғоваклар ўлчами 10-150 мки бўлган, мустаҳкамлиги 14-20 МПа бўлган материаллар олинди. Бундан паст бўлган ҳароратда олинган материаллар етарли даражада

мустаҳкам эмас, ундан юқори ҳароратда эса материаллар паст ғоваклиликка эга бўлади.

Ғовакли сферик гранула олиш технологияси натижасида тайёрланган ТКФ+хитозан биофаол композицион материалини қиёсий баҳолаш шуни кўрсатдики, микро (10 мкм.гача) ва макро (150-200 мкм) диапазондаги гранулалар ғоваклилиги остеоген ҳужайраларнинг оптимал кириб боришига сабаб бўлади, материал заррачалари орасига биологик суюқликларни васкулиризацияси ва диффузиясига ёрдам беради. Ўзаро алоқада бўлувчи ғовакларнинг мавжудлиги юқори даражадаги биофаолликни таъминлайди ва архитектоника, морфология ва мавжуд бўлган ғоваклилик ҳисобига имплантатни суяк тўқимаси билан интеграциясини тезлаштиради.

ТКФ гранулалари ва хитозан толаларини сақловчи полимер матрикслар олишни ягона усули ишлаб чиқилди. Хитозан композицион материалининг юзаси сўрғичсимон, ғовакли тузилма шаклида бўлади. Визуал кўрилганда хитозан толаларини кальций фосфат билан зич бириккан холатини кўриш мумкин. Кўндаланг кесимида матриксда юпқа деворли майда бўлакларни кўриш мумкин. Композицион материал яққол намоён бўлган мустаҳкамликка эга.

Диссертациянинг **«Миллий биофаол матриксининг тиббий-биологик хавфсизлигини баҳолаш натижалари»** деб номланган тўртинчи бобида маҳаллий имплантат ўрнатилган соҳасида суяк тўқимасининг мавжудлигига оид натижалар ва тадқиқотнинг 2-3 ойига келиб, биофаол чангланиш маълумотлари келтирилган бўлиб, улар Робустова Т.Г.(2005) маълумотлари билан мос келади. Бундан ташқари бу бўлимда жарроҳлик амалиётидан 2-3 ой ўтгач ҳосил бўлган майда халқали суякланиш мавжудлиги келтирилган. Бу даврда янги ҳосил бўлган суякнинг зичлиги назорат белгисидан кам бўлиши Кулакова А.А. (2004) берган маълумотлари билан мос келади. 3 ойдан сўнг эса унинг кўрсаткичлари хусусий суяк кўрсаткичларига яқин бўлиши аниқланди (1- расм).



1-расм. Турли кузатув муддатларда биофаол қопламали гуруҳларда суяк имплант чегарасида суяк зичлигини ўзгариш кўрсаткичлари

Шундай қилиб, денситометрик текшириш натижалари асосида полимер матриксли маҳаллий дентал имплантатни қўллашда остеоинтеграция жараёнини ижобий динамикаси аниқланди.

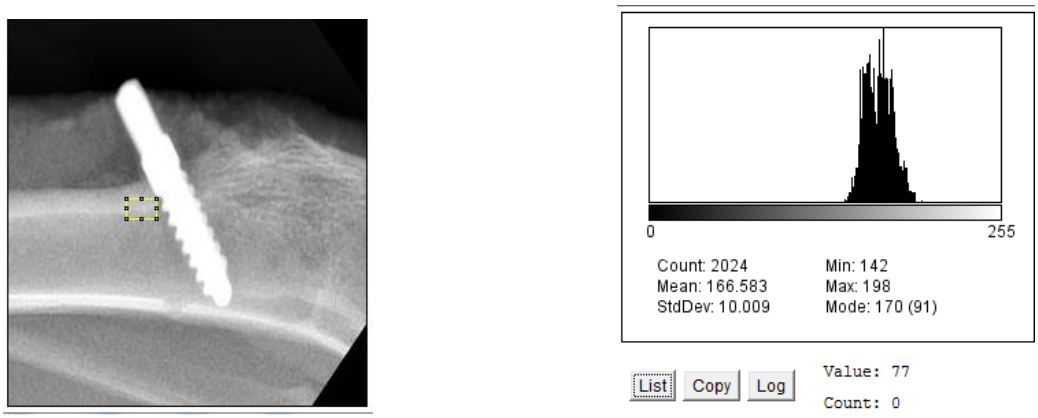
Биофаол қопламага эга миллий тиш имплантатини остеоинтеграция жараёнини ўрганиш учун морфологик тадқиқотлари ҳар икки жинсдаги Шиншилла зотли 72 та қуёнларда ўтказилган тажриба натижалари келтирилган:

1- интакт гуруҳ - 24 та қуёнда болдир суяк соҳаси тешиб чиқмайдиган суяк кемтиги моделида жарроҳлик амалиёти ўтказилиб, уларга Жанубий Кореянинг «Dentium» дентал имплантати ўрнатилган.

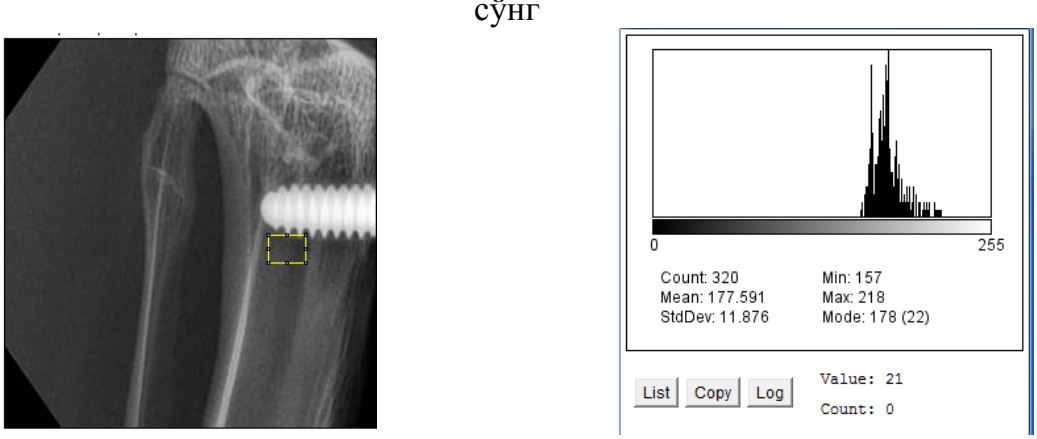
2- назорат гуруҳи – 49 та қуёнларда болдир суяк соҳаси тешиб чиқмайдиган суяк кемтиги моделида жарроҳлик амалиёти ўтказилиб, уларга биофаол қопламасиз маҳаллий титанли «Implant.Uz» имплантианти ўрнатилди.

3- асосий гуруҳ - 24 та қуёнда болдир суяк соҳасида тешиб чиқмайдиган суяк кемтиги моделида жарроҳлик амалиёти ўтказилиб, уларга биофаол қопламали маҳаллий «Implant.Uz» титан имплантати ўрнатилди.

Остеоинтеграциянинг динамик рентгенологик тадқиқотлари имплантат ўрнатилгандан 15 кун, 1, 2 ва 3 ойдан кейин ўтказилди. Бир ойдан сўнг ўтказилган рентгенологик текшириш: яллиғланиш белгиларисиз имплантат йўналиш контури бўйича янги ёш суяк ҳосиласини ўсиши қайд қилинди (2-расм).



2-расм. Биофаол қопламага эга миллий тиш имплантати ўрнатилгандан 1 ойдан сўнг



3-расм. Биофаол қопламага эга миллий тиш имплантати ўрнатилгандан 2 ойдан сўнг

2-3 ой ўтгандан сўнг имплантатлар атрофидаги суяк тўқимаси имплантатга зич ёпишади (3-4-расм). Имплантат атрофида янги ҳосил бўлган суяк тўқимасини ҳосил бўлишинининг интенсив жараёни қайд қилинди.

Суякни рентгенологик (денситометрик) текширишни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 1-3 ойгача бўлган муддатда полимер матриксли маҳаллимй титан имплантатлар атрофида суяк тўқимасининг сифат тавсифи яхшиланиб боради.

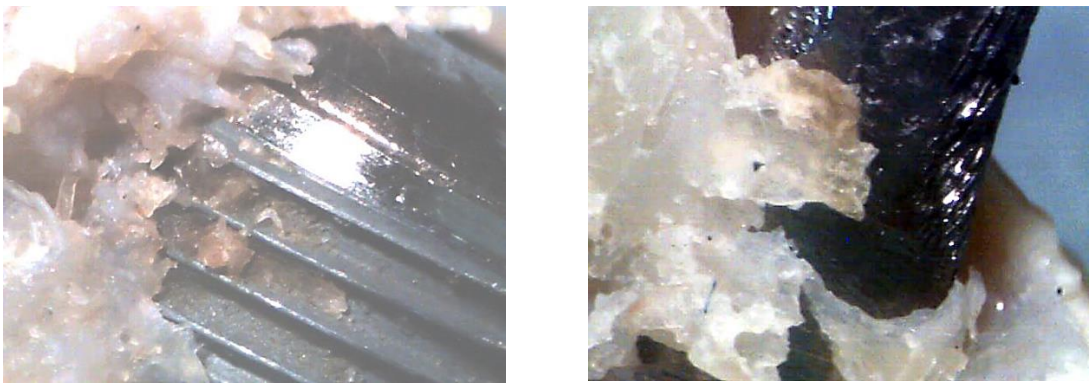
4 -расм. Биофаол қопламага эга миллий тиш имплантати ўрнатилгандан 3 ойдан сўнг

Олиб борилган тадқиқотлар натижасида шу нарса маълум бўлдики, тадқиқотнинг турли даврларида имплантат-суяк чегарасидаги янги ҳосил бўлган суяк зичлигини динамик ўсиши ижобий тенденцияни кўрсатди. Суяк тўқимаси регенерация жараёни динамикасини аниқлаш учун рентген тасвирларни компьютер таҳлили ўтказиладиган рентген визиографик текшириш ўтказиш тавсия этилди.

Биологик мосликни экспериментал-морфологик баҳолаш учун биофаол матриксли маҳаллий тиш имплантатини, бизнинг республикамизда қўлланиладиган Жанубий Кореянинг “Dentium” фирмаси имплантатини ўзаро солиштириб, ўрганилди.

Сон суяги бошчаси суяк тўқимасининг морфологик таҳлили уч кальций фосфат-хитозан биофаол қатламнинг қопланиши билан титанли дентал имплантатларини имплантациясидан сўнг суяк тўқимасини янги ҳосил бўлиш жараёнини ўрганиш имконини беради ва биофаол қатламни репаратив регенерация жараёнига самарали таъсирини баҳолайди. Маълум бўлдики, суяк регенерацияси жараёнига учкальцийфосфат-хитозан қопланиши ижобий таъсир кўрсатади. Суяк тўқимаси нуқсонларини тикланиши тўлиқ битиш тури бўйича кетади.

Булардан ташқари жарроҳлик амалиётидан кейин турли муддатларда имплантатлар билан суяк тўқимаси ўзаро таъсири ўрганилди. Шу мақсадда стериоскопик микроскоп МСП-1дан фойдаланилди, у бир вақтнинг ўзида имплантатнинг ўзида имплантатнинг металл структураси ва унга яқин турган суяк тўқимасини ўрганиш имконини беради (5- расм).



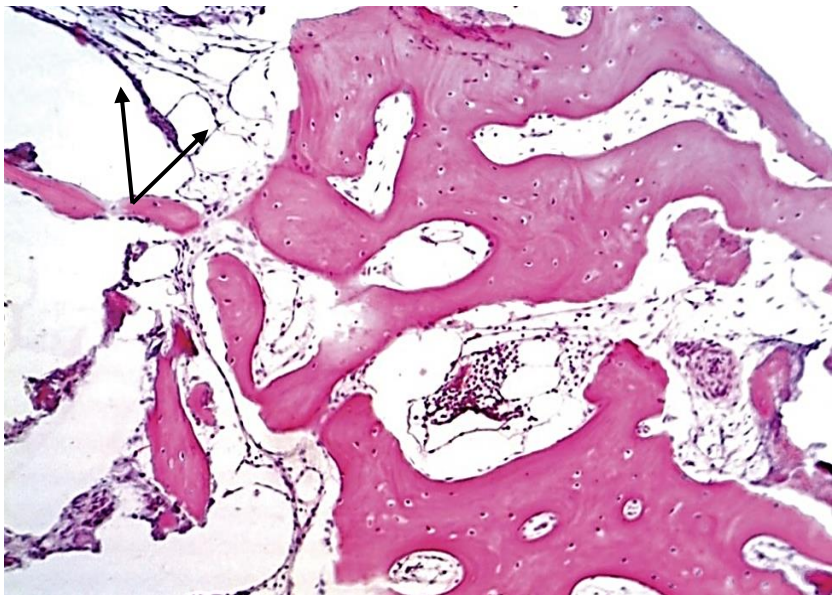
5-расм. Биофаол қопламага эга миллий тиш имплантати ўрнатилгандан 3 ойдан сўнг олинган макропрепаратлар

Ушбу микроскопик текширишлар шуни кўрсатдики, кузатувнинг эрта вақтларидаёқ (2 ой) суяк тўқимаси имплантатига зич ёпишади. Бунда имплантат юзасида у етарлича силлиқ, ҳеч қандай қўшимчаларсиз ва қопламаларсиз бўлиши аниқланди. Имплантат юзасида дискрет заррачалар аниқланиб, улар суяк тўқимаси (майда заррачалар) суяк асосий ҳажмидан имплантатларни ажратиб олиш натижасида юзага келади.

3 ойдан сўнг қуёнлардаги суяк тўқимасини имплантатлар билан ўзаро таъсирини кўриниши кузатишларни олдинги муддатларидаги кўринишдан сезиларли фарқ қилмайди. Суяк тўқимаси имплантатнинг металл юзасига зич ёпишади.

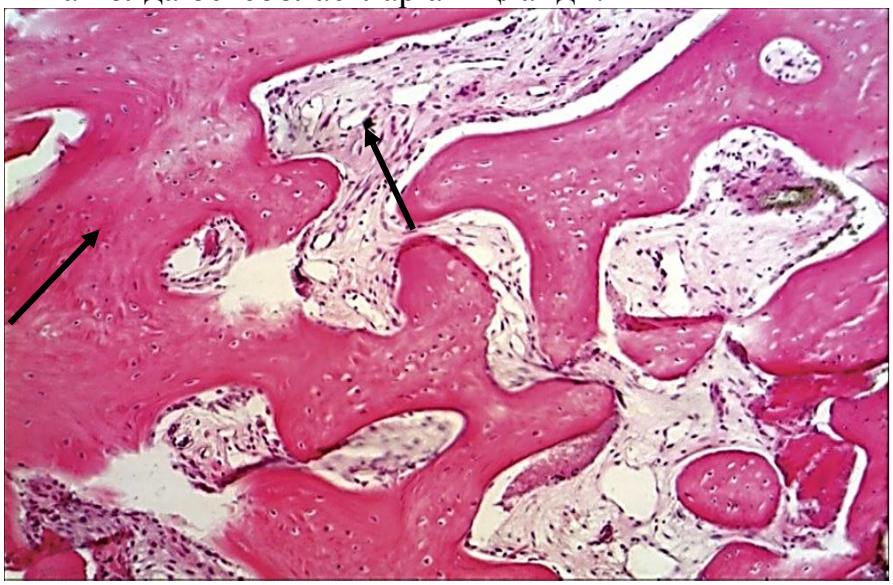
Биофаол қопламали дентал имплантатни имплантациясида суяк тўқимасини морфологик тадқиқ қилиш бир ойдан сўнг назорат гуруҳига нисбатан ва 2 гуруҳ (қопламасиз имплантатлар), 3 гуруҳ қуёнларининг суяк тўқимасида 40-50% холларда имплантатнинг ташқи юзасини ғадир-будир, баъзи жойларда зич бириктирувчи тўқима билан қопланиши кузатилди. Фибробластлар ва улардан тарқалувчи коллаген толалар кўринишида, шунингдек реваскуляризация элементлари ажралиб туради.

3 гуруҳ қуёнларида 2 ойдан сўнг регенерация соҳасида пластинкасимон суяк тўқимасини шаклланиши, якка тартибли капилярлар мавжуд бўлган нозик тўлқинли бириктирувчи тўқима билан ўраб олиниши аниқланди. Остеопластик материалнинг чекка қисмларида фаол остеобластлар аниқланиб, улар янги суяк тўқимасини шаклланишидан далолат беради. (6-расмда чизиқ билан кўрсатилган). Регенерация соҳасида фаол макрофаглар ва остеокластлар аниқланиб, улар имплантат резорбциясини амалга оширади. Остеопластик материал аста секин бириктирувчи тўқима ва шаклланаётган суяк устунлари билан алмашади. Суякларарo катакларда орқа миянинг миелоид-липидли элементлари аниқланди. (7- расм).



6-расм. Биофаол қопламага эга миллий тиш имплантати ўрнатилгандан 1 ойдан сўнг суяк тўқимасини шаклланиши. Бўялиши ГЭ. Кш: ок.10 х об.10.

Шунингдек регенерация соҳасидаги биоптатларни гистологик тадқиқ қилишда сўрғичсимон суякнинг зич суяк устунлари аниқланди. Суякларарo катакларда эса катта миқдорда ҳосил бўлган капиллярларга бой бўлган сийрак толали бириктирувчи тўқима аниқланди. (7- расмда чизиқчалар билан кўрсатилган). Суяк устунларининг четида якка холда остеокластлар, шунингдек якка холда остеобластлар аниқланди.



7-расм. Биофаол қопламага эга миллий тиш имплантати ўрнатилгандан 2 ойдан сўнг суяк тўқимасини шаклланиши. Бўялиши ГЭ. Кш: ок.10 х об.10.

Тажриба жараёнида имплантат қўлланилгандан кейинги уни ўраб турган суяк тўқимасини деформациясини рад этиш мақсадида суяк тўқимасининг имплантатдан 1 см узоқ майдонидан кичикроқ қисм ажратиб олинди. Текширишларда суяк тўқимаси структурасида атипик ёки диспластик ўзгаришлар аниқланмади. Бундан ташқари, пластинкали суякда суяк

устунларини ҳосил бўлиши кузатилиб, улар зич ихчам суяк моддаси ва остеоцитларнинг унча кўп бўлмаган миқдори билан намоён бўлади. (8 расмда чизиқча билан кўрсатилган). Суяк устунлари орасида каналлар жойлашган бўлиб, уларда микроциркулятор оқимли якка қон томирлар, фибробластлар ва фиброцитлар сақлаган ғадир будир, шаклланмаган бириктирувчи тўқима жойлашган.

8-расм. Имплантациядан 3 ойдан сўнг етук суяк тўқимасини ҳосил бўлиши. Бўялиши ГЭ. Кш: ок.10 х об.10.

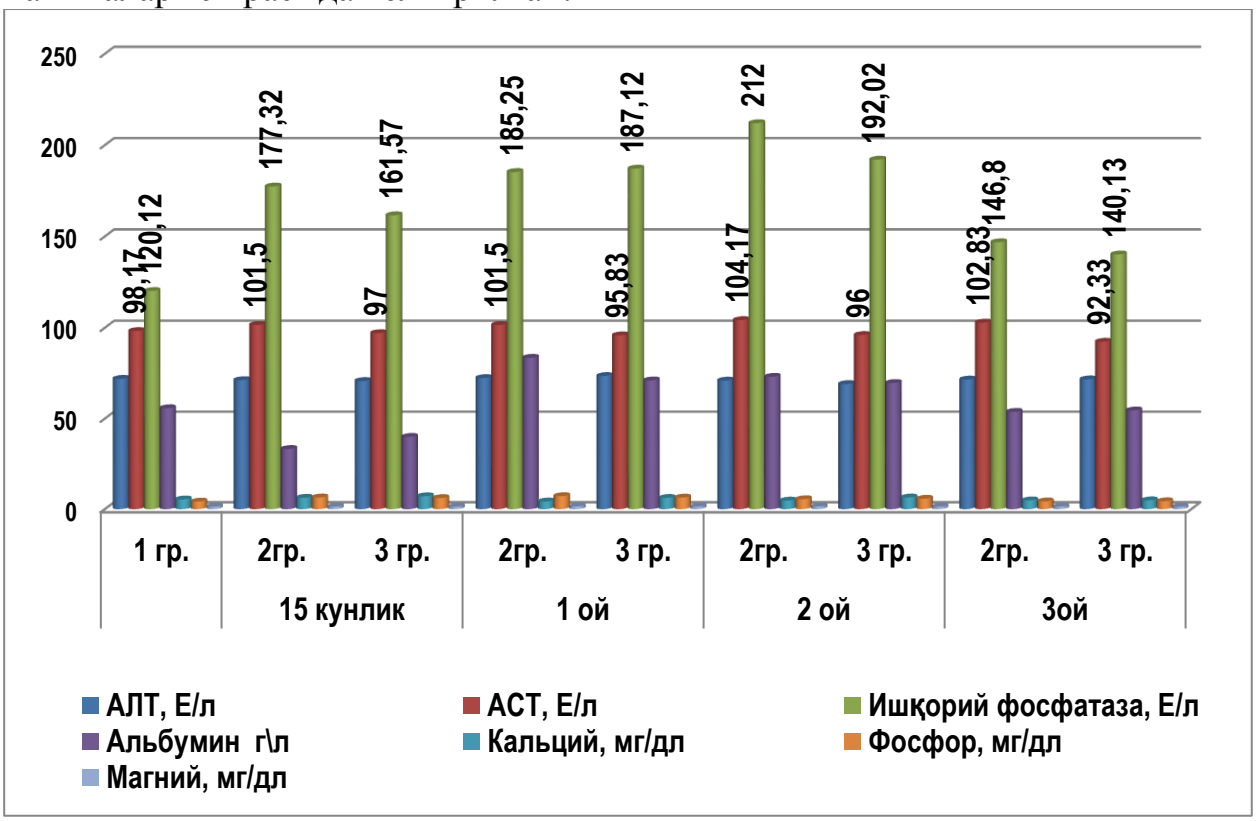
Сон суяги бошчаси суяк тўқимасининг морфологик таҳлили хитозин-уч кальций фосфат биофаол қопламали дентал титан имплантатларини имплантациясидан сўнг суяк тўқимасини янги ҳосил бўлиш жараёнини ўрганиш имконини беради ҳамда биофаол қатлам репаратив регенерация жараёнлари таъсири самарасини баҳолайди. Аниқ бўлдики, учкальцийфосфат хитозиндан иборат қоплама суяк регенерацияси жараёнига ижобий таъсир кўрсатади. Суяк тўқимаси кемтикларининг тикланиши тўлиқ битиш турида кетади.

Биофаол матриксли маҳаллий тиш имплантатини тиббий биологик баҳолаш натижаларини ўрганиш гематологик ва биокимёвий текшириш ўтказилган.

Учкальцийфосфат хитозин таркибли қопламали титан тиш имплантатлари самарадорлиги, уларни мослиги, битиб кетиши ва организмнинг минерал таркибига таъсирини ўрганиш мақсадида бизлар томонимиздан жарроҳлик амалиёти ўтказилган ҳайвонлар қонида кальций, магний ва фосфорнинг динамикаси ўрганилди. Бундан ташқари, аланинаминтрансфераза фаоллиги, ишқорий фосфатаза, аспартатаминотрансфераза фаоллиги баҳоланди, қонда альбумин концентрацияси ва гематологик кўрсаткичлар (гемоглобин, эритроцитлар, лейкоцитлар, эозинофиллар, лимфоцитлар, гематокритлар, эритроцитдаги гемоглобинни ўртача концентрацияси, абсолют сондаги тромбоцитлар, тромбоцитлар, лимфоцитларнинг абсолют миқдори, моноцитларнинг

абсолют миқдори, базофиллар ва эозинофиллар, гранулоцитлар миқдори) ўрганилди.

Тажриба ҳайвонлари қонининг биокимёвий кўрсаткичларини ўрганиш натижалари 9- расмда келтирилган.



9-расм. Қуёнлар қон зардобида биокимёвий кўрсаткичлар динамикаси (n = 6, M±m).

Тажриба ҳайвонларидан олинган маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, уларда гемоглобин, эритроцитлар, лейкоцитлар, эозинофиллар, лимфоцитлар, гемтокритлар, эритроцитдаги гемоглобиннинг ўртача концентрацияси, тромбоцитларнинг абсолют сони, тромбокритлар, лимфоцитларнинг абсолют миқдори, моноцит, базофил ва эозинофиллар аралашмасининг абсолют миқдори назорат гуруҳ белгилари билан бир хил даражада, яъни биофаол қопламасиз титан имплантат ўрнатилган ҳайвонлардаги гемолитик қон кўрсаткичлари ва учкальцийфосфат – хитозан чангланишли титан имплантат ҳайвонларида текширишнинг бутун даври даволашда кўрсаткичлар статистик белгили силжишларга учрамади, (P>0,05) ва натижаларни бир бирига солиштирганда ҳам ўзгаришсиз қолди.

Репаратив остеогенезни оптималлаштириш фонида қуёнлар қони биокимёвий кўрсаткичларни динамикада тадқиқ қилиш натижаларини таҳлил қилиш шундан гувоҳлик берадики, макроэлементларнинг жарроҳлик амалиётигача бўлган даражаси физиологик меъёрлардан четга чиқмаган. Бироқ биофаол қопламали имплантатларни имплантация қилинганлигини 15 кунидан 2 ойгача гиперкальциемия билан кечувчи гиперфосфатемия қайд этилди. Жумладан 1 гуруҳда кальций даражаси жарроҳлик амалиётидан 15 кунидан сўнг 5,38±0,41, 2 гуруҳда 6,28±0,44 (P<0,05), чангланишли имплантат ўрнатилган 3 гуруҳда кўрсаткичлар олинди, яъни 7,12±0,54

(P<0,02) ни ташкил этди. Тажрибадан 2 ой ўтгач 3 гуруҳда кальцийни максимал даражаси 6,45±0,49 мг/ди (P<0,002) ни кўрсатди. Бунда, ушбу холат биофаол қатламдан кальций ионларини максимал ажралиши билан боғлиқ. Тадқиқотнинг 3 ойига келиб, барча 3 та кузатув гуруҳида ҳам кальцийнинг миқдори бошланғич кўрсаткичларга қайтди.

Фосфор кўрсаткичлари тажрибанинг 15 кундан ошиб кетди, биринчи гуруҳда 4,18±0,58, 2 гуруҳда – 6,46±0,56 (P<0,05) ва 3 гуруҳда 6,14±0,64 (P<0,05). Максимал кўрсаткичлар жарроҳлик амалиётидан бир ой ўтиб кузатилди, у 7,20±0,62 мг/дл (P<0,02) га тенг бўлади. Тажрибанинг кейинги муддатларида фосфор макроионларининг кўрсаткичлари бошланғич белгиларига қайтди.

Тажрибанинг барча муддатларида барча 3 гуруҳ ҳайвонларида магний миқдори бир хил даражада қолиши аниқланди.

Тажриба ҳайвонлари қон зардобидаги ишқорий фосфатаза фаоллиги имплантат ўрнатилганлигининг 15 кунига келиб, кўрсаткичларни юқори чегарасидан ошиб кетиши аниқланди ва у биринчи гуруҳ қуёнларида 120,12±11,96 Е/л, 2 гуруҳда 177,32±10,15 (P<0,02) ва 3 гуруҳда 161,57±10,73 (P<0,05), бу тиш протезлари имплантацияси тажрибанинг 15 кунига келиб, ушбу маркерни ошиб кетишига сабаб бўлишини кўрсатади. Жарроҳлик амалиёти ўтказилгандан бир ой ўтгач аниқландики, ишқорий фосфатаза фаоллиги ортиши 2 гуруҳда 212,00±10,27 (P<0,002) ни ташкил этиб, бу энг юқори миқдорда ва 3 гуруҳда 192,02±12,42 Е/Л (P<0,002)ни кўрсатди. Тажрибанинг 3 ойига келиб, ишқорий фосфатазанинг фаоллик белгиси ишончсиз равишда якуний натижалардан юқорини кўрсатди.

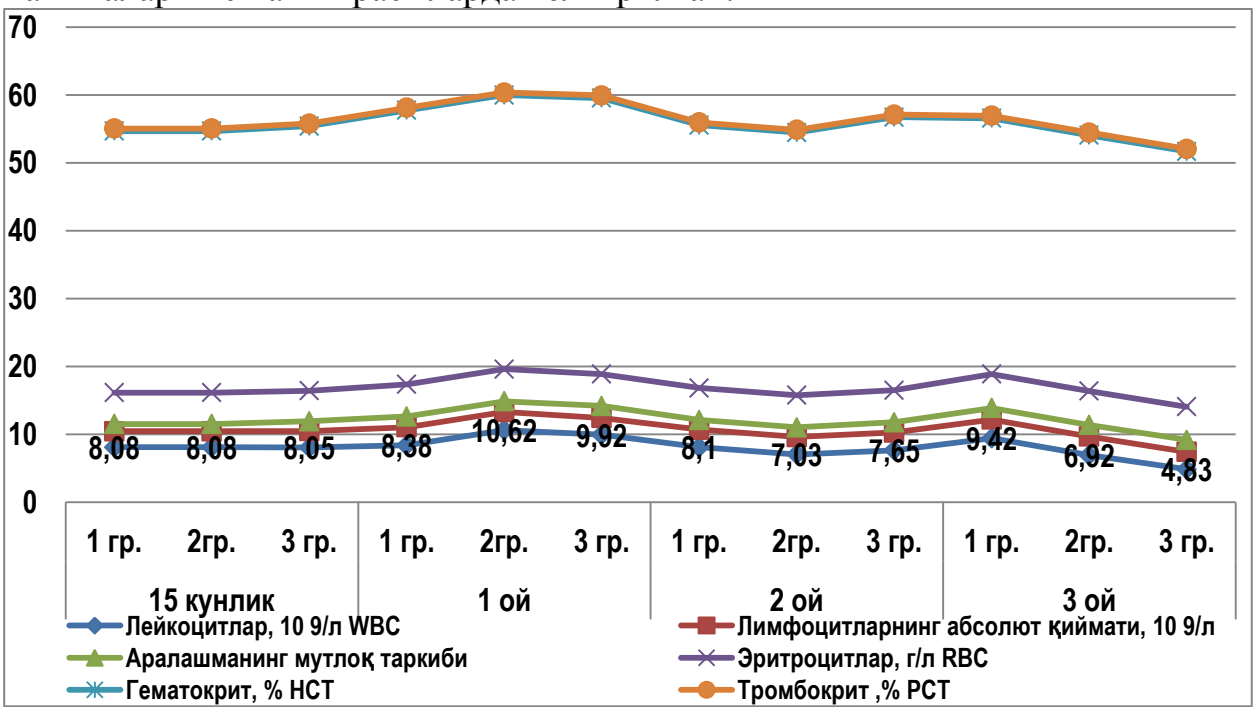
Қон зардоби таркибидаги альбумин миқдори трансаминаза ферментлар фаоллиги (АЛТ, АСТ) барча 3 гуруҳ ҳайвонларида кузатишнинг барча даврида статистик ишончли фарқларни кўрсатмади.

Шундай қилиб, биофаол қопламали имплантат ўрнатишнинг 15 кундан 2 ойликкача бўлган муддатда қон зардобида макроэлементларнинг миқдорий натижаларига кўра гиперфосфатемия, кейинчалик эса гиперкальциемия холатлари кузатилди. 3 гуруҳда кальцийнинг максимал белгиси, тажрибадан 2 ой ўтгач аниқланди. Маълум бўлдики, бу холат биофаол қатламдан кальций ионларини максимал ажралиши билан боғлиқдир. Фосфор макроионларининг максимал белгиси жарроҳлик амалиётидан бир ой ўтгач қайд қилинди. Тажрибанинг барча муддатларида, кузатилаётган барча гуруҳларда магнийнинг сақланиш даражаси деярли бир хил кўрсаткичда бўлди. Тажриба ҳайвонларининг қон зардобида ишқорий фосфатаза фаоллигининг динамикаси шундан гувоҳлик берадики, тиш имплантация протезлари 15 кундан сўнг ушбу маркернинг ортишига туртки бўлди. Ортишнинг энг юқори даражада бўлиши тажрибанинг 2 ойида қайд қилинди.

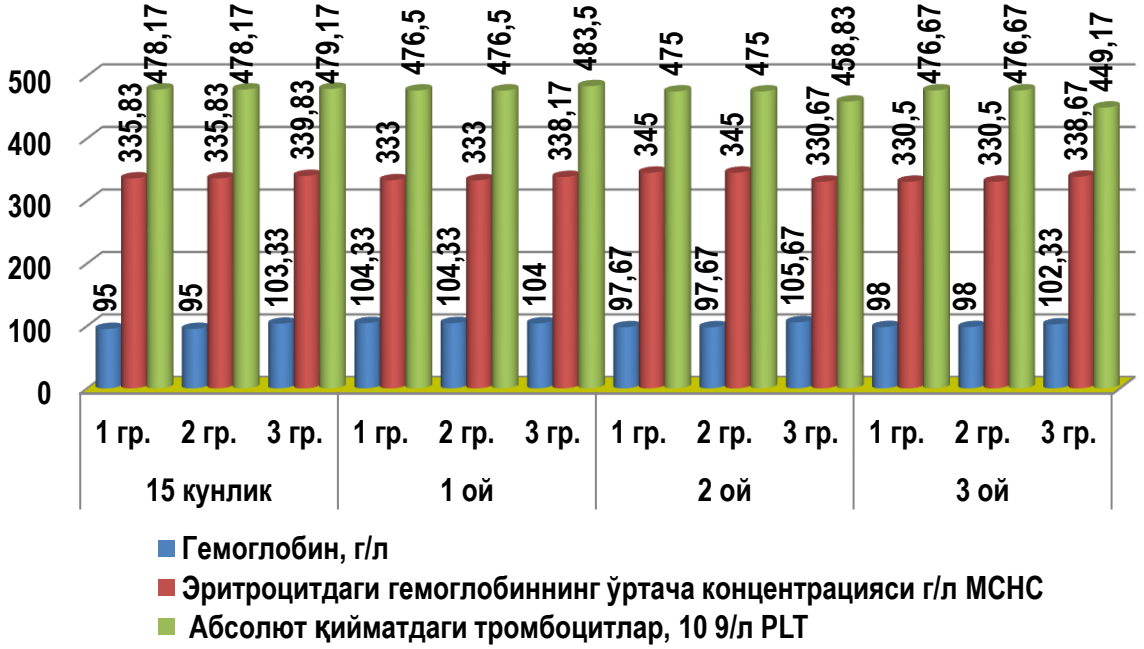
Қон зардобидаги альбумин миқдори аминотрансаминаза ферментлар фаоллиги (АЛТ, АСТ) кузатишнинг барча даврида, кузатувнинг барча гуруҳларида статистик ишончли фарқларни кўрсатмади (P>0,05). Шуни қайд этиш зарурки, АЛТ ва АСТ фаоллик белгиси, альбумин даражаси биофаол қатлам чангланишли титан имплантат имплантациялар тажрибаларда

“Дентиум” имплантатларини ўрнатгандан сўнг ҳайвонларда бир неча бор ортиши кузатилади ва биофаол қопламасиз титан имплантатларда ҳам кузатилади.

Тажриба ости ҳайвонлари периферик қони гемолитик кўрсаткич натижалари 10 ва 11- расмларда келтирилган.



10- расм. Қуёнлар қон зардобида гематологик кўрсаткичлар динамикаси



Расм.11. Қуёнлар қон зардобида гематологик кўрсаткичлар динамикаси

Ҳар 3 кузатув гуруҳида ўрганилган кўрсаткичлар статистик белгиларни сезиларли ўзгаришини қайд этмади. Лейкоцитлар сонини кузатувнинг 15 кунга келиб ошганлиги қайд қилинди. Кузатувнинг бир ойига яқин кўрсаткичларни пасайиш тенденцияси қайд қилинди.

ХУЛОСА

«Миллий тиш имплантати учун биофаол қоплама яратиш ва уни самарадорлигини баҳолаш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Тут ипак қурти пилла чиқиндиларидан хитозан ва учкальций фосфатнинг армирланган гранулаларидан тиш имплантатлари учун маҳаллий полимер матрикс олинди.
2. Маҳаллий титан имплантатлари биофаол бирикмалари ион электролизлари учун усул таклиф этилди.
3. Биофаол қопламали маҳаллий тиш имплантати «Implantant uz»ни экспериментал морфологик тадқиқот натижаларига кўра шуни айтиш мумкинки, улар тажриба ҳайвонлари организмида морфологик ўзгаришларни келтириб чиқармайди.
4. Имплантатнинг суяк чегарасида остеоинтеграциянинг ижобий динамикаси экспериментал асосланди, бунда маҳаллий тиш имплантатини имплантация қилишда маҳаллий хитозан ва уч кальций фосфат асосидаги биофаол матриксдан фойдаланилди.
5. Тут ипак қурти пилласи чиқиндиси ва учкальцийфосфат асосида биофаол матрикс синтезланди, у заҳарли хусусиятларга эга эмас.
6. Полимер матриксли маҳаллий титан имплантатларининг тиббий биологик ҳавфсизлиги тажрибада исботланди.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.28.12.2017.Tib.59.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ

ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

УСМОНОВ ФАРХОДЖОН КОМИЛЖОНОВИЧ

РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОАКТИВНОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ДЕНТАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА

14.00.21- Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

ТАШКЕНТ – 2018

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.3. PhD/Tib288

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета и информационно-образовательного портала “ZiyoNet” по адресу: www.ziyonet.uz

Научный руководитель:	**Хабилов Нигмон Лукмонович** доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	**Донг Хи Чо -** доктор биологических наук, профессор (Южная Корея)
	Боймурадов Шухрат Абдужалилович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	**Университет Северной Каролины (США)**

Защита состоится «____» _____ 2018 г. в ____часов на заседании Научного совета DSc28.12.2017.Tib.59.01 при Ташкентском государственном стоматологическом институте (Адрес: 100047, г. Ташкент, Яшнабадский район, ул. Махтумкули,103, тел/факс: Тел.: +998-(71) 230-20-65; факс: +998-(71) - 230-47-99. E-mail: tdsi2016@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского государственного стоматологического института (зарегистрирован за № _____) по адресу: 100047, г. Ташкент, Яшнабадский район, ул. Махтумкули,103.Тел.: +998-(71) 230-20-65

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.
(реестр протокол рассылки №____ от _____ 2018 года).

Ж.А. Ризаев
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор мединских наук

Л.Э.Хасанова
Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

Х.П. Камилов
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время среди населения наблюдается потеря зубов по разным причинам, это и врожденные патологии, патология клеток и тканей, воспалительно-деструктивные заболевания пародонта, осложнения кариеса, травмы, влияние экологических и производственных факторов, наличие соматических заболеваний болезни сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, онкология, а также увеличение продолжительности жизни[1]. Происходит рост процента потери зубов в связи с заболеваниями пародонта, которыми в возрасте 35-44 года страдают от 65 до 98% людей[2] . По статистике во всем мире у 60-90% детей школьного возраста и почти у 100% взрослых людей имеется кариес зубов. В мире примерно у 30% пожилых людей в возрасте 65-74 лет полностью отсутствуют естественные зубы[3]. Кроме того, почти у половины (40-50%) ВИЧ-позитивных людей развиваются грибковые, бактериальные или вирусные инфекции полости рта, которые также рано или поздно могут привести к полной или частичной адентии.

Стоматология в настоящее время, как в науке, так и в практике, достигла больших успехов. Применяются новые методы лечения, созданы усовершенствованные стоматологические материалы и аппараты, разработаны программы профилактики стоматологических заболеваний.

Для устранения дефектов зубочелюстной системы пациентов применяются различные ортопедические стоматологические протезы: несъемные и съемные, которые не всегда их удовлетворяют.

Поэтому стоматологическая имплантология является важной составляющей в решении этой проблемы, что позволяет повысить эффективность функциональной нагрузки, улучшить эстетику лица, социальную реабилитацию человека и повысить качество жизни[4].

Протезирование пациентов с использованием имплантатов достаточно широко применяется в стоматологической практике и представляет собой сложный, взаимосвязанный комплекс биомедицинских, технических и технологических проблем.

Особое значение в эффективности остеоинтеграции имеет биоактивное напыление на поверхность имплантатов. Несмотря на использование зарубежных дентальных имплантатов различных моделей, возникла необходимость внедрения в практику ортопедической стоматологии дешевых отечественных зубных имплантатов с биоактивным покрытием. Однако для получения отечественных имплантатов с биоактивным покрытием необходимо в экспериментальных условиях, а затем в клинической практике

---

[1] Здоровье для всех: Основная цель нового тысячелетия для Узбекистана: доклад ООН. – Ташкент,2006.

[2] Ризаев Ж.А. Разработка концепции и программы профилактики заболеваний пародонта у населения Узбекистана на основе комплексных социально - гигиенических исследований: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Ташкент, 2015.

[3] WHO's work on oral health Fact sheet, 2012.

[4] World Health Organization.Adentia: fact sheet no.18. World Health Organization website, 2016., accessed March 12. Oral health surveys – basic methods»,www.who.int/oral_health.

выяснить их влияние на ткани и органы полости рта, что пока остается актуальной проблемой.

Для решения данной проблемы в Узбекистане разработан метод электролиза ионов для синтеза биактивного покрытия, армированного трикальцийфосфатом и хитозаном из отходов коконов тутового шелкопряда. Научно обоснована медико-биологическая надежность функционирования отечественных дентальных имплантатов с биоактивным покрытием. Отечественная технология будет способствовать профилактике и лечению полной или частичной адентии.

В Стратегии действий[5] по развитию Республики Узбекистан по пяти приоритетным областях на 2017-2021 годы определено «…дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения», направленные на улучшение медицинских услуг, предоставляемых населению. Для восстановления потерянных зубов требуется использование местных имплантатов с использованием биоактивных покрытий, а также разработка и внедрение современных терапевтических технологий на основе использования инновационных технологий в качественном здравоохранении.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» № УП-4947 от 7 февраля 2017 года, Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» за № ПП-1652 от 28 ноября 2011 года и № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Успешная интеграция имплантатов и трансплантатов в тканевую среду является основным требованием восстановительной медицины. Для этого используются клеточные и тканевые технологии, которые считаются целесообразными, когда происходит биологическое объединение и функционирование собственных тканей и интегрированных с ними чужеродных материалов (Иорданишвили А., Абрамов Д., 2017; Kirmanidou Y., Sidira M., Drosou M.-E., 2016). Достижение долговременного равновесия в адаптационных реакциях между живой тканью и имплантированным материалом (синтетического,

[5] Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах

природного и биологического происхождения) является важнейшей задачей тканевой инженерии (Rokn Amir Reza, Labibzadeh Akram, Rasouli Ghohroudi Amir Alireza, 2018; Григорьян А.С., Воложин А.И., Белозеров М.Н., 2007;).

Целью остеопластики совместно с постановкой дентальных имплантатов является интеграция искусственных материалов с тканевой средой и продолжительное функционирование этого комплекса как единого целого (Tadashi Kawai et al.,2018; Marquezan M. et al., 2012). Решение этой проблемы возможно при использовании покрытий из биоактивных материалов, адсорбция тромбоцитов на которых мала из-за конкуренции с другими клетками крови, остеобластами и остеокластами, прочно прикрепляющимися к поверхности покрытия с помощью белкового комплекса (Alves S.A., 2018). Согласно исследованиям, проведенным в последние 10-15 лет, доказано, что имплантаты, имеющие поверхность с достаточной шероховатостью, смачиваемостью, биоинертностью к организму и др.свойствами, обладают лучшей остеоинтеграцией (Su E.P.et al, 2018; Offermanns V. et al, 2018).

В настоящее время предпринимаются активные попытки усилить остеоинтеграцию за счет включения в состав покрытий имплантатов композитных биорезорбируемых материалов нового поколения. Одним из перспективных биоматериалов для этого считается хитозан, обладающий рядом свойств, которые могут вывести его на передовые позиции в протезировании: он не токсичен, обладает биосовместимостью, биорезорбируемостью и умеренными антибактериальными свойствами (Sartoretto S.C. et al. , 2015).

Получают хитозан из хитина, и возможности технологии его получения пока полностью не исчерпаны. Поэтому научные исследования разработки синтеза отечественного биоактивного покрытия на основе хитозана и трикальцийфосфата, проведенные в Узбекистане впервые, имеют не только научное, но особенно важно, практическое значение для населения страны. Осуществление исследований в этой сфере является актуальным и имеет научно-практическое значение.

Связь диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического института института в рамках Государственной научно-технической программы по гранту АДСС 15.24.3 «Создание биоактивного слоя на поверхности внутрикостной части зубных имплантатов в Узбекистане, экспериментально-клинически исследовать их, доказать их эффективность» (2015-2017 гг.), по гранту молодых ученых КЁА-10-001 «Создание устройства нанесения биоактивного слоя на зубные имплантаты» (2016-2017 гг.).

Цель исследования: Разработка биоактивного слоя для внутрикостной части отечественных зубных имплантатов и экспериментальное обоснование его использования.

Задачи исследования:

разработать метод электролиза ионов для синтеза отечественного биоактивного покрытия для зубных титановых имплантатов;

изучить синтезированный биоактивный композит из отечественного хитозана из отходов коконов тутового шелкопряда и трикальцийфосфата $Ca_3(PO_4)_2$;

установить оптимальные параметры биоактивного напыления для дентальных имплантатов на основе отечественного хитозана и трикальцийфосфата;

научно обосновать медико-биологическую надежность синтезированного отечественного биоактивного покрытия.

Объект исследования: экспериментальные животные - 72 кролика породы Шиншилла, 12 белых беспородных мышей.

Предмет исследования составляют разработанное биоактивное покрытие из трикальцийфосфата и отечественного хитозана, образцы периферической крови, сыворотки крови, костной ткани, тканей внутренних органов и результаты оценки медико-биологической безопасности данного имплантата в эксперименте.

Методы исследований. Использованы химические (электролиз ионов), токсикологические, биохимические, гистоморфологические, рентгенологические методы, растровая электронная микроскопия (РЭМ) и статистические подходы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

получено отечественное биоактивное покрытие для зубных имплантатов, армированное гранулами трикальцийфосфата и хитозана из отходов коконов тутового шелкопряда;

разработана и предложена методика для электролиза ионов биоактивных соединений на отечественные титановые зубные имплантаты;

экспериментально доказана возможность использования зубного имплантата «Implant.uz» с биоактивным покрытием для замещения дефектов зубных рядов и обоснована положительный рост остеоинтеграции на границе имплантат-кость;

установлена в эксперименте медико-биологическая безопасность отечественных титановых имплантатов с полимерным матриксом, изучено токсическое действие на организм подопытных животных.

Практические результаты исследования диссертационного исследования заключается в следующем:

разработанный полимерный матрикс на отечественных зубных имплантатах, имплантированных в берцовую кость экспериментальных животных;

биоактивное покрытие не вызывало морфологических изменений в их организме, что является основанием для проведения клинических исследований;

экспериментально доказанная медико-биологическая безопасность применения биоактивного покрытия на отечественном зубном имплантате позволяет рекомендовать данную технологию для серийного производства;

предложенная отечественная инновационная технология в 3 раза сокращает затраты, что позволяет констатировать высокую экономическую эффективность конечного продукта исследований;

проведенные исследования позволяют рекомендовать внедрение разработанного полимерного матрикса армированного гранулами трикальцийфосфата и отечественного хитозана в практику хирургической и ортопедической стоматологии.

Достоверность результатов исследований подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих химических, токсикологических, биохимических, растровой электронной микроскопии (РЭМ), гисто-морфологических, рентгенологических и статистических методов, а также достаточным количеством экспериментальных животных, обоснованным набором методов статистического анализа и их корректным применением. Полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными зубными имплантатами. Заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научно обосновано и практически доказано, что дентальные имплантаты с биоактивным покрытием имеют более развитую топографию поверхности, что способствует сокращению сроков остеоинтеграции. Полученные данные дополняют современные представления о строении костной ткани на границе раздела «кость-имплантат» при использовании отечественных дентальных имплантатов с биоактивным покрытием, что является основанием для последующих исследований в дентальной имплантологии.

Определены сроки начала формирования костной ткани после установки дентальных имплантатов с биоактивным покрытием, что имеет важное значение при планировании ортопедического этапа стоматологического лечения. Выявленные особенности взаимодействия биоактивного покрытия с костной тканью могут быть учтены в челюстно-лицевой хирургии для дифференцированного подхода к использованию различных систем дентальных имплантатов.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов разработки и оценки эффективности биоактивного покрытия отечественных дентальных имплантатов:

подана заявка на патент “Способ изготовления внутрикостного имплантата с покрытием” № IAP 20170369. Данным способом покрывается внутрикостная часть имплантата биоактивным покрытием и данное покрытие ускоряет остеоинтеграцию и сокращает сроки протезирования;

утверждены методические рекомендации “Применение отечественного дентального имплантата с биоактивным покрытием» (заключение Министерства здравоохранения 8н-р/33 от 16 февраля 2018 г.). Данные

методические рекомендации позволили разработать отечественное биоактивное покрытие для дентальных имплантатов, изучить оптимальные параметры биоактивного покрытия на основе трикальцийфосфата и местного хитозана и оценить их эффективность;

научно-исследовательские результаты по разработке и оценке эффективности отечественного биоактивного покрытия дентальных имплантатов внедрены в практику здравоохранения, в частности, в отдел по экспериментальному моделированию Межвузовской научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии (заключение Министерства здравоохранения 8н-з/49 от 13 апреля 2018 г.). Отечественный полимерный матрикс, армированный гранулами трикальций фосфата и местного хитозана из отходов коконов тутового шелкопряда, сокращает сроки остеоинтеграции до 2-3 месяцев и в перспективе может быть рекомендован к применению в практике хирургической и ортопедической стоматологии, травматологии, хирургии.

Апробация работы. Результаты данного исследования были представлены и доложены на 2х международных и на 9-ти республиканской научно-практических конференциях с международным участием.

Опубликованность результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 2 – в республиканских и 2- в зарубежных научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертацией, 1 методические рекомендации, 1 заявка на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Основное содержание диссертации изложено на 110 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные тенденции разработки и оценки эффективности биоактивного покрытия отечественного дентального имплантата»** на основе отечественной и зарубежной литературы проанализировано современное состояние проблемы частичной или полной адгезии. Приведены исчерпывающие научно-практические сведения об остеоинтеграции дентальных имплантатов с биоактивным напылением с костью, об уникальных свойствах хитозана (биосовместимость, биорезорбируемость, нетоксичность, антибактериальные свойства,

гемостатичность) и трикальцийфосфата. Кальций фосфатные покрытия на стоматологических или ортопедических имплантатах, как известно, ускоряют рост костной ткани и улучшают фиксацию костей. Как правило, эти покрытия способствуют врастанию кости в течение первого периода заживления, что приводит к технике постоянной фиксации. Применяют два вида кальция фосфата: гидроксиапатит и трикальцийфосфат. Гидроксиапатит и трикальцийфосфат природного происхождения являются основой неорганической составляющей костной ткани. Трикальцийфосфат - это пористая форма кальция фосфата. Трикальцийфосфат служит в роли биологического наполнителя, который частично рассасывается и замещается костью. Превращение трикальцийфосфата является стержневой точкой регенерации периодонта. Это «строительные леса» для образования новой кости, которые затем замещаются вновь образованной костью. Поскольку гидроксиапатит- это импортный препарат, в данной работе будет использован трикальцийфосфат местного производства. В основном для напыления покрытий используют плазменное распыление фосфата кальция на металл. Однако этот метод проводится при высоких температурах, которые могут привести к изменению структуры кальций фосфатного покрытия (КФП).

Обосновано, что полимерный матрикс на основе биоактивных соединений находит широкое применение в терапевтической, хирургической и ортопедической стоматологии. Обоснована необходимость стоматологической реабилитации пациентов с установкой отечественных титановых имплантатов с полимерным матриксом. Описаны биоактивные покрытия в соответствии со стандартами ASTM и ISO (Международный стандарт ИСО и американским ASTM), их преимущества и недостатки. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейшего исследования дентальных имплантатов из титана с полимерным матриксом.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы разработки и оценки эффективности биоактивного покрытия отечественного дентального имплантата»** приведена характеристика материалов исследования, включающая общую характеристику физико-химических свойства отечественного Хитозана Bombyx mori и трикальций фосфата, экспериментальные исследования, рентгенологические (денситометрические) методы оценки медико-биологической безопасности отечественного изделия медицинского назначения: морфологические, биохимические, токсикологические (острая и хроническая токсичность), методики оценки надежности имплантата и методы статистической обработки результатов исследований.

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

В главе три диссертации **«Характеристика компонентов отечественного биоактивного покрытия»** приведено описание закономерностей процессов кристаллизации и спекания тонкодисперсных порошков трикальцийфосфатного и хитозанового порошка порошковыми, цилиндрическими и гранулированными порообразователями.

Апробирован метод получения композитных биоактивных материалов на основе ТКФ+хитозан на оригинальной лабораторной установке электролиза ионов. Материалы, полученные термообработкой исходных порошков при температуре 950 ^{o}C, характеризовались объемной равномерно закристаллизованной структурой, их степень кристалличности составляет 70-90%, размер кристаллов – до 30 мкм. Наибольшая интенсивность кристаллизации всех фаз наблюдается при 900-950 °С. В этом же температурном интервале получены материалы с пористостью 18-25%, размерами пор 10-150 мкм, прочностью14-20 МПа. При более низких температурах материалы не имеют достаточной прочности, а при более высоких – обладают малой пористостью

Сравнительная оценка композиционных биоактивных материалов ТКФ+хитозан, изготовленных по технологии получения пористых сферических гранул показала, что пористость гранул в диапозоне микро-(до10 мк.) и макро-(150-200 мк.) будет способствовать оптимальному проникновению остеогенных клеток, васкуляризации и диффузии биологических жидкостей между частицами материала. Наличие взаимосообщающихся пор обеспечивает высокую биоактивность и ускорение интеграции имплантата с костной тканью за счет заданной пористости, морфологии и архитектоники.

Разработана единая методика получения полимерных матриксов, содержащих гранулы ТКФ и волокна хитозана. Поверхность хитозанового композиционного материала была представлена губчатой, пористой структурой. Визуально хитозановые волокна плотно соединены с фосфатами кальция. На поперечном срезе хорошо определяется ячеистый характер матрикса с тонкими стенками. Композиционный материал обладает выраженной прочностью.

В главе четыре диссертации **«Результаты оценки медико-биологической безопасности отечественного биоактивного матрикса»** приведены результаты рентгенологических (денситометрических), морфологических, гематологических и биохимических исследований. приведены результаты о наличии костной ткани в области установки отечественного имплантата и биоактивным напылением на 2-3-й месяцы исследования, что согласуется с данными Робустовой Т.Г. (2005), о наличии мелкопетлистой кости уже через 2-3 месяца после проведенной операции. Плотность новообразованной кости в этот период меньше контрольного значения, по данным Кулакова А.А. (2004) через 6 месяцев она приближается к таковой собственной кости (рис.1).

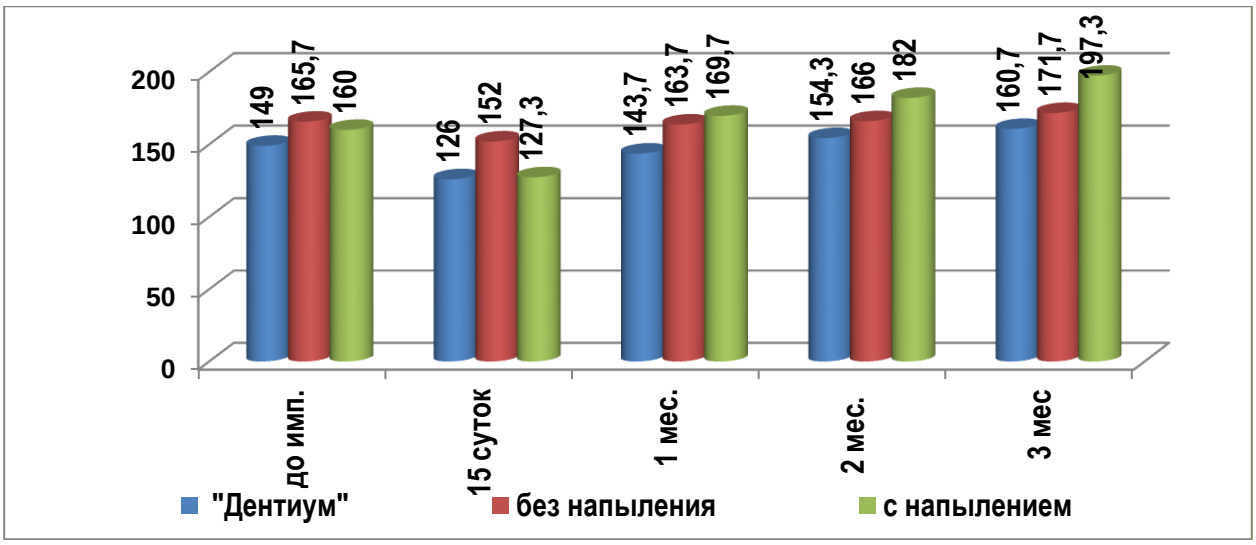


Рис.1. Динамика изменения плотности кости на границе кость-имплантат в группе с биоактивным матриксом в различные сроки наблюдения.

Таким образом, по результатам денситометрических исследований выявлена положительная динамика процессов остеоинтеграции с использованием отечественного дентального имплантата с полимерным матриксом.

Для изучения остеоинтегарции отечественного денталного имплантата с биоактивным покрытием проведины морфологические исследовании на следующие экспериментальных животных: 72 кроликах породы Шиншилла обоего пола. Из них:

1 группа (интактная) - 24 кролика, которым проводилась операция по моделированию несквозного костного дефекта в области берцовой кости южнокорейским дентальным имплантатом “Dentium”.

2 группа (контрольная) - 24 кролика, которым проводилась операция по моделированию несквозного костного дефекта в области берцовой кости отечественным титановым имплантатом “Implant.uz” без биоактивного покрытия.

3 группа (основная) – 24 кролика, которым проводилась операция по моделированию несквозного костного дефекта в области берцовой кости отечественным титановым имплантатом “Implant.uz” с напылением биоактивного покрытия.

Динамическое рентгенологическое исследование остеоинтеграции проводилось в сроки от 15 суток, 1, 2 до 3 месяцев после установки имплантов. При рентгенологическом исследовании через 1 месяц отмечается рост новообразованной молодой кости, по контуру витков имплантата без признаков воспаления (рис. 2).

Рис. 2. Через 1 месяц после имплантации отечественного титанового имплантата с биоактивным слоем

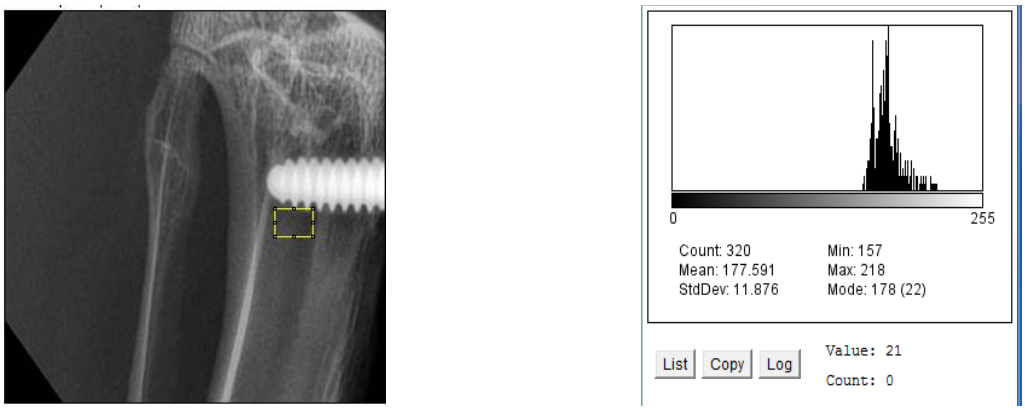


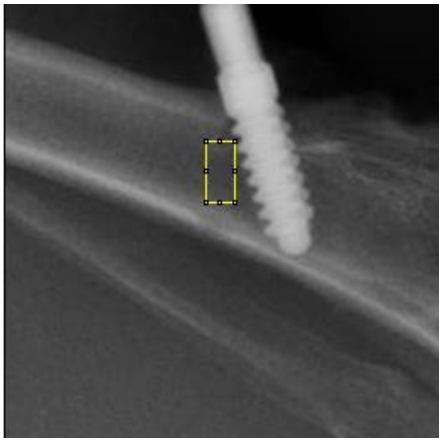
Рис. 3. Через 2 месяца после имплантации отечественного титанового имплантата с биоактивным слоем

Через 2-3 месяца вокруг имплантатов костная ткань вплотную подходит к имплантату (рис.3-4). Вокруг имплантата отмечается интенсивный процесс обызвествления новообразованной костной ткани.

Анализ рентгенологических (денсиметрических) исследований кости показал, что во всех сроках от 1 до 3 месяцев качественная характеристика костной ткани вокруг отечественных титановых имплантатов с полимерным матриксом улучшается.

Проведенное исследование показало положительную тенденцию динамического увеличения плотности новообразованной кости на границе имплантат - кость в различные периоды исследования. Для определения динамики процесса регенерации костной ткани рекомендуется проводить рентгенвизиографическое исследование с компьютерным анализом рентгеновских изображений.

Экспериментально-морфологическая оценка биосовместимости проведена на отечественном зубном имплантате с биоактивным матриксом по сравнению с используемыми в нашей Республике южнокорейскими имплантатами фирмы “Dentium”.



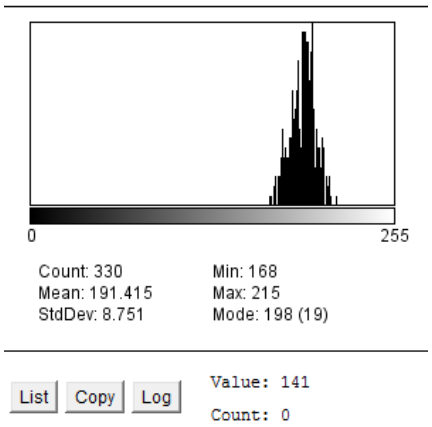


Рис.4. Через 3 месяца после имплантации отечественного титанового имплантата с биоактивным слоем

Морфологический анализ костной ткани головки бедренной кости позволил изучить процессы новообразования костной ткани после имплантации дентальных титановых имплантатов с напылением биоактивного слоя трикальцийфосфат+хитозан и оценить эффект действия на процесс репаративной регенерации биоактивного слоя. Очевидно, что на процессы костной регенерации трикальцийфосфат+хитозановое напыление оказывает положительный эффект. Восстановление дефектов костной ткани происходит по типу полного заживления

Проведено также изучение взаимодействия костной ткани с имплантатами в различные сроки после операции. Для этой цели использован стереоскопический микроскоп МСП-1, который позволяет изучать одновременно металлические структуры имплантатов и костную ткань, прилежащую к ним (рис. 5).

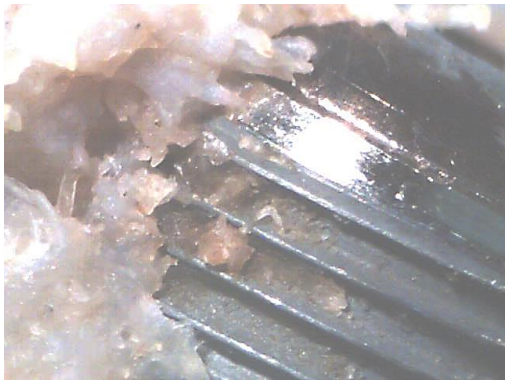


Рис.5. Макропрепараты через 3 месяца после имплантации отечественного титанового имплантата с биоактивным слоем

Эти микроскопические исследования показали, что костная ткань плотно прилегает к имплантату уже в ранние сроки наблюдения (2 месяца). При этом на поверхности имплантата она представляется довольно гладкой, без посторонних включений и наложений. На поверхности имплантатов определяются дискретные частицы, которые представляют собой фрагменты

костной ткани (крошки), появляющиеся в результате отсепаровывании имплантатов от основного массива берцовой костей.

Через 3 месяца картина взаимодействия имплантатов с костной тканью кроликов существенно не отличается от наблюдаемой в предшествующий срок наблюдения. Костная ткань плотно прилежит к металлической поверхности имплантатов.

При морфологическом исследовании костной ткани при имплантации дентального имплантата с напылением биоактивного слоя через 1 месяц в отличие от контрольной и 2 группы (имплантаты без напыления) в костной ткани кроликов 3 группы отмечено значительное 40-50% заполнение поверхности имплантата снаружи рыхлой, местами плотной соединительной тканью. Видны фибробласты с отходящими от них коллагеновыми волокнами, также выделяются элементы реваскуляризации.

В препаратах кроликов 3 группы через 2 месяца в зоне регенерации обнаруживается сформированная пластинчатая костная ткань, окруженная участками нежно волокнистой соединительной ткани с единичными капиллярами. По периферии участков остеопластического материала определяются активные остеобласты, что обусловлено формированием новообразованной костной ткани (на рис. 6 указано стрелкой). В зоне регенерации обнаруживаются активные макрофаги и остеокласты, осуществляющие резорбцию имплантата. Остеопластический материал постепенно замещается соединительной тканью и формирующимися костными устунми. В межкостных катакх определяются элементы миелоидно-липоидного костного мозга (рис. 7).

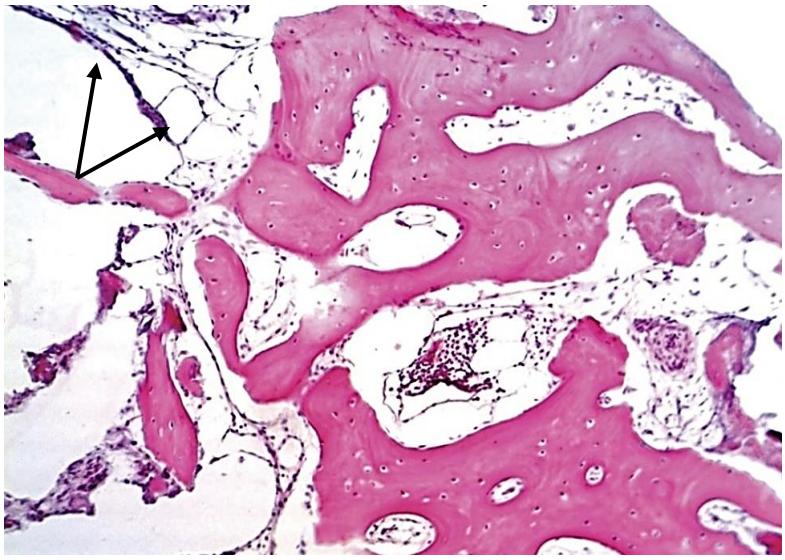


Рис 6. Формирование костной ткани через 1 месяца после имплантации дентальных имплантатов с напылением биоактивного слоя. Окраска ГЭ. Ув: ок.10 х об.10.

Также, при гистологическом исследовании биоптатов в зоне регенерации были обнаружены костные балки плотной губчатой кости. В межкостных балках определялась нежноволокнистая соединительная ткань

с большим количеством новообразованных капилляров (на рис. 7 указано стрелками). По краю костных балок единичные остеокласты, также встречаются единичные остеобласты.

В ходе эксперимента, для исключения деформирования окружающей костной ткани после применения имплантата, был взят кусочек, из отдаленного на 1 см, участок костной ткани. Исследование не выявило

Рис 7. Формирование костной ткани через 2 месяца после имплантации дентальных имплантатов с напылением биоактивного слоя. Окраска ГЭ. Ув: ок.10 х об.10.

атипических или диспластических изменений в структуре костной ткани. Кроме того, наблюдается образование костных балок пластинчатой кости, представленной небольшим количеством остеоцитов и плотным компактным костным веществом (указано стрелками на рис. 8). Между костными балками расположены каналы с рыхлой несформированной соединительной тканью, содержащей фибробласты и фиброциты, имеются единичные сосуды микроциркуляторного русла.

Морфологический анализ костной ткани головки бедренной кости позволил изучить процессы новообразования костной ткани после имплантации дентальных титановых имплантатов с напылением биоактивного слоя трикальцийфосфат и хитозан и оценить эффект действия на процесс репаративной регенерации биоактивного слоя. Очевидно, что на процессы костной регенерации трикальцийфосфат+хитозановое напыление оказывает положительный эффект. Восстановление дефектов костной ткани происходит по типу полного заживления.

Рис 8. Зрелая костная ткань, отдаленная от зоны имплантации, через 3 месяца опытов. Окраска ГЭ. Ув: ок.10 х об.10.

Результаты оценки медико-биологической безопасности отечественного зубного имплантата с биоактивным матриксом приведены результаты гематологических и биохимических.

Для изучения эффективности титановых зубных имплантатов с трикальций фосфатным/хитозановым напылением, их приживаемость и влияние на минеральный обмен нами также была изучена динамика кальция, магния и фосфора в крови оперированных животных. Кроме того оценена активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфотазы, определены концентрации альбумина и гематологические показатели (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, эозинофилы, лимфоциты, гематокрит, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, тромбоциты в абсолютных числах, тромбокрит, абсолютное содержание лимфоцитов, абсолютное содержание моноцитов, базофилов и эозонофилов, количество гранулоцитов).

Результаты изучения **биохимических показателей** крови экспериментальных животных представлены на рис. 9.

Анализ полученных данных показал, что у опытных животных показатели содержания гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, гематокрита, средней концентрации гемоглобина в эритроците, тромбоцитов в абсолютных числах, тромбокрита, абсолютного содержания лимфоцитов, абсолютного содержания смеси моноцитов, базофилов и эозонофилов, находятся на одном уровне с контрольными значениями, т.е. гематологические показатели крови животных с титановым имплантом без напыления и животных с титановым имплантом с трикальцийфосфат/хитозановым напылением на протяжение всего времени исследований не претерпевали статистически значимых отклонений ($p > 0,05$), как от нормы, так и друг от друга.

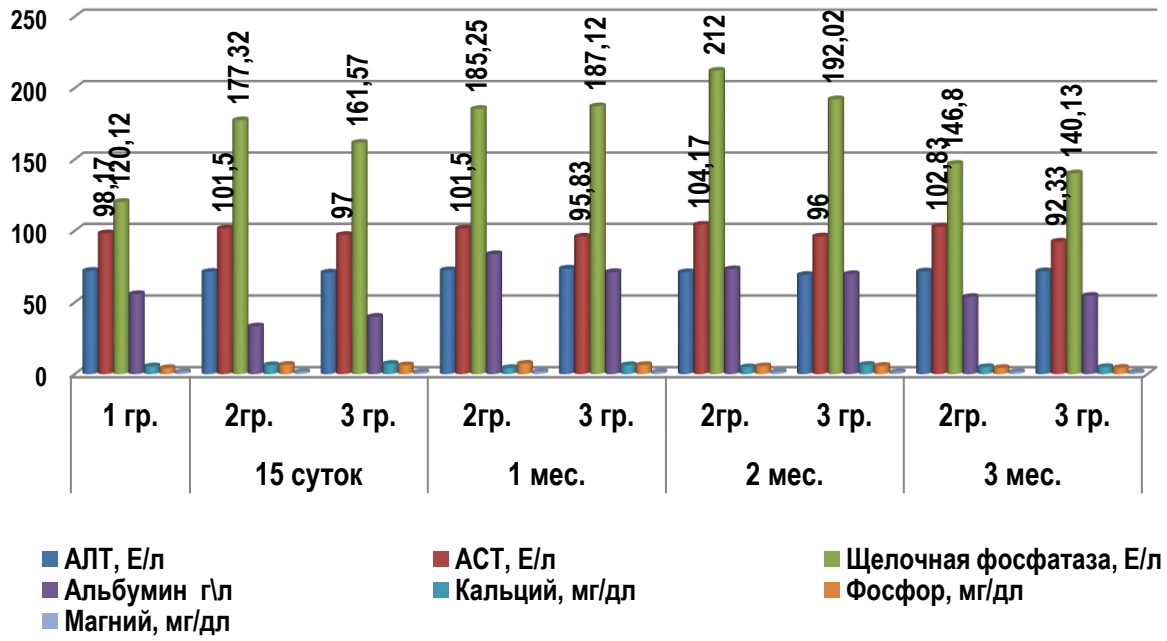


Рис.9. Динамика биохимических показателей сыворотки крови кроликов (n = 6, M±m)

Анализ результатов исследований динамики биохимических показателей крови кроликов на фоне оптимизации репаративного остеогенеза свидетельствует о том, что дооперационный уровень макроэлементов не выходим за рамки физиологической нормы. Однако, через 15 суток до 2 месяцев после имплантации имплантатов с биоактивным покрытием отмечена гиперфосфатемия, сопровождающаяся гиперкальциемией. В частности, уровень кальция в 1 группе достиг через 15 суток после операции 5,38±0,41, во 2 группе 6,28±0,44 (p<0,05), в 3 группе установки имплантата с напылением повысился до 7,12±0,54 (p<0,02). Максимальные значения кальция в 3 группе установлены через 2 месяца опытов на уровне 6,45±0,49 мг/дл (p<0,002). Очевидно, это связано с максимальным выделением из биоактивного слоя ионов кальция. На 3 месяц исследований значения содержания кальция во всех трех группах наблюдения возвращались к исходным значениям.

Показатели фосфора повышались уже через 15 суток эксперимента в 1 группе до 4,18±0,58, во 2 группе - 6,46±0,56 (p<0,05) и в 3 группе 6,14±0, 64 (P < 0,05) . Максимальные значения отмечены через 1 месяц после операции 7,20±0, 62 мг/дл (p<0,02). В последующие сроки опытов показатели макроионов фосфора возвращались к исходным значениям.

Во все сроки экспериментов содержание магния во всех группах наблюдения оставалось почти на одном уровне.

Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови опытных животных уже через 15 суток после установки имплантатов выходила за пределы верхней границы для кроликов и составила в 1 группе 120,12±11,96 Е/л, во 2 группе 177,32±10,15 (p<0,02) и в 3 группе 161,57±10,73 (p<0,05), что свидетельствует о том, что имплантация зубных протезов уже через 15 суток

спровоцировала повышение данного маркера. Через 1 месяц после проведения операции установлено, что активность ЩФ резко повысила во 2 и 3 группах 185,25±10,09 и 187,12±10,15 Е/л соответственно ($p<0,02$). Через 2 месяца эксперимента активность ЩФ повысилась во 2 группе до 212,00±10,27 ($p<0,002$), что явилось ее пиком и 3 группе 192,02±12,42 Е/л ($p<0,002$). На 3 месяц опытов значения активности щелочной фосфатазы недостоверно превышали исходные данные.

Активность аминотрансаминазных ферментов (АЛТ, АСТ), содержание альбумина в сыворотке крови не показали статистически достоверных различий ($p>0,05$) во всех 3 группах животных на протяжение всего срока наблюдения.

Таким образом, результаты содержания макроэлементов в сыворотке крови через 15 суток до 2 месяцев после установки имплантатов с биоактивным покрытием отмечена гиперфосфатемия, сопровождающаяся гиперкальциемией. Максимальные значения кальция в 3 группе установлены через 2 месяца опытов. Очевидно, это связано с максимальным выделением из биоактивного слоя ионов кальция. Максимальные значения макроионов фосфора отмечены через 1 месяц после операции. Во все сроки экспериментов содержание магния во всех группах наблюдения оставалось почти на одном уровне.

Динамика активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови опытных животных свидетельствует о том, что имплантация зубных протезов уже через 15 суток провоцирует повышение данного маркера. Пик повышения отмечается через 2 месяца опытов.

Активность аминотрансаминазных ферментов (АЛТ, АСТ), содержание альбумина в сыворотке крови не показали статистически достоверных различий ($P>0,05$) во всех 3 группах животных на протяжение всего срока наблюдения. Необходимо отметить, что значения активности АЛТ и АСТ, содержания альбумина в опытах с имплантацией титановых имплантатов с напылением биоактивного слоя несколько превышают значения у животных после установки имплантата «Дентиум» и титановых имплантатов без напыления.

Результаты гематологических **показателей в периферической** крови экспериментальных животных представлены на рис. 10 и 11.

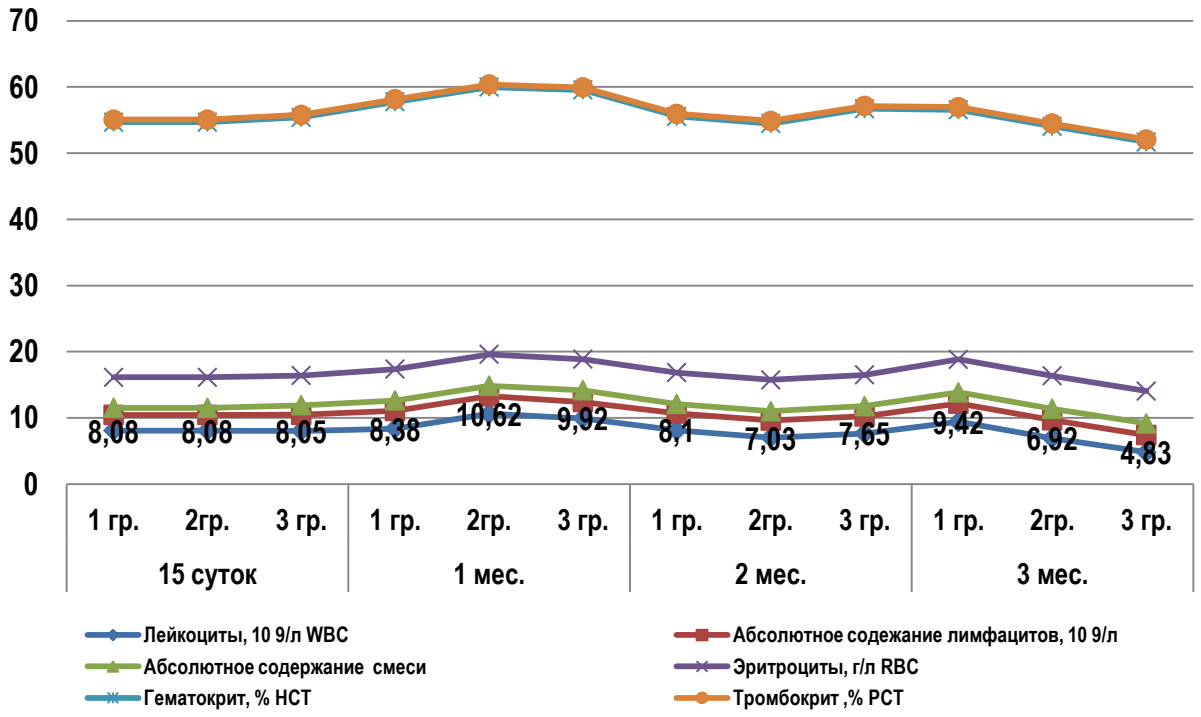


Рис.10. Динамика гематологических показателей сыворотки крови кроликов.

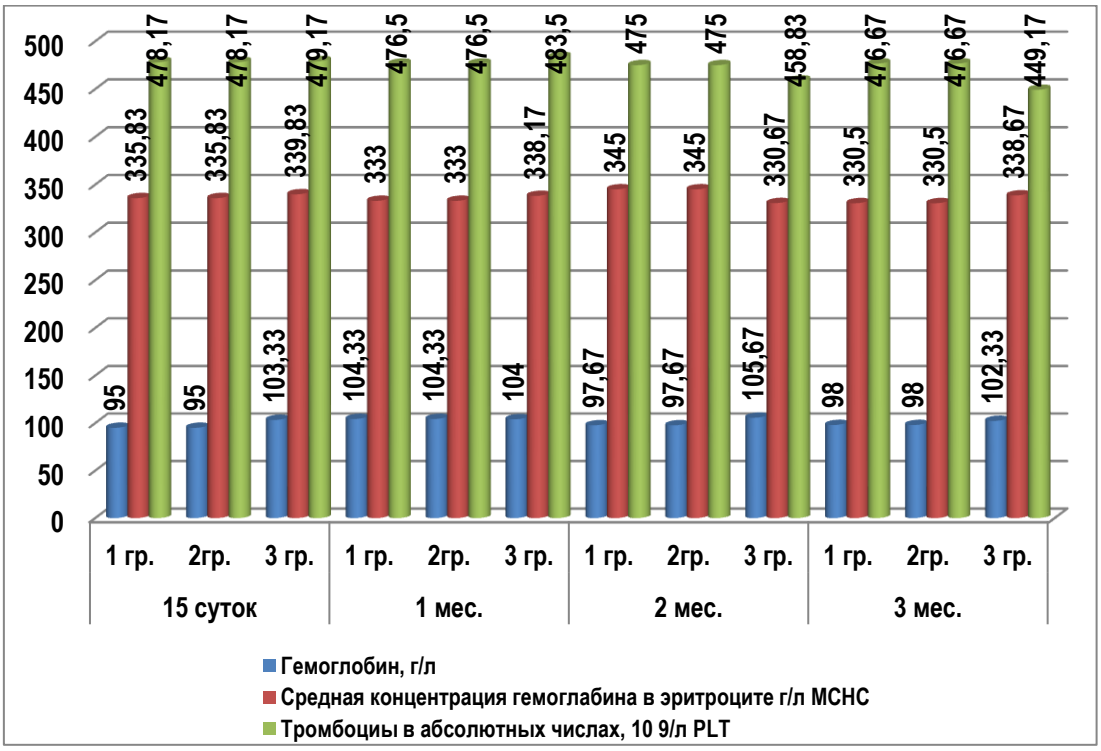


Рис.11. Динамика гематологических показателей сыворотки крови кроликов.

Все изученные показатели во всех 3 группах наблюдения не выявили статистически значимых изменений. Количество лейкоцитов было повышено на 15 сутки. Ближе к 1 месяцу наблюдений отмечена тенденция снижения показателя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Получен отечественный полимерный матрикс для зубных имплантатов, армированный гранулами трикальцийфосфата и хитозана из отходов коконов тутового шелкопряда.
2. Разработана и предложена методика электролиза ионов биоактивных соединений на отечественные титановые зубные имплантаты;
3. По результатам экспериментально - морфологических исследований отечественный зубной имплантат «Implant.uz» с биоактивным покрытием не вызывает морфологических изменений в организме экспериментальных животных.
4. Экспериментально обоснована положительная динамика остеоинтеграции на границе имплантат - кость при имплантации отечественного зубного имплантата с биоактивным матриксом на основе трикальцийфосфата и отечественного хитозана.
5. Синтезированный биоактивный матрикс на основе трикальцийфосфата и хитозана из отходов коконов тутового шелкопряда не обладают токсическим свойством.
6. Доказана медико-биологическая безопасность титановых имплантатов с отечественным полимерным матриксом в эксперименте.

SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
DSc.28.12.2017.Tib.59.01 AT THE TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

USMONOV FARHODJON KOMILJONOVICH

DEVELOPMENT AND PERFORMANCE EVALUATION OF BIOACTIVE COATINGS FOR THE DOMESTIC DENTAL IMPLANT

14.00.21 – Stomatology

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

TASHKENT – 2018

The subject of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan in № B2017.3. PhD/Tib288

The dissertation has been done in the Tashkent State Dental Institute

Abstract of the dissertation is available in two languages (Uzbek, Russian and English (abstract)) on the web page of the Scientific Council and Informational and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant	**Khabilov Nigman Lukmonovich** doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	**Dong Hee Cho** Doctor of Biological Sciences, Professor (South Korea)
	Boymuradov Shukhrat Abdujalilovich doctor of medical sciences, professor
Leading organization	**University of North Carolina (USA)**

The defense of the dissertation will be taken place on _____ «___» 2018___ at the meeting of scientific council number DSc.28.12.2017.Tib.59.01 of Tashkent state dental institute (address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+998971) 230-20-65; fax: (+998971) 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru).

Dissertation will be acquainted at the Information Resource Centre at the Tashkent state dental institute (registration № ___). Address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+998971) 230-20-65

Abstract of dissertation sent out on «___»_____2018.
(mailing report № ____ of «___»_____ 2018).

J.A. Rizaev
Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, doctor of medical sciences

L.E. Khasanova
scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, doctor of medical sciences, docent

Kh.P.Kamilov
Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (Abstract of PhD dissertation)

The aim of the research work is to develop a bioactive layer for the intraosseous part of the domestic dental implants and an experimental substantiation of its use/

The object of the research work were experimental animals: 72 rabbits of the Chinchilla breed, 12 white outbred mice.

Scientific novelty of the research work is the following:

developed and proposed installation for the electrolysis of ions of bioactive compounds on domestic titanium dental implants;

a domestic polymer matrix for dental implants, reinforced with granules three calcium phosphate (TCP) and chitosan from waste cocoons of the silkworm;

experimentally proved the possibility of using dental implant with a bioactive coating to replace tooth defects and substantiated the positive dynamics of osseointegration at the implant-bone interface;

the biomedical safety of the dental implant " Implant.uz" was established in the experiment, the tightness of this design was studied, as well as the toxic, irritating, allergic effect on the body of experimental animals.

Implementation of the research results.

On the Basis of scientific results of the development and evaluation of the effectiveness of bioactive coverage of domestic dental implants:

patent application "Method for manufacturing an intraosseous implant with a coating" No. IAP 20170369. This method covers the intra-osseous part of the implant with bioactive coating and this coating accelerates osseointegration and shortens the terms of prosthetics;

approved methodical recommendations "The use of domestic dental implant with bioactive coating" (conclusion of the Ministry of Health 8н-р/33 of February 16, 2018). These methodological recommendations allowed to develop a domestic bioactive coating for dental implants, to study the optimal parameters of a bioactive coating based on tricalcium phosphate and local chitosan and to evaluate their effectiveness;

scientific and research results on the development and evaluation of the effectiveness of domestic bioactive coverage of dental implants are introduced into healthcare practice, in particular, to the department for experimental modeling of the Interuniversity Scientific Research Laboratory of the Tashkent Medical Academy (conclusion of the Ministry of Health 8н-з/49 of April 13, 2018). Domestic polymer matrix, reinforced with tricalcium phosphate granules and domestic chitosan from waste silkworm cocoons, shortens the terms of osseointegration to 2-3 months and in the future can be recommended for use in the practice of surgical and orthopedic dentistry, traumatology, surgery.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

Бўлим (I часть; Part I)

1. Хабилов Н.Л., Мун Т.О., Усмонов Ф.К., Рашидов Р.А., Рашидова С.Ш., Милушева Р.Ю. Перспективы применения композитных биорезорбируемых материалов из хитозана в стоматологии // O'zbekiston tibbiyot jurnali.- 2016. - №1. - С.74-77. (14.00.00; № 8)
2. Хабилов Н.Л., Мун Т.О., Усмонов Ф.К., Рашидов Р.А., Меликузиев К.К. К вопросу применения биоактивных покрытий для дентальных имплантатов // Научно практический журнал Stomatologiya.- 2016. - №1 (62).- С.95-102. (14.00.00; № 12)
3. Khabilov N.L., Khudanov B.O., Usmonov F.K., Rashidov R.A. Experimental evaluation of domestic dental implants with and without bioactive coatings // World Healthcare Providers (USA). - 2016. - Vol.7, № 2. - P.55-62. (14.00.00; №13)
4. Khabilov N.L., Mun T.O., Usmonov F.K., Milusheva R.Yu., Holmuminov A.A. The problem of creating a bioactive layer of the intraosseous dental implants implants in Uzbekistan // European science review (Austria).- 2016. - № 3-4. - P. 247-251. (14.00.00; №19).

II бўлим (II часть; Part II)

5. Khabilov N.L., Usmonov F.K., Rashidov R.A. Study of acute and chronic toxicity of the domestic dental implant from titan in experimental animals //Asian Journal of Research. - Osaka, Japan, 2017. - № 3 (3). - P.-36-43.
6. Khabilov N.L., Usmonov F.K., Rashidov R.A. Experimental substantiation of the effectiveness of the bioactive layer of the titanium dental implant //Journal of research in health science. - Yashresh, Israel, 2018. - №1 (2). - P. 31-37.
7. Khabilov N.L., Usmonov F.K., Akbarov A.N. Применение отечественного дентального имплантата с биоактивным покрытием: Методические рекомендации. - Ташкент, 2018. – С-30.
8. Хабилов Н.Л., Мун Т.О., Усмонов Ф.К. Новые методы определения биосовместимости новой конструкции зубного имплантата // XI-я Узбекистанская международная выставка «Stomatologiya-2015» и конференция «Актуальные вопросы стоматологии», 10-15-16 апрель, 2015. - Тошкент, 2015.
9. Хабилов Н.Л., Усмонов Ф.К. Разработка биоактивного покрытия для отечественных дентальных имплантатов // Актуальные проблемы стоматологии: материалы I научно-практической конференции с международным участием. 15 апрель, 2015. - Ташкент, 2015.

10. Хабилов Н.Л., Усмонов Ф.К., Меликузиев К.К. Создание устройства для нанесения биоактивного покрытия на поверхность зубных имплантатов // Актуальные проблемы стоматологии: материалы международной научно-практической конференции. 19 апрель, 2016. - Ташкент, 2016.

11. Хабилов Н.Л., Мусаева К.А. Усмонов Ф.К., Меликузиев К.К. Изучение методов нанесения биоактивного покрытия для дентальных имплантатов // Дни молодых ученых посвящённый году “Здоровая мать и ребёнок”: сборник II научно - практической конференции. - Ташкент, 2016. - С.41-42.

12. Хабилов Н.Л., Мун Т.О., Усмонов Ф.К. Экспериментальная модель биоактивного покрытия для зубных имплантатов // Актуальные проблемы стоматологии: материалы II научно-практической конференции с международным участием. 19 апрель, 2016. - Ташкент, 2016. - С.228-229.

13. Ходжаева Н.К., Холмуминов А.А., Хаккулов Ж.М., Усмонов Ф.К. , Меликузиев К.К. Экспериментальное моделирование электролиза биоактивных полимеров на поверхности металлов // Актуальные проблемы физики конденсированных сред и преподавания физики: материалы научно-практической конференции с международным участием. 8-9 июль, 2016. – Наманган, 2016. - С. 75-76.

14. Усмонов Ф.К., Ризаева С.М., Меликузиев К.К. Значение инфракрасной спектроскопии в изучении физических свойств биоактивного слоя на дентальных имплантатах // Актуальные проблемы стоматологии: материалы научно-практической конференции с международным участием. - Наманган, 2017. – С.124-125.

15. Хабилов Н.Л., Усмонов Ф.К., Мун Т.О. Методика получения полимерных матриксов трикальций фосфата ва хитозана для титановых имплантатов // Актуальные проблемы стоматологии: материалы научно-практической конференции с международным участием. - Наманган, 2017. – С.111-112.

16. Usmonov F.K., MelikuzievK.K., Rizayeva S.M. Value of IR spectroscopy in the study of the physical properties of the bioactive layer on dental implants // I international dentists conference” materials of international scientific-practical conference. 4-5 may, 2017. - Tashkent, 2017. - P. 247-248.

17. Хабилов Н.Л., Усмонов Ф.К., Создание биоактивного композита для зубных имплантатов // I международная конференция стоматологов: сборник материалов международной научно-практической конференции. 4-5 май, 2017. - Ташкент, 2017. - С. 278-279.

18. Khabilov N.L., Usmonov F.K., Rashidov R.A., Results of histo-morphological studies of bone tissue after implantation with dental implant with bioactive coating // “Science and practice: a new level of integration in the modern world” materials of international conference. 27 april, 2018. - London, 2018. - P. 120-123.

19. Usmonov F.K., Rashidov R.A., Experimental substantiation of bioactive layer effectiveness on titanium dental implants // “Science and practice: a new level of integration in the modern world” materials of international conference. 27 april, 2018. - Berlin, 2018. - P. 69-73.

20. Хабилов Н. Л., Мун Т.О., Усмонов Ф.К. № IAP 20170369 Қопламага эга суяк ички стоматологик имплантатини тайёрлаш усули // Расмий Ахборотнома. Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлиги. – Тошкент. – 2018 - № 4 (204)

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журналитаҳририятида таҳрирдан ўтказилди
(04.01.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 03.05.2018 йил
Бичими 60x45 $^{1}/_{16}$, «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 4,5. Адади: 100. Буюртма: №47

100060, Тошкент, акад. Я.Ғуломов кўчаси, 74

«TOPIMAGEMEDIA»
босмахонасидачоп этилди.