

LAZER TERAPIYASI BILAN GIPERTROFIK CHANDLAARNING O'TKAZUVCHANLIGINI TADQIQ QILISH: EKSPERIMENTAL-KLINIK ASOS

Tursunova Jamillaxon Azizxonovna

Alfraganus universiteti stomatologiya kafedrasida assistenti

Tursunov Hasan Ziyaevich

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti patologik anatomiya kafedrasida mudiri, professor, DcS

Sadiqov Rasul Rustamovich

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti xirurgiya kafedrasida assistenti, DcS

Abstract

The aim of this study is to investigate the permeability of a combination of 585 nm solid-state laser radiation under the influence of fractional CO₂ laser on hypertrophic scar tissue. Additionally, the therapeutic and long-term effects of this combination on a rabbit ear hypertrophic scar model are evaluated. Methods include the application of 5% 5-ALK ointment on laser-treated tissue and measurement of fluorescence intensity to assess permeability. The results showed that the combined effect of fractional CO₂ laser and 585 nm radiation significantly increased the permeability and retention of 5-ALK in tissue. This also led to a reduction in the hypertrophic scar thickness after 7 days of treatment. Conclusion: the combination of fractional CO₂ laser and 585 nm radiation may be an effective method for treating hypertrophic scars.

Keywords: Fractional CO₂ laser, hypertrophic scar, 5-ALK, 585 nm, transdermal delivery.

Kirish:

Gipertrofik chandiqlar klinik va kosmetologik jihatdan eng murakkab kasalliklardan biri bo'lib, samarali davolash usullarini talab etadi. Ular to'qimalarning normal bitish jarayoni buzilishi natijasida yuzaga keladi, bu holatda kolagenning ortiqcha ishlab chiqarilishi kuzatiladi, natijada teri qalinlashadi va estetik xususiyatlarini yo'qotadi.

Bugungi kunda gipertrofik chandiqlarni davolashning ko'plab usullari mavjud: jarrohlik aralashuvi, kortikosteroid inyeksiyalari, silikonli bog'lamlar, shuningdek, lazer terapiyasi. Biroq, ushbu usullarning samaradorligi cheklangan bo'lib, ayrim hollarda davolash kutilgan natijani bermaydi.

Yuqori istiqbolli usullardan biri bu — fotodinamik terapiya (FDT) bo'lib, u 5-aminolevulin kislotasi (5-ALK) — porfirinlarning ajdod moddasi yordamida amalga oshiriladi. Bu modda yorug'lik ta'sirida faollashadi va hujayralarga terapevtik ta'sir ko'rsatadi. Biroq, gipertrofik

chandiqlarga nisbatan bu usulning muammosi shundaki, 5-ALK zich va kam qon tomirli chandiqlik to'qimalari orqali yomon o'tadi. Bu esa fotodinamik terapiyaning samaradorligini cheklaydi.

Bu muammoni hal qilish uchun bir nechta yo'nalishlar mavjud, shulardan biri — lazer texnologiyalaridan foydalanishdir. Xususan, fraksion CO₂-lazeri terida mikroteshiklar hosil qilib, turli moddalarning, jumladan 5-ALKning o'tuvchanligini oshiradi. Shu bilan birga, 585 nm to'liq uzunligiga ega qattiq jismlu lazer, terining qon tomir kasalliklarini davolashda faol qo'llanilib, boshqa usullar bilan birgalikda ishlatilganda lazer terapiyasining samaradorligini yanada oshirishi mumkin.

Shu bois, bizning tadqiqotimiz maqsadi — fraksion CO₂-lazeri va 585 nm to'liq uzunligiga ega qattiq jismlu lazerning birgalikdagi ta'sirining 5-ALKning teri orqali o'tishini kuchaytirishdagi rolini o'rganish va bu usulning gipertrofik chandiqlik modelidagi terapevtik samaradorligini baholashdir.

Materiallar va metodlar:

Tajriba uchun quloq suprasidagi gipertrofik chandiqlik modeli bo'yicha eksperiment o'tkazildi. Transdermal o'tkazuvchanlikni baholash uchun asosiy modda sifatida 5% 5-ALK moyi ishlatildi. Tadqiqot guruhlarida teri oldindan lazer bilan ishlov berildi: bir guruhda fraksion CO₂-lazeri va 585 nm lazer kombinatsiyasi qo'llanildi, ikkinchi (nazorat) guruhda esa faqat 5-ALK ishlatildi.

Fraksion CO₂-lazeri terida mikroskopik kanallar hosil qilib, preparatning o'tuvchanligini ta'minladi. 585 nm to'liq uzunligiga ega lazer esa to'qimalardagi qon tomir tuzilmalariga ta'sir ko'rsatib, mikrotsirkulyatsiyani rag'batlantirdi.

5-ALKning o'tuvchanligi ftoresentsiya orqali baholandi. 5-ALK surtmasi chandiqlik joyga surtilgach, ftoresentsiya intensivligi 400 nm to'liq uzunligiga ega nurlantiruvchi lampa yordamida 0 soat, 6 soat, 12 soat, 24 soat, 3 sutka va 7 sutkada o'lchandi.

Terapik effekt chandiqlikning qalinligini shlangentsirkul yordamida o'lchash va chandiqlik kattalashuv indeksini (SEI) hisoblash orqali baholandi. To'qimalardagi o'zgarishlarni tasdiqlash uchun gistologik tekshiruv — gematoksilin va eozin (H&E) bo'yoqlari bilan bo'yash orqali olib borildi.

Natijalar:

5-aminolevulin kislotasi (5-ALK) bilan inkapsulatsiyalangan etosomlarning xususiyatlari baholandi. Fraksion CO₂-lazeri 5E (5-ALK etosom shakli) ning gipertrofik chandiqlik orqali transdermal o'tuvchanligini in vitro kuchaytirishi aniqlandi.

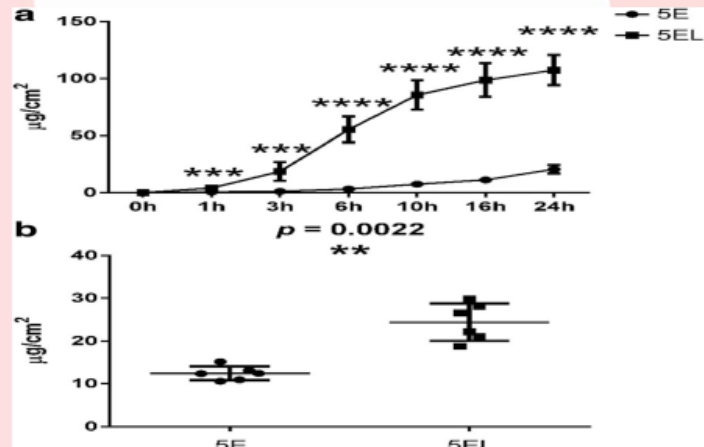
Etosomlarning fizik-kimyoviy xossalari dastlab baholangach, 5-ALK inkapsulatsiyalangan preparatning inson chandiqlik to'qimasi orqali o'tuvchanligi in vitro baholandi — fraksion CO₂-lazeri bilan va bo'lmasdan. Chandiqlik to'qimalari fraksion lazer bilan ishlov berilib, so'ngra 5E

surtildi. To'qimalardagi 5-ALKning umumiy konsentratsiyasi 1, 3, 6, 10, 16 va 24 soatda ftoresstensiya diagnostikasi yordamida o'lchandi (2-rasm).

5E + lazer (5EL) guruhi va faqat 5E guruhi o'rtasida taqqoslama o'tkazildi. 1 soatdan so'ng 5EL guruhidagi 5-ALK konsentratsiyasi $4,15 \pm 2,22$ mkg/ml/sm² ni tashkil etdi, bu esa 5E guruhi ($0,73 \pm 0,33$ mkg/ml/sm²) bilan solishtirganda sezilarli darajada yuqori bo'ldi ($p < 0,001$). 24 soatlik kuzatuvda ham 5EL guruhidagi konsentratsiya sezilarli darajada yuqori bo'lib qoldi — $107,61 \pm 13,27$ mkg/ml/sm². Bu fraksion lazerning 5-ALKni teri orqali yetkazishdagi potentsial kuchaytiruvchi ta'sirini ko'rsatadi.

5E guruhida 24 soat ichida 5-ALKning umumiy konsentratsiyasi $20,73 \pm 3,77$ mkg/ml/sm² ni tashkil etdi ($p < 0,0001$). Dastlabki vaqt nuqtalarida (3, 6, 10 va 16 soatlarda) ham guruhlar o'rtasida sezilarli statistik farq aniqlandi — 5EL guruhida 5-ALK konsentratsiyasi 5E guruhiga qaraganda ancha yuqori edi (1a-rasmga qarang).

Рис. 1 Фракционный лазер CO₂ повышает проницаемость 5E через гипертрофические рубцы *in vitro*. а Сравнение проницаемости 5E и группы 5EL в 24-часовом исследовании гипертрофического рубца человека *in vitro*. Значения выражены как среднее \pm SD. $n = 6$. б Накопительная ретенция 5-АЛК в гипертрофическом рубце *in vitro* после применения в течение 24 ч. $n = 6$. *** p значение $< 0,001$ считается статистически чрезвычайно значимым, **** p значение $< 0,0001$ считается статистически значимым.



Bundan tashqari, 24 soatlik ta'sirdan so'ng 5EL guruhida chandiq to'qimasida ushlab qolingan 5-ALC miqdori $24,00 \pm 4,37$ mkg/sm² ga yetdi, bu esa 5E guruhidagidan ancha yuqori edi ($12,45 \pm 1,64$ mkg/sm²; $p < 0,01$, $n = 6$) (qarang: Rasm 1b). Ushbu ma'lumotlar fraksion CO₂-lazer ta'siri 5-ALC saqlovchi liposomalarning transdermal o'tishini sezilarli darajada kuchaytirishini, shuningdek, preparatning gipertrofik chandiqli to'qimada samaraliroq ushlanib qolishiga ko'maklashishini *in vitro* sharoitida tasdiqlaydi.

5-ALC ning teri qatlamlariga chuqurligi va tarqalish darajasini baholash uchun to'qimalarda ftoresstensiya diagnostikasi o'tkazildi. 5E va 5EL guruhlarida ftoresstensiya intensivligi lazer bilan ishlov berilgandan va preparat qo'llanilganidan so'ng 1, 6 va 24 soatda o'lchandi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, 1 soatdan so'ng 5EL guruhida ftoresstensiya epidermisda ham, yuzaki dermada ham, ayniqsa, CO₂ fraksion lazeri orqali yaratilgan ablyatsiya zonalari atrofida kuzatildi. Bunga zid ravishda, lazer bilan ishlov berilmagan 5E guruhida ftoresstensiya faqat epidermis qatlamida cheklangan edi.

6 soatdan so‘ng 5EL guruhida ftorstsensiyon signal chuqurroq dermaga tarqaldi va sezilarli darajada to‘planish kuzatildi. Shu bilan birga, 5E guruhida ftorstsensiya dermaga o‘ta boshladi, ammo dermadan epidermisga tomon signal intensivligi asta-sekin kamaydi. 24 soatdan so‘ng esa, 5EL guruhida ftorstsensiya terining chuqur qatlamlarida saqlanib qoldi, bu esa 5-ALC ning nazorat guruhiga nisbatan barqaror va chuqurroq o‘tishini ko‘rsatdi.

Har ikkala guruhda ham ftorstsensiya sezilarli teri maydonini qamrab oldi, biroq 5EL guruhida signal intensivligi 5E guruhidagidan ancha yuqori edi. Ftorstsensiya faolligidagi farqlarni miqdoriy baholash uchun Release Version 4.0 SP2 dasturiy ta‘minotidan foydalangan holda tasvir tahlili o‘tkazildi. Olingan natijalar 5EL guruhida 5E guruhiga nisbatan barcha vaqtlarda statistik jihatdan ishonchli darajada yuqori ftorstsensiya intensivligini ko‘rsatdi:

- 1 soatdan so‘ng — $55,3 \pm 6,3$ ga nisbatan $3,2 \pm 1,64$ ($p < 0,0001$),
- 6 soatdan so‘ng — $163,32 \pm 13,23$ ga nisbatan $49,89 \pm 4,01$ ($p < 0,0001$),
- 24 soatdan so‘ng — $270,36 \pm 8,73$ ga nisbatan $148,25 \pm 16,89$ ($p < 0,0001$) (qarang: Rasm 3b).

Xulosa qilib aytganda, ftorstsensiyaning miqdoriy tahlili natijalari fraksion CO₂-lazer ta‘siri 5E preparatining inson gipertrofik chandiqli to‘qimasiga in vitro chuqur kirib borishini sezilarli darajada kuchaytirishini ko‘rsatadi. Bu esa 5-aminolevulin kislotasini terining chuqur qatlamlariga yetkazib berishda samarali usul sifatida ushbu usulning potensialini tasdiqlaydi. Fraksion CO₂-lazerni ta‘sir muddati 5-aminolevulin kislotasining in vivo penetratsiyasini kuchaytiradi.

Fraksion CO₂-lazer ta‘sirining samaradorligini yanada ishonchli tasdiqlash uchun, quyondagi gipertrofik chandiqli model yordamida in vivo 5-aminolevulin kislotasi (5-ALC) ning to‘qimaga o‘tishini baholash o‘tkazildi. Gipertrofik chandiqli modelni yaratish sxemasi «Metodika» bo‘limida batafsil bayon etilgan.

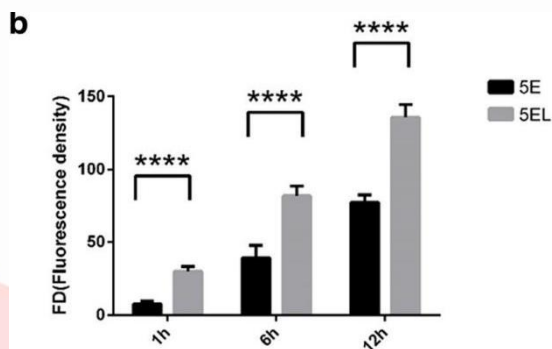
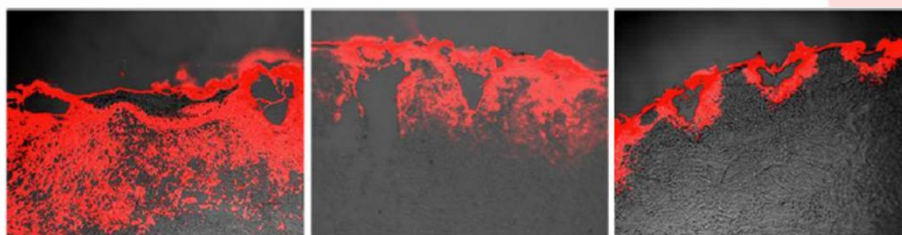
5-ALC ning taqsimlanishini baholash lazer ta‘siridan so‘ng turli vaqt oralig‘ida (3 soat, 6 soat, 12 soat, 24 soat, 3 kun va 7 kun) ftorstsensiyon vizualizatsiya orqali amalga oshirildi. Hayvonlarga fraksion CO₂-lazerdan oldin 5E yoki 5EL preparatlari ichki teri (intradermal) yo‘li bilan yuborildi. Ftorstsensiya orqali preparatning taqsimlanish dinamikasi kuzatildi va u gipertrofik chandiqli to‘qimaga vaqt davomida qanday darajada singganligi baholandi.

Rasm 2. Fraksion CO₂-lazer nurlanishi 5E ning in vitro gipertrofik chandiqli to‘qimadan o‘tuvchanligini oshiradi.

(a) 1, 6 va 24 soatdan so‘ng gipertrofik chandiqli to‘qimaga o‘tgan etosomlarning qizil ftorstsensiyasi.

(b) 1, 6 va 24 soatdan so‘ng gipertrofik chandiqli to‘qimaning yuzasida va ichki qatlamlarida etosomlarning ftorstsensiya intensivligini miqdoriy tahlili.

*** $p < 0,0001$ — statistik jihatdan yuqori ahamiyatli farq



Ftoresstsentsiyaning tarqalishi va mikrokanalalar o‘zgarishi

Ftoresstsentsiyaning tarqalishi darhol vizual tahlil orqali aniqlangan. Ftoresstsentsiya aniq ko‘rinib turgan va quloqdagi gipertrofik chandiqlarning dermal qatlamida, ayniqsa ablyatsiya zonasiga yaqin joylarda keng tarqalgan. Ushbu ma‘lumotlar shuni ko‘rsatadiki, 5-aminolevulin kislotasi (5-ALK) asosan fraksion CO₂-lazerli nurlantirishdan so‘ng ochilgan mikrokanalalar orqali teriga kiradi.

6 soatdan so‘ng, 5EL guruhida ftoresstsentsiya ablyatsiya zonasida va uni o‘rab turgan dermal to‘qimalarda aniqlangan, lekin tarqalish sohasi cheklangan edi. 12 soat o‘tgach, ftoresstsentsiyaning tarqalish sohasi yanada qisqargan, bu esa mikrog‘ovakli kanallarning bitish jarayonida asta-sekin yopilayotganidan darak beradi. 24 soat, 3 kun va 7 kundan so‘ng CO₂-lazerli ishlov berilgan joyda ftoresstsentsiya faqat teshiklarni o‘rab turgan po‘stloqdagi g‘ovaklarda aniqlangan, dermaga chuqur kirib bormagan (4d–f-rasmlar). Bu epidermis to‘liq reepitelizatsiyalashgach, lazer orqali kirish effekti yo‘qolishini tasdiqlaydi.

Mazkur ma‘lumotlar ochiq mikrokanallarning dori moddalari teriga kirishi jarayonida hal qiluvchi ahamiyatga ega ekanligini ko‘rsatadi. Shu sababli, lazer nurlantirishidan so‘ng turli vaqt oralig‘ida mikrokanallarning ochiqlik darajasi hisoblab chiqildi: 3 soat, 6 soat, 12 soat, 24 soat, 3 kun va 7 kun. 3 va 6 soatlarda barcha mikrog‘ovakli kanallar ochiq bo‘lib, bu ularning 100% ochiqligini ko‘rsatdi. Biroq 12 soatdan so‘ng bu ko‘rsatkich 90,59% ga, 24 soatdan so‘ng esa 15,58% gacha pasaydi. Ayniqsa, 3 va 7 kun o‘tgach, barcha mikrog‘ovakli kanallar to‘liq yopilgan edi.

Umuman olganda, ushbu natijalar fraksion CO₂-lazeri mikrokanallarni ochishda va natijaviy ravishda dori vositalarining gipertrofik chandiqli to‘qimalarga kirib borishida sezilarli ta‘sir ko‘rsatishini in vivo sharoitda isbotlaydi.

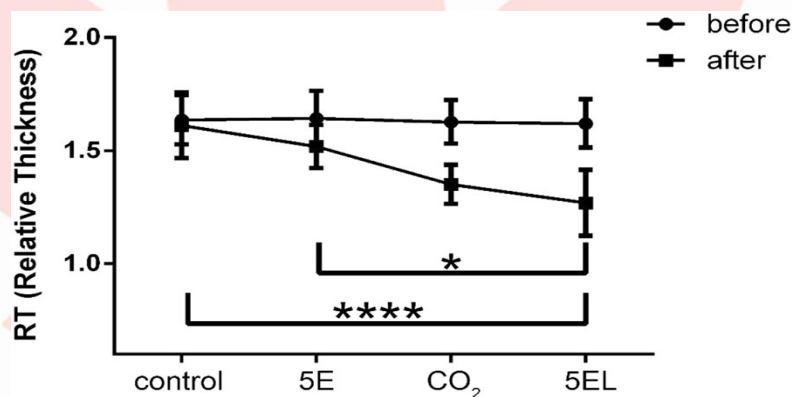
5EL terapiyasining gipertrofik chandiqlarga in vivo ta‘siri

5EL terapiyasining ta'sirini chuqurroq baholash uchun quloqdagi gipertrofik chandiqlar modelida chandiqlarning nisbiy qalinligi miqdoriy jihatdan o'lchandi. Gipertrofik chandiqlar shakllangandan so'ng, davolash oldi va keyin o'lchovlar o'tkazildi. Davolashdan oldin guruhlar o'rtasida sezilarli farq aniqlanmadi.

Biroq davolashdan so'ng 5EL guruhi chandiqlarining o'rtacha nisbiy qalinligi $1,27 \pm 0,15$ ni tashkil etdi, bu faqat 5E olgan guruh ($1,52 \pm 0,10$, $p < 0,05$) hamda umuman davolanmagan nazorat guruhi ($1,61 \pm 0,15$, $p < 0,0001$) bilan solishtirganda sezilarli darajada past edi (3-rasm).

Qiziqarli jihati shundaki, faqat fraksion CO₂-lazeri bilan ishlov berilgan guruh bilan 5EL guruhi o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli farq aniqlanmadi. Bu esa CO₂-lazerining gipertrofik chandiqlarni in vivo davolashda yetakchi rol o'ynashini ko'rsatadi.

Shuningdek, quloqdagi gipertrofik chandiqlarning makroskopik morfologiyasi taqqoslab baholandi. 5EL guruhida chandiqlik yuzasi silliqlashgan, rangi esa och pushti tusga kirgan. Faqat fraksion CO₂-lazeri bilan ishlov berilgan guruhda ham chandiqlik qalinligi kamaygan, lekin bu ta'sir kamroq ifodalangan (6c–d-rasmlar).



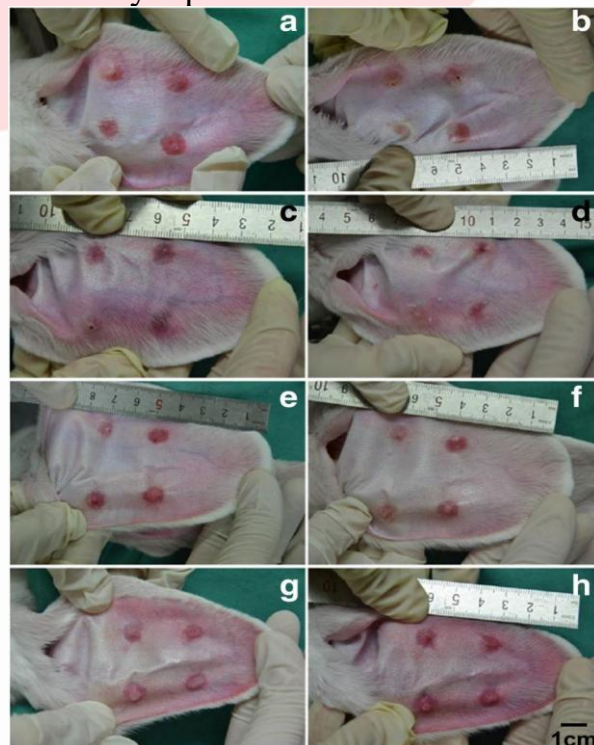
3-rasm. Quloqli quyonlarda turli davolash usullaridan oldin va keyin gipertrofik chandiqlik nisbiy qalinligining taqqoslamali bahosi. 5EL — 5-aminolevulin kislotasi (5-ALK) inkapsulyatsiyalangan etosomal gel fraksion CO₂-lazeri bilan birga, $n = 14$; CO₂ — faqat fraksion CO₂-lazer ta'siri, $n = 12$; 5E — 5-ALK bilan inkapsulyatsiyalangan etosomal gel, lazer ta'sirisiz, $n = 14$; Nazorat — davolovsiz, $n = 16$. $p < 0,001$ statistik jihatdan ahamiyatli hisoblandi, $***p < 0,0001$ — yuqori darajada statistik ahamiyatli.

5E guruhida gipertrofik chandiqlik qalinligi biroz kamaydi, ammo rangi kuchli qizil edi. Davolanmagan nazorat guruhida dastlabki holatga nisbatan sezilarli o'zgarishlar aniqlanmadi. Patomorfologik tahlil uchun barcha to'rt guruhda davolashdan 7 kun o'tib quyon qulog'idagi gipertrofik chandiqlik to'qimalari gematoksilin-eozin (H&E) bilan bo'yab tahlil qilindi. 5EL guruhida va faqat fraksion CO₂-lazer ta'sir olgan guruhda dermal qatlam qalinligi kamaydi, shuningdek po'stloq shakllanishi mavjud edi. Yuqori dermadagi kollagen tolalari siyrak va tugunli yoki spiral shaklda joylashgan edi. 5E va nazorat guruhlarida kollagen tolalarining

ko'pligi, tartibsiz taqsimlanishi hamda yuqori dermada ularning tugunli va spiral shakli saqlanib qoldi.

Gipertrofik to'qima o'sishini miqdoriy baholash uchun chandiqlik ko'tarilish indeksi (Scar Elevation Index, SEI) hisoblandi. Nisbiy qalinlik natijalari kabi, SEI qiymatlari 5EL ($1,16 \pm 0,08$) va CO₂ lazer guruhi ($1,22 \pm 0,10$) uchun ancha past, 5E ($1,32 \pm 0,13$) va nazorat ($1,49 \pm 0,08$) guruhlariga nisbatan yuqorida keltirilgan (8-rasm). Shunday qilib, jami morfologik tahlil va SEI hisob-kitoblari gipertrofik chandiqlarni davolashda fraksion CO₂-lazer ta'sirining samaradorligini in vivo tasdiqlaydi.

Shuningdek, inyeksion dori yuborishda yuzaga keladigan kuchli og'riq sindromi ko'pincha bemorlarni davolashni davom ettirishdan bosh tortishga sabab bo'ladi. Shu bilan birga, tashqi dori qo'llash quyidagi afzalliklarga ega: foydalanish oson, minimal og'riq, uzoq muddat barqarorlik, kam nojo'ya ta'sirlar va oshqozon-ichak traktiga salbiy ta'sirning yo'qligi. Ammo ushbu yondashuvda gipertrofik chandiqlik to'qimalarining qalinlashgan ro'g' qatlami va dermal gipertrofiyasi kabi struktura xususiyatlari dori vositalarining teri qatlamlariga o'tishini sezilarli darajada cheklaydi va maqsadli qatlamlarda terapevtik konsentratsiyani yetkazishga to'sqinlik qiladi. Bir qator tadqiqotlar patologik o'zgargan chandiqlik to'qimasidan dori vositalarining transdermal kirib borishi yetarli emasligini tasdiqlaydi. Etosomalar 2000-yilda Touitou va hamkasblari tomonidan dori vositalarini transdermal etkazib berish uchun yangi tashuvchi sifatida taklif qilingan bo'lib, so'nggi yillarda katta e'tibor va tadqiqotlarga sabab bo'ldi (Touitou et al., 2000; Fang et al., 2012; Kumar et al., 2021). Mazkur tadqiqot doirasida 5-aminolevulin kislotasining (5-ALK) gipertrofik chandiqlik to'qimaga yetkazilishini yaxshilash uchun etosomal tizim modifikatsiya qilindi.



<https://innovateconferences.org>

4-rasm. Quloqli quyonlarda gipertrofik chandiqlarning turli davolash usullaridan oldin va keyin 7 kun davomida makrofotografiyalari.

5EL — 5-aminolevulin kislotasi (5-ALK) inkapsulyatsiyalangan etosomal gel fraksion CO₂-lazeri bilan birga, davolashdan oldin (a) va keyin (b);

CO₂ — faqat fraksion CO₂-lazer ta'siri, davolashdan oldin (c) va keyin (d);

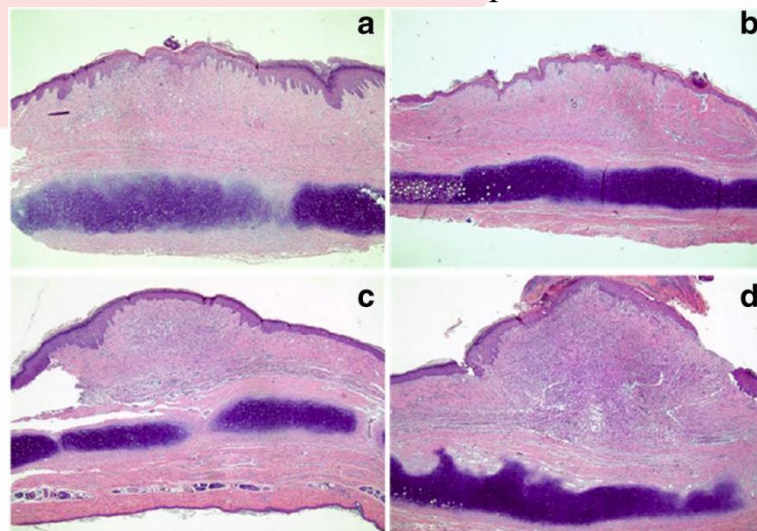
5E — 5-ALK bilan inkapsulyatsiyalangan etosomal gel, lazer ta'sirisiz, davolashdan oldin (e) va keyin (f);

Nazorat — davolovsiz, kuzatuvdan oldin (g) va keyin (h).

Fotosuratlar davolash boshlangandan so'ng 7 kun o'tib olingan.

Etosomalarning nanoo'lchamli xususiyatlari va fazoviy konfiguratsiyasining o'zgarishi ularning zich va tor hujayralararo bo'shliqlardan chandiqlik to'qimasiga samarali kirib borishini ta'minlaydi. Bu nafaqat ularning kichik o'lchami, balki chandiqlik to'qimasi hujayra membranalarini bilan strukturaviy o'xshashligi sababli yuqori biologik moslik va o'tuvchanlik darajasiga ega bo'lishi bilan bog'liq (Chen va boshq., 2015; Wang va boshq., 2017; Zhang va boshq., 2020). Bunday xususiyatlar etosomalarni transdermal dorilarni yetkazish uchun istiqbolli tashuvchi qiladi.

Shunga qaramay, 5-aminolevulin kislotasi (5-ALK), etosomal strukturalarga inkapsulyatsiya qilingan bo'lsa-da, asosan epidermis va yuzaki dermal qatlamlarda to'planadi, bu esa uning terining chuqur qatlamlaridagi fibroblastlarga ta'sirini cheklaydi. Bu esa gipertrofik chandiqlarni davolash samaradorligini pasaytiradi. Shu sababli, ushbu tadqiqotning maqsadi dorilarning gipertrofik to'qimaga kirishini oshiruvchi va ularni dermaning barcha qatlamlariga yanada teng taqsimlashni ta'minlovchi usulni ishlab chiqishdir.



5-rasm. Quloqli quyonlardagi gipertrofik chandiqlarning turli davolash usullaridan 7 kun o'tib olingan gistologik tahlili (gematoksilin va eozin bilan bo'yash, H&E).

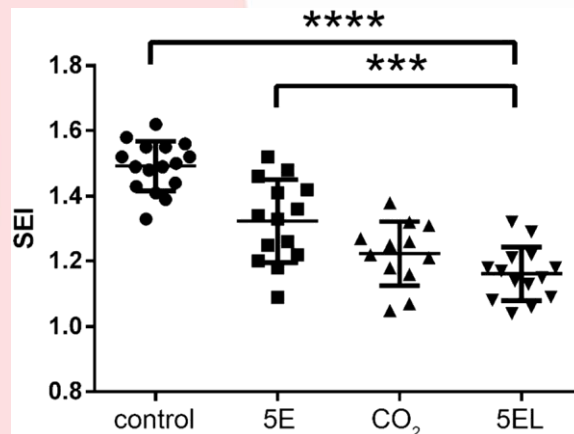
(a) 5EL guruhi: 5-aminolevulin kislotasi (5-ALA) bilan inkapsulyatsiyalangan etosomal gel, fraksion CO₂-lazer bilan birga;

<https://innovateconferences.org>

- (b) CO₂ guruhi: faqat fraksion CO₂-lazer ta'siri;
 (c) 5E guruhi: 5-ALA bilan inkapsulyatsiyalangan etosomal gel;
 (d) nazorat guruhi — davolovsiz.

Asl kattalashtirish: ×40.

Hozirgi vaqtda transdermal o'tuvchanlikni oshirish bo'yicha keng qabul qilingan strategiyalar ikkita asosiy toifaga bo'linadi: kimyoviy o'tuvchanlikni kuchaytirish va jismoniy ta'sir usullari. Jismoniy ta'sir usullariga elektroporatsiya, iontoforez, lazer terapiyasi, mikrodermabrazia, mikroignali texnologiyalar, bosim qo'llash, radiochastotali induksiya va ultratovush (sonografik) stimulyatsiya kiradi. Dorilarning teri orqali yetkazilishini oshirish uchun qo'llaniladigan turli lazerlar orasida, so'nggi yillarda ayniqsa e'tibor ablyatsion fraksion lazerga qaratilgan bo'lib, u preparatlar kirishini mahalliy ravishda kuchaytirish vositasi sifatida yuqori samaradorlikni namoyish etmoqda.



Rasm 6. Gipertrofik chandiqlar bo'lgan quyonlarda turli davolash usullari davomida chandiqlik ko'tarilish indeksining (SEI) taqqoslanishi, 7 kun davomida. 5EL guruhi: 5-ALK bilan inkapsulyatsiyalangan enterosomal jel va fraksion CO₂ lazer birgalikda (n = 14); CO₂ guruhi: faqat fraksion CO₂ lazer ta'siri (n = 12); 5E guruhi: 5-ALK bilan inkapsulyatsiyalangan enterosomal jel (n = 14); nazorat guruhi: davolovsiz (n = 16). ***p < 0,001 statistika jihatdan yuqori ahamiyatli, ****p < 0,0001 — statistik jihatdan juda yuqori ahamiyatli hisoblandi.

Ablatsion fraksion lazer preparat dozasi kamayishiga sezilarli hissa qo'shadi, mikroxolatlar dori terining chuqur qatlamlariga o'tishiga va terapevtik effekt uchun yuqori lokal konsentratsiyalarni olishga yordam beradi. CO₂ fraksion lazari, eritrium-alüminiy granat bilan ishlangan fraksion Er:YAG lazari va eritrium-trium-skandiy-gallyum granat bilan ishlangan fraksion Er:YSGG lazari teri yuzasida ablatsion zonalar yoki mikrokanal hosil qiladi. Er:YAG fraksion lazari (2940 nm to'liq uzunligi) va Er:YSGG fraksion lazari (2790 nm to'liq uzunligi) bilan solishtirilganda, CO₂ fraksion lazari (10 600 nm to'liq uzunligi) suv tomonidan nisbatan kamroq singdirilish koeffitsientiga ega, shu bilan birga ko'proq termal ta'sir va epiderma qatlami rornog'ining ko'proq buzilishiga olib keladi, bu esa o'tish effektining rivojlanishini rag'batlantiradi. 5EL guruhida 24 soatlik in vitro ekspositsiyadan

so'ng gipertrofik chandiq to'qimasida 5-ALK kontsentratsiyasi ($24,42 \pm 4,37 \mu\text{g}/\text{sm}^2$) 5E guruhidagidan ($12,45 \pm 1,64 \mu\text{g}/\text{sm}^2$) ancha yuqori bo'ldi. Bundan tashqari, 5EL guruhida 1, 6 va 24 soatlik davolash vaqtlarida 5E guruhiga nisbatan yuqori fluoretsentsiya intensivligi kuzatildi. Olingan rasm tahlili shuni ko'rsatdiki, CO₂ lazeri bilan 1 soatlik ishlov berishdan so'ng 5EL guruhida fluoretsentsiya mikroxolat zonasi va atrofdagi dermal matritsada taqsimlangan, 5E guruhida esa faqat epiderma qatlamida kuzatilgan. 6 va 24 soatlik tahlilda esa 5EL guruhida diffuz fluoretsentsiya diapazoni kengroq va intensivligi yuqori bo'ldi. CO₂ fraktsion lazeri ta'sir zonasi zich chandiq to'qimasidan samarali dorining kirishiga imkon berib, terining dermal qatlamiga chuqur va kengroq kirishni ta'minladi hamda chandiq to'qimasida preparat kontsentratsiyasini saqlab qoldi.

CO₂ fraktsion lazerining teri yoki chandiq to'qimasida markazdan konturga qarab uch turdagi ablatsion-termik ta'siri mavjud — mikroxolat zonasi, termik koagulyatsion nekroz zonasi va termik denaturatsiya zonasi. Fluoretsentsiya ma'lumotlari preparatning koagulyatsion nekroz va termik denaturatsiya zonalariga erkin kirishini ko'rsatdi, bu esa CO₂ fraktsion lazerini mahalliy qarshi chandiq dorilarining ta'sirini kuchaytirish uchun qo'llashni asoslaydi.

Umuman olganda, CO₂ fraktsion lazeri mikroxolat ta'siri orqali 5-ALKning chandiq to'qimasidagi kontsentratsiyasini oshiradi va qarshi chandiq effektini kuchaytiradi. In vivo gipertrofik chandiq quyvon modeli ustida fraktsion CO₂ lazer ta'sirining davomiyligini baholashda mikroxolatlar ochilish tezligi 0 soatda 100%, 6 soatda 100%, 12 soatda 90,59% va 24 soatda 15,58% ni tashkil etdi. 3-7 kunlarda kanal ochilishi 0 ga tushib, preparat terida ta'sir ko'rsatishni to'xtatdi. Bu natijalar ablatsion lazer ta'siridan keyin epiderma reepitelizatsiyasi orqali tasdiqlandi, ya'ni teri keratinotsitlari jarohat atrofida ko'payib, epidermani qoplaydi va dorining kanallari orqali kirishini to'sadi.

Dermal qatlam shikastlanganda tiklanish jarayoni boshlanib, teri to'siqini tez tiklaydi. Teri tiklanish jarayoni to'rt bosqichda kechadi: koagulyatsiya, yallig'lanish, reepitelizatsiya va qayta modellash. Fraktsion lazer ta'siridan keyin terining epidermal qatlami 2-3 kunda to'liq reepitelizatsiyalanadi, dermal modellash esa kamida 4 hafta davom etadi. Shunday qilib, lazer ta'siridan keyin 24 soat ichida dermal shikastlanish to'liq tiklanmasa-da, epiderma murakkab reepitelizatsiya jarayonini yakunlaydi, shu jumladan rornog' qatlami hosil bo'ladi, bu esa dori o'tishiga to'sqinlik qiladi.

Bizning ma'lumotlarimiz shuni ko'rsatdiki, gipertrofik inson chandiq terisida in vitro va quyvonlarning gipertrofik chandiq terisida in vivo, fraktsion CO₂ lazer ta'siridan keyin 5E nekrotik koagulyatsion qatlam va yallig'langan qobiq ostidan o'tishi mumkin. Bu esa shuni anglatadiki, teri ostidagi qobiqdan tashqari koagulyatsion nekrotik qatlam va qobiq to'siq vazifasini bajaradi. Shunday qilib, 24 soat fraktsion CO₂ lazerining gipertrofik chandiqdarga ta'siri uchun muhim vaqt chegarasi hisoblanadi.

Eksfoliativ fraktsion lazerlarning klinik qo'llanilishi turli teri kasalliklarida (quyosh keratozi, bazal hujayrali karsinoma, Bo'ven kasalligi va boshqalar) samarali hisoblanadi. Ammo fraktsion CO₂ lazerni dorilar bilan birgalikda gipertrofik chandiqlarni davolashda qo'llanishi, xususan 5-ALK ni inkapsulyatsiya qilgan nano etosomal preparatlar bilan kombinatsiyasi bo'yicha ma'lumotlar mavjud emas.

Fraktsion CO₂ lazer protokolini tasdiqlash uchun biz quyon gipertrofik chandiq modeli bo'yicha in vivo tadqiqot o'tkazdik. Aralashuvdan keyingi 7-kunda to'rtta guruhda chandiqning nisbiy qalinligi o'lchandi: tajriba guruhi (fraktsion CO₂ lazer + 5-ALK EG): $1,27 \pm 0,15$ < nazorat guruhi A (faqat fraktsion CO₂ lazer): $1,35 \pm 0,09$ < nazorat guruhi B (faqat 5-ALK inkapsulyatsiyalangan EG): $1,52 \pm 0,10$ < nazorat guruhi C (bo'sh nazorat): $1,61 \pm 0,15$. H&E bo'yoq bilan o'lchangan SEI natijalari ham mos keldi: tajriba guruhi: $1,16 \pm 0,08$ < nazorat guruhi A: $1, \pm 0,10$ < nazorat guruhi B: $1,32 \pm 0,13$ < nazorat guruhi C: $1,49 \pm 0,08$. Tajriba guruhi va nazorat guruhi B hamda bo'sh nazorat guruhi orasidagi farq statistik jihatdan ahamiyatli edi. Ammo tajriba guruhi va nazorat guruhi A orasida statistik ahamiyatli farq yo'q edi, bu fraktsion CO₂ lazerining gipertrofik chandiqlarda yetakchi rol o'ynashini ko'rsatadi. Bu xulosa asosan uch jihat bilan izohlanadi. Birinchidan, CO₂ fraktsion lazeri dorilarni chandiqqa kirishini osonlashtiruvchi mikrokanal hosil qiladi. Ikkinchidan, CO₂ fraktsion lazeri o'zi gipertrofik chandiq kollagenini qayta modellashga hissa qo'shadi. Uchinchidan, 5E o'zi ham gipertrofik chandiqlarga ta'sir ko'rsatishi mumkin. H&E bo'yog'i orqali biz kollagen tolalarining tartibga solinish jarayonlarini, noto'g'ri yo'naltirilgan kollagen tolalarining ketma-ket, parallel puchaklarga aylanishini kuzatdik. Eksperimental quyon chandiqlarida chandiq qalinligi sezilarli kamaydi va chandiq rangi yorqin qizildan ochiq qizilga o'zgardi, bu chandiq to'qimasidagi qon tomirlarining ko'payishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Tajriba guruhi va nazorat guruhi A orasidagi farq statistik jihatdan ahamiyatli bo'lmasa-da, nisbiy qalinlik va SEI tajriba guruhida pastroq edi. Ikkala guruh ham CO₂ fraktsion lazeri bilan ishlov berilgan, faqat 5E bilan yoki yo'q. Bu CO₂ fraktsion lazerining yakuniy qarshi chandiq ta'sirida preparatning kichik ta'sirini ustun qila olishini ko'rsatadi.

Xulosa

CO₂ fraktsion lazeri 5-ALK ni etosomalarda inkapsulyatsiyalangan holda gipertrofik chandiqlardan tez va sezilarli o'tishini ta'minlaydi. CO₂ fraktsion lazeri dori o'tishini rag'batlantirish uchun samarali usul bo'lishi mumkin. Bizning quyon modeli CO₂ fraktsion lazeri va 5-ALK inkapsulyatsiyalangan etosomal preparatlarni birgalikda qo'llash orqali gipertrofik chandiqlarni samarali davolash imkonini beradi. Shuningdek, CO₂ fraktsion lazeri o'zi ham gipertrofik chandiq kollagenining modellashiga hissa qo'shadi. CO₂ fraktsion lazeri 5-florouratsilni etosomalarda inkapsulyatsiyalangan holda o'tishini oshiradi, lekin ta'sir 24 soatdan keyin kamayadi, bu esa 24 soatni muhim vaqt chegarasi deb ko'rsatadi.

Adabiyotlar:

1. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG (2011) Гипертрофическое рубцевание и келоиды: патомеханизмы и современные и новые стратегии лечения. *Mol Med* 17:113-125
2. Валенсия IC, Фалабелла AF, Шачнер LA (2001) Новые разработки в области лечения ран у младенцев и детей. *Pediatr Ann* 30:211-218
3. Махдавиан Делавари Б, ван дер Веер WM, Феррейра JA, Ниссен FB (2012) Формирование гипертрофических рубцов: эволюция и восприимчивость. *J Plast Surg Hand Surg* 46:95-101
4. Zurada JM, Kriegel D, Davis IC (2006) Топические средства для лечения гипертрофических рубцов. *J Am Acad Dermatol* 55:1024-1031
5. Огава Р. (2010) Самые современные алгоритмы лечения и профилактики гипертрофических рубцов и келоидов. *Plast Reconstr Surg* 125:557-568
6. Laing ME, Fallis B, Murphy GM (2007) Анафилактическая реакция на интралигаментарную инъекцию кортикостероидов. *Контактный дерматит* 57:132-133
7. Thong HY, Zhai H, Maibach HI (2007) Усилители чрескожного проникновения: обзор. *Skin Pharmacol Physiol* 20:272-282
8. Вокович AM, Продутури S, Доуб WH, Хуссейн AS, Бухсе LF (2006) Адгезия трансдермальной системы доставки лекарств (TDDS) как критический атрибут безопасности, эффективности и качества. *Eur J Pharm Biopharm* 64:1-8
9. Chung VQ, Kelley L, Marra D, Jiang SB (2006) Гель на основе экстракта лука против петролатума на новых хирургических рубцах: проспективное двойное слепое исследование. *Dermatol Surg* 32:193-197
10. Touitou E, Dayan N, Bergelson L, Godin B, Eliaz M (2000) Этосомы - новые везикулярные носители для усиленной доставки: характеристика и свойства проникновения в кожу. *J Control Release* 65:403-418
11. Rakesh R, Anoop KR (2012) Создание и оптимизация наноразмерных этосомов для усиленной трансдермальной доставки кромолина натрия. *J Pharm Bioallied Sci* 4:333-340
12. Раттанапак Т., Янг К., Радес Т., Хук С. (2012) Сравнительное исследование липосом, трансферсомов, этосомов и кубосомов для транскутанной иммунизации: характеристика и проникновение в кожу *in vitro*. *J Pharm Pharmacol* 64:1560-1569
13. Bragagni M, Mennini N, Maestrelli F, Cirri M, Mura P (2012) Сравнительное исследование липосом, трансферсомов и этосомов как носителей для улучшения местной доставки целекоксиба. *Drug Deliv* 19:354-361
14. Zhang Z, Wo Y, Zhang Y, Wang D, He R, Chen H, Cui D (2012) *In vitro* исследование проникновения этосома в человеческую кожу и гипертрофическую рубцовую ткань. *Наномедицина* 8:1026-1033
15. Tierney EP, Kouba DJ, Hanke CW (2009) Обзор фракционного фототермолиза: показания к лечению и эффективность. *Dermatol Surg* 35:1445-1461