

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY TA’LIM, FAN VA
INNOVATSIYALAR VAZIRLIGI**

KURBANOV G‘OLIB TOLMASOVYCH

**EKSPERIMENTAL LARINGO-TRAXEITDA YUQORI
NAFAS YO‘LLARI DEVORIDAGI REGENERATIV
JARAYONLARNING O‘ZIGA XOS KECHISHI.**

monografiya

Samarqand – 2025 yil

Kurbanov G‘olib Tolmasovich, Samarqand davlat tibbiyot universiteti patologik fiziologiya kafedrası v.b dotsenti., PhD.

Taqrizchilar :

Samieva G.U. -	Tibbiyot fanlari doktori, professor, Samarqand davlat tibbiyot universiteti patologik fiziologiya kafedrası mudiri
Iriskulov B.U. _	Tibbiyot fanlari doktori, professor, TMA patologik va normal fiziologiya kafedrası mudiri.

Ushbu monografiya Patofiziologiya dasturi doirasidagi Klinik patofiziologiya va yallig‘lanish patofiziologiyasi bo‘limlariga tegishli ma‘lumotlarni taqdim etadi. Monografiyadan nafaqat ilmiy mavzular bo‘yicha ma‘lumotlar, balki ilmiy izlanishlar asosidagi zamonaviy ilmiy tadqiqotlarning xulosalari ham o‘rin olgan. Monografiyadan patologik fiziologiya kursi bo‘yicha amaliy va ma‘ruza mashg‘ulotlarida shifokor va talabalar uchun qo‘shimcha ma‘lumot manbai sifatida foydalanish tavsiya etiladi.

Monografiyada yuqori nafas yo‘llarida kechadigan yallig‘lanish jarayonlari bosqichlarining patogenezi va regenerativ xossalariga zamonaviy yondashuvlar keltirilgan.

Muallif ushbu monografiyada shifokorlar - allergoloklar, neonatologlar, pediatriklar, shuningdek, tibbiy va ambulator sog‘liqni saqlash tashkilotlarida faoliyat yurutuvchi shifokorlar foydalanish uchun o‘z tadqiqotlari natijalarini taqdim qiladi.

Monografiya SamDDU Ilmiy Kengashi tomonidan ma‘qullangan va nashrga tavsiya etilgan “__” _____2025 yil ,

Bayonnoma №.

MUNDARIJA

SHARTLI QISQARTMALAR RO‘YXATI	4
KIRISH	5
I -BOB. ADABIYOTLAR SHARHI	8
§ 1.1. Sutmizuvchilar nafas yo‘llari tuzilishining xususiyatlari	8
§ 1.2. Nafas yo‘llari devorlarining tarkibiy qismlari, funktsional va regenerativ xossalari	13
§ 1.3. Yuqori nafas yo‘llari epiteliysining regeneratsiyasiga o‘rish omili TGF - β 1 ning ta’siri	20
§ 1.4. Laringit va traxeit etiologiyasi va patogenezining zamonaviy aspektlari....	27
II bob. TADQIQOT TUZILISHINING UMUMIY XUSUSIYATLARI, FOYDALANILGAN DIAGNOSTIK USULLAR	33
§ 2.1. Traxeya devori yuqori uchligining aseptik yallig‘lanishining eksperimental modeli	33
§ 2.2. Biokimyoviy tadqiqot usullari	41
§ 2.3. Immuno-ferment tadqiqot usullari	41
§ 2.4. Morfologik tadqiqot usullari	42
III bob . SHAXSIY TADQIQOTLAR NATIJALARI	44
§ 3.1 Traxeya devorining eksperimental yallig‘lanishi dinamikasida gematologik qon parametrlarining o‘zgarishlari.....	44
§ 3.2 Traxeya devorining eksperimental yallig‘lanishi dinamikasida lipidli peroksidlanish jarayonlari.....	46
§ 3.3 Traxeya devorining eksperimental yallig‘lanishida o‘rish omili TGF - β 1 kontsentratsiyasining o‘zgarish dinamikasi.....	49
3.4-§ Eksperimental yallig‘lanishda traxiya devori tarkibiy qismlarining tuzilishi va remodulyatsiyasining morfometrik tahlili.....	53
IV BOB . TADQIQOT NATIJALARINING MUHOKAMASI	63
XOTIMA	72

XULOSA.....	78
AMALIY TAVSIYALAR	80
ADABIYOTLAR RO‘YXATI	81

QISTQARMALAR RO‘YXATI

IF- γ	-	interferon- γ
DH	-	dendritik hujayralar
SLT	-	surunkali laringo traxeit
DAXX	-	Death domain-associated protein
c-myc	--	sichqon geni
SOO‘K	-	surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi
EO‘O	-	epidermal o‘shish omili
O‘SLT	-	o‘tkir stenozlovchi laringotraxeit
IL-1b	-	interleykin 1b
JSST	-	Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti
LAP	-	latency associated peptide
HS	-	hiqildoq stenozi
LPO	-	lipid peroksidlanish jarayonlari
MKB10	-	Kasalliklarning 10-xalqaro tasnifi
O‘TB	-	o‘tkir traxeobronxit
TSP-1	-	trombospondin-1
TGF - β_1	-	transfarmatsiyalovchi o‘shish omili- β_1
TNF -a	-	o‘shish nekrozi omili - a
ECHT	-	eritrotsitlarning cho‘kish tezligi
EGF	-	epidermal o‘shish omili
O‘RVI	-	O‘tkir respirator virusli infeksiya

KIRISH

Dunyoga kelishi bilanoq inson nafas oladi va shu nafas bilan uning tanasiga havo orqali birinchi infektsiya kiradi va immunitet shakllanishi boshlanadi. Dunyoda nafas olish patologiyasi bilan kasallanish yil sayin ortib bormoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining statistik ma'lumotlariga ko'ra, "...yuqori nafas yo'llari (LOR) infektsiyalari bilan har yili dunyo aholisining 44 foizi kasallanadi. Afsuski, har to'rtinchi bemorda kasallik qaytalanib, surunkali holga o'tadi".¹

Yallig'lanish - bu shikastlanishni cheklashga va to'qimalarning shikastlangan sohasini tiklashga qaratilgan eng muhim himoya-moslashuv reaksiyadir. Yallig'lanishning surunkali shakli asosan organizm himoya va moslashuv qobiliyatini yo'qotishi, unda doimiy ravishda mustaqil patogen omillarning mavjud bo'lishi bilan ifodalanadi. Nafas organlarida o'tkir yallig'lanish jarayonlarining o'ziga xos belgilar va morfofunktsional o'zgarishlar bilan kechishining asosiy sababi uning tuzilishining o'ziga xosligi va nafas yo'llarini zararlovchi omillarning turli shakllarda bo'lishidadir. Nafas yo'llari devorining shilliq qavati tarkibiy qismlarining holatini va ularning hujayralararo o'zaro ta'sirini chuqur o'rganish orqali, undagi yallig'lanish jarayonlarining shikastlovchi ta'sir davomiyligini kamaytirishga erishish mumkin. Shuning uchun har doim nafas yo'llaridagi yallig'lanish jarayonlarini davolash uchun yangi dori vositalarini yaratish va ishlab chiqish dolzarb bo'lgan. Yangi farmakologik dorilarni yaratish, ularning o'ziga xos farmakologik faolligini ob'ektiv baholash uchun eksperimental modellar juda zarur. Tibbiyotda diagnostika va profilaktika choralarining yuqori samaradorligiga erishish uchun nafas yo'llarining yallig'lanish patogenezining xususiyatlarini o'rganishga qaratilgan bir qator ilmiy tadqiqotlar olib borilgan. O'zbekistonda bu kasallik bilan kasallanish 40 foizga yaqin. Kasallikning surunkali shakllari rivojlanishining yuqori chastotasi va o'ziga xos profilaktikaning mavjud emasligi kasallikning patogenezini chuqurroq va batafsil o'rganishni taqozo qiladi .

¹ Jahon sog'liqni saqlash hisoboti. Jeneva: Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti. URL manzili: <http://www.who.int/whr/2018/en/statistics.htm>, 2018.

Nafas yo'llari shilliq qavatining yallig'lanishi organizmning hujayra, to'qima va immunitet darajasida patomorfologik jarayon bilan kechadi. Yallig'lanish jarayonini o'rganishga qaratilgan tadqiqotlarda to'qimalarning shikastlanishi patogenezining mexanizmlarini ishlab chiqish, yuzaga chiqishi mumkin bo'lgan asoratlarni aniqlash va ularning oldini olish tamoyillari va usullarini ishlab chiqish eng dolzarb masalalar hisoblanadi. Yallig'lanish, bu asosan shikastlovchi omillar ta'sirlariga qon tizimida boradigan turli xildagi reaksiyalar orqali organizmning javobidir. Bunday himoya funktsiyalari faol leykotsitlar ishlab chiqarilishini kuchaytirib, tananing immun holatini rag'batlantirish orqali yallig'lanish jarayonlarini oldini olish va tuzalish jarayonlarining ijobiy bo'lishini ta'minlaydi. Hujayralarning yaxlitligi buzilganda, hujayralarning o'sishi va yetilishini tartibga soluvchi va tiklanishiga turtki beradigan hujayra o'sish omillari ishlab chiqariladi. Agar o'sish omillari yetarli darajada bo'lmasa, barcha tomirlardagi endotelial hujayralar atrofiyaga uchraydi va hujayra o'limiga – apoptozga olib keladi.

Nafas yo'llari shilliq qavatining tiklanishida **o'sish omili - TGF - β 1** (*transformation growth factor - TGF- β 1*) muhim rol o'ynaydi. TGF- β 1- T hujayralar, poliblastlar va Langergans hujayralari tomonidan ishlab chiqariladigan faol funktsional oqsillardan iborat. TGF- β 1 ning normal plazmadagi kontsentratsiyasi qon tomirlar epiteliysining yangilanishiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Ushbu ma'lumotlar yuqori nafas yo'llari yallig'lanishining yangi eksperimental modellarini ishlab chiqish zarurligini ko'rsatadi. Nafas yo'llari devorining tarkibiy qismlarining proliferativ reaksiyalarini tartibga solish mexanizmlarini ishlab chiqishda, devorlari regeniratsiyasida va immunologik buzilish jarayonlarida o'sish omillarining rolini aniqlash, yuqori nafas yo'llaridagi yallig'lanish jarayonlarining surunkaliga o'tishini oldini olishda ayniqsa dolzarb hisoblanadi.

Zamonaviy tibbiyotda inson organlarida o'tkir yallig'lanishning himoya va moslashuv jarayonlaridagi rolini baholash hozirgi kunda ham dolzarbdir. Yallig'lanishning surunkaliga o'tishi, uning himoya va moslashuv xususiyatini yo'qotishga sabab bo'ladigan mexanizmlar va omillar yetarli darajada o'rganilmagan. Bronxial daraxtda yallig'lanish jarayonining paydo bo'lishi va

kechishida muhim rolni uning turli molekulyar-hujayraviy omillarga bog'liq. (E.A.Gereng va boshq. 2012). C.Boxall., S.T.Holgate (2012) ma'lumotlariga ko'ra TGF $-\beta_1$ kuchli mahalliy immunoregulyator va regenator ta'sir ko'rsatadi. Sovuq havo ta'sirida odamlarda hujayra darajasida nafas tizimi organlarida himoya va moslashuv jarayonlari boshlanadi. Past harorat ta'sirida erkin-radikallanish jarayonlarning faollashishiga, lipidli peroksidlanish jarayonlarining kuchayishi, hujayra membranasi apparatining shikastlanishi va regenerativ jarayonlarning so'nishiga olib keladi. Nafas tizimi a'zolari yallig'lanish kasalliklari bilan og'rigan bemorlarning davolash ko'p bosqichli, ko'pincha uzoq davom etadigan jarayon bo'lib, katta mehnat va moddiy xarajatlarni va maxsus jihozlardan foydalanishni talab qiladi. A.E. Katelnikovaning so'zlariga ko'ra (2018) Library.ru va PUBMED ma'lumotlar bazalarida (1961–2018 y) ingliz va rus tillarida chop etilgan maqolalarni qidirish - ilmiy elektron kutubxona ma'lumotlar bazasidan foydalanib, biz 51 ta maqolani ushbu sharhga kiritish uchun tanlab oldik. Ushbu sharhda o'tkir traxeobronxit va o'tkir bronxopulmonar yallig'lanishlarining eksperimental modellashtirishga qaratilgan maqolalarni oldik. Ushbu patologiyalarni modellashtirish uchun ko'pincha bir xil patologiya chaqirish induktorlari va qo'llash usullaridan foydalanilgan.

I -BOB. YUQORI NAFAS YO‘LLARI YALLIG‘LANISHI RIVOJLANISHINING ZAMONAVIY JIHATLARI.

(Adabiyot sharhi)

§ 1.1. Sutemizuvchi hayvonlar va insonlar nafas yo‘llarining tuzilishidagi o‘ziga xos xususiyatlari.

Traxeya shilliq qavatining morfologik xususiyatlari. Issiq qonli hayvonlar va insonlarning traxeya devorida quyidagi qatlamlarni ajratish mumkin: shilliq va shilliqosti qavatlar, tolali-tog‘ay qatlam va adventitsial qatlamlardan iborat. Traxeyadagi shilliq qavatning o‘ziga xos xususiyati shundan iboratki, u asosiy membranada joylashgan bir qavatli ko‘p qatorli kiprikli epiteliydan iborat bo‘lib, yuqoridan epiteliy va pastdan o‘z qavati bilan chambarchas bog‘langan. [Namakonova V.S. , 2015, Blobe, GC, WP Schiemann, HF , 2000]. Traxeya shilliq qavati: asosiy plastinka asosan bo‘ylamasiga joylashgan siyrak va elastik biriktiruvchi tolalardan tashkil topgan bo‘ladi va ular shilliq osti qavatining tolalari ko‘rinishida davom etadi. Bu tolalar orasida, ya’ni epiteliy qavatiga o‘tish joylarida aylanma hujayralar (limfotsitlar va neytrofillar, ba’zan eozinofillar) ko‘p uchraydi. Qoida tariqasida, bu zonada kichik limfoepitelial tugunlar joylashgan va bu zonadagi bu limfoepitelial tugunlar oqsillarni rezorbsiya qilish qobiliyatiga ega. [Namakonova V.S. , 2017, Donald PJ , 2000, Shirole RL, Saraf MN, 2015].

Traxeyaning epiteliy qavatida quyidagi hujayralar farqlanadi: qadahsimon hujayralar (mutsin ajratuvchi) bazal va oraliq hujayralar, kirpiksimon hujayralar (har bir hujayrada 150-200 ga yaqin) va neyroendokrin hujayralar. Kichik kalibrli bronxlarda atipik elementlar, kipriksiz sekretor Klara hujayralarini topish mumkin. Bazal membranada barcha hujayra elementlarning joylashishi tufayli traxeyaning devorini to‘liq qoplagan bo‘ladi. [Shirole R.L., Saraf M.N. , 2015, Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D., 2018]. Bazal qatlam hujayralarining yadrolari kuchsiz differentsiyallashgan elementlardan iborat bo‘lib, yadrolari metostatik yo‘l bilan bo‘linadi va to‘qimalar qayta tiklanishi va nuqsonlarni qoplash uchun asosiy xom ashyo bo‘lib hisoblanadi [Namakonova V.S., 2014; Pavlov A.V., Esev L.I., 2017].

Undagi endoplazmatik retikulum juda yaxshi shakllangan va ribosomalar yetarli bo'lib, ularning ba'zilar yig'ilib, polisoma shaklini olgan. Uning sitoplazmasidagi mitoxondriyalar tarqoq, mikrofibrillar tuzilmalar bazal qatlam yaqinida joylashgan. Oval shaklidagi yadro hujayra hajmining 30% dan ko'prog'iga to'g'ri keladi, uning zichligini xromatin tarkibi ta'minlaydi. Ularning asosiy vazifasi epiteliyni bazal membranaga biriktirishdir. Ulardagi keratin filamentlari qo'shni hujayralar va bazal membranalarning desmosomalari bilan doimiy aloqada bo'ladi. Epiteliy hujayralarining bir qismi sifatida bazal hujayralar umumiy hajmning beshdan ikki qismini egallaydi [Namakonova V.S., 2017; M. K. Tomsen, L. Bakiri, S.C Hasenfuss v.b, 2013]. Kirpiksimon hujayralarning asosi silindrsimon shaklga ega bo'lib, bazal qatlamga qaragan tomoni toraygan bo'lib, ular bazal membranada ildiz bilan bog'langandek ko'rinadi. Hujayraning yuqori uchida o'rtacha uzunligi 5-8 mkm bo'lgan 160-190 kirpikli bazal tanachalar mavjud bo'lib, ular kirpiklar bilan birgalikda chegara chizig'ini hosil qiladi. Hujayradagi kirpikchalar tebranadi va bir tomonlama to'lqinlarni hosil qiladi. Apikal yuzada mikroso'rg'ichlar joylashgan bo'ladi. Hujayradagi mikroso'rg'ichlarning turli balandlik va o'lchamlardaligi ularning siliogeneznining turli bosqichlarida ishtirok etishi bilan bog'liq. Tashqi muhit bilan moddalar almashinuvida ishtirok etadigan hujayralar umumiy maydonining ko'payishi, asosan mikroso'rg'ichlar soni bilan bog'liq. Ularning funktsional roli va faolligini ulardagi mikroso'rg'ichlar va kiprikchalarning nisbatiga qarab baholash mumkin. Ularning sekretor funktsiyasi nafas yo'llariga gidrolitik fermentlarni chiqaradigan kichik sekretor bezchalar orqali amalga oshadi. Bunday bezchalar nafas yo'llari yuzasiga yetib borganida o'z vazifalarini bajaradi [Richard J. Xewitt and Clare M.Loyd., 2021; B`kova V.P., Baxtin A.A., 2016]. Kiprikli hujayralardan ajralib chiqadigan fermentlar shilliq osti qatlamining suyuq komponenti va fermentativ asosi bo'lib xizmat qiladi. Ajralib chiqadigan sekretsia tufayli kiprikli hujayralar nafas yo'llari devorlarining ichki yuzalarini namlash va tashqi tomondan tushgan turli xil mayda yot jismlardan tozalash funktsiyalarini bajaradi. Kirpiksimon hujayralar orasida qadahsimon hujayralar alohida joylashib, epiteliy yuzasini namlovchi shilliq sekretsia qiladi. Qadahsimon hujayralar bir hujayrali bezlar

bo'lib, ular chiqaradigan yuqori yopishqoqlikka ega sekret gialuron va sial kislotalarga boy bo'lganligi sababli ular tashqi muhitdan havo bilan kelgan begona jismlarni biriktirib, tashqi muhitga chiqarib yuborilishini ta'minlaydi. Shunday yo'l bilan bu hujayralar nafas yo'llarining doimiy yot jisimlardan tozalanib turishiga hissa qo'shadilar [Namakonova V.S., 2017; Blobe, G.C. , V.P.Schiemann. 2000].

Ular epiteliy hujayralarining ikkinchi eng katta komponenti hisoblanadi, kiprikli hujayralardan keyingi o'rinda turadi. Qalqonsimon hujayralarga - geterogen populyatsiyaga ega qadahsimon hujayralar sekretsiasidan ajratilgan va kiprikli hujayralardan farqlanadigan hujayralar kiradi. Bu hujayralar qalqonsimon shaklga ega, ularning mikroso'rg'ichlari apikal qismida joylashgan. Sitoplazmadagi organellalar yaqqol aks etmagan. Ba'zi hujayralarda nerv tolalarining sinapslari bazal tomonda joylashadi, bu hujayralar va sezuvchi nerv tizimi o'rtasidagi aloqani ta'minlaydidi. Bu nerv tolalari xemoretseptorlar bo'lib, ular nafas yo'llaridagi havo tarkibidagi kimyoviy o'zgarishlarga javoban faollashadi, deb hisoblanadi. Shuningdek, qalqonsimon hujayralar rezorbsiya funktsiyasini bajarishga moslashgan kiprikli hujayralarning o'tmishdoshlari ekanligi haqida ilmiy faktlar mavjud. Epiteliyal neyroendokrin bezlar sitoplazmasida sharsimon yadro va ba'zi joylarda alohida, ba'zi joylarda esa guruh bo'lib joylashgan donador granulachalarga ega bo'ladi. Bu bezlar serotonin, kalsitonin, noradrenalin va shunga o'xshash tartibga solish reaksiyalarida ishtirok etadigan boshqa moddalarni o'zida saqlaydi va zarur bo'lganda tashqi muhitga sekretsia qiladi. Klara hujayralari asosan nafas a'zolari devorlarining mayda kolibrli shoxlarida joylashgan bo'lib, ularda qadahsimon hujayralar topilmaydi, boshqa joylarida esa kam miqdorda uchraydi [Donald P.J., 1998; Shirole R.L., Saraf M.N., 2015]. Bu epiteliy organellalari kalta mikroso'rg'ichlar bilan qoplangan. Ularning yadrolari xromatinga juda boy, endoplazmatik retikulum ancha yaxshi rivojlangan, unda Golji apparati va ko'p miqdordagi mitoxondriyalar ham bo'ladi, sekretor donachalarni esa o'zida kamroq saqlaydi. Klara hujayralari turli xil populyatsiyaga ega va ko'p funktsiyali hujayralar hisoblanadi. Klara hujayralari sonining ko'payishi har doim qadahsimon hujayralar sonining kamayishi bilan sodir bo'ladi, chunki ular

qadahsimon hujayralar bilan o'zaro joy almashinadi [Oettgen H.C., Geha R.S., 2001; Ferrara N., 1999].

Epiteliya qatlami hujayralarining ko'payish va yetilish jarayonlarida interstitsial boshqarish mexanizmlariga bog'liq bo'lgan epiteliy hujayralaridagi eliminatsiya jarayonlari muhim rol o'ynaydi. Epiteliya hujayralarining nobud bo'lishi ko'pincha apoptoz mexanizmi asosida emas, balki dasturlashtirilmagan, ya'ni har qanday tashqi yoki ichki zararli ta'sir natijasida, hatto morfologik hayotiy zahiralar tugamagan bo'lsa ham sodir bo'ladi [Descalzi. D., Folli C., 2007; Namakonova V.S., 2015]. Ekstuziya bo'lgan epiteliy hujayralarining morfologik hayotiyliigi bazal qatlamda qolgan hujayralar bilan quyidagi ko'rsatkichlarga ko'ra solishtirganda, 1-yadroning morfofunktsional tuzilishidagi o'zgarishlar, 2-hujayraning tebranish faolligi umumiy ekstuziya bo'lgan epiteliya hujayralarining to'rtidan bir qismi bilan deyarli farq qilmagan. Ushbu hujayralar ekstruziya mexanizmi odatda epiteliya qatlamidagi hujayralar zichligi normal darajadan oshib ketganda faollashadi. Siqib chiqarilishi kerak bo'lgan hujayralar, uning har ikki tomonida joylashgan hujayralarning aktomiozin qisqarishi tufayli rezervuardan tashqi bo'shliqqa siqib chiqarish orqali amalga oshiriladi [Pavlov A.V., Esev L.I., 2017; Ferrara N., 1999]. Ko'pgina tadqiqotlar natijalariga ko'ra, apoptoz va traxeya devorining ko'p qatorli hilpillovchi epiteliysining yo'qotilishi ham normal, ham patologik jarayonlarda (yallig'lanish, shikastlanish) muhim rol o'ynaydi. Ekstruziya jarayonidan oldin traxeal epiteliya hujayralari shishgan yoki zich mustahkamlikka ega (suvsizlanish tufayli) bo'ladi. Bunday holda, hujayra matritsasi tozalanadi (organellalar keskin kamayadi) va ba'zi joylarda strukturasiz holatda bo'ladi, endoplazmatik to'ring esa yaxlitligi buziladi. Hujayralardagi bunday halokatli o'zgarishlarning kelib chiqishida hujayralararo aloqalarning zaiflashishi va bazal membranadagi yopishqoqligining pasayishi katta rol o'ynaydi. Siqilgan hujayralarning bo'sh joylari uning ikkala tomonidagi sog'lom hujayralar bilan to'lib, bir-biriga yaqinlashadi va bog'lovchi aloqalarni hosil qiladi [Donald . P.J., 1998; Descalzi D., Folli C., 2007]. Apoptotik hujayra ekstruziyasi - hujayraning apikal qismining to'qima tekisligidan chiqishidan boshlab uning yadrosini o'zida

saqlaydigan bazal qismining chiqib ketishigacha boradi va hujayra qatlamdan to'liq ajraladi. Yuqoridagilarga asoslanib, hujayralardagi yo'q qilish jarayonlari notekis taqsimlangan tirik hujayralarni ajratib tashlash orqali to'qimalarning olti burchakli tuzilishining barqarorligini saqlashga xizmat qiladigan jarayon deb hisoblash mumkin. Apoptotik ekstruziya asosan o'layotgan epiteliya hujayralarida (apoptotik hujayralar 10-20 / 1000 ekstrude qilingan hujayralarda), ba'zan morfofunksional faol (6-10/1000 ekstruziya qilingan hujayralarda) jarayon bo'lib, yakuniy ajratilmagan elementlarga ta'sir qiladi [Rossner. Pavel, Tireza Cervená., 2021 yil; Krasavina N.P., Tseluiko S.S., Zubov A.A., 2021]. Yoshi katta hayvonlarda traxeyadagi eliminatsiya jarayonlarida funksional ajratilmagan epiteliya hujayralari soni yosh hayvonlarga qaraganda sezilarli darajada ko'p ekanligi aniqlangan [Tuzun. Sefa., Yucel A.F , v.b. 2012].

Shunday qilib, yuqori nafas yo'llari devori murakkab tuzilgan bo'lib, qon ta'minotining juda sust ekanligi va u yerda joylashgan retseptorlarning har-xil turdagi flogogen agentlarning ta'siriga o'ta yuqori sezuvchanligi bilan tavsiflanadi. Tashqi muhit bilan to'g'ridan-to'g'ri aloqada bo'ladigan nafas yo'llarining qoplovchi epiteliyasining zararlanish ehtimolini yuqori bo'lganligi, normal sharoitda ham, patologik agentlar ta'sirida ham yuzaga chiqadigan nafas yo'llari devorlarining strukturaviy zararlanishidagi proliferativ jarayonlardagi muammolar to'liq o'rganilmaganligi, ushbu muammoni o'rganishni hozirda qanchalik dolzarbligini belgilib beradi.

§ 1.2 Nafas yo'llari devorlari tarkibiy qismlarining funksional va regenerativ faolligi.

Organizmning yetilgan to'qimalarida embrion populyatsiyasining barcha bosqichlarini bosib o'tgan, lekin hech bir hujayra turiga xos bo'lmagan, ma'lum xususiyatlarni shakllantirmagan hujayralar mavjud bo'ladi va ular to'qimalar regeneratsiya jarayonida deyarli barcha turdagi yetilgan to'qimalarga aylanish qobiliyatiga ega bo'ladi. Bugungi kunda bu yangilik isbotni talab qilmaydi, chunki hujayralar va turli to'qimalarning morfofunksional regeneratsiyasi va tiklanishi

uchun xizmat qiladigan bunday hujayralar universal "zaxira" hujayralar deb ataladi. Issiq qonli hayvonlar va odamlarning organizmida har xil turdagi yetuk, o'ziga xos tuzilmalarning va muayyan vazifalar uchun mas'ul bo'lgan barcha hujayralarning yashashi va nobut bo'lishi turli vaqtlarda sodir bo'ladi, ya'ni apatozga uchrashi har xil tezlikda sodir bo'ladi. Bunday regenerativ holat hujayralarning bo'linish bosqichida ikki barobar ko'payishi, bir xil gen va fenotipli yetuk hujayralardan yangi yosh hujayralar hosil bo'lganida, yoki yetuk hujayralar o'rnini differentsiatsiyalashmagan hujayralar egallaganida sodir bo'ladi [Donald P.J., 1998; Namakonova V.S., 2017]. Zamonaviy tibbiyotda o'zak hujayralar organizmdagi har qanday hujayra va to'qimalarni almashtirishda ishtirok etishi aniqlangan va umumiy amaliyotga qabul qilinganligiga qaramay, o'zak hujayralar tuzilishining ko'p jihatlari va fiziologik faollashuv xususiyatlari yetarli darajada aniqlanmagan. Shunday ekan, biz bunday ma'lumotlarga ega bo'lmay turib ularni har qanday shikastlangan to'qima va organ hujayralarini qayta tiklash uchun ishlatishga yetarli imkoniyatimiz bo'lmaydi. Avvalo, bu hujayralarning proliferativ sikl jarayonlarida yetilishini va ularning ma'lum ko'rinishda shakllanishini ta'minlovchi, bu jarayonlarni tartibga soluvchi omillarni aniqlash zarur [Namakonova V.S., 2015; Namakonova V.S., Krasavina N.P., Tseluiko S.S., 2017; Bykova V.P., Baxtin A.A., 2016]. Tez yangilanadigan hujayralar populyatsiyasida o'zak hujayralarining ko'pligi ushbu hujayralardagi ko'p sonli hujayra elementlarining doimiy apoptozi bilan bog'liq, ammo bunday hujayralar populyatsiyasini to'ldirish odatda o'zak hujayralari darajasida emas balki yetuk hujayra elementlari darajasida sodir bo'ladi. O'zak hujayralari odatda uzoq vaqt davomida to'qimalarda yashirin bo'lib qoladi va ular proliferativ stimuly paydo bo'lganda o'z-o'zini faollashtirish qobiliyatiga ega deb hisoblashadi. Morfogenez jarayonida eng muhim narsa bu hujayralarda yetarli miqdordagi retseptorlarning borligi va ularga tartibga soluvchi ta'sir ko'rsatadigan faol moddalarning ishlab chiqarilishi va ushbu jarayonlar bilan bog'liq boshqa sharoitlardir. Hujayra va to'qimalarda metabolik jarayonlarning sodir bo'lish tezligi ularning regenerativ salohiyati qanchalik yuqori ekanligidan dalolat beradi

[Namakonova V.S., 2014; Namakonova V.S., Krasavina N.P., 2013; Pavlov A.V., Esev L.I., 2017].

Zamonaviy tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatadiki, insonlar va issiq qonli hayvonlarning nafas yo'llari va traxeyasi shilliq qavatining epitelial hujayralarining almashinishida bir vaqtning o'zida turli xil hujayra fraktsiyalarining ishtiroki kuzatiladi. Bunga quyidagilar misol bo'ladi, bazal hujayralar (differentiatsiya nisbatan sust), qadahsimon hujayralar murakkab darajadagi differentiatsiyaga va yuqori darajada tuzilgan morfofunktsional xususiyatlarga ega. Oq kalamushlarning epiteliysida hujayralar almashinuvining darajasini ko'rish uchun H3-timidin yuborilganda, traxeya epiteliysining interstitsial hujayralari faollashdi (ushbu modda kiritilgandan so'ng 50-55 daqiqadan keyin). Kiprikli hujayralarga ushbu modda kiritilgandan keyin faqat besh kun o'tgach aniqlanadi. Shuningdek, o'tuvchi hujayralarini kiprikli hujayralarga aylanish jarayoni nisbatan tez - 24 soat ichida sodir bo'ladi. Jarohatdan keyin 1 soat ichida bazal hujayralar sonining nisbatan kamayishi kuzatiladi [Akira S., Masafumi H., Takahide N., 2018; Blobe G.C. W. P. Schiemann 2000]. Traxeya va katta kolibrli bronxlarning shilliq pardalaridagi hujayralar populyatsiyalarining yangilanish tezligi 2 -7 kun bo'ladi degan fikrlar mavjud. Kalamushlar traxeyasining kirpikli epiteliysida to'liq yangilanishi sodir bo'lishi uchun taxminan 5 hafta vaqt ketadi [Blobe G. C., V.P. Schiemann 2000; Donald P.J., 1998; Moon J., Yoo J .Y., Yan J. H., Kwon H.H., Suh D.H., 2019]. Bronxial epitelining fiziologik tiklanishi uchun 47 kundan 100 kungacha vaqt talab qilinadi. Bronxial traktning pastki bo'limlari 52 kun ichida yangilanadi deb taxmin qilinadi. H3-timidin bilan avtoradiografik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, faqat bazal hujayralar mitotik tarzda bo'linadi va ulardan dastlab qadahsimon hujayralar hosil bo'ladi, keyin esa kipriksimon hujayralar paydo bo'ladi [Shirole R.L., Saraf M. N., 2015; Pavlov A.V., Esev L.I., 2017]. Bunday tadqiqotlar natijalariga asoslanib, biz bazal hujayralarni ildiz hujayralarining faol qismi sifatida tushunishimiz mumkin va ularni traxeya devorining kirpikli epiteliysidan qadahsimon hujayralar va kipriksimon hujayralarning almashtirishning asosiy manbai deb hisoblashimiz mumkin. Yetuk oq kalamushlarning traxeya devori epiteliysidagi mitoz

jarayonlarining 88-93% bazal hujayralarda, 7-12% esa oraliq hujayralarida sodir bo'ladi [Bischoff. S. C., 2008; Moon J., YooJ.Y., Yan J. H., Kwon H.H., Min S, Suh D.H., 2019]. Ayrim nazariyalarga binoan traxeya devoridagi epiteliy hujayralarining ko'payishi kunning turli vaqtlarida o'zgarib turad. Oq kalamushlarning traxeya devorida mitotik hujayralar ko'payishining asosiy vaqti ertalabki soatlar (soat 5 dan 9 gacha), eng sekin vaqti esa kunduzgi soat 2 dan kechqurun 12 ga qadar davom etadi deb hisoblanadi. Qisqa muddat yashovchi yoki tranzitor hujayralar differentsiatsiya jarayonida ko'p qavatli epiteliyga ega bo'lishiga qaramasdan shakllanishining tezligi bilan tavsiflanadi, differensial hujayralar nisbatan uzoq umr ko'radi va ularning mitotik sikli ham uzoqroq davom etadi.

Shunday qilib, yuqoridagilardan xulosa qiladigan bo'lsak, ko'rib chiqilayotgan traxeya to'qimasidagi ba'zi hujayralarining proliferativ potentsiali juda yuqori bo'lib, bu ayniqsa reparativ regeneratsiya jarayonlarida yaqqol seziladi [M.K.Tomsen , L. Bakiri, S.C. Hasenfuss v.b., 2013; Gorbunov M.M., 2012; Namakonova V.S., 2015]. Voyaga yetgan oq kalamushlarning nafas yo'llari epiteliy qatlami hujayralarida differentsiatsiya jarayonlarini o'rganayotganda, bazal hujayralarning o'tish hujayralariga almashinaishini va differentsiatsiyaning keyingi bosqichlarida kiprikli, qadahsimon va "hilpillovchi" ga o'tishini kuzatishimiz mumkin. Ba'zan biz bunday hujayralarni to'g'ridan-to'g'ri shilliq qavat hujayralariga va ba'zi hollarda kirpikli hujayralarga o'tishini ko'rishimiz mumkin. Yetuk kiprikli hujayralar bo'linmaydi. Kichik kalibrli bronxial epiteliydagi jarayonlar yuqori darajada funksional ixtisoslashganligi sababli ulardagi regeneratsiyaning fiziologik jarayonlarini qo'llab-quvvatlovchi yuqori funktsional ixtisoslashgan hujayralar foizi mavjud [Namakonova V.S., Krasavina N.P., Tseluiko S.S., 2017; Blobe G.C. , V.P. Schiemann, 2000].

Nafas yo'llari epiteliyasining shikastlanish darajasi va unga mos ravishda rivojlanadigan hujayralarining ko'payish darajasi ma'lum bir patologik omillarning zarar yetkazuvchi hajmi va ta'sir qilish muddatiga bog'liq. Nafas tizimi epiteliy qatlamining ayrim hujayralarining proliferativ faolligi nisbatan past bo'lganligi sababli, ko'pgina adabiyotlarda ular asta-sekin yangilanadigan to'qimalar tizimi deb

ataladi. Bunga misol qilib Klara hujayralarining ko'payishini keltirish mumkin, chunki oq sichqonlarning traxeyasida ularning yangilanishi uchun taxminan bir yarim kun kerak bo'ladi. Ammo ko'pincha traxeya va bronxiolalarning epiteliya qatlamining yaxlitligi buzilganida, ta'sirdan zarar ko'rmagan hujayralar tezda faollashadi va faoliyat ko'rsatishni boshlaydi. Aynan shuning uchun Klara hujayralari shilliq qavat epiteliyasining ildiz hujayralari hisoblanadi. Sekretor epiteliy hujayralarining o'ziga xos xususiyati shundaki, ular epidermoid differentsiatsiya tufayli mitoz davrida ham shilliq sekretor moddalar hosil qilish qobiliyatini yo'qotmaydi. Traxeya va bronxlar epiteliysida epidermoid differentsiallanish jarayoni normal holat hisoblanadi va tananing har qanday zararga (termik va mexanik, sovuq) umumiy reaksiyasi hisoblanadi [M.K.T o'lsen, L.Bakiri, S.C. Hasenfuss vb., 2013; Ettgen H.C., Geha R.S., 2001; Takana H, Inoue K., Yanagisawa R. vb, 2004].

Shunday qilib, odam organizimining ichki muhiti va tashqi muhit omillari o'rtasida to'siq bo'lgan nafas yo'llari devorining tarkibiy qismlari morfofunktsional xususiyatlarini o'rganish, yallig'lanishning patogenetik mexanizmlarini va yallig'lanish jarayonining surunkaliga o'tishi sabablarini yaqindan tushunishga imkon beradi. Ayniqsa ushbu mexanizmlarni yuqori nafas yo'llari yallig'lanishining proliferativ bosqichida o'rganish, infeksiyon agentlarning ta'sirini va nafas yo'llarining obstruksiyasi kabi asoratlari rivojlanishining oldini olish, ularning kechishini nazorat qiluvchi yondashuvlarni ishlab chiqish imkonini beradi .

Insonlarda va issiq qonli hayvonlarda yallig'lanish jarayonlari, shu jumladan nafas yo'llarining yallig'lanishi, organizmning turli darajalaridagi, ya'ni hujayra, to'qima va immun tizimi darajasida yuzaga chiqadigan kompleks patomorfologik jarayonlar hisoblanadi. O'tkir yallig'lanish jarayonlarida organladagi shilliq qavatlarning morfofunktsional tuzilishi buziladi, uning ba'zi funksiyatlari pasayadi, shu jumladan himoya funktsiyasi ham, bu jarayonlarning surunkaliga o'tishini ta'minlaydi. [Takana H, Inoue K., Yanagisawa R., et al, 2004; Xamidova F.M., 2010]. Nafas yo'llarining epiteliysi butun organizmni turli xil ekzogen zararlardan, xususan: turli viruslar, mikroblar va allergen moddalar, chang zarralaridan

saqlaydigan himoya chizig'i hisoblanadi. Epiteliya hujayralari hujayralararo mustahkam aloqalarni hosil qiladi va turli fiziologik jarayonlarda ishtirok etadi. Masalan, ionlarni kerakli nuqtalarga yetkazish va qadahsimon hujayralar sekretsiasini evakuatsiya qilishda, turli xil biologik faol moddalarni sintez qilishda, (β defenzim , laktoperoksidaza, laktoferrin, lizotsim, leykotsitlar proteazasi sekretsiasini tormozlovchi- SLPI, traxéal mikroblarga qarshi peptid) [Hasegawa M. , Fujimoto M. , Xamaguchi Y. v.b., 2011; Holgate S.T., 2011; Shmieder R. E., 2006]. Nafas yo'llari devorining epiteliy qatlami organizm immun himoyasining birlamchi chizig'i bo'lib, nafaqat mahalliy immunitetni shakllantirishda, yana ba'zi birlamchi immunitet omillarini ishlab chiqarishda, ba'zi biologik faol sitokinlarni sintez qilish orqali organizmdagi immun yallig'lanish reaksiyalarini tartibga solishda ham ishtirok etadi. Bronxlarning shilliq qavati ko'p qavatli kiprikli epiteliya (bronxiolalarda bir qavatli) bilan qoplanadi, u asosan kirpiksimon hujayralardan, shuningdek qadahsimon hujayralar, oraliq, ildiz, neyrosekretor, endokrin, antigen sentezlovchi dendritik hujayralar va Klara hujayralaridan. Klara hujayralari terminal bronxiolalarning respirator qismga o'tish sohasida joylashib, surfaktant moddalsini sintez qiladi va o'pkaning detoksifikatsiya faoliyatida qatnashadi. Klara hujayralari sekretor oqsili (CC16) fosfolipaza A₂ ga nisbatan tormozlovchi ta'sirga ega, shuningdek immunomodulyator ta'sirga ham ega. Ular interferon γ retseptorlari faollashuvini bloklash orqali Th1/Th2 muvozanatini tartibga soladi. [Massague J., 2000; Baines K.J., Bonacci J.V., Stewart A.G. et all., 2010; Tseluiko S.S., Krasavina N.P., Semenov D.A. v.b., 2012]. Epiteliya hujayralari xos bo'lgan retseptorlarni faollashtirish orqali yallig'lanishga qarshi va fibrogen ta'sirga ega bo'lgan O'sish omili β (TGF- β 1) ni sintez qiladi, bundan tashqari u bir qator boshqa faol moddalarni (FGF, PDGF, IGF) va ko'plab interleykinlarni ishlab chiqaradi (IL1b, IL6, IL8, IL 11, IL9, IL25 va IL33). Traxeya va nafas yo'llari epiteliysining bazolateral qatlamida joylashgan dendritik hujayralar (DH) yaxshi rivojlangan intraepitelial tarmoqni hosil qiladi, ularda sitoplazmatik o'simtalar yordamida kuchli bog'langan birikmalar hosil bo'ladi. Antigenni prezentatsiya qiluvchi funktsiyani bajaradigan o'pka DHlari ko'plab antigenler orasida potentsial xavfli yoki aksincha,

apatogen agentni tanib olish va immun reaksiyasining keyingi bosqichiga yoʻnaltirish qobiliyati tufayli tugʻma va adaptiv immunitet oʻrtasidagi bogʻliqlikni taʼminlaydi, natijada Th1 yoki T-reg limfotsitlarini induksiya qilish orqali immun himoya yoki chidamlilikni shakllantiradi. [Gorbunov M.M., 2012; M.K. Thomsen, L. Bakiri, S.C. Hasenfuss et al., 2013; Krishnamoorthy N., Oriss T.B., Paglia M., et al., 2008]

Inson tashqi muhitdan havo bilan nafas olganda, havo harorati nafas yoʻllarining epiteliyasidagi yuqori sezgir retseptorlari, yaʼni termosezgir ion kanallari tomonidan aniqlanadi va organizm bunga javob reaksiyasini beradi (sovuq taʼsirida bronxospazm, issiqlikda esa bronxodilatatsiya). TRPM8 retseptorlari tomonidan MUC5AC genlarini faollashtirish alohida ahamiyatga ega. Nafas olish yoʻllarining barcha qismlarini (proksimal va distal) tozalashni traxeobronxial epiteliyning qadahsimon hujayralari va shilliqosti qavatining sekretiysi taʼminlaydi va uning asosiy makromolekulyar komponenti MUC5AC. Ammo uning ortiqcha sekretiysi turli bronxopulmonar patologiyalarning rivojlanishiga olib keladi. Shunga qaramay, koʻplab ilmiy tadqiqotlar natijalariga koʻra, mutsin-sulfat kompleksi organizmida sovuq havo oqimi taʼsirida himoya sifatida hosil boʻladigan jelega oʻxshash qatlamning asosiy tarkibiy qismini (65-70%) tashkil etishini koʻrishimiz mumkin. [Nekrasov E.V., Prihodko A.G., Perelman Yu.M., 2017; Sharifov X.Sh., Yakovlevna M.O., Vladimirovna Z.A., Xaleeva E.L., 2016 yil; Donald P.J. , 1998; Warburton D., Shvarts M., Tefft D v.b 2000] . Baʼzan ular shilliq qavatning qalinlashishiga olib keladi va kiprikli epiteliya hujayralari fibrillalarining toʻlqinsimon tebranishiga toʻsqinlik qiladi, buning natijasida koʻpincha destruktiv oʻzgarishlar yuz berishi mumkin. Butun nafas olish tizimidagi yalligʻlanish jarayonlarining surunkali bosqichga oʻtishining umumiy belgilari shilliq va shilliqosti qavatlarining oʻz vazifalarini yetarli darajada bajara olmasligidan kelib chiqadi. Tekshiruvlar natijalari shuni koʻrsatadiki, organizmga sovuq havoning uzoq vaqt taʼsir qilishi natijasida undagi uglevod almashinuvining murakkab buzilishi sodir boʻladi, bu esa surunkali laringo traxeit (SLT) bilan ogʻrigan bemorlarning bronxial devorlarida qayta qurulish va fibrotik jarayonlarning

rivojlanishiga sabab bo'лади. Natijada bronxial obstruksiya kuchayadi va bemorlarning hayotiga jiddiy xavf tug'diradi. Bundan tashqari, traxeyaning qoplovchi epiteliyalarining yassi hujayrali metaplaziyasi fonida bronxlarning himoya to'sig'idagi sekretor hujayralar tomonidan mukoproteinlar va polisaxaridlarning ishlab chiqarilishi keskin ortadi. Laringo-traxeit va nafas olish a'zolarining giperreaktivligi bilan og'rgan bemorlarda sovuq havoning ta'sirini o'rganishda quyidagilar aniqlangan, ulardagi yallig'lanish jarayonlari uzluksiz davom etishi oqibatida, bronxial tarmoqlar o'tkazuvchanligi asta-sekin yomonlashadi va induksiya tufayli traxeobronxial epiteliyning qayta qurilishi sodir bo'лади. [Richard J. Xuitt and Clare M. Loyd, 2021; Donald P. J., 1998; Di Girolamo S., Anselmi M., Piccini A. v.b 1996; Pirogov A.B., Zinoviev S.V., Pirodko A.G. v.b 2018].

Aynan shu nafas yo'llari devorlari tarkibiy qismlarining funksional, regenerativ, sekretor faolligidagi o'ziga xos omillar omillar bizni traxeobronxial epiteliyning morfofunktsional faolligini yanada chuqurroq o'rganishga undaydi.

§ 1.3 Yuqori nafas yo'llari epiteliysining yangilanishi jarayonlariga o'sish omillarining ta'siri.

So'nggi yillarda tibbiyot rivojining eng istiqbolli yo'nalishi patologik va fiziologik jarayonlarning rivojlanishini nazorat qilish jarayonlarini o'rganishdir. Patologik jarayonlarning borishiga sezilarli ta'sir ko'rsatadigan tabiiy omillar orasida o'sish omillari alohida o'rinni egallaydi. Ma'lumki, hujayraning differentsiatsiyasi va proliferatsiyasi jarayonlarini tartibga solishda asosiy rolni TGF - β_1 (transfarmatsiyalovchi o'sish omili- β_1) o'ynaydi. TGF - β_1 - sitokinlar tarkibining bir qismi bo'lgan oqsil organizimning deyarli barcha hujayralarining ko'paytirish va yetilish jarayonlarida ishtirok etadi va ularning rivojlanishini nazorat qiladi. Transformatsiyalovchi o'sish omili - β_1 ta'sirida fenotipik mexanizmlar faollashadi, bu fibroblastlardan miofibroblastlarning shakllanishiga olib keladi, bundan tashqari ular fibrillar oqsilining, ya'ni kollagenning sintezini faollashtiradi va hujayradan tashqari matritsada silliq mushak to'qimalarining rivojlanishini aktivlaydi. Zamonaviy tibbiyotda Transformatsiyalovchi o'sish omili - β_1 oilasining

35 dan ortiq turlarini o'rganilgan. Bu oilaning deyarli barcha a'zolari tuzilish jihatdan bir-biriga o'xshashdir, masalan, aminokislotalar ketma-ketligining 26-45% reformatsiyasi va barcha molekulalarning b-varaqlari antiparallel juftliklarda joylashgan, sisteinga boy sohalarning shakllanishi ham xuddi shunday tuzilgan. Bu oilaning asosiy xususiyatlari deyarli barcha hujayralar va to'qimalarda proliferatsiya jarayonlarini tartibga solishda ishtirok etish, embrional rivojlanishi, ko'payish, yetilish, farqlanish jarayonlarini tartibga solish va immunologik tolerantlikni ta'minlash. TGF - β_1 bu oilaning birinchi a'zosi bo'lib, shu nom ostida fanga kiritilgan va keyingi tadqiqotlar TGF - β_2 va TGF β_3 va bu oilaning qolgan a'zolari aniqlangan. TGF - β_1 o'z nomiga mutanosib ravishda transformatsiyalovchi o'sish omillari oilasining asosiy a'zosi hisoblanib, BMP oqsillarini o'zida saqlaydi. Bundan tashqari anti-Myuller gormoni aktivlovchilari va VG-1 ni aktivlovchilarini ham o'z ichiga oladi. TGF - β_1 sitokinini ajratadigan hujayralarning aksariyati uning ta'siriga sezgir retseptorlarga ham ega. Ular asosan avtokrin induksiya mexanizmi asosida harakat qilib, nafas yo'llarining sog'lom to'qimalari va epitelial hujayralariga va onkogenez jarayonlarining dastlabki bosqichlariga antiproliferativ ta'sir ko'rsatadi, [Nikonorova V.G., Krishtop V.V., T.A. Rummyantseva., 2021; Pirogov A.B., Zinoviev S.V., Prikhodko A.G., v.b 2018; Simbirtsev A.S., Totolyan A.A., 2015]. Transformatsiyalovchi o'sish omili - β_1 ni turli hujayralar tomonidan ajratilishi aniqlangan masalan, makrofaglar uni hujayra ichidan tashqari matritsasiga nafaol holatda chiqaradi, u yerda LTBP va LAP (latency associated peptide) bog'lovchi protein polipeptidiga bog'lanish orqali faollashadi. Plazmin, qon zardobi proteinazasi, faol TGF - β_1 ning chiqarilishini faollashtiradi. Yuqoridagi jarayonlar asosan makrofaglar yuzasida sodir bo'ladi, bu yerda nafaol TGF- β_1 TSP-1 (trombospondin-1) orqali CD-36 retseptorlari bilan bog'lanadi. Yallig'lanish, shikastlanishlar va turli patogen omillar natijasida makrofaglar faollashadi va ulardan faol TGF - β_1 ning ajratilishi ortadi, bu esa plazmin oqsilining faollashishiga olib keladi. Makrofaglar shuningdek endotsitoz vaqtida TGF - β_1 ning nafaol IgG bilan kompleksini ham o'zida tutadi va kerak bo'lganda hujayralararo suyuqlikka faol TGF - β_1 holatida ajratadi. Agar Transformatsiyalovchi o'sish omili - β_1 tarkibini

ko'radigan bo'lsak, u 390 ga yaqin aminokislotadan iboratligini ko'ramiz [Pirogov A.B., Zinoviev S.V., Prihodko A.G., va boshqalar, 2018; Meng Z. , Liu Y , Vu D. , 2005; Gulevskiy A.K., Abakumova E.S., Shchenyavskiy I.I., 2013; Knyazeva L.I., Meshcherina N.S., Goryainov I.I., 2012]. Barcha hujayralarda Transfarmatsiyalovchi o'sish omili - β_1 sekretiysasi uchun zarur bo'lgan 25-40 tacha aminokislotadan iborat N-terminal signal peptidi mavjud bo'ladi. TGF- β_1 ning nafaol shaklidagi 112-114 aminokislotalar sohasida LAP tomonidan proteolitik parchalanib, so'ngra faol TGF- β_1 molekulasini hosil qiluvchi C-terminal peptid bor deb taxmin qilinadi. Biologik faol TGF - β_1 25 kDa molekulyar oqsilni o'z ichiga olgan dimer shaklida bo'lib, ko'plab strukturaviy motivlarni o'z ichiga oladi. TGF- β_1 9 ta sistein qoldiqlaridan iborat bo'lib, ularning asosiy qismi, ya'ni 8 molekula sistein tugunini hosil qiluvchi disulfid bog'lariga ega. Bu TGF- β_1 super oilasining strukturaviy xususiyatlarining o'ziga xosligi hisoblanib, qolgan 9-sistein molekulasi boshqa TGF- β_1 molekulasining to'qqizinchi sisteiniga bog'lanadi va dimer hosil qiladi. Olingan dimerlar ikkinchi turdagi retseptorlarga bog'lanadi va natijada birinchi turdagi retseptorlarni biriktiradi va fosforlaydi. TGF- β_1 SMAD yoki DAXX (Death domain-associated protein) signal yo'llarini faollashtirish orqali hujayralardagi apoptozni keltirib chiqarishi mumkin. SMAD signal yo'li o'zgarmas yo'l hisoblanadi. Birinchi turdagi retseptorlar, o'z navbatida, R-SMAD retseptorlariga biriktiriladi va keyin ularni fosforlaydi. R-SMAD signal tizimi SMAD3 yo'li orqali apoptozni faollashtiradi. Geterodimerik kompleks hosil qilganda, R-SMAD oddiy SMAD (SMAD4) bilan birlashadi. Ushbu hosil bo'lgan birikmalar hujayra yadrosiga kiradi va u yerda mitogen bilan faollashtirilgan protein kinaza yo'lini faollashtiradigan genlarni transkripsiya qilish orqali apoptoz uchun turtki omili bo'lib xizmat qiladi. DAXX 2-toifadagi retseptorlari orqali TGF- β_1 bilan bog'lanadi. Transfarmatsiyalovchi o'sish omili - β_1 birinchi navbatda ko'plab hujayra sikllarini tartibga soladi. P15 va P21 oqsillarining sintezi TGF- β_1 ta'sirida amalga oshiriladi . Ular Rb (retinoblastoma) oqsillarini fosforillanishi uchun mas'ul bo'lgan siklin-CDK kompleksini bloklaydi. TGF- β_1 hujayra siklining G1 fazasini aktivlaydigan sichqon geniga (c-myc) tormozlovchi ta'sir qiladi. Natijada TGF- β_1

hujayralar yetilish siklining G1 fazasi orqali o'tishini bloklaydi, natijada hujayra proliferatsiyasi tormozlanadi, yetilish va apoptoz jarayonlari faollashadi. Ushbu ilmiy tadqiqot o'tkazilishidan asosiy maqsad traxeobronxial devor yallig'lanishining proliferativ jarayonlarida TGF- β_1 o'sish omilining roli va nafas yo'llarining epiteliysida yuzaga keladigan tarkibiy o'zgarishlar haqidagi qarama-qarshi ma'lumotlarni o'rganish edi [Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I. , 2012; Sharifov X.Sh., Yakovlevna M.O., Vladimirovna Z.A., Xaleeva E.L., 2016; Akira S., Masafumi H., Takahide N. , 2018] . TGF- β_1 ning nafas olish tizimining epiteliy hujayralari tomonidan gipersekretsiyasi natijasida I, III, VIII turdagi kollagenlar, fibronektin va tenatsin sintezi kuchayadi, natijada bazal membrana qalinlashadi. Bu holatni ba'zi olimlar bazal membrananing himoya-adaptiv reaksiya deb hisoblashsa, ba'zi olimlari esa - bronxial giperreaktivlikning morfologik ko'rinishi deb hisoblashadi. Ma'lumot uchun, Transformatsiyalovchi o'sish omili - β_1 fibroblastlarning faollashuvida asosiy rolni o'ynaydi, bu esa perivaskulyar fibrozning rivojlanishiga hamda traxeya shilliq qavatidagi qon tomirlarining qisilishiga olib keladi. S.Isaev keltirgan ma'lumotlarga asoslansak, qon zardobidagi T-limfotsitlarning faollashishi va CD8+ hujayralari sonining ko'payishi orqali TGF- β_1 ning immunoregulyatorlik ta'sirini ko'rishimiz mumkin [Isajevs S., Tayvan I., Strazda G v.b. 2009] SOO'K (surunkali obstruktiv o'pka kasalligi) ning og'ir shakllari bo'lgan bemorlarda asosan traxeya devorining subepitelial va intraepitelial qatlamlarida CD8+ hujayralari zichligining ortishi aniqlangan. Ko'pgina mualliflar tomonidan jarohatlarni davolanish vaqtini qisqartirish uchun regeneratsiya omillaridan foydalanish natijalariga e'tibor beradigan bo'lsak, klinik tadqiqotlarda o'tkir jarohatarning davolanish muddatlari 2 sutkagacha qisqarganligini ko'rishimiz mumkin. To'qimalardagi yallig'lanish jarayonlari vaqtida semiz hujayralarning fibroblastlar bilan bog'lanishi ortadi va ular tomonidan ajratiladigan mediatorlar esa ularning faolligiga ta'sir qiladi. Agar e'tibor qiladigan bo'lsak fibroblastlarning semiz hujayralar bilan birikishidan fibroblastlarning proliferativ faolligining oshishini va kollagen, gialuron kislotalarining sintezining kuchayishini kuzatishimiz mumkin. Bu birikma yana shish paydo bo'lishida ham ishtirok etadi, chunki u

gidrofil molekula bo'lib matritsaga suv oqimini ta'minlaydi va natijada to'qimalarning hajmini oshiradi. [Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., 2012; Gulevskiy A.K., Abakumova E.S., Shchenyavskiy I.I., 2013; Sharifov X.Sh., Yakovlevna M.O., Vladimirovna Z.A., Xaleeva E.L., 2016 yil; Meng Z. , Liu Y , Vu D. , 2005] .

Birinchi marta 1962 yilda Cohen S. kashf etgan epidermal o'sish omili EO'O ham (sichqonlarining pastki jag' osti bezlaridan ajratib olgan) shilliq qavatining yangilanishi va qayta tiklanishida katta ahamiyatga ega. [Kashtalyan O.A., Ushakova L.Yu., 2017; Trulev A.S., Kudryavtsev I.V., Nazarov P.G., 2012] . EO'O globulyar oqsil bo'lib, u endodermal, ektodermal va mezodermal kelib chiqadigan turli hujayralarga kuchli mitogen ta'sir ko'rsatadi. Ular so'lak bezlari, qon, miya qorinchalaridagi suyuqliklarda, sut, so'lak, oshqozon va oshqozon osti bezi sekretsiyalarida sintezlanadi. EO'O embrion hujayralarining ko'payishini rag'batlantiradi va suyak to'qimasidan kaltsiyning chiqarilishini oshiradi, bu suyak rezorbsiyasiga yordam beradi. Yana EO'O fibroblastlar va epiteliya hujayralari uchun kuchli gemoatrakant hisoblanadi. Boshqa sitokinlar bilan birgalikda jarohatni davolash va angiogenez jarayonlarida vositachilik qiluvchi eng muhim omillardan biri hisoblanadi. Shuni ta'kidlash kerakki, EO'O ning biologik ta'siri samaradorligi unga yaqin bo'lgan transformatsion o'sish omiliga (TGF) qaraganda sezilarli darajada yuqoriroq bo'ladi, lekin bu ikkala omil ham bir xil hujayra retseptorlari bilan bog'lanadi. [Trulev A.S., Kudryavtsev I.V., Nazarov P.G., 2012; Phylchenkov A.A, Slukvin I.I, Kudryavets Yu.I., 2000; Katelnikova A.E., Kryshen K.L., Makarova M.N., Makarov V.G., 2019].

Zamonaviy tibbiyotga sitokinlar oilasiga mansub 200 dan ziyod moddalar ma'lum. Ularning inson organizmidagi asosiy vazifalari himoya reaksiyalarining shakllanishini, hujayralararo o'zaro ta'sirning polipeptid vositachiligi va normal fiziologik funktsiyalarni tartibga solishdir. Sitokinlar o'zlarining biologik faolligini masofaviy ham, hujayralararo aloqa orqali ham ko'rsata oladi. Sitokinlarni o'rganish 20-asrning o'rtalarida boshlangan, o'z nomini ularda aniqlangan biologik harakatlardan olingan. Masalan, interferon (IF) deb atalishiga sabab, uning

aralashish qobiliyati, takroriy virusli infeksiyalarga chidamliligini oshiradi. O'tgan asrning 80-yillarida oq sichqonlar va odamlarning interferon genlarini klonlash orqali tabiiy sitokinlarning biologik xususiyatlarini to'liq takrorlaydigan rekombinant molekulalar olindi, bu esa fanda inqilobiy burilish yasadi, ya'ni saraton kasalligini davolash uchun (IL-2) rekombinant interferonlarning qo'llanilishi edi. [Radaeva O.A., Simbirtsev A.S., 2014].

Sitokinlarning asosiy oilalari I tip interferonlar. Sitokinlarning eng ko'p o'rganilgan guruhi virusga qarshi va antiproliferativ faollikka ega bo'lgan I tur interferonlar (IFN-b, IFN-v, IFN-sh) hisoblanadi. Ularning manbalari makrofaglar, T-limfotsitlar, maxsus leykotsitlar guruhi (plazmotsitoid monotsitlar), fibroblastlar hisoblanadi. Interferonlar virus siklining deyarli har qanday bosqichini, shu jumladan virus zarrachasi yoki nuklein kislotasining hujayraga kirishini to'xtatishi mumkin. Ba'zi virusli infeksiyalarda virus replikatsiyasining to'g'ridan to'g'ri bostirilishigina emas, balki antigen taqdim etuvchi hujayralarning spetsifik himoyalaniishi ham ro'y beradi. Limfoid follikulalar va dendrit hujayralarning marginal zonalari makrofaglarini viruslardan himoya qilish yallig'lanish sitokinlari (IFN-b, TNF, IL-6) ajralib chiqishi bilan tizimli yallig'lanish javobining fatal sindromi rivojlanishining oldini oladi. Bakteriyalar, sodda jonivorlar, zamburug'lardan himoyalaniishda IFN- v/i ning roli kam o'rganilgan. Ma'lumki, IFN- v/i makrofaglar faolligini oshiradi. IFN- v/i ishlab chiqarilishi IL-4, IL-10 sitokinlari bilan tartibga solinadi, bunda IFN- v/i IL-12, IL-15, IFN-g sitokinlari ishlab chiqarilishiga ta'sir ko'rsatadi. Interferonlar bir-birining ekspressiyasini ijobiy teskari aloqa mexanizmi orqali kuchaytirishi mumkin, bu esa interferonning zaif induktorlari bo'lgan viruslarga qarshi immun javobni kuchaytirishga imkon beradi. Interleukinlar oilasi-1. Interleukin-1 oilasiga 10 dan ortiq gomologik sitokinlar kiradi. IL-1 nomi birinchi marta makrofag limfotsitlarni faollashtiruvchi omilga berilgan bo'lib, u o'sha paytda turli xil leykotsitlar o'rtasida vositachi vazifasini bajargan deb hisoblangan. Hozirgi vaqtda deyarli bir xil faollikka ega bo'lgan IL-1b va IL-1v eng ko'p ma'lum. Farqlar ularning hujayralar tomonidan ishlab chiqarilishining o'ziga xos xususiyatlariga bog'liq. Agar IL-1b asosan

mahalliy himoya reaksiyalarining mediatori bo'lsa, IL-1b mahalliy va tizimli darajada ta'sir qiluvchi sekretor sitokindir.

IL-1 ning asosiy manbalari monotsitlar, makrofaglar, jigardagi Kupfer hujayralari, epidermisdagi Langergans hujayralari va mikroglia hujayralaridir [28]. IL-1 ishlab chiqarishda inson periferik qonining 90% gacha monotsitlari va 40-60% to'qima makrofaglari ishtirok etadi. Sitokinlar oilasiga interferonlar, koloniya stimullovchi omil (CSF), ximokinlar, o'sish omillari TGF- β 1, o'sma nekrozi omili, interleykinlar va boshqa endogen mediatorlar kiradi. Sintez mikroorganizmlarning kirishi yoki to'qimalarning shikastlanishiga javoban boshlanadi va mahalliy yallig'lanish hamda o'tkir fazali javobning rivojlanishi uchun zarurdir. Bitta nisbatan kichik molekula (1,8 kDa) organizmning infeksiya tarqalishini cheklash, kirgan mikroorganizmlarni yo'q qilish va shikastlangan to'qimalarni tiklashga qaratilgan butun bir himoya reaksiyalari majmuasining rivojlanishini rag'batlantiradi.

IL-1 ning tizimli ta'siri quyidagilar bilan bog'liq: 1) neyroendokrin tizimning faollashuvi; 2) immunopoezni qayta qurish va immunostimulyatsiya; 3) jigarda o'tkir fazali oqsillar sintezining o'zgarishi; 4) qonda aylanib yurgan leykotsitlar sonining o'zgarishi; 5) suyak ko'migida qon hosil bo'lishini stimullash yo'li bilan. Sitokinlar embriogenezni tartibga solishda, immun tizim organlarining shakllanishi va rivojlanishida, normal fiziologik funktsiyalarni shakllantirishida, to'qimalarni qayta tiklanish jarayonlarida, organizmning mahalliy va tizimli himoya reaksiyalarining shakllantirishda faol ishtirok etishi to'g'risida ko'plab faktlar aniqlangan. Klinik ma'lumotlar shuni tasdiqlaydiki, surunkali yallig'lanish jarayonlarida IL-1b/v ning genetik jihatdan yuqori ishlab chiqarilishi yallig'lanish belgilarining yaqqolroq namoyon bo'lishiga va patologik jarayonning og'irroq kechishiga olib keladi, ya'ni himoya vazifasini bajarmaydi, balki kasallik patogenezida ishtirok etadi. Sitokinlar oilasining vakillari, TGF- β 1, ildiz hujayra omili, TNF, ximokinlar turli to'qimalarning differentsiatsiyasi, migratsiyasi va immun tizimi organlarining shakllanishini tartibga solishda asosiy o'rinni egallaydi. Sitokinlar tomonidan himoya reaksiyalarini tartibga solish organizmning butun

immun tizimi bo'ylab amalga oshiriladi. Birinchidan, sitokinlar turli xildagi qon hujayralarini o'z ichiga olgan to'qimalarda mahalliy himoya reaksiyalarining faollashtiradi. IL-1 oilasiga mansub yallig'lanish sitokinlari odatda himoya reaksiyalarini faollashtiradi, ammo yallig'lanishning nazoratsiz rivojlanishiga va to'qimalarning shikastlanishiga olib kelishi mumkin. Sitokinlar organizimning deyarli barcha a'zo va to'qimalariga ta'sir qilib, tizimli yallig'lanish reaksiyasi (o'tkir faza javobi) boshlanishi bilan faollashadi. Sitokinlarning markaziy asab tizimiga ta'siri natijasida organizimdagi yallig'lanish jarayonlarida ishtahaning pasayishi, umumiy harakatlarining o'zgartirishi kuzatiladi. Sitokinlarning gipotalamusda joylashgan termoregulyatsiya markaziga ta'siri natijasida tana harorati ko'tariladi, bu organizimning infeksiyaga qarshi kurashish uchun ijobiy himoya reaksiyasidir. Bunday muhitda bakteriyalarning ko'payish qobiliyati pasaysa, limfotsitlarning ko'payish qobiliyati ortadi. Jigar hujayralarida patogen omillar bilan kurashish uchun zarur bo'lgan o'tkir faza oqsillari va komplement tizimining sintezi kuchayadi, buning natijasida albumin oqsilining sintezi kamayadi. [Radaeva O.A., Simbirtsev A.S., 2014; Simbirtsev A.S., Totolyan A.A., 2015 yil; Katelnikova A.E., Kryshen K.L., Makarova M.N., Makarov V.G., 2019]. Ma'lumki, infeksiya va bakteriyalar organizim to'qimalarini temir ionlaridan mahrum qiladi, ya'ni ular to'qimalarning proliferativ potentsialini pasaytiradi (laktoferrinning ta'siri bunga asoslanadi). Qon plazmasidagi temir ionlari darajasining pasayishi ion tarkibining selektiv o'zgarishiga olib keladi va rux ionlari darajasining oshishiga sabab bo'ladi. Immunitet tizimining samarali ishlashi uchun rux ionlari darajasining oshirish zarur. Gematopoetik xususiyat yiringli yallig'lanish o'chog'ida neytrofil granulotsitlarning ko'payishiga ta'sir qilishi tufayli gematopoezning faollashishi bilan namoyon bo'ladi. Qon ivish tizimiga ta'siri, koagulyutsiyaning ortishi orqali qon ketishini to'xtatish va patogen omillarni to'g'ridan-to'g'ri neytrallaydi.

Ko'rinib turibdiki, o'sish omillari juda yaxshi o'rganilgan. Ammo kasallikdan keyin paydo bo'ladigan asoratlardagi roli va takroriy infeksiyalardagi roli yetarlicha o'rganilmagan. Shu bilan birga, ular shikastlangan shilliq qavatning to'liq funktsional va tizimli qayta tiklanishini belgilaydi va to'liq qayta tiklanishi uchun

asos yaratadi. Shu nuqtai nazardan, ularni o'rganish hozirgi vaqtda dolzarb hisoblanadi.

§ 1.4 Laringit va traxeit etiologiyasi va patogenezining zamonaviy aspektlari.

Nafas yo'llari kasalliklari bilan kasallanishning yuqori ko'rsatkichlari, ko'p holatlarda kasalliklarning asoratlanishi, kasalliklarning uzoq davom etishi bizlarga diagnostik sxemalar va davolash usullarini yanada takomillashtirish zarurligini ko'rsatadi. JSST ma'lumotlariga ko'ra, bugungi kunda dunyo aholisi o'rtasida LOR a'zolarining yallig'lanish kasalliklari bilan kasallanish darajasi 1000 ta aholi soniga o'rtacha 6-8 kishini tashkil qiladi. Har yili yer aholisi 44 % yuqori nafas yo'llarining infeksiyalaridan aziyat chekadi. Afsuski, har to'rtinchi bemorda kasallik qaytalanadi yoki surunkali holatga o'tadi ("Otorinolaringologiyada davolashning farmakologik va fizik usullari" ilmiy-amaliy konferensiyasidagi G.Ya. Abbasova ma'ruzasi ", Qozon davlat tibbiyot universiteti) . Yangi tug'ilgan chaqaloqning birinchi nafasi bilan nafas yo'llariga infeksiya tushadi. Yuqori nafas yo'llarining shilliq qavatini normal himoya funksiyasini yo'qotganida, o'tkir yallig'lanish holatlarining surunkaliga o'tishi sodir bo'ladi. Statistik ma'lumotlarga ko'ra, har yili dunyoda 3-3,5 millionga yaqin odam SOO'K dan vafot etadi. Bu dunyoda o'limning eng keng tarqalgan sabablari orasida uchinchi ko'rsatkich.

O'tkir traxeit asosan o'tkir respirator virusli infeksiyalar (O'RVI) bilan birgalikda uchraydi. Allergiya, jumladan oziq-ovqat allergiyasi traxeya shilliq qavatida yallig'lanishni keltirib chiqarishi mumkin. Bunda xavfli holat laringotraxeitning stenozini (soxta krup) keltirib chiqarishi, natijada hiqildoq bo'shlig'ining torayishi kuzatiladi. Krup asosan 6 oylikdan 3 yoshgacha bo'lgan bolalarda ko'p uchraydi. Hiqildoq bolalarda nafas yo'llarining eng tor qismi hisoblanadi, uning shilliq qavatini 1 mm ga shishishi hiqildoq bo'shlig'ini yarmini yopilishiga sabab bo'ladi. O'tkir stenozlovchi laringotraxeit bolalar o'tkir respirator kasalliklarining 7,5-8,0 foizini tashkil etadi (INVITRO tibbiy kompaniyasining monitoringi 2016).

Hozirgi kunda fanga traxeitning bir nechta turli tasniflari kiritilgan. Ular kechishi, sabablari, boshqa patologiyalar bilan aloqalari va boshqalarga asoslanadi [Kramar L.V., Larina T.Yu., 2016].

I. Kelib chiqish sabablariga ko'ra traxeitning quyidagi ko'rinishlari farqlanadi:

1. **Birlamchi traxeit:** U alohida, mustaqil ravishda rivojlanadi, lekin amalda bu tur kamdan-kam uchraydi.
2. **Ikkilamchi traxeit.** Nafas olish tizimining boshqa patologiyalari fonida paydo bo'ladi. Patologiya birlashtirilgan organlarga qarab, uni quyidagi kichik turlarga bo'lish mumkin:
 - **laringotraxeit** - traxeya + hiqildoq shilliq qavatining yallig'lanishi;
 - **faringotraxeit** - traxeya + halqum shilliq qavatining yallig'lanishi;
 - **traxeobronxit** - traxeya + bronxlar shilliq qavatining yallig'lanishi.

II . Traxeya shilliq qavatining yallig'lanishining asosiy sabablari:

- yuqumli agentlar;
- allergenlar;
- yuqumli bo'lmagan sabablar - sovuq havo, chang, kimyoviy moddalar v.b.

III. Traxeit rivojlanishiga moyillikni oshiradigan sabablar.

- Sovuq ob-havo sharoiti, organizimda gipotermiya keltirib chiqaradi, bu esa o'z navbatida nafas yo'llarining shilliq qavatida yashovchi patogen mikrofloralar faollashishi uchun qulay sharoit yaratadi.
- Immun kasalliklar - natijasida organizimning kurashuvchanlik qobiliyati pasayadi;
- Yomon odatlar - (tamaki mahsulotlarini chekish, spirtli ichimliklarni suiiste'mol qilish, giyohvandlik);
- Yosh omili - keksa odamlar va yosh bolalar traxeitga ko'proq moyil;
- Organizim va nafas yo'llarida doimiy yallig'lanish o'choqlarining mavjudligi - surunkali tonzillit, SOO'K, gaymarit, o'sma kasalliklari;

- Organizimdagi doimiy surunkali kasalliklarning mavjudligi - OITS, diabet, surunkali buyrak yetishmovchiligi.

Hiqildoq birinchi navbatda nafas olish, himoya va ovoz hosil qilish funktsiyalarida ishtirok etadi. Hozirgi kunda tibbiy terminologiyada odatiy "krup" soʻzi oʻrniga yuqumli kelib chiqishli OʻSL (oʻtkir stenozlovchi laringit) va OʻSLT (oʻtkir stenozlovchi laringotraxeit) atamaları qoʻllaniladi. Insonlarning OʻLT (Oʻtkir laringotraxit) bilan kasallanish chastotasi yuqoriligi tufayli zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb muammolaridan biri boʻlib qolmoqda. "Laringit" atamasi koʻpincha ovoz xirillashining sinonimi sifatida ishlatiladi, ammo "laringit" atamasi aslida hiqildoqning har qanday oʻtkir yoki surunkali, yuqumli yoki yuqumli boʻlmagan, mahalliy yoki tizimli yalligʻlanish jarayonlarini anglatadi. Oʻtkir stenozlovchi laringit kasalligi ogʻir, yashin tezligida asfiksiyaga olib keladigan va shoshilinch tibbiy tez yordamni talab qiladigan holat. OʻSL va OʻSLT bilan ogʻrigan bemorlarning taqdiri 1-5% hollarda oʻlim bilan tugaydi va HS (hiqildoq stenoz) dekompensatsiyasi bosqichidagi bemorlarda bu koʻrsatkich 60% ga yetishi mumkin.

Laringostenozning tasnifi. (M.S. Savenkova, 2007).

Atopiya rivojlanish darajasiga koʻra	Laringeal stenoz darajasiga qarab	Tashxislash meʼzonlari
Birlamchi qaytalanishi (uch martagacha) Qaytalanuvchi qaytalanishi (3 martadan ortiq)	I dr. (kompensatsiya)	Jismoniy zoʻriqishda NE ning kuchsiz namoyon boʻlishi; p O ₂ va pCO ₂ normada boʻlishi.
	II dr. (subkompensatsiya)	Tinch holatda ham NE belgilari, pO ₂ normaning pastki chegarasida, pCO ₂ normaning yuqori chegarasida.
	III-dr. (dekompensatsiya)	NE ning aniq belgilari: tez-tez yuzaki nafas olish, akrosiyanoz va yurak-qon tomir yetishmovchiligi

		belgilari, pO_2 49 mm.s.ustgacha kamayishi, pCO_2 69 mm.s.ustgacha oshishi.
	IV- dr. Preagonal (asfiksiya)	nafas olish ritmining buzilishi, akrosiyanoz, Ps - paradoksal, yopishqoq sovuq ter, pO_2 50 mm.s. ust dan past bo'lishi. pCO_2 70 mm.s. ust dan ortishi.

Hiqildoq stenoz - ko'plab tadqiqotlar natijalariga ko'ra, nafas olish aktini tartibga soluvchi tizimlarning kuchli ta'sirlanishi natijasida neyro-reflektor tarzda yuzaga chiqadi [Kramar L.V., Larina T.Yu., 2016; Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kukes I.V., Kazimirskiy A.N., Danilov A.B., Lazareva N.B., 2020]. Ko'pgina komponentlar ya'ni, epiteliy shilliq qavatining shishishi, nafas olish yo'llarining aylana mushaklarining spazmi va nafas yo'llarining epiteliysida joylashgan sekretor hujayralarining gipersekretsiyasi nafas olish aktining normal harakatlarining buzilishga sabab bo'ladi. Kasalliklar kelib chiqishida yuqoridagi omillardan biri yetakchi sabab bo'lib xizmat qiladi. Hiqildoq mushaklarning neyrogen spazmi HS rivojlanishining eng muhim omili hisoblanadi, chunki bu holat natijasida ovoz yorig'i yopiladi. Bunday bemorlarda inspirator hansirash kuzatiladi, buning sababi shilliq qavatlarning shishishi natijasida rivojlanadigan ovoz boylamlari osti sohadagi stenozning yuzaga kelishi hisoblanadi. HS natijasida yuqori nafas yo'llarida havo aylanishi buziladi, natijada metabolik atsidoz va organizmda kislorod yetishmasligi tufayli gipoksiya paydo bo'ladi. Bularning barchasi to'qimalarning gipoksiyasiga va gipoksik bosh miyaning shishiga olib keladi [Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kukes I.V., Kazimirsky A.N., Danilov A.B., Lazareva N.B., 2020; Kramar L.V., Larina T.Yu., 2016 yil; Gusev E. Yu., Chereshev V. A., 2014]. O'SLTning kuchayishi va bronxlar shilliq qavatida yallig'lanish faolligining ortishi tufayli epiteliyda kirpiksimon va qadahsimon hujayralar soni kamayadi, stroma va mikrotomirlarning sklerozi kuchayadi. Natijada, yallig'lanish o'chog'idagi to'qima suyuqligining harakatlanishi buziladi, bronxial bo'shliqda xondroitinsulfatlar miqdori ortadi,

gialuron kislotasi va heparin miqdori kamayadi, bu esa bronxial sekretsialarning yopishqoqligini oshiradi. [Zybleva S.V., Novikov P.D., 2013; Tam A , W o dsw o rth S , D o r scheid D va boshqalar., 2011].

Surunkali laringitning patogeneziga e'tibor qaratsak, u yuqori nafas yo'llarining yallig'lanishi, bronxopulmonar apparatlar, endokrin tizim va oshqozon-ichak traktidagi o'zgarishlar bilan chambarchas bog'liqligini ko'rishingiz mumkin.

Feigin G. A. (2003) ma'lumotlariga ko'ra, surunkali faringitlarda, laringitlarda, traxeitlarda, bronxitlarda halqum shilliq qavatidagi doimiy o'zgarishlar asosan viruslar ta'sirida yuzaga chiqadi va ular nafas yo'llarining bakterial zararlanishining kuchayishiga yordam beradi. Nafas tizimi kasalliklarining qaytalanishida immunitet holati va infeksiyalar o'rtasidagi bog'liqlik ham katta ahamiyatga ega. Agar infeksiyaning sababi immunitetning pastligi bo'lsa, unda bu infeksiya immunitet tanqisligini keltirib chiqaradi. Shuning uchun immun tizimining parametrlarini baholashda sabab-oqibat munosabatlarini o'rganish juda muhimdir. Immunitet holatini baholashda kasallikning barcha bosqichlarida, ya'ni o'tkir va surunkali davrda, remissiya va retsidiv holatlarida tadqiqotlar davomida olingan xarakterli o'zgarishlarni baholash maqsadga muvofiqdir [Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D., 2018; Zybleva S.V., Novikov P.D., 2013] . Bunday yondashuv immunitet tizimidagi vaqtinchalik funktsional nuqsonlar bilan aldanib qolmasdan, balki nafas olish tizimidagi yallig'lanish jarayonlarining qaytalanishiga olib keladigan asosiy o'zgarishlarning mohiyatini tushunishga imkon beradi.

Yuqoridagilarni inobatga olgan holda, surunkali va qaytalanuvchi yuqori nafas yo'llari kasalliklarga chalingan bemorlarni tibbiy reabilitatsiya qilish maskanlarida ovqatlanish, kundalik tartiblar va jismoniy mashqlardan tashqari, immunitetni mustahkamlashga qaratilgan terapevtik va profilaktik chora-tadbirlarini qo'shimcha kiritish maqsadga muvofiq bo'ladi. Immunoreabilitatsiya atamasi asosida biz immunitet tizimidagi o'zgarishlarning sabablarini izlash, aniqlangan nuqsonlarni bartaraf etish, organizimning infeksiyalarga qarshi kurashish qobiliyatini to'liq tiklashni tushunamiz. [Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D., 2018; Zybleva S.V., Novikov P.D., 2013] .

Bronxoalveolyar yuvish suyuqligidagi (BAS) IgAs va IgA ning miqdoriy va sifat jihatidan o'zgarishi o'pkaning surunkali nospetsifik kasalliklari paydo bo'lishi uchun sharoit yaratadigan asosiy patofiziologik omillardir. Ularning BASdagi miqdori quyidagi formula bo'yicha aniqlanadi: $Q_{Ig} = IgAs / IgA$. Bundan organizimning o'ziga xos immun reaksiyasi holatini va yallig'lanish jarayonining faollik darajasini baholash uchun qo'shimcha mezon sifatida foydalanish mumkin. Periferik qondagi TNF- α sitokinining taxminiy miqdorini aniqlash uchun faqat immunogramмага tayanish shart emas, buni qondagi hujayra-fagotsitar himoyasi va o'ziga xos immun limfotsit-monotsitar potentsialini (ILMP) aniqlash orqali ham amalga oshirish mumkin. 1 yil davomida 5-6 martadan ortiq kasallikka chalingan bemorlarning qon zardobidagi IF- γ konsentratsiyasining pastligi aniqlangan. Agar bundan xulosa qiladigan bo'lsak, u holda davolash chora-tadbirlari samaradorligini va surunkali yallig'lanish jarayonining faollik darajasini baholash uchun IFN- γ miqdorini aniqlash maqsadga muvofiq bo'ladi [Gusev E. Yu., Juravleva Yu. A., Zotova N. V., 2019 yil; Shubelko R.V., Zuikova I.N., Shulzhenko A.E., 2018 yil; Bandeira - Melyoki S., Weller P., 2005; Tam A, Wodsworth S , Dorscheid D v.b , 2011].

Yuqoridagilar shuni ko'rsatadiki, O'tkir stenozlovchi laringotraxeit polietologik, multipatogen tabiatli kasallik bo'lib, yuqori malakali diagnostika va davolash usullarini talab qiladi, bu siz esa juda og'ir asoratlarning rivojlanish ehtimoli yuqori hisoblanadi.

II bob . TADQIQOT TUZILISINING UMUMIY XUSUSIYATLARI.

FOYDALANILGAN DIAGNOSTIK USULLARI.

Tadqiqot O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni Saqlash Vazirligi, Samarqand davlat tibbiyot universitetining “Insonlar uchun ijtimoiy ahamiyatga ega yuqumli va yuqumli bo‘lmagan kasalliklarning oldini olish, diagnostikasi va davolashning ilg‘or texnologiyalarini ishlab chiqish” ilmiy tadqiqot ishlari dasturiga muvofiq amalga oshirildi.²

Belgilangan vazifalarni amalga oshirish uchun og‘irligi 1200-1500 gr bo‘lgan 60 dona jinsiy yetuk, erkak quyonlar traxeyasining yuqori 1/3 ligi o‘rganildi. Tajribalar boshlanishidan 30 kun oldin quyonlar 3 ta guruhga bo‘lingdi. Hayvonlarni eksperimentga tayyorlash uchun hayvonlarni tegishli tartibga soluvchi va atrof-muhit sharoitlariga ega, standart oziqlantirish rejimi bilan ta‘minlangan vivariyga o‘tkazildi. Tajriba uchun tanlab olingan hayvonlar klinik sharoitga yaqin, sanitariya qoidalariga rioya qilgan holda, tegishli jihozlar bilan jihozlangan vivariyda saqlanadi.

Tadqiqot dizayni

Ushbu tadqiqotning maqsadlarini hisobga olgan holda barcha eksperimental hayvonlar quyidagi guruhlariga bo‘lingan: 2.1-sxemada keltirilgan.

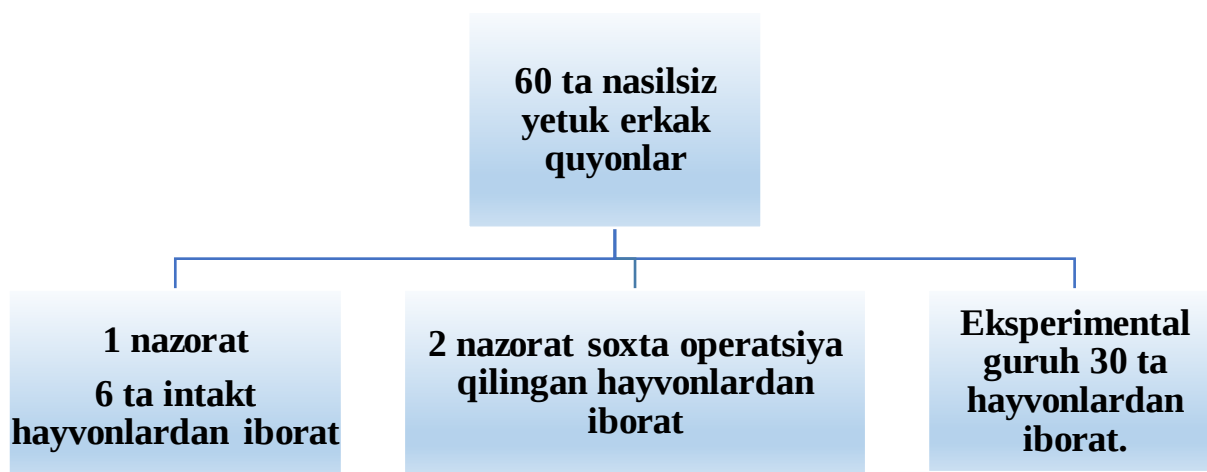


Diagramma. 2.1

² Dastur rahbari Samarqand davlat tibbiyot universiteti rektori, professor J.A.Rizayev .

2.1-diagrammada ko'rsatilganidek, birinchi nazorat guruhi 6 ta intakt hayvonlardan iborat bo'lib, ular klinik sharoitga yaqin vivariyda, butun tajriba davomida normal laboratoriya haroratida, sanitariya qoidalariga rioya qilingan holda saqlandi. Ikkinchi nazorat guruhi 24 ta soxta operatsiya qilingan hayvonlardan iborat bo'lib, ularda umumiy anesteziya ostida, o'rta bo'yin chizig'i bo'ylab bo'yin sohasi traxeyaning old devoriga qadar ochildi va yara qatlamlari qavatma-qavat qayta yopildi. Eksperimental guruhdagi 30 ta hayvonlarda traxeyaning aseptik yallig'lanishini uzimiz ishlab chiqqan foydali model yordamida chaqirildi [39].

§ 2.1 Yuqori nafas yo'llarining aseptik yallig'lanishining eksperimental modeli.

Ixtiro eksperimental tibbiyotga tegishli, ya'ni patofiziologiyadan yuqori nafas yo'llarining o'tkir yallig'lanishining o'ziga xos xususiyatlarini, shuningdek, uning turli bosqichlarini va tuzatish imkoniyatlarini o'rganishda foydalanish mumkin. Kemiruvchilar va mayda hayvonlar nafas olish tizimi patologiyalarini modellashtirish uchun keng qo'llaniladi, garchi ma'lum cheklovlar mavjud bo'lsada, anatomik farqlar va tashqi nafas olish tizimining o'ziga xos bo'lmagan funktsiyalari mavjud. Ushbu cheklovlarga qaramay, patologiya ning takrorlanish darajasi yallig'lanish jarayonining patogenezi bilan bog'liq savollarga javob berish uchun yetarli.

Tajriba hayvonlari sifatida quyonlardan foydalanib o'tkir laringotraxeitni modellashtirish usullari ma'lum. O'tkir laringotraxeitni modellashtirishning eng mashhur induktorlari lipopolisaxarid (LPS) va ma'lum xavf omillari - infeksiya va chekishni (shu jumladan passiv) qayta tiklashga qaratilgan sigaret tutunidir. Bularga A.Ye. Katelnikov va hammualliflarning zararlovchi omil sifatida sigareta tutunidan foydalanish, sinalayotgan hayvonlar saqlanadigan boksga tutunli havoni yuborish usuli kiradi. 10 ta hayvon uchun smola konsentratsiyasi 60 mg/kg, nikotin 4,2 mg/kg. 28 kun davomida tutun ekspozitsiyasi. (A.Ye. Katelnikova, K.L. Kgyshen, M.N. Makarova, V.G. Makarov. Ilmiy tadqiqotlar uchun laboratoriya hayvonlari jurnali. ISSN 2618723X /DOI 10.29296/2618723X). Bu usulning kamchiligi

shikastlovchi omilning boshqa to'qima va a'zolariga ta'siri, nojo'ya ta'sirlarning yuzaga kelishi.

Taklif etilgan usulga eng yaqin usul F.M. Hamidova tomonidan taklif etilgan bo'lib, u traxeyaga steril kapron ipini kiritishga asoslangan. (F.M. Hamidova, Eksperimental laringitda hiqildoq endokrin apparatining morfofunktsional xususiyatlari. Sibirskiy meditsinskiy jurnal, 2010, No 4, 26-28s). Yot modda kiritilishiga javoban ipni izolyatsiyalashga qaratilgan yallig'lanish reaksiyasi rivojlanadi, ipning shilliq qavatga tegib turgan joyida patologik o'zgarishlar paydo bo'ladi. Biroq, immun sistema to'la-to'kis va yetarlicha faol bo'lgan sharoitlarda kapron ip yallig'lanish reaksiyasi boshlanmasdan turib, kapsula bilan o'ralgan bo'ladi, alteratsiyaning birlamchi xili yuzaga chiqmaydi. Begona to'qimani izolyatsiya qilishga qaratilgan mononuklear fagotsitar tizimning faollashuvi rivojlanadi, bu esa ikkilamchi alteratsiya va surunkali yallig'lanishning rivojlanishiga olib keladi. Bunday holatlarda hiqildoq shilliq qavatining morfofunktsional xususiyatlari buzilishi natijasida mahalliy endokrin tizim (APUD-tizim) buzilishlari rivojlanishi bilan immunoglobulin-A sintezi buzilishi mumkin. Taklif etilayotgan ixtironing vazifasi quyonlarda yuqori nafas yo'llarining o'tkir yallig'lanishini modellashtirishning samarali va yaxshi takrorlanadigan usulini ishlab chiqishdan iborat bo'lib, patogenezi bo'yicha past haroratning shikastlovchi ta'siri ostida yuqori nafas yo'llari yallig'lanishining klinik shakllariga maksimal darajada yaqin.

Qo'yilgan vazifa shikastlovchi omilning mahalliy ta'sirini o'z ichiga olgan yuqori nafas yo'llarining o'tkir yallig'lanishini modellashtirish usulida bo'yinning yuqori uchdan bir qismida o'rta kesma amalga oshiriladi, operatsiya yarasiga traxeyaning old devori chiqariladi, oq qirov paydo bo'lguncha etil xlorid eritmasi bilan sug'oriladi, so'ngra operatsiyadan keyingi yara qavatma-qavat mahkam tikiladi.

Taklif etilayotgan model bir qator afzalliklarga ega: traxeya shilliq qavatining butunligi buzilmaydi, zararlanish o'chog'ini aniq lokalizatsiya qilish, zararlanish

chuqurligi va maydonini tartibga solish imkoniyati mavjud. Usul dinamikada hiqildoq to'qima tuzilmalarining o'zgarish ketma-ketligini, uning shilliq qavatining turli qismlarining himoya xususiyatlarining buzilishini va yallig'lanish sitokinlarining rolini o'rganish imkonini beradi. Quyondarda yuqori nafas yo'llarining o'tkir yallig'lanishini modellashtirishning ushbu usuli yuqori nafas yo'llarining yallig'lanish kasalliklarini davolash uchun qo'llaniladigan yangi dorilar bilan eksperimental terapiyaning samaradorligini baholash uchun ishlatilishi mumkin. Taklif etilayotgan ixtironing vazifasi quyondarda yuqori nafas yo'llarining o'tkir yallig'lanishini patogenezi bo'yicha past haroratning shikastlovchi ta'siri ostida yuqori nafas yo'llari yallig'lanishining klinik shakllariga maksimal darajada yaqin.

Usul 8-rasmda keltirilgan fotosuratlar bilan tasvirlangan, bu yerda 1-rasmda - traxeyaning old devori, 2-rasmda - 0,5 x 0,5 sm o'lchamdagi sug'orish uchun teshikli plastik plastinka, 3-rasmda - traxeya devoridagi oq karash, 4-rasmda - operatsiyadan keyingi qavatma-qavat tikilgan yara, 5-rasmda - shikastlanmagan zona, 6-rasmda - qoplovchi epiteliyning shikastlanish zonasi, 7-rasmda - qoplovchi epiteliyning deskvamatsiyasi, 8-rasmda - qoplovchi epiteliyning deskvamatsiyasi ko'rsatilgan.

Yuqori nafas yo'llarining o'tkir yallig'lanishini modellashtirish usuli quyidagicha amalga oshiriladi. Umumiy vena ichi anesteziyasi ostida (ksilazin 0,2 ml/kg dozada) hayvon maxsus operatsiya stoliga orqa tomonini pastga qilingan holda bog'lanadi. Hayvon bo'ynining old yuzasiga dezinfektsiyalovchi eritma bilan ishlov beriladi. Jarrohlik maydonidagi junlari tozalanadi va yod bilan ishlov beriladi. Bo'yinning yuqori uchligida, o'rta chizig'i bo'ylab o'rtacha 3,0 sm uzunlikdagi teri kesimi kesiladi. Jarohat o'tkir va o'tmas usullar yordamida traxeyaning old devoriga qadar ochildi va traxeya jarohat yuzasiga chiqariladi. (1-rasm). Traxeyaning old devoriga 0,5 x 0,5 sm o'lchamdagi teshigi bor plastik plastinka qo'yiladi (2-rasm). Teshik orqali traxeya devoriga etil xlorid eritmasi bilan oq karash paydo bo'lgunigacha ta'sirot beriladi (soxta operatsiya qilingan hayvonlarga natriy xloridning 0,9% eritmasidan foydalaniladi) (3-rasm). Karash yo'qolgandan so'ng,

traxeya devorining ushbu qismi ishemiya tufayli yaqqol oqimtir ranga kiradi. Operatsiyadan keyingi jarohat qavatma-qavat tikiladi (4-rasm). Yaraga antiseptik eritma bilan ishlov berildi.

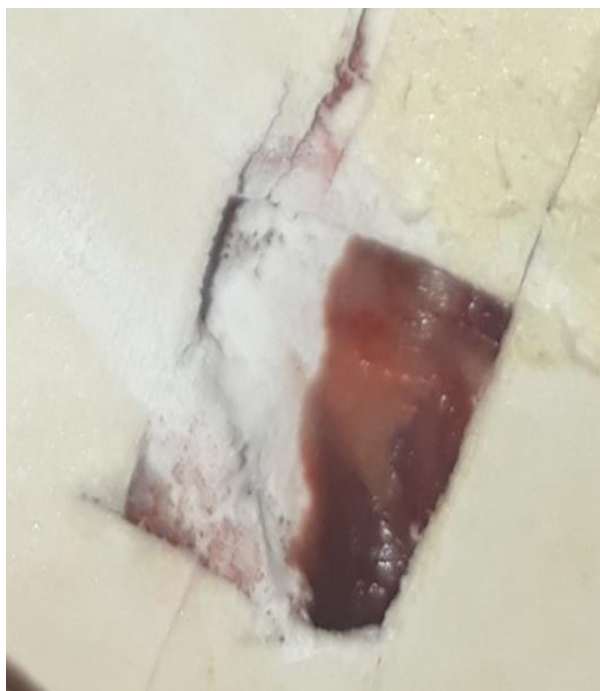
Organizimdagi LPO tizimi faolligi va antioksidant himoya vazifasiga estrogenlarning ta'sirini istisno qilish maqsadida tajribalarda faqat erkak jinsli hayvonlardan foydalanildi.



1-rasm



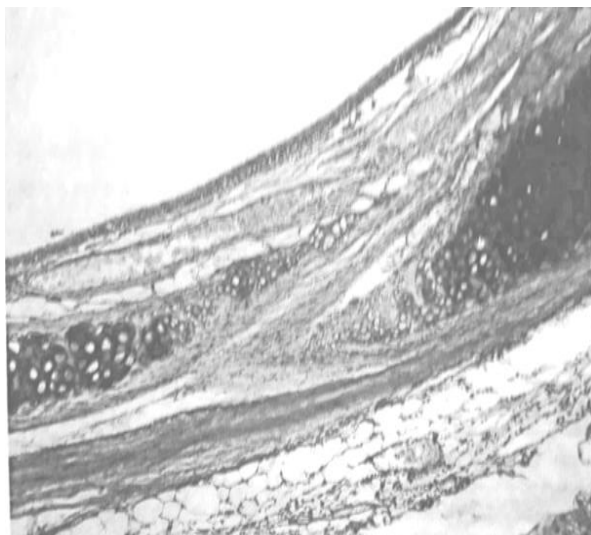
2-rasm



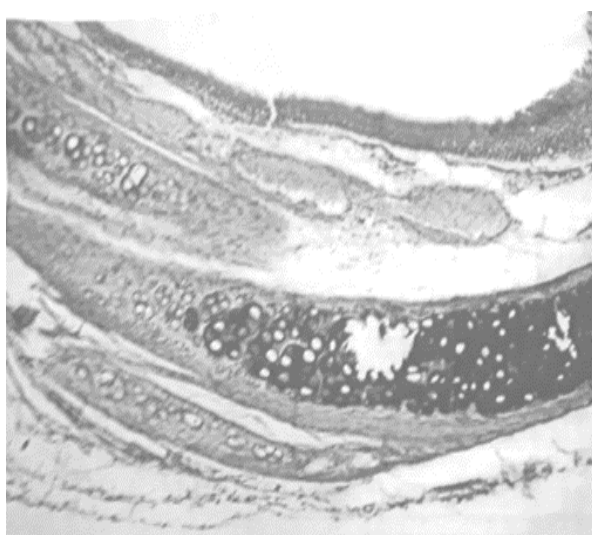
3-rasm



4-rasm



5-rasm



6-rasm



7-rasm



8-rasm

5-rasmda shikastlanmagan zona ko'rsatilgan. Traxeya devori silindrsimon qoplovchi epiteliy, g'ovak shilliq osti qavati, tomirlarning o'rtacha kengayishi, bir necha qavatli silliq mushak tutamlari va tashqi seroz pardadan iborat. 6-rasmda qoplovchi epiteliyning shikastlanish zonasi ko'rsatilgan. Qoplovchi epiteliy ko'p qatorli epiteliyga aylanib, metaplaziyaga uchragan, shilliq parda osti qatlamida yallig'lanish infiltratsiyasi o'choqlari va tomirlar giperemiyasi ko'zga tashlanadi. 7-rasmda qoplovchi epiteliyning deskvamatsiyasi, shish va shilliq osti qavatining yallig'lanish infiltratsiyasi ko'rsatilgan. 8-rasmda qoplovchi epiteliyning deskvamatsiyasi, traxeya devorining shilliq osti va mushak qavatlarining kuchli shishi va yallig'lanish infiltratsiyasi ko'rsatilgan.

Shunday qilib, eksperimental hayvonlarning traxeyasida qoplovchi epiteliyning yaqqol shikastlanishi aniqlanadi. Ayniqsa, kimyoviy omil ta'siri zonasida. Degenerativ jarayonlar faqat qoplovchi epiteliyni emas, balki shilliq osti qavatini ham qamrab oladi, yallig'lanish infiltratsiyasi o'choqlari va tomirlar giperemiyasi paydo bo'ladi. Traxeya ekzokrin qismining destruktiv jarayonlari bilan bir qatorda qoplovchi epiteliyning buzilishi va deskvamatsiyasi, traxeya devorining shilliq osti va mushak qatlamlarining kuchli shishi va yallig'lanish infiltratsiyasi aniqlanadi.

Umuman olganda, yallig'lanish jarayonining barcha bosqichlari (o'tkir laringotraxeit) aniqlanadi.

§ 2.2 Biokimyoviy tadqiqot usullari.

Tajriba davomida erkin radikal oksidlanish jarayonlarini baholash uchun qon plazmasidagi malon dialdegidning qiymati aniqlandi. Qon zardobidagi malon dialdegid kontsentratsiyasi tiobarbiturik kislota bilan rangli reaksiya yordamida aniqlandi. [72].

SOD va katalaza faolligi eritrotsit gemolizatida aniqlandi, u eritrotsitlar massasini 1:1 hajmda distillangan suv bilan suyultirish orqali tayyorlanadi va shundan so'ng aralashma – 15 °C haroratda muzlatiladi. SOD fermentining faolligi uni nitrozintetrazolin bilan raqobat qilish qobiliyatiga asoslangan usul bilan aniqlandi. Usulning mohiyati: NADH ning fenazin metasulfat bilan aerob o'zaro ta'siri natijasida hosil bo'ladigan superoksid anion radikallari bilan baholanadi.

Katalazaning aktivligi Korolyuk M.A usuli yordamida aniqlandi. U inkubatsiya muhitida vodorod periksni yo'qotish tezligi bilan baholanadi. Ferment faolligi shartli.birlik/ mg.oqsil.daqiqada ifodalangan. Oqsil kontsentratsiyasi Loury biuret usuli bilan aniqlandi .

§ 2.3 Tadqiqotning Immunoferment usullari.

TGF- β 1 ni indutsirlangan quyonlar qon zardobidagi miqdorini aniqlash uchun ilmiy – tadqiqodimizda IFA uchun R&D Systems (AQSh) to'plamidan foydalanildi. Tizimlar. Qon zardobidagi TGF- β 1 kontsentratsiyasi qattiqfazali immunofermrnt tahlili yordamida aniqlandi. Tahlil o'tkazishdan oldin barcha reagentlar standartga muvofiq aralashtiriladi va 22 °C ga keltiriladi. Lunkalarni tekshirish uchun raqamlash protokoli ishlab chiqilgan va ular quyidagi tartibda raqamlandi:

A1, A2 -№1 TMB eritmasining optik zichligini o'lchash uchun;

B1, B2 -№ 2 2-sonli kalibrlash namunasi uchun;

C1, C2 -№3 3-sonli kalibrlash namunasi uchun;

D1, D2 - №4 4-sonli kalibrlash namunasi uchun;

E1, E2 - №5 5-sonli kalibrlash namunasi uchun;

F1, F2 №2 6-sonli kalibrlash namunasi uchun;

G 1, G 2 №2 7-sonli kalibrlash namunasi uchun;

H 1, H 2 - № 2-sonli kalibrlash namunasi uchun;

Eksperimental namunalarda P-seleksiyanı aniqlash uchun ishlatilgan. Hisoblash uchun quyidagi formuladan foydalanildi: $(B - B_t) / (B_0 - B_t) \times 100\%$, bu erda B - kalibrlash yoki sinov namunalari bo'lgan lunkalardagi o'rtacha optik zichlik, B₀ - "0 nmol/l" kalibrlash namunasi bo'lgan quduqlardagi o'rtacha optik zichlik. B_t - A1 va A2 lunkalarining optik zichligining o'rtacha qiymati. "logit-log" koordinatalarida kalibrlash namunalari uchun TGF-β1 (pg/ml) kontsentratsiyasining kalibrlash namunalariga bog'liqligi grafigi tuzilgan. Namunalardagi TGF-β1 (pg/ml) miqdori yuqoridagi formuladan foydalangan holda ikki nusxadagi lunkalarda o'rtacha qiymatlarni olgandan so'ng kalibrlash grafigi yordamida aniqlandi.

§ 2.4 Tadqiqotning morfologik usullari.

Modellashtirishdan so'ng, eksperimental quyonlarning evtanaziya jarayoni shprints yordamida yurak bo'shlig'iga 100,0 ml havo yuborish orqali amalga oshirildi (evtanaziya umumiy narkoz ostida o'tkazildi). Taklif etilgan usul natijalarining ishonchliligini baholash uchun eksperimental morfologik material to'plandi, traxeyaga kirish taklif etilgan usulda amalga oshirildi. Morfologik va morfometrik tadqiqotlar uchun traxeyaning kranial qismidan (halqum bilan 2-7 yarim halqa) ajratilib olindi. Mikropreparatlarni tayyorlash uchun traxeyaning shikastlangan va perifokal qismlari kesib tashlandi. Traxeya to'qimasidan olingan bo'lakchalar Buena eritmasiga joylashtirildi. Keyin 24-48 soat davomida, bo'laklar 80 % li spirtida yuviladi va parofinga solindi. Har bir blokdan qalinligi 10 mkm bo'lgan 5-7 ta kesma tayyorlanadi. Olingan materiallarni solishtirish uchun gistologik, gistoximyaviy va lyuminescent-gistoximyoviy usullardan foydalanildi.

Deparafinizatsiyadan so'ng, bo'laklar quyidagi usullar yordamida bo'yaldi:

1-gemotoksilin va eozin: gistotopografiyasini shuningdek, to'qimalari va hujayra tuzilmalarining holatini o'rganish uchun;

2-Van Gizon usulida: kollagen tolalari va mushak to'qimalarining holatini o'rganish uchun;

Traxeya shilliq qavati to'qimalarining morfometrik tahlili Avtandilov G.G. (nuqtali sanash) usulida amalga oshirildi. Ushbu usul mikroskop ostida qo'shimcha nuqtali okulyar plastinka yordamida amalga oshirildi. Olingan kesma mikroskop ostida ko'riladi va nuqtali okulyar yordamida komponentlarga tushadigan nuqtalarni differentsial hisoblash yo'li bilan baholanadi. Mikroskopning ko'rish sohasida hisoblash bir kvadratda amalga oshiriladi, so'ngra u boshqa maydonlarga o'tkaziladi va hisoblash takrorlanadi. Kesimning ko'rish maydonini tanlashda xatolikka yo'l qo'ymaslik uchun mikroskopdan uzoqroqqa qarab, ko'rish maydoni taxminan o'zgartiriladi. Bir nechta vizual maydonlar (8 maydon) kesma maydoni bo'ylab kvadratlarning eng bir xil taqsimlanishi bilan tahlil qilindi. 160 ta nuqtadan (Avtandilov 160 nuqtasi) iborat optik to'ring bir xil, lekin tasodifiy taqsimlanishi tufayli uni o'z ichiga olgan to'qima bo'lagi butun maydonining o'rganilayotgan komponenti V_v hajmiga tengligi ta'minlanadi, shunda o'rganilayotgan komponentga tushadigan nuqtalar V_v ga teng bo'ladi. Bunday nazariyaga asoslangan natijalar, ehtimollik hisobiga asoslangan holda, o'rganilayotgan strukturaviy komponentning hajm ulushini aniq hisoblash imkonini yaratadi. Bu natija, to'qimalarda o'rganilayotgan strukturaviy komponentning hajm birligida necha foizni egallashini ko'rsatadi. Ko'ndalang kesimdagi to'qimaning maydonini V_v bilan belgilaymiz, uni 100% deb olamiz, tahlil qilinayotgan komponentni va kesmaning butun yuzasida bir xil belgilangan nuqtalar sonini Z harfi bilan belgilaymiz. Keyin tasodifiy hodisani baholashda R harfidan foydalanamiz va biz aniqlayotgan komponentning nuqtalardan biriga tushish ehtimoli tasodifiy hisoblanadi. Tayyorlangan bo'laklarni gematoksilin va eozin bilan bo'yash orqali traxeya shilliq qavatining stereologik tahlili quyidagi preparatlarda o'tkazildi: 1) aseptik yallig'lanishning 5-kuni; 2) 7-kuni, 3) 14-kuni, 4) soxta opertsiya qilingan va 5) intakt hayvonlarda.

Tugunli nuqtalar sonini hisoblash alohida amalga oshirildi:

- traxeya shilliq qavati qoplovchi epiteliysi - RPE ;
- traxeya shilliq qavati biriktiruvchi plastinkasi - Rsp ;

Biz qoplovchi epiteliyadagi tugunli nuqtalar sonini alohida hisoblab chiqdik:

- kipriksimon epiteliy – Pre ;
- qadoqsimon hujayralari - Rbk ;
- bazal epiteliyal hujayralar - Pbze .

Biz traxeyaning biriktiruvchi plastinkasidagi tugunli nuqtalar sonini alohida hisoblab chiqdik:

- bezlar - Rj ;
- mikrotomirlar - Pso ;
- stromal elementlar - Rste

Yig'ilgan natijalardagi ballar soniga qarab, o'rganilgan komponentlarning hajm birliklarida foizi chiqariladi. V_{pe} ; V_{sp} ; V_{re} ; V_{bk} ; V_{bze} ; V_j ; V_{so} ; V_{ste} ; formula bo'yicha - $V_c = P_c / P \times 100$.

Olingan barcha natijalar maxsus raqamli tahlil dasturiga kiritilgan "ZEN lite 2012" va ushbu natijalarni qayta ishlash, tahlil qilish va kerakli xulosalarni olish uchun kompyuter ma'lumotlar bazasiga joylashtirildi. "Image Scope Color" kompyuter dasturi "kompyuter monitoridagi elementlarni tasvir uzunligi va birliklari orasidagi piksellarni yig'ish orqali morfometrik indekslarni standart kodlashda yordam berdi.

Ma'lumotlarni qayta ishlashda statistika (Statistica 6.1 Statsoft Inc.) kompyuter dasturidan foydalanildi. AQSh.

III-BOB. SHAXSIY TADQIQOT NATIJALARI

Ushbu bobda traxeyaning morfofunktsional holati va uni tartibga soluvchi tuzilmalarini o'rganish natijalari, yallig'lanishning proliferativ bosqichida TGF- β 1 ning roli va erkin radikal oksidlanish jarayonlarini baholash keltirilgan. Ushbu tadqiqotlar eksperimental laringitda olingan ma'lumotlar bilan taqqoslash uchun zarurdir. Shu sababli hayvonlar 3 guruhga bo'lindi. Birinchi nazorat guruhi 6 ta intakt hayvonlardan iborat bo'lib, ular butun tajriba davomida normal laboratoriya haroratida sanitariya qoidalariga rioya qilgan holda, klinik sharoitga yaqin vivariyda saqlandi. Ikkinchi nazorat guruhi - 24 ta soxta operatsiya qilingan hayvonlar, ularda umumiy narkoz ostida, bo'yin old devorida o'rta chiziq bo'ylab traxeyaning old devorigacha ochildi va 0,9 % li NaCl eritmasi bilan yuvilib yara qavatma-qavat tikildi. Eksperimental guruh 30 ta hayvondan iborat bo'lib, ularda traxeyaning aseptik yallig'lanishi modeli uzimiz ishlab chiqqan usulda chaqirildi. Quyvonlar 5, 7 va 14 kun davomida kuzatildi.

§ 3.1 Traxeya devorining eksperimental aseptik yallig'lanishi dinamikasida qonning gematologik ko'rsatkichlarining o'zgarishlari.

Periferik qonning asosiy parametrlarini o'rganish o'tkir yallig'lanish uchun kutilgan natijalarni ko'rsatdi (3.1-jadval). Shunday qilib, tadqiqotning birinchi davrida - aseptik yallig'lanishning modellashtirishdan 5 kun o'tgach, qonda o'rtacha darajadagi leykotsitoz kuzatildi. Hayvonlarning eksperimental guruhidagi leykotsitlar soni intakt hayvonlarga qaraganda 29,2% ga yuqori bo'ldi. Xuddi shunday dinamika soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhida ham kuzatildi faqat nisbatan sustroq. Leykotsitoz asosan granulotsitlar sonining ko'payishi hisobiga kuzatildi. Tadqiqotning ushbu davrida eksperimental guruhdagi natijalarda engil limfopeniya $51 \pm 0,58$ ham kuzatildi va bu intakt hayvonlardagi ko'rsatkichlaridan 12,1% ga past bo'ldi. Periferik qonning boshqa parametrlarida sezilarli o'zgarishlarga kuzatilmadi.

Tadqiqotning keyingi davri - aseptik yallig'lanishni modellashtirishdan keyingi 7 kuni, tadqiqotning 5 kuniga nisbatan leykotsitlar sonining 12,6% ga kamayishi bilan tavsiflandi. Limfotsitlar soni tadqiqotning oldingi davriga nisbatan 3,5% ga ko'paydi. Tadqiqotning ushbu davrida periferik qonning ko'rsatilgan parametrlari soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhida normaga yaqin bo'ldi.

Soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhida aseptik yallig'lanishni modellashtirishdan 14 kun o'tgach, o'rganilgan ko'rsatkichlarning deyarli barchasi normallashti va intakt hayvonlardagi ko'rsatkichlari bilan solishtirganda statistik jihatdan farq yo'q edi. Hayvonlarning eksperimental guruhida faqat o'rtacha neytrofil leykotsitlar saqlanib qoldi. Boshqa o'rganilgan parametrlar ham intakt va soxta operatsiya qilingan hayvonlar bilan statistik jihatdan farqli emas.

Jadval № 3.1

Ko'rsatkichlar	Guruhlar	Muddati (kun)			Intakt
		5	7	14	
Eritrotsitlar ($10^{12}/l$) ($M \pm m$) P	Tajriba gr	4,2 $\pm$ 1,3	4,1 $\pm$ 1,06	4,7 $\pm$ 0,18	№4,2 $\pm$ 0,65 4,2 $\pm$ 0,64
	Soxta.oper gr	4,2 $\pm$ 0,18	4,1 $\pm$ 0,27	4,2 $\pm$ 0,45	
Leykotsitlar ($10^9 /l$) ($M \pm m$) P	Tajriba gr	9,3 $\pm$ 0,52	8,4 $\pm$ 0,14	7,8 $\pm$ 0,83	№5,9-9 7,2 $\pm$ 0,57
	Soxta.oper gr	8,5 $\pm$ 0,19	7,8 $\pm$ 0,57	7,6 $\pm$ 0,91	
Eozinofil granulotsitlar %	Tajriba gr	3,4 $\pm$ 0,23	3,7 $\pm$ 0,18	3,5 $\pm$ 0,62	№1-3 2,9 $\pm$ 0,25
	Soxta.oper gr	3,2 $\pm$ 0,16	3,0 $\pm$ 0,21	2,9 $\pm$ 0,35	
Neytrofil granulotsitlar %	Tajriba gr	81 $\pm$ 0,43	80 $\pm$ 0,24	76 $\pm$ 0,32	№20-80 68 $\pm$ 0,43
	Soxta.oper gr	78 $\pm$ 0,43	75 $\pm$ 0,16	70 $\pm$ 0,45	
	Tajriba gr	2,1 $\pm$ 0,47	1,8 $\pm$ 0,65	1,6 $\pm$ 0,33	№ 0-2

Bazofil					1,6±0,2
granulotsitlar %	Soxta.oper gr	1,9±0,26	1,7±0,29	1,5±0,87	
Limfotsitlar (M±m) %	Tajriba gr	51±0,58	53±0,82	61±0,43	№43-62
	Soxta.oper gr	62±0,41	61±0,12	59±0,36	58±0,74
Monotsitlar (M±m) %	Tajriba gr	4±0,87	3,7±0,58	3,4±0,1	№1-3
	Soxta.oper gr	3,8±0,62	3,6±0,91	3,2±0,45	2,8±0,32

§ 3.2 Traxeya devorining eksperimental aseptik yallig'lanishi dinamikasidagi lipid peroksidlanish jarayonlari.

Ushbu tadqiqot natijalariga ko'ra, etil xlorid ta'sirida traxeya devorining aseptik yallig'lanishida erkin radikalli oksidlanish jarayonlarining kuchayishi va aksincha antioksidant himoya fermentlari faolligining susaytirishi kuzatildi.

Jadval 3.2

	SOD (shartli birlik/mg oqsil. daqiqa)		Katalaza (shartli birlik/mg oqsil. daqiqa)		MDA (nmol/ml)	
	Soxta oper. gr	Tajriba gr	Soxta oper. gr	Tajriba gr	л/оп	Опыт
5-kun	1117,4±97,4	909,6±71,3	318,5±21,1	293,1±24,4	1,7±0,4	1,9±0,4
7-kun	1228,1±101,3	735,1±48,4	344,2±28,3	214,7±19,3	1,2±0,2	2,2±0,6
14-kun	1304,2±114,1	872,2±59,1	351,8±26,3	248,5±20,9	1,2±0,5	1,7±0,4
Intakt	1246,0±73,3		347,2±28,4		1,3±0,3	

Aseptik yallig'lanish modeli chaqirilgandan keyingi 5-kunida antioksidant himoya fermentlarining faolligi intakt va soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhlaridagi qiymatlar bilan solishtirganda biroz pasayish kuzatildi (3.2-jadval).

Shunday qilib, eritrotsitlar gemolizatida SOD faolligi $909,6 \pm 71,3$ shartli birlik/mg.oqsil.daqiqa, bu intakt hayvonlardagi ko'rsatkichlardan 26,9% ga pastroq. Tadqiqotning ushbu muddatiga kelib, soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan SOD faolligining pasayishi 18,5% ni tashkil etdi. Tajriba guruhidagi hayvonlar eritrotsitlari gemolizatida katalaza faolligi $293,1 \pm 24,4$ shartli birlik/mg.oqsil.daqiqa, bu intakt hayvonlardagi ko'rsatkichlardan 15,5% ga va soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhining qiymatlaridan 7,9% ga past. Ushbu tadqiqot muddatida plazmadagi malondialdegid kontsentratsiyasi $1,9 \pm 0,4$ nmol/ml gacha ko'tarildi, bu intakt hayvonlarning ko'rsatkichlaridan 46,1% ga va soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhidagi ko'rsatkichlaridan 11,7% ga yuqoridir (3.2-jadval). Tajriba guruhidagi hayvonlarda tajribaning 7-kunida o'rganilayotgan fermentlar faolligining pasayishi tendentsiyasi saqlanib qoldi. Shunday qilib, eritrotsitlar gemolizatidagi SOD faolligi $735,1 \pm 48,4$ shartli birlik/mg.oqsil.daqiqa, bu intakt va operatsiya qilingan hayvonlardagi qiymatlardan deyarli ikki baravar past. Eritrosit gemolizatida katalaza faolligi ham tajribaning 5-kuniga nisbatan biroz pasaydi va quyidagi qiymat aniqlandi: $214,7 \pm 19,3$ shartli birlik/mg.oqsil.daqiqa, bu intakt hayvonlarning ko'rsatkichlaridan 38,1% va nazorat guruhidagi hayvonlarning ko'rsatkichlaridan 37,5% pastroq. Tadqiqot davomida plazmadagi malondialdegid kontsentratsiyasi $2,2 \pm 0,6$ nmol/ml ga oshdi, bu intakt hayvonlarning tegishli qiymatlaridan 69,2% ga yuqori. Hayvonlarning nazorat guruhida MDA kontsentratsiyasi normallashti va tadqiqot oxirigacha ushbu chegarada qoldi (3.2-jadval).

Aseptik yallig'lanish modelini chaqirilgandan 14 kun keyin, hayvonlarning eksperimental guruhidagi SOD faolligi oldingi o'rganish davriga nisbatan bir oz oshdi, ammo intakt va nazorat guruhidagi hayvonlarning qiymatlaridan ishonchli darajada past qiymatda qoldi. Eritrosit gemolizatidagi SOD faolligi $872,2 \pm 59,1$ shartli birlik/mg.oqsil.daqiqaga teng bo'ldi, bu intakt hayvonlarning ko'rsatkichlaridan 30% va nazorat guruhidagi hayvonlarning tegishli ko'rsatkichlaridan 33,1% ga past. Eritrosit gemolizatida katalaza faolligi $248,5 \pm 20,9$ shartli birlik/mg.oqsil.daqiqani tashkil etdi, bu intakt hayvonlarning

ko'rsatkichlaridan 28,3% ga va nazorat guruhidagi hayvonlarning ko'rsatkichlaridan 29,3% ga pastroq. Tadqiqotning ushbu muddatiga kelib, plazmadagi malondialdegid kontsentratsiyasi tadqiqotning 7-kunida aniqlangan qiymatlardan biroz pastroq bo'lsa ham, intakt hayvonlarning qiymatlaridan 30,7% yuqori edi. (3.2-jadval)

Shunday qilib, taqdim etilgan natijalar hayvonlarda, nazorat guruhida, shuningdek, aseptik yallig'lanish modelini chaqirilgandan keyin eksperimental hayvonlarda oksidlanish balansidagi o'zgarishlarning umumiy qonuniyatlarini ochib berdi. Natijalar shuni ko'rsatadiki, nafaqat yallig'lanish, balki jarrohlik amaliyotining o'zi ham "LPO-AOSa" tizimidagi muvozanatning erkin radikal reaksiyalarining kuchayishi tomon vaqtincha siljishiga olib keladi, bu qonda yakuniy mahsulot - MDA ning ortiqcha to'planishi bilan ifodalanadi.

§ 3.3 Traxeya devorining eksperimental aseptik yallig'lanishida transformatsion o'sish omili- β kontsentratsiyasining o'zgarishlar dinamikasi.

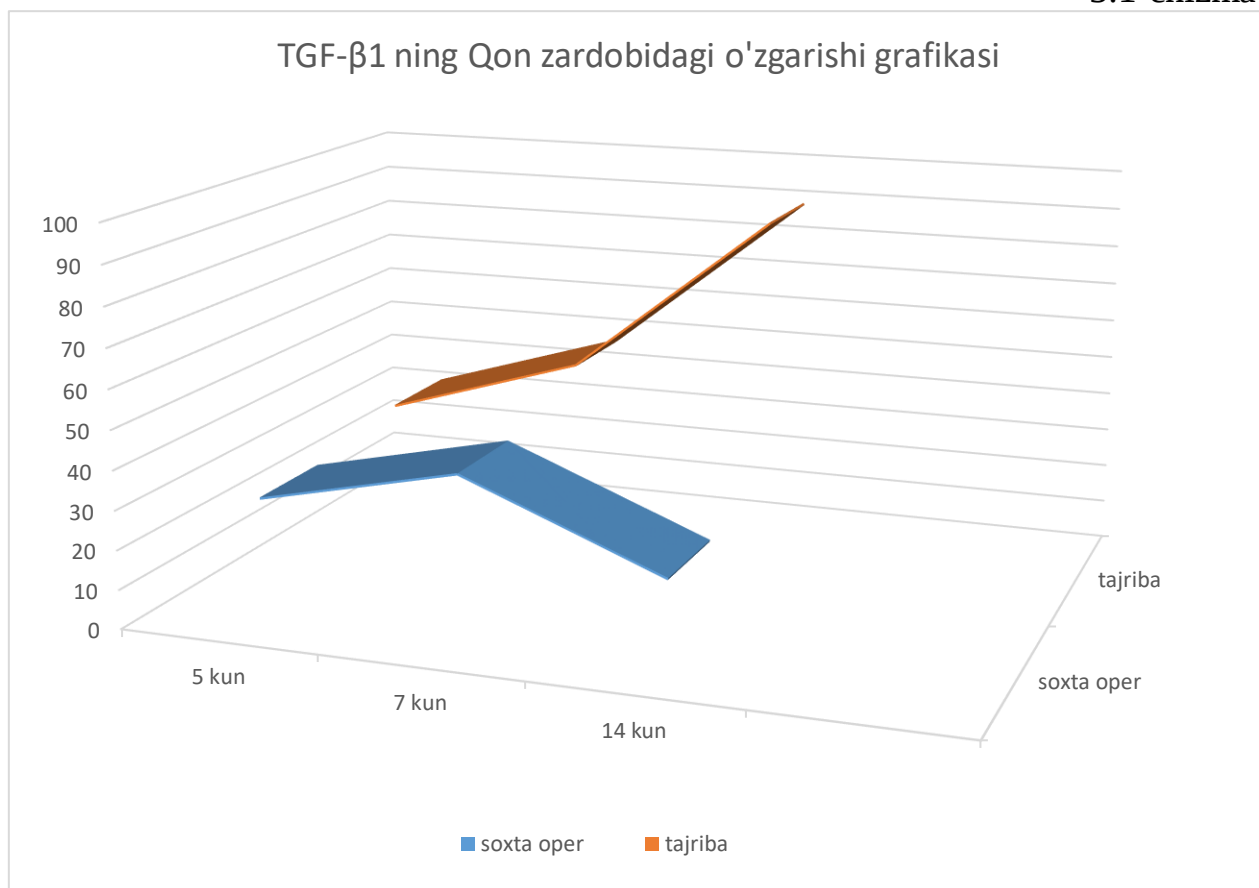
Eksperimental hayvonlarning qon plazmasidagi TGF- β 1 tarkibini tahlil qilish tadqiqotning barcha davrida intakt hayvonlarga nisbatan konsentratsiyasining ishonchli o'sishini ko'rsatdi (3.3-jadval).

Traxeyaning eksperimental aseptik yallig'lanishi bo'lgan hayvonlarning qon zardobidagi TGF- β 1 tarkibi.

3.3-jadval

Kun	TGF- β 1 konsentratsiyasi Tajriba guruhi (pg/ml)	TGF- β 1 konsentratsiyasi soxta oper.gr (pg/ml)
5-kun	33,67 $\pm$ 3,82 ^a	29,13 $\pm$ 1,89 ^a
7-kun	49,37 $\pm$ 4,81 ^a	40,44 $\pm$ 3,08 ^a
14-kun	90,54 $\pm$ 8,35 ^{a, b}	20,25 $\pm$ 2,57
Intakt	17,04 $\pm$ 1,18	

Eslatma: a - natijalar nazorat hayvonlariga nisbatan sezilarli ($p < 0,05$);
b - natijalar soxta operatsiya qilingan hayvonlar bilan solishtirganda sezilarli ($p < 0,05$).



Tajriba hayvonlarning qon plazmasidagi TGF- β 1 tarkibini tahlil qilish aseptik yallig'lanish modeli chaqirilgandan keyin 5-kunida uning konsentratsiyasi $33,67 \pm 3,82$ pg/ml gacha sezilarli darajada oshishi kuzatildi, bu 97,6% ga intakt hayvonlar natijasidan yuqori qiymatni tashkil qiladi. Soxta operatsiya qilingan hayvonlar bilan solishtirganda 15,4% ga yuqori natija (3.3-jadval).

Tajribalarning 7-kunida aseptik yallig'lanish modeli bo'lgan hayvonlarning qon plazmasida TGF- β 1 omilining konsentratsiyasining yanada yuqorilashi kuzatildi, tajriba guruhlarida u 49,37 (pg / ml) ni tashkil etdi, bu intakt hayvonlarning tegishli ko'rsatkichlaridan deyarli uch baravar yuqori. Soxta operatsiya qilingan hayvonlar zardobidagi konsentratsiyadan 22,2% yuqoriroq bo'ldi.

Tadqiqotning yakuniy bosqichida konsentratsiya o'zining maksimal qiymatlariga yetdi, bu 90,54 pg/ml ni tashkil etdi va bu intakt hayvonlardagi ko'rsatkichlardan 5 baravarga yuqori. Soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhida TGF- β 1 konsentratsiyasi 20,2 pg / ml ga kamaydi.

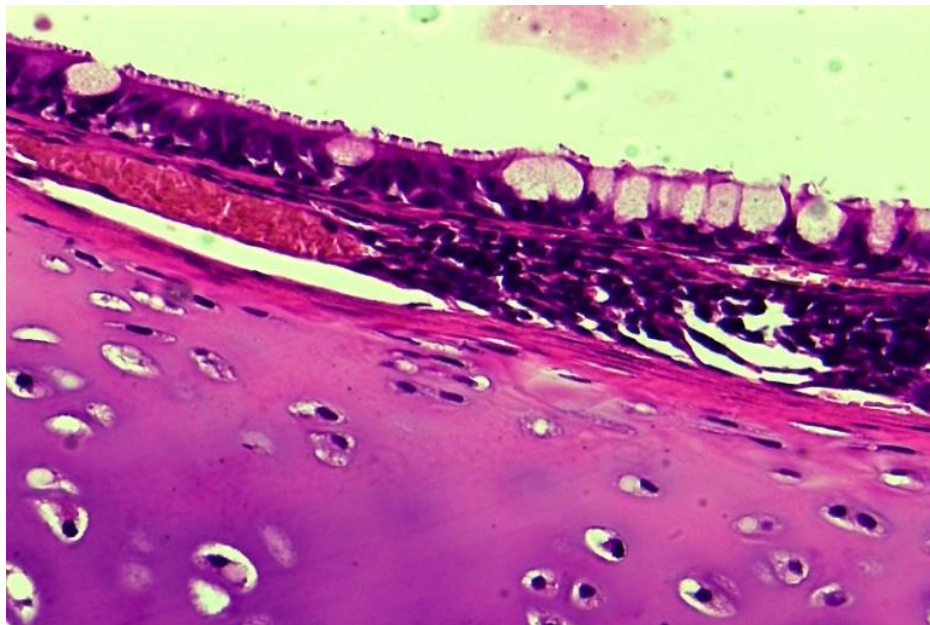
Aseptik yallig'lanish modeliga ega bo'lgan hayvonlar guruhida TGF- β 1 kontsentratsiyasining bunday ortishi ushbu omilning asosiy jarayonning og'irligini aniqlashdagi rolini aniq ko'rsatib berdi. Qanday morfologik o'zgarishlar TGF- β 1 ning "ortiqcha ishlab chiqarilishi" bilan bog'liq bo'lishi mumkin? Bu savolga javob topish uchun biz eksperimental aseptik yallig'lanishli hayvonlarning traxeya devoridagi morfologik o'zgarishlarni o'rganib chiqdik. Intakt hayvonlardan olingan materiallarni o'rganish shuni ko'rsatdiki, traxeya shilliq qavatining epitelial qatlami odatiy sutemizuvchilarga xos. Intakt guruh quyvonlarining traxeyasi yupqa bazal membranali bir qavatli, ko'p qatorli prizmatik kirpiksimon epiteliy bilan qoplangan. Epiteliy kirpiksimon hujayrlardan tuzilgan bo'lib, uning apikal yuzasida kiprikchalari joylashgan bo'ladi, kiprikchalarning bir yo'nalishda hilpirashi nafas yo'llaridan shilimshiqni olib chiqarib tashlaydi va shu orqali nafas yo'llarini tozalaydi. Qadahsimon hujayralar bir hujayrali shilliq bezlarga tegishli. Endokrin hujayralar piramidal shaklga ega va bazal qismida biologik faol moddalar bo'lgan sekretor granulalarni o'z ichiga oladi. Bo'shashgan tolali biriktiruvchi to'qima shilliq va shilliq osti qatlamlarida bitta diffuz tarqoq limfotsitlar va gistiotsitlar bilan joylashgan (3.1-rasm).

Yallig'lanishni modellashtirishdan so'ng 5-kundagi traxeya devorining morfologik rasmi epiteliya qoplamining bir oz qalinlashishi va kiprikli epiteliyning qisman atrofiyasi bilan tavsiflanadi (3.2-rasm).

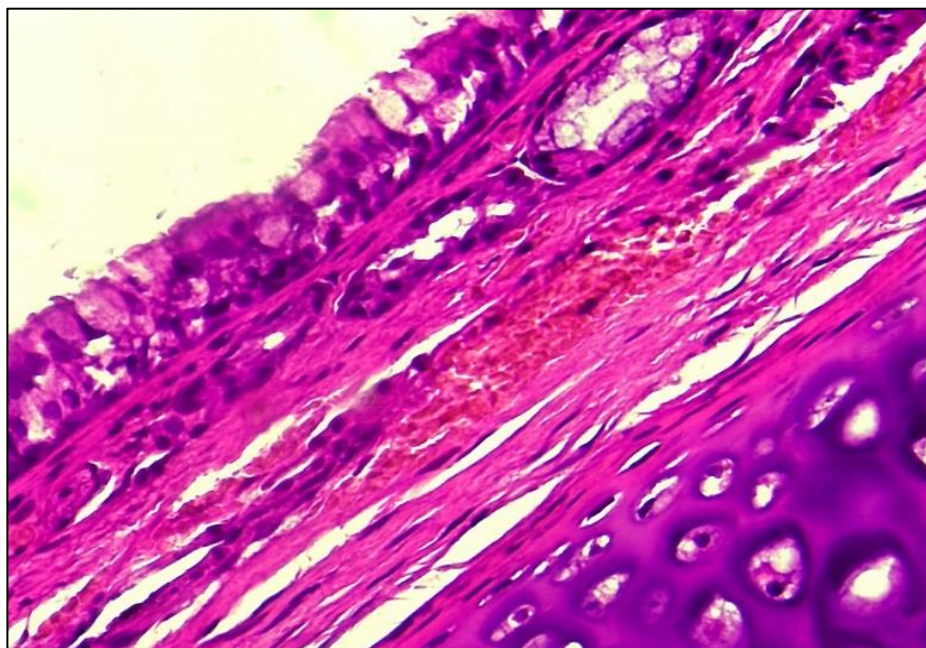
Tajriba guruhidagi hayvonlarda 7-kuni epiteliy qoplamining qalinlashgani, kirpiksimon epiteliyning atrofiyasi, qon tomirlar shu elementlarning agregatlari bilan to'lgan, shilliq osti qavatining shishishi kuzatildi. (3.3-rasm).

Hayvonlarning tajriba guruhidan olingan materialda aseptik yallig'lanish modeli chaqirilgandan keyin 14-kuni epiteliyning o'choqli metaplaziyasi aniqlandi. Qadahsimon hujayralari kam bo'lgan silindrsimon epiteliyning giperplaziyasi va giperxromaziyasi ko'rinishidagi qoplovchi epiteliyning qayta epitelizatsiyasi. Bazal membrana ba'zi joylarda qalinlashgan, shilliq osti qavatiga tarqalgan fibroz o'choqlari bor. Fibroz to'qima qatlamlari shakllanishi bilan fibrotsitlar va fibroblastlar proliferatsiyasi, hujayra elementlari proliferatsiyasi hisobiga tomirlar

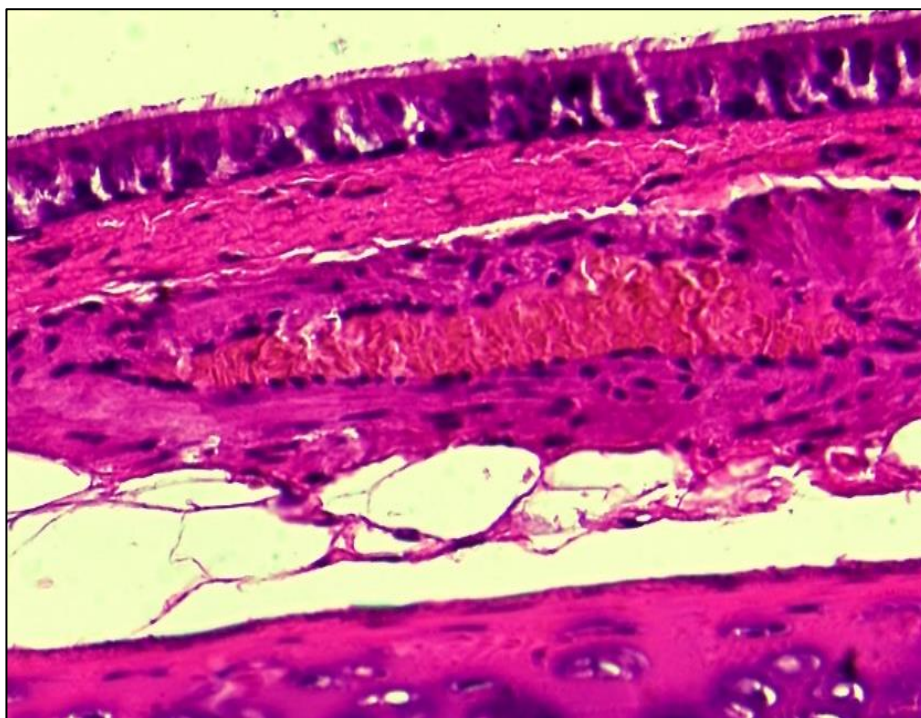
devorining qalinlashishi kuzatildi. Umuman olganda, tog‘aylar, tomirlar, bezlar atrofidagi fibroz to‘qimalarning hajmiy ulushi intakt guruhdagi natijalar bilan solishtirganda sezilarli darajada oshdi, siyrak tolali biriktiruvchi to‘qimalarning ulushi esa kamaydi. Xondrotsitlar shishi hisobiga tog‘ayning bo‘shashishi kuzatildi (3.4-rasm).



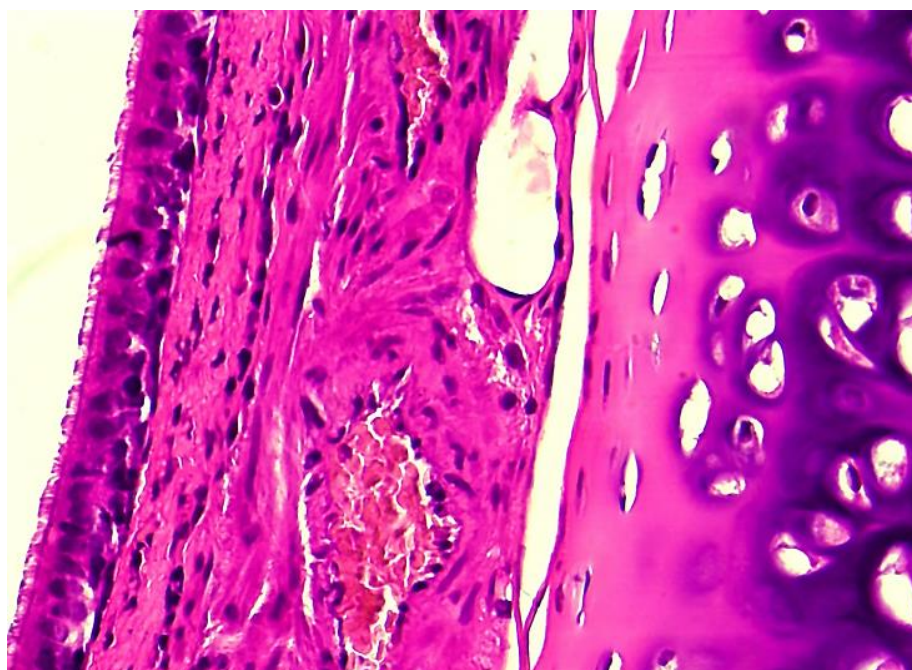
3.1-rasm. Intakt quyonlar traxeyasining devori ko‘ndalang kesmada. Bo‘yalishi: gematoksilin-eozin. Kattalashtirish: 10x40.



3.2-rasm. Intakt quyonlar traxeyasining devori ko‘ndalang kesmada. Bo‘yalishi: gematoksilin-eozin. Kattalashtirish: 10x40.



3.3-rasm. Intakt quyovlar traxeyasining devori ko'ndalang kesmada. Bo'yalishi: gematoksilin-eozin. Kattalashtirish: 10x40.



3.4-rasm. Traxeya devori ko'ndalang kesmada (aseptik yallig'lanish modeli chaqirilgandan keyin 14-sutkada). Bo'yalishi: gematoksilin-eozin. Kattalashtirish: 10x40.

3.4-§ Traxeyaning aseptik yallig‘lanishida strukturaviy remodulyatsiya va traxeya devori elementlarining morfometrik tahlili.

Shaxsiy natijalarning ushbu kichik bobida aseptik yallig‘lanish dinamikasida quyonlar traxeyasi shilliq qavati va devorining shilliq osti qavati tarkibiy qismlarining solishtirma hajmining o‘zgarish dinamikasi bayon etilgan.

3.4-jadval

Quyonlar traxeyasi devori shilliq qavati tarkibiy qismlarining dinamikada qiyosiy morfologik ko‘rsatkichlari. Aseptik yallig‘lanish, % da.

	Vpe		Vre		Vbk		Vbze	
	Sox/oper	Tajriba	Sox/oper	Tajriba	Sox/oper	Tajriba	Sox/oper	Tajriba
5-kun	35,5±3,04	40,5±2,78* , **	15,8±2,22	9,8±2,22* , **	10,5±1,19	9,5±1,11	9,2±1,43	21,2±1,65* , **
7-kun	34,4±2,79	36,4±2,09	14,4 ± 1,13	9,7 ± 1,13 * , **	10,1±0,65	6,6±0,26* , **	9,9±1,68	20,1±2,08* , **
14-kun	34,3±1,76	31,5±2,67	14,1± 0,94	7,9 ± 0,57* , **	10,7±0,42	3,5±0,19* , **	9,5±0,96	20,1±1,75* , **
Intakt	35,8±1,72		15,8±1,09		10,9 ±1,14		9,1±0,85	

Eslatmalar: Vpe - traxeya shilliq qavatining qoplovchi epiteliyasi; Vre - kipriksimon epiteliy; Vbk- qadahsimon hujayralari; Vbze - bazal epiteliy hujayralari.

* - natijalar intakt quyonlarning ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli (p<0.05)

** - natijalar soxta operatsiya qilingan quyonlar ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli (p<0,05)

3.5-jadval

Aseptik yallig‘lanish dinamikasida quyonlar traxeyasi devori shilliq osti qavati strukturaviy komponentlarining qiyosiy morfologik ko‘rsatkichlari, % da.

	Vsp		Vj		Vso		Vste	
	Sox/oper	Tajriba	Sox/oper	Tajriba	Sox/oper	Tajriba	Sox/oper	Tajriba

5-kun	64,5±2,75	59,5±2,47	7,7±0,61	7,2±0,41*	15,3±2,34	10,5±1,96**	41,4±3,48	42,4±2,39
7-kun	65,6±4,18	63,6±4,71	9,9±0,67	6,9±0,53* , **	17,1± 2,56 *	9,8± 2,12 *	45,4±3,60	46,9±3,31
14-kun	65,7± 3,89	68,5±3,54	10,4±0,9 8	6,3±1,14* . **	15,2± 1,01	8,5±1,28* . **	44,1±2,86	53,7 ±3,93* . **
Intakt	64,2±2,62		9,3±0,81		12,5±0,93		42,4±1,74	

Eslatmalar: Vsp - traxeya shilliq qavatining biriktiruvchi plastinkasi; Vj - bezlar; Vso - mikrotomirlar; Vste - stroma elementlari.

*- natijalar intakt quyonlar ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli ($r < 0,05$).

** - natijalar soxta operatsiya qilingan quyonlar ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli ($r < 0,05$).

Traxeya devorining aseptik yallig'lanishida uning strukturaviy tuzilishining morfometrik tahlili tajriba muddatiga qarab intakt va soxta operatsiya qilingan hayvonlarga nisbatan sezilarli remodulyatsiya mavjudligini ko'rsatdi. O'zgarishlar, birinchi navbatda, shilliq qavatning tarkibiy qismlariga tegishli edi. Shunday qilib, tajriba guruhidagi hayvonlarda aseptik yallig'lanish modeli chaqirilgandan keyin 5-kuni traxeya shilliq qavatining kiprikli hujayralarining solishtirma hajmi $9,8 \pm 2,22\%$ ni tashkil etdi, bu intakt va nazorat guruhi hayvonlarining qiymatlaridan $37,9\%$ ga past. Qoplovchi epiteliy hajmi $13,1\%$ ga oshdi va $40,5 \pm 2,78\%$ ni tashkil etdi va nazorat guruhi hayvonlaridagi ko'rsatkichlaridan $14,1\%$ ga yuqori bo'ldi. Tadqiqotning ushbu davriga kelib bazal epiteliy hujayralarining solishtirma hajmi $21,2 \pm 1,65\%$ ga sezilarli darajada oshdi, bu intakt va soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhlarining tegishli qiymatlaridan deyarli ikki baravar yuqori (3.4-jadval).

Eksperimental hayvonlarning traxeya devori shilliq osti qavatining tarkibiy qismlarining morfometrik tahlilida ushbu muddatga kelib sezilarli o'zgarishlar aniqlamadi. Faqat bez hujayralari va faoliyat ko'rsatayotgan mikrotomirlar solishtirma hajmining biroz pasayishi aniqlandi (3.5-jadval).

Tajriba guruhidagi hayvonlarda aseptik yallig'lanish modeli chaqirilgandan keyin 7-kuni traxeya shilliq qavatining kiprikli hujayralarining solishtirma hajmi

9,7±1,13% ni tashkil etdi, bu intakt hayvonlardagi qiymatlardan 38,6% ga va nazorat guruhi hayvonlari qiymatlaridan 32,6% ga pastroq. Shuningdek, bu davrda traxeya shilliq qavatining qadahsimon hujayralarining solishtirma hajmi kamaydi va 6,6±0,26% ni tashkil etdi, bu intakt hayvonlarning qiymatlaridan 39,4% ga va nazorat guruhining qiymatlaridan 34,6% ga past. Ushbu muddatga kelib qoplovchi epiteliy hajmining oshishi deyarli o'zgarishsiz bo'ldi 36,4±2,79%. Tadqiqotning ushbu davriga kelib, bazal epiteliy hujayralarining solishtirma hajmi sezilarli darajada oshdi - 20,1±2,08%, bu intakt va nazorat guruhi hayvonlarining tegishli qiymatlaridan deyarli ikki baravar yuqori. (3.4-jadval).

Tajriba hayvonlari traxeyasi devorining shilliq osti qavatining tarkibiy qismlarini o'rganishda bu muddatga kelib bez hujayralarining solishtirma hajmi 6,9±0,53% ga kamayganligi aniqlandi, bu intakt hayvonlarning tegishli qiymatlaridan - 25,8% ga va soxta operatsiya qilingan hayvonlarning - 30,3% ga sezilarli darajada past. Ushbu muddat uchun tekshirilgan guruhlar o'rtasida ishlaydigan mikrotomirlarning solishtirma hajmi bo'yicha eng yuqori farq ifodalandi. Shunday qilib, ularning solishtirma hajmi 9,8±2,12% ga teng bo'lib, bu intakt hayvonlarning tegishli qiymatlaridan 21,6% ga past edi. Soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhida bu ko'rsatkich 17,1±2,56% ga teng bo'lib, tadqiqotning ushbu davriga kelib tajriba hayvonlari ko'rsatkichlaridan 42,7% ga oshdi. Boshqa o'rganilgan ko'rsatkichlar intakt hayvonlarning ko'rsatkichlaridan sezilarli darajada farq qilmadi (3.5-jadval).

Tajriba guruhidagi hayvonlarda aseptik yallig'lanish modeli chaqirilgandan so'ng 14-kuni traxeya shilliq qavatining kiprikli hujayralarining solishtirma hajmi 7,9±0,57% ni tashkil etdi, bu intakt qiymatlardan 50% ga past edi. Shuningdek, ushbu guruhda sekretor faol qadahsimon hujayralarning ulushi 3,5±0,19% gacha sezilarli darajada kamaydi, bu intakt hayvonlarning qiymatlaridan 67,3% ga past. Soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhida shilliq qavatning kiprikli va qadahsimon hujayralarining solishtirma hajmi intakt hayvonlarning qiymatlaridan sezilarli darajada farq qilmadi. Tadqiqotning ushbu davriga kelib bazal epiteliy hujayralarining solishtirma hajmi sezilarli darajada oshdi - 20,1±1,75%, bu intakt va

soxta operatsiya qilingan hayvonlarning tegishli qiymatlaridan deyarli ikki baravar yuqori.

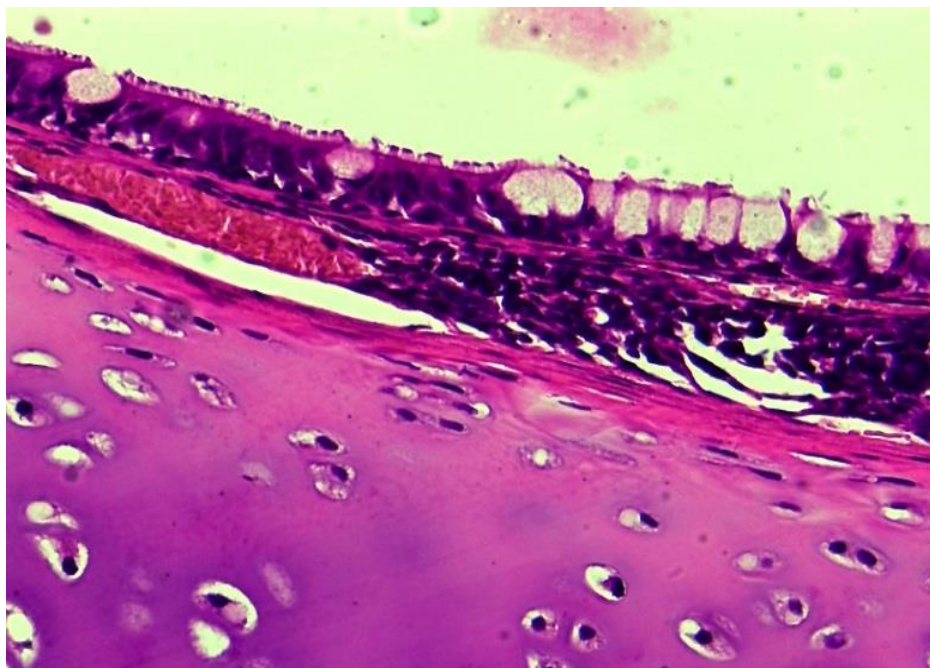
Eksperimental hayvonlarning traxeya devori shilliq osti qavatining strukturaviy komponentlarining remodulyatsiyasi ushbu muddatga kelib maksimal qiymatlarga yetdi. Shunday qilib, tajribaning 14-kunida intakt hayvonlar guruhiga nisbatan tajriba guruhidagi hayvonlarda traxeya devori stromal elementlarining hajmi 26,6% ga oshdi va $53,7 \pm 3,93\%$ ni tashkil etdi. Bunday o'sish, ehtimol, aseptik yallig'lanish modeli bo'lgan hayvonlarning qon plazmasida TGF- β 1 ning sezilarli o'sishi bilan bog'liq. Tadqiqotlarning yakuniy muddatiga kelib, ushbu guruh hayvonlarida TGF- β 1 konsentratsiyasi maksimal qiymatlarga yetdi - $90,54 \pm 8,35$ pg/ml, bu intakt hayvonlar qiymatidan 5 baravar yuqori edi (TGF- β 1 jadvali). Shuningdek, shilliq osti bez hujayralari va ishlaydigan mikrotomirlarning solishtirma hajmining sezilarli darajada pasayishi aniqlandi. Shilliq osti bez hujayralarining solishtirma hajmi intakt hayvonlarning tegishli qiymatlaridan 32,2% ga kamayib, $6,3 \pm 1,14\%$ ga teng bo'ldi. Ishlab turgan mikrotomirlarning solishtirma hajmi intakt hayvonlarning tegishli qiymatlaridan 32,0% ga kamayib, $8,5 \pm 1,28\%$ ga teng bo'ldi.

Shunday qilib, sovuq nekrozni keltirib chiqaradigan xloretil ta'siridagi aseptik yallig'lanish hujayra tarkibining sezilarli darajada qayta taqsimlanishiga, ya'ni traxeya devorining shilliq va shilliq osti qavatining tarkibiy qismlarining qayta shakllanishiga olib keladi. Qadahsimon hujayralar va kiprikli epiteliy, shilliq osti bez hujayralari va ishchi mikrotomirlarning nisbiy miqdori kamayadi. Ayni vaqtda bazal epitelial hujayralar va stroma elementlarining nisbiy miqdori ortadi. Bularning barchasi traxeya shilliq qavati, uning shilliq osti qavatining himoya imkoniyatlarini sezilarli darajada pasayishiga olib keladi. Traxeya devoridagi qadahsimon hujayralar mutsinogen donachalarni to'playdi, ular suv bilan qo'shib, so'lakning asosiy qismi -mutsinni hosil qiladi. Natijada bu hujayralar qadah shaklini oladi. Keyin qadahsimon hujayralar traxeya bo'shlig'ida to'plangan mutsinni ajratadi, natijada hujayra avvalgi holatiga qaytadi va prizmatik shaklga o'tadi va sikl takrorlanadi. Qadahsimon hujayralardan traxeya bo'shlig'iga ajralib chiqadigan mutsin namlash va himoya vazifasini bajaradi.

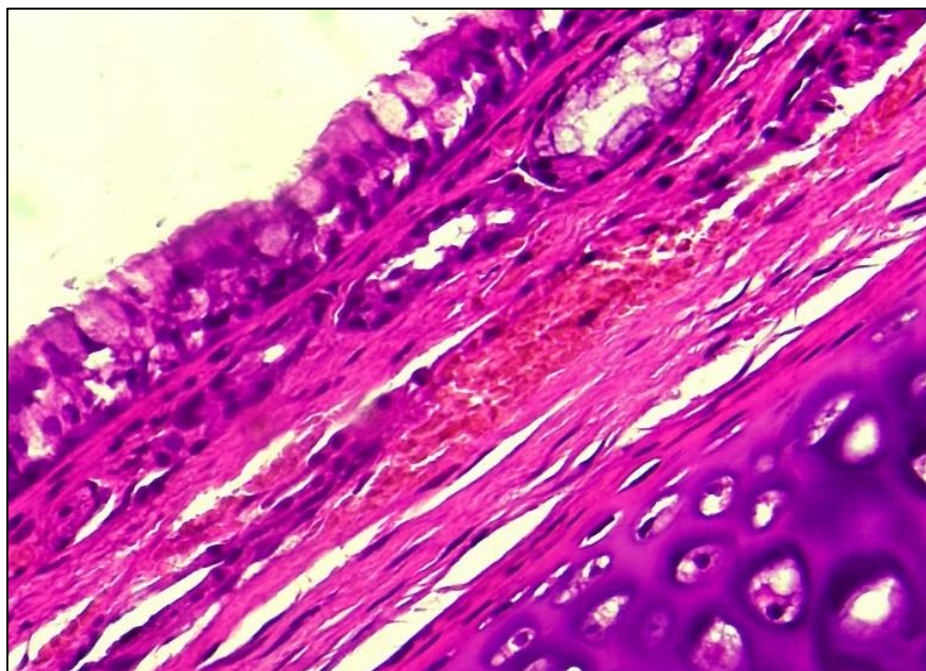
Shu tarzda, etilxlorid ta'sirida aseptik yallig'lanish sovuq nekrozga olib keladi, hujayra tarkibining sezilarli darajada qayta taqsimlanishiga sabab bo'ladi, ya'ni traxeya devorining shilliq va shilliqosti qatlamining tarkibiy qismlarining remodulyatsiyasi sodir bo'ladi. Qadahsimon hujayralar va kirpikli epiteliy, shilliq osti bez hujayralari va ishchi mikrotomirlarning ulushi kamayadi. Shu bilan birga, bazal epiteliya hujayralari va stromal elementlarning nisbati ortadi. Bularning barchasi trakea shilliq qavati va uning shilliq qavatining himoya qobiliyatini sezilarli darajada pasayishiga olib keladi. Traxeya devoridagi qadaqsimon hujayralarda mutsinogen granulalar to'planadi, ular suv bilan birlashganda so'lakning asosiy qismi bo'lgan mutsinni hosil qiladi. Natijada, bu hujayralar qadah shakliga ega bo'ladi. Keyin qadah xujayralari traxeya bo'shlig'ida to'plangan mutsinni ajratib chiqaradi, natijada hujayra avvalgi holatiga yana qaytadi va prizmatik shaklga o'tadi. Keyin jarayaon yana takrorlanadi. Qadah hujayralaridan traxeya bo'shlig'iga ajratilgan mutsin namlovchi va himoya funktsiyalarini bajaradi. Ushbu ma'lumotlar bizga patologiya rivojlanishining murakkab patogenetik mexanizmlarini tushunishga yaqinlashishiga imkon beradi, buning ta'siri yallig'lanish jarayonining proliferativ bosqichini samarali nazorat qilish imkonini beradi, bu transformatsiya qiluvchi o'sish omilining nazoratsiz faollashishi, fibrozning rivojlanishi bilan tavsiflanadi. Bundan tashqari, fibroz nafaqat shikastlanish o'chog'ida, balki perifokal sohalarda ham rivojlandi. Stromal elementlarning ko'payishining haddan tashqari faollashuvini to'xtatadigan yo'llarini topish, ehtimol nafas yo'llarining shilliq qavatining himoya xususiyatlarining pasayishiga va o'tkir jarayonlarning surunkali bo'lishiga to'sqinlik qilish imkonini beradi.

Umuman olganda, yuqorida tavsiflangan o'zgarishlar traxeya shilliq qavati va uning shilliqosti qatlamining himoya qobiliyatida sezilarli darajada pasayish bilan traxeyaning morfologik tuzilishini xarakterli qayta qurilish jarayonlarining rivojlanishi bilan tavsiflaydi. Yallig'lanishni modellashtirishdan so'ng 5-kuni traxeya devorining morfologik surati epiteliya qatlamining bir oz siqilishi bilan kiprikli epiteliyning qisman atrofiyasi bilan tavsiflanadi. Shilliq osti qavati interstitsial shish, kollagen tolalarining bo'shashishi tufayli biroz kengaygan.

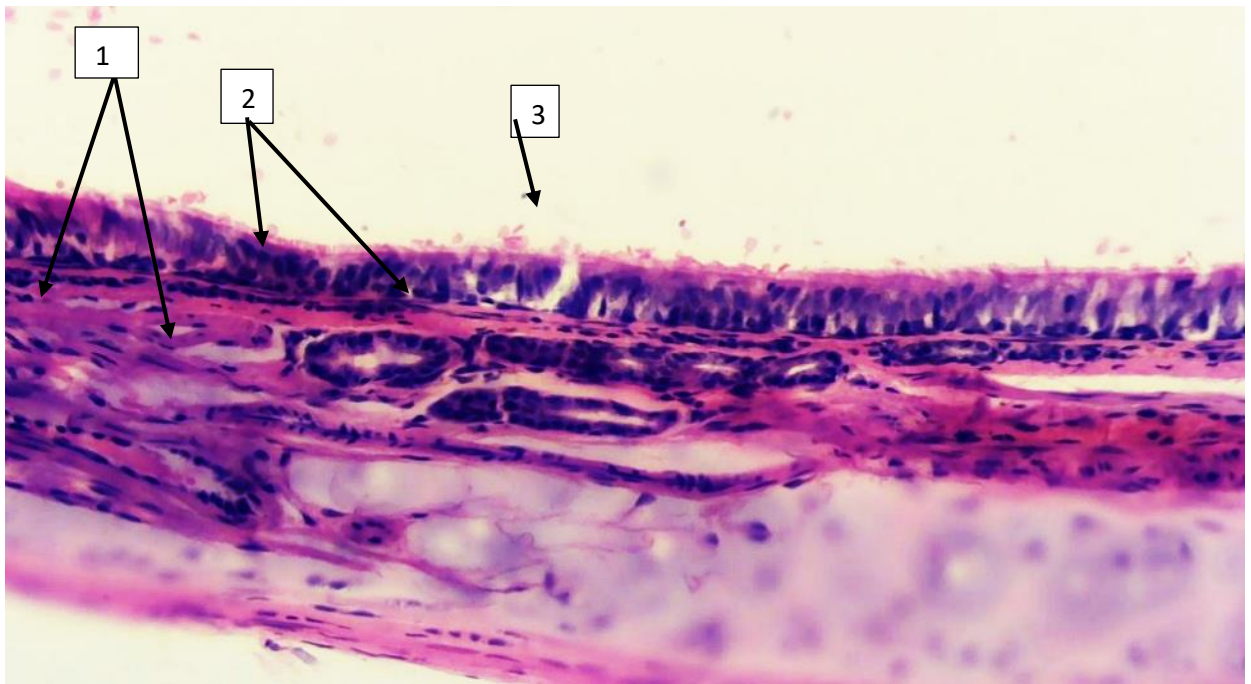
Mikrotomirlarning venoz giperemiyasi aniqlanadi. Alohida tomirlar hosil bo'lgan elementlarning agregatlari, asosan eritrotsitlar agregatlari bilan to'lgan.



3.1-rasm. Intakt quyonlar traxeyasining devori ko'ndalang kesmada. Bo'yalishi: gematoksilin-eozin. Kattalashtirish: 10x40.

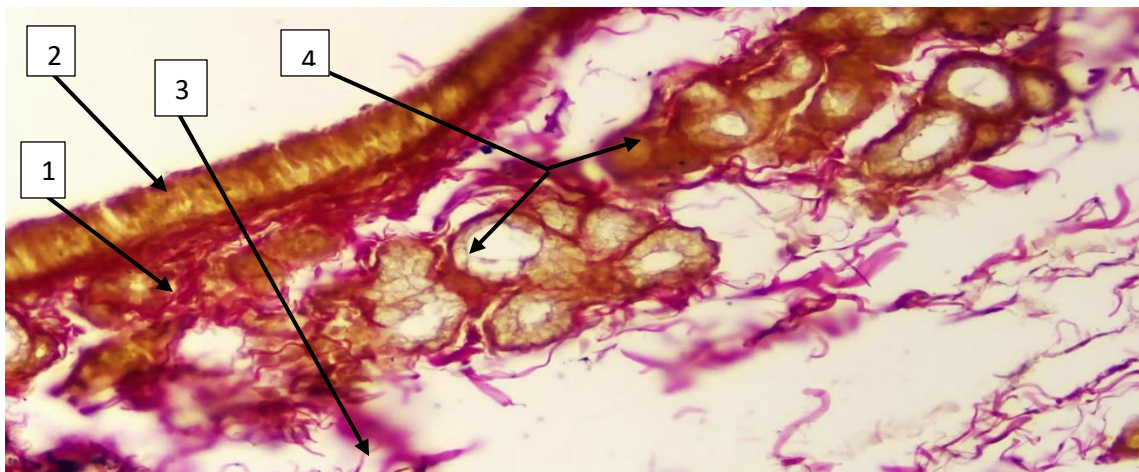


3.2-rasm. Intakt quyonlar traxeyasining devori ko'ndalang kesmada. Bo'yalishi: gematoksilin-eozin. Kattalashtirish: 10x40.



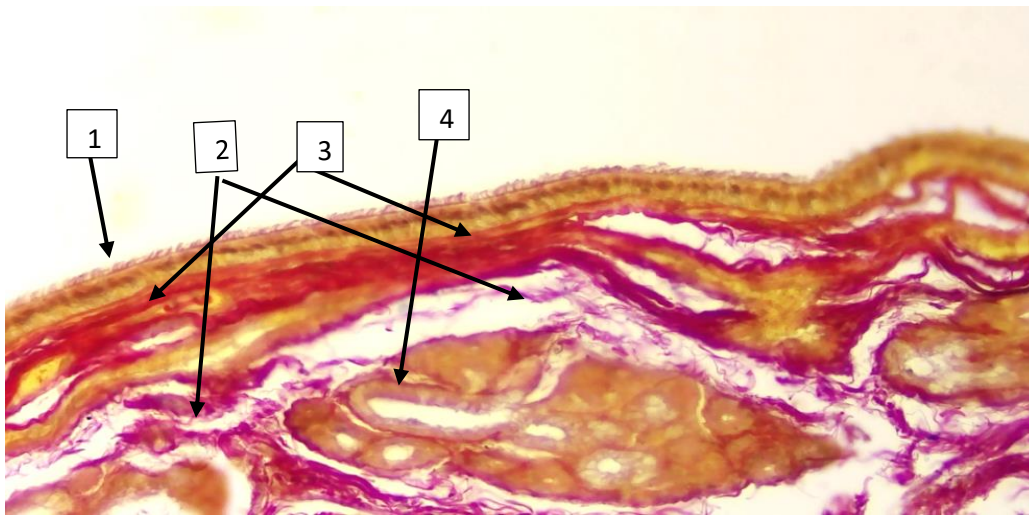
3.3-rasm. Intakt quyov traxeyasining shilliq qavati. Gematoksilin-eozin bilan bo'yash. Kattalashtirish: 10×100.

Yolg'on ko'p qatorli epiteliyal qoplama (3), yaqqol ifodalangan kiprikli qatlam. Shilliq osti qavati uyushgan, qon tomir devorlari shishsiz (2). Mukotseliar hujayralar normada (1).



3.4-rasm. Aseptik yallig'lanishning 5-kunida quyov traxeyasining shilliq qavati. Gematoksilin-eozin bilan bo'yash. Kattalashtirish: 10×100.

Epiteliyal qoplamaning zichlashishi (2) kiprikli epiteliyning qisman atrofiyasi bilan. Shilliq osti qavati kollagen hisobiga zichlashgan (1), interstitsiya shish hisobiga biroz kengaygan (3). Mikrotomirlarning venoz giperemiyasi. Alohida tomirlar agregatlar bilan obturatsiyalangan (4).

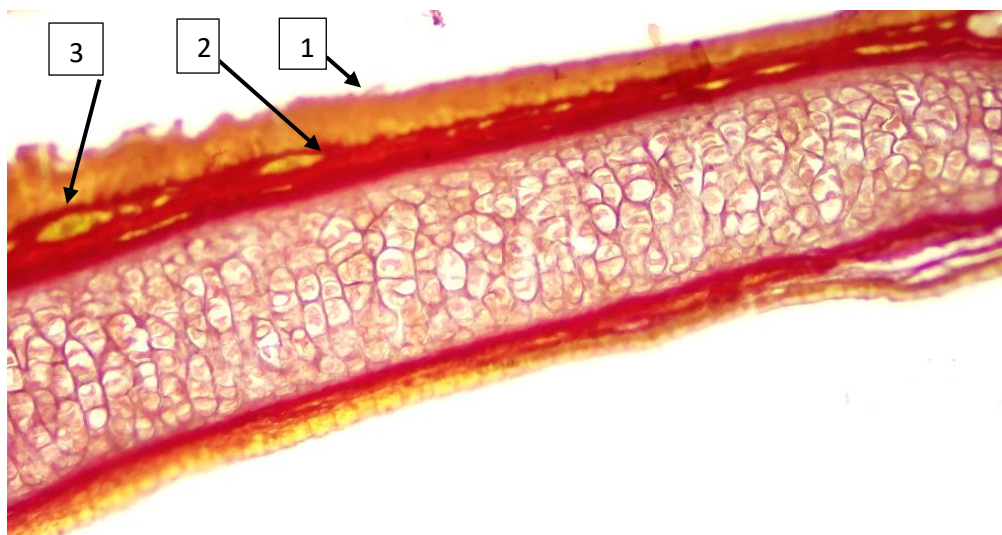


3.5-rasm Van Gizon usulida bo'yalgan. Kattalashtirish: 10×100 . Aseptik yallig'lanishning 7-kunida quyov traxeyasining shilliq qavati.

1-epitelial qoplamaning zichlashishi, kiprikli epiteliyning atrofiyasi. 2-Stroama elementlarining shishishi va bo'shashishi. 3- kollagen tolalarining zichlashishi va subepitelial sohada kollagen tasmalarining shakllanishi. 4-mikrotomirlarning venoz giperemiyasi.

Aseptik yallig'lanishning 7-kunida epitelial qoplamaning zichlashishi, kiprikli epiteliyning atrofiyasi yanada aniqroq xarakterga ega bo'ldi. Kollagen tolalar fibroz-kollagen tasmalar ko'rinishini oldi. Yallig'lanish giperemiyasi asosan venoz xarakterga ega bo'lib, ayrim tomirlar shaklli elementlar agregatlari bilan obturatsiyalangan. Shilliq osti qavatining shishi yaqqol ifodalangan.

Aseptik yallig'lanishning 14-kuni kiprikli epiteliyning deyarli to'liq yo'qligi, shilliq osti qavatining fibroz-kollagen tolalarining tashkil etilishi bilan tavsiflangan. Qon tomirlarining devorlari shish hisobiga qalinlashgan. Bez tuzilmalarining gipo- va atrofiyasi kuzatiladi.



3.6-rasm. Aseptik yallig'lanishning 14-kunida quyon traxeyasining shilliq qavati. Van Gizon usulida bo'yalgan. Kattalashtirish: 10×100 .

Epiteliy qoplamasining zichlashishi, kiprikli epiteliy deyarli aniqlanmaydi (1). Shilliq osti qavatining fibroz-kollagen tolalari zich joylashgan (2). Subepitelial bezlarda gipo- va atrofiya (3).

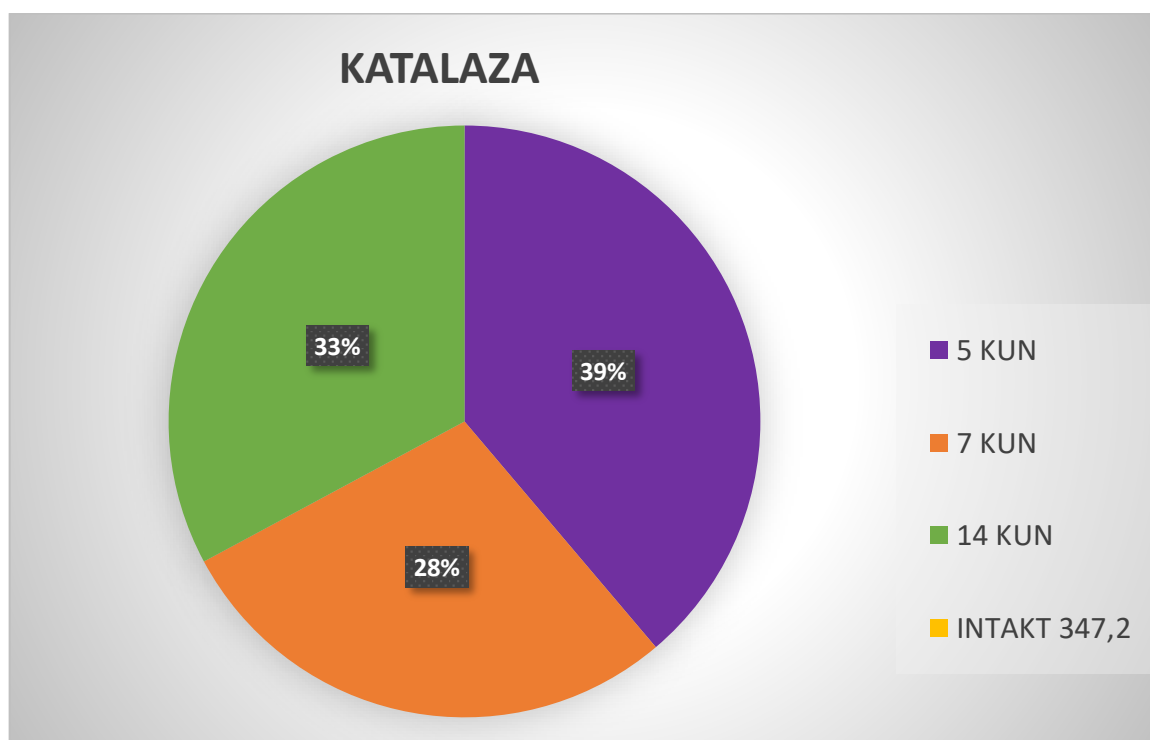
Shunday qilib, zararlangan bronxial epiteliy hujayralari stromaning epitelial-mezenximal trofik birligini faollashtiradi. Stroma elementlarining faollashuvi nafas yo'llari devorini qayta shakllantirishning asosiy mexanizmi hisoblanadi. Stromaning mezenximal hujayralari soni retikulyar kollagen qatlamining qalinlashishi va zichlashishiga mutanosib ravishda oshdi. Biriktiruvchi to'qima elementlarining nomutanosib o'sishi bilan traxeya devorining bunday strukturaviy remodulyatsiyasi traxeya devorining barcha qatlamlari, birinchi navbatda shilliq qavat trofikasini buzadi.

IV BOB. TADQIQOT NATIJALARINI MUHOKAMA QILISH

Inson organizmining past haroratli havo oqimi bilan nafas olishi traxeya shilliq qavati hujayralarida joylashgan trpm8 retseptorlari tomonidan qabul qilinadi va bunga javoban organizmda adaptatsion reaksiyalar faollashadi. [56]. Odamning nafas yo'llaridagi hilpillovchi epiteliy kiprikchalari atrof-muhitning mo'tadil haroratida daqiqasiga 600 dan 1200 martagacha tebranib turadi. Odam hujayrasi sovuq omil ta'siriga uchraganda, birinchi navbatda hujayra va to'qima darajasida himoya va moslashuv jarayonlari safarbar etiladi. [4,7,22,106] Havoning sovuq harorati ta'sirida LPO reaksiyasining faollashuvi kuchayishi kuzatiladi, bu esa o'z navbatida hujayralarda regeneratsiya jarayonlarining buzilishiga olib keladi. Traxeya devorida yallig'lanish faolligi qancha ko'p bo'lsa, uning shilliq qavatida shuncha kam miqdorda siliar va qadahsimon epiteliy hujayralari aniqlanadi. Yuqoridagi o'zgarishlar tufayli to'qimalarning qon bilan ta'minlanishi buziladi, bronxial sekretida gialuron kislota miqdori nisbatan kamayadi, uning yopishqoqligi oshadi va chiqarilishi qiyinlashadi. Oksidlanish reaksiyasi nafas yo'llari devori epiteliysining morfofunktsional buzilishlariga javob beruvchi mexanizmlardan biri hisoblanadi. [9,10,24]. Organizmda normal metabolizm LPO jarayonlari asosan fermentativ antioksidantlar ishlab chiqarilishining ortishi hisobiga kompensatsiyalanadi. Bu hujayralardagi oksidlanish jarayonlarini normallashtirishga imkon beradi. Sovuq ta'sirida to'qimalarda LPO jarayonlari faollashadi, natijada hujayra membranalari zararlanishi muqarrar. Natijada, bronxial daraxtning hilpillovchi epiteliysining oksidlovchi shikastlanishining davom etishi nafaqat ushbu a'zolarining yallig'lanish ehtimolini oshiradi, balki ularning antioksidant faolligini ham pasaytiradi. Sovuq ta'sirida hujayra bazal membranasining ionlar transporti va migratsiyasini boshqarish xususiyati keskin pasayadi. Inson organizmida LPO faolligi antioksidant tizim tomonidan nazorat qilinadi, shuningdek, organizm hujayralarining moslashuvchanlik xususiyatlariga ta'sir qiladi. Odamning qon tahlili ko'rsatkichlarini o'rganish orqali butun organizmning anti va prooksidant tizimi faolligini muhokama qilish mumkin. Organizmning umumiy sovishi sharoitida LPO faolligini o'z vaqtida va to'g'ri

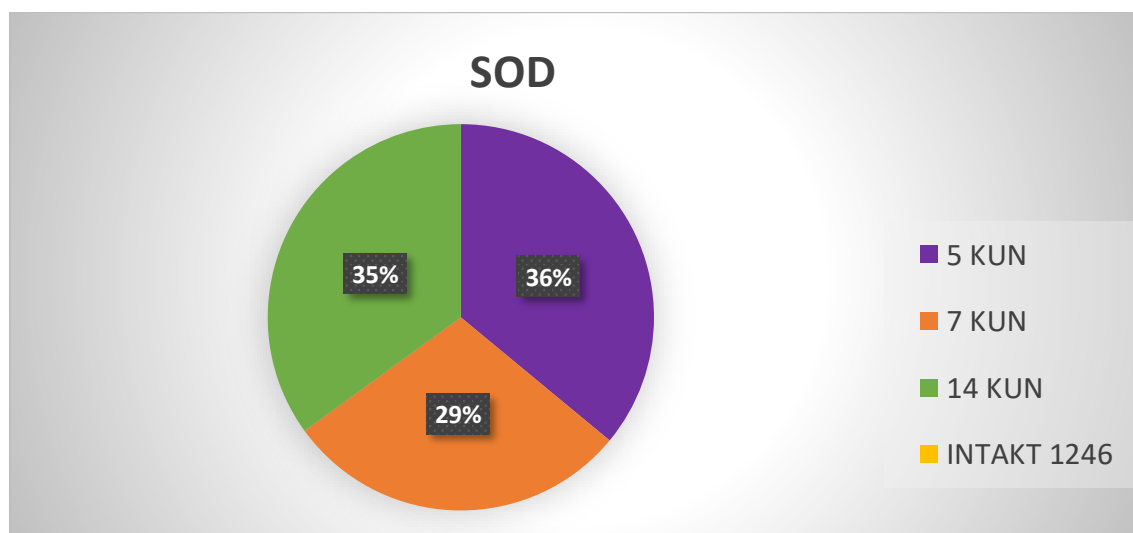
korreksiyalash orqali sitokinlar ta'sirini kamaytirish mumkin. [50,51,164]. Quyonlarda tajribaviy yallig'lanishning 5, 7 va 14 kunlarida gistologik, biokimyoviy va immunologik usullar yordamida o'rganildi. Nazorat vazifasini intakt hayvonlar bajardi. Ushbu tadqiqot natijalariga ko'ra, xloretil ta'sirida traxeya devorining aseptik yallig'lanishi erkin radikal oksidlanish jarayonlarining kuchayishi va antioksidant himoya fermentlari faolligining pasayishi bilan birga kechadi. Aseptik yallig'lanish modeli yaratilgandan so'ng 5-kuni antioksidant himoya fermentlarining faolligi intakt va soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhlariga nisbatan pasaydi. Jumladan, eritrotsitlar gemolizatida SOD faolligi $909,6 \pm 71,3$ shartli birlik/ mg oqsil. daqiqaga teng bo'lib, nazorat guruhi hayvonlari ko'rsatkichlaridan deyarli 26,9% ga past bo'ldi. Soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan SOD faolligining pasayishi tadqiqotning ushbu davriga kelib 18,5% ni tashkil etdi. Tajriba guruhidagi eritrotsitlar gemolizatidagi katalaza faolligi $293,1 \pm 24,4$ shartli birlik/mg oqsil.min ga teng bo'ldi, bu intakt hayvonlar guruhidagi qiymatlardan 15,5% ga va soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhidagi qiymatlardan 7,9% ga past.

4.1-diagramma



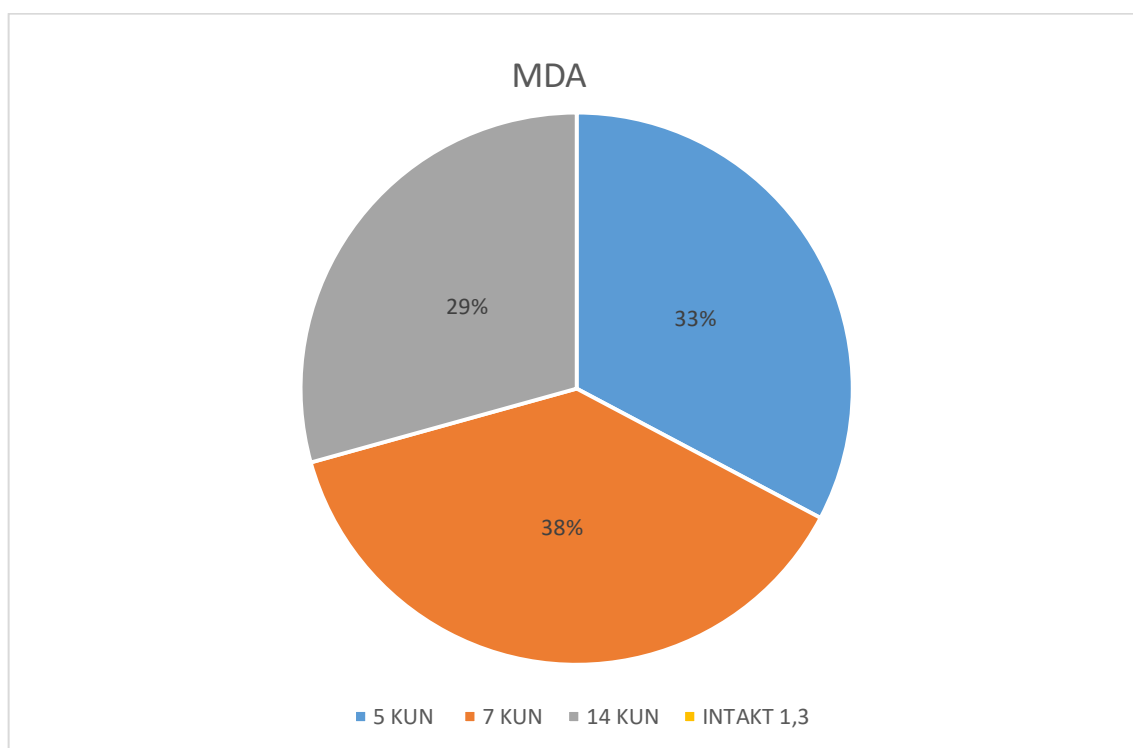
Tadqiqotning ushbu muddatiga kelib, plazmadagi malon dialdegidi konsentratsiyasi $1,9 \pm 0,4$ nmol/ml gacha oshdi, bu intakt hayvonlar qiymatlaridan 46,1% ga va nazorat guruhi qiymatlaridan 11,7% ga yuqori. Tajribaning 7-kunida hayvonlarning tajriba guruhida o'rganilgan fermentlar faolligining pasayish tendensiyasi saqlanib qoldi. Shunday qilib, eritrotsitlar gemolizatida SOD faolligi $735,1 \pm 48,4$ shartli birlik/mg oqsil.min ni tashkil etdi, bu intakt va soxta operatsiya qilingan hayvonlarning tegishli qiymatlaridan deyarli ikki baravar past. Eritrotsitlar gemolizatidagi katalaza faolligi ham tajribaning 5-kuniga nisbatan biroz pasaydi va $214,7 \pm 19,3$ shartli birlik/mg oqsil.min ga teng bo'ldi, bu intakt hayvonlar ko'rsatkichlaridan 38,1% ga va nazorat guruhi ko'rsatkichlaridan 37,5% ga past. Tadqiqotning ushbu muddatiga kelib, plazmadagi malon dialdegidining konsentratsiyasi $2,2 \pm 0,6$ nmol/ml gacha oshdi, bu intakt hayvonlarning tegishli qiymatlaridan 69,2% ga yuqori. Hayvonlarning nazorat guruhida MDA konsentratsiyasi normallashti va tadqiqot tugagunga qadar shu chegaralarda qoldi. Tajriba guruhidagi hayvonlarda aseptik yallig'lanish modeli yaratilgandan so'ng 14-kuni SOD faolligi oldingi tadqiqot muddatiga nisbatan biroz oshdi, ammo intakt va nazorat guruhidagi hayvonlarning qiymatlaridan sezilarli darajada past bo'lib qoldi. Eritrotsitlar gemolizatida SOD faolligi $872,2 \pm 59,1$ shartli birlik/mg oqsil.min ga teng bo'ldi, bu intakt hayvonlar qiymatlaridan 30% ga va nazorat guruhining tegishli qiymatlaridan 33,1% ga pastroq.

4.2-diagramma



Eritrotsitlar gemolizatida katalaza faolligi $248,5 \pm 20,9$ shartli birlik/mg oqsil.min ni tashkil etdi, bu intakt hayvonlar ko'rsatkichlaridan 28,3% ga va nazorat guruhi ko'rsatkichlaridan 29,3% ga past. Tadqiqotning ushbu muddatiga kelib, plazma malondialdegidining konsentratsiyasi tadqiqotning 7-kunida aniqlangan qiymatlardan biroz past bo'lsa-da, intakt hayvonlar qiymatlaridan 30,7% ga yuqori bo'ldi. Shunday qilib, taqdim etilgan natijalar hayvonlarda, nazorat guruhida, shuningdek, aseptik yallig'lanish modeli yaratilgandan so'ng tajriba hayvonlarida oksidlanish muvozanati o'zgarishining umumiy qonuniyatlarini ochib beradi. Natijalar shuni ko'rsatadiki, nafaqat yallig'lanish, balki jarrohlik jarohatining o'zi ham "POL-AOS" tizimidagi muvozanatning erkin radikal reaksiyalarning kuchayishi tomon vaqtinchalik siljishiga olib keladi, bu qonda yakuniy mahsulot - MDAning ortiqcha to'planishi bilan ifodalanadi.

4.3-diagramma



Yallig'lanishning o'tkir fazasi tajribaning 1-14 kunlarida kuzatiladi. Yallig'lanishni modellashtirishning 1-kunida traxeyada alternativ o'zgarishlar aniqlanadi. Ular asosan shilliq pardaning zararlanishi bilan namoyon bo'ladi. Nafas

yo'llarining o'tkir yallig'lanishi patologiya shaklidagi eng muhim himoya-moslashuv reaksiyasi hisoblanadi. Surunkali yallig'lanish himoya-moslashuv ahamiyatini yo'qotishi bilan ajralib turadi. [5,14,30,110]. Shunga ko'ra, yallig'lanish bo'yicha tadqiqotlarda jarayonning surunkali kechish mexanizmlarini aniqlash va surunkali yallig'lanishning oldini olish va davolash tamoyillari va usullarini ishlab chiqish muhim yo'nalish hisoblanadi. Ko'pgina tadqiqotlar klinik tadqiqotlarga bag'ishlangan, nafas yo'llarining eksperimental tadqiqotlari esa kamroq hajmda o'tkazilgan bo'lib, asosan ovoz boylamlarini o'rganishga bag'ishlangan. Amaliyotda eksperimental tadqiqotlar yallig'lanish jarayonlarining rivojlanish dinamikasini, yallig'lanish rivojlanishida turli to'qima tuzilmalarining reaktiv xususiyatlarini kuzatish imkonini beradi. Og'ir asoratlarning rivojlanishiga va mehnat qobiliyatining pasayishiga olib keladigan yallig'lanish xususiyatiga ega bo'lgan nafas yo'llari kasalliklari laringotraxeitlarning patogenezini yanada chuqurroq o'rganish zarurligini ko'rsatadi. Tadqiqotimiz davomida turli tajriba guruhlaridagi hayvonlarning qonida TGF- β 1 konsentratsiyasining o'zgarishini, shuningdek, traxeya shilliq qavatining morfometrik holatini va tanaga past harorat ta'siri natijasida shilliq qavat tarkibiy qismlarining regenerativ faolligini o'rganish uchun kompleks yondashuvdan foydalandik. [93]. Bunday kompleks yondashuv epiteliy hujayralarining morfologik barqarorlik darajasini va epiteliy-stroma nisbatining o'zgarish bosqichini aniqlashga imkon berdi.

Tadqiqotlarimiz shuni ko'rsatdiki, traxeya devoridagi ko'p qatorli hilpillovchi epiteliyning epitelial tarkibiy qismlarining miqdoriy nisbatlari va regenerativ faollik darajasini o'rganish aseptik shikastlanishdan keyin turli muddatlarda ularning bir qator o'ziga xos xususiyatlarini aniqlashga imkon berdi. Kiprikli hujayralar, bezli va qadahsimon hujayralar miqdori tajribaning 14-kunida tajriba guruhidagi hayvonlarda aseptik shikastlanishdan keyingi dastlabki muddatlardagi ko'rsatkichlarga nisbatan kamaydi. Epiteliy to'qimasida hujayra zichligining ortishi uning bir qism hujayralarining nobud bo'lishiga sabab bo'lishi mumkin. Tajribamizning 7 va 14-kunlarida tajriba guruhi hayvonlarining traxeya devori shilliq qavatida kollagen tolalarining qalinlashgan tutamlari va limfoid infiltratsiya

zonolari aniqlandi. Ko'pgina tadqiqotlarning natijalariga ko'ra, hujayra ichidagi regeneratsiya hilpillovchi epiteliyning o'zini tiklash asosiy rol o'ynaydi. Issiqqonli hayvonlarning sovuqlik omiliga reaksiyasi zamonaviy tadqiqotlarning keng mavzusi bo'lib, ularning nafas olish tizimiga salbiy ta'siri tufayli keng o'rganilmoqda. Nafas yo'llari shilliq qavati epiteliysi butunligining buzilishi natijasida nafas yo'llari giperreaktivligi rivojlanadi. To'qimalarda sovuq havo oqimi ta'sirida biologik faol moddalarning to'planishi kuzatiladi. Bunda bronxlar shilliq qavatida patologik jarayonning ortib borishi bilan 5 kundan 14 kungacha uning deskvamatsiyasi, qadahsimon hujayralarning bo'shashi, hujayralar kiprikchalarining yemirilishi aniqlanadi. Ma'lumki, havo yo'llari yallig'lanishining morfologik ko'rinishlaridan biri shilliq qavatning shishidir. Bronxial epiteliyda hujayralararo tirqishlar, ayniqsa bazal hujayralar orasida kengayib borishi aniqlangan. Hujayralararo bo'shliqlar kuchsiz elektron zichlikka ega bo'lgan gomogen modda bilan to'ladi.

Traxeya devorining aseptik yallig'lanishida uning strukturaviy tuzilishining morfometrik tahlili tajriba muddatiga qarab intakt va soxta operatsiya qilingan hayvonlarga nisbatan sezilarli remodulyatsiya mavjudligini ko'rsatdi. O'zgarishlar, birinchi navbatda, shilliq qavatning tarkibiy qismlariga tegishli edi. Shunday qilib, eksperimental hayvonlar guruhida kiprikli hujayralar hajmining pasayishi tajribaning 5-kunida intakt hayvonlar natijalariga nisbatan 37,9% ni tashkil etdi va soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan pasayish deyarli 38% ni tashkil etdi. Tajribaning 7-kunida intakt hayvonlar natijalari bilan solishtirganda, tajriba guruhidagi hayvonlarda kiprikli hujayralar hajmining pasayishi 38,6% ni tashkil etdi, soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan pasayish 32,6% ni tashkil etdi. Kiprikli hujayralar hajmining eng yuqori pasayishi intakt hayvonlar ko'rsatkichlariga nisbatan 50% ni tashkil etdi, soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan pasayish tajribaning 14-kunida mos ravishda 44% ni tashkil etdi. Shuningdek, tajriba guruhidagi hayvonlarda qadahsimon hujayralar ulushi kamaydi, tajribaning 5-kunida intakt hayvonlar natijalariga nisbatan tajriba guruhidagi hayvonlarda qadahsimon hujayralar hajmining pasayishi 12,8% ni tashkil etdi, soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan pasayish 9,5% ni tashkil etdi.

Tajribaning 7-kunida tajriba hayvonlari guruhida qadahsimon hujayralar hajmining kamayishi intakt hayvonlar natijalariga nisbatan 39,4% ni, soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan kamayishi esa 34,6% ni tashkil etdi. Tajriba guruhidagi hayvonlarda qadahsimon hujayralar ulushi, ayniqsa, tajribaning 14-kunida kamaydi. Ushbu muddatga kelib ularning hajmi intakt hayvonlarning shunga o'xshash ko'rsatkichiga nisbatan 67,8% ga kamaydi va soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan pasayish deyarli 67,3% ni tashkil etdi. Bazal epitelial hujayralar hajmi barcha o'rganilgan muddatlarda intakt va soxta operatsiya qilingan hayvonlar ko'rsatkichlaridan 2 baravar yuqori bo'lgan. Masalan, hayvonlar tajriba guruhida bazal epitelial hujayralar hajmi 21,2% ni tashkil etgan bo'lsa, intakt hayvonlarda tajribaning 5-kunida bazal epitelial hujayralar hajmi 9,2% ni, soxta operatsiya qilingan hayvonlarda bazal epitelial hujayralar hajmi 9,1% ni tashkil etdi. Umuman olganda, yuqorida tasvirlangan o'zgarishlar traxeya shilliq qavati va uning shilliq osti qavatining himoya imkoniyatlari sezilarli darajada pasayishi bilan traxeya morfologik tuzilishining o'ziga xos qayta qurilishi jarayonlarining rivojlanishini tavsiflaydi. Shilliq osti qavati elementlari morfometriyasida tajriba guruhidagi hayvonlarda shilliq osti bezlari, mikrotomirlar va stromal elementlar hajmida sezilarli siljishlar qayd etildi, ya'ni tajriba guruhidagi hayvonlarda bezlar hajmi tajribaning 5-kunida intakt hayvonlarning shunga o'xshash ko'rsatkichlariga nisbatan 22,6% ga sezilarli darajada past bo'ldi va soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan pasayish deyarli sezilarli emas. Tajribaning 7-kunida intakt hayvonlarning shunga o'xshash ko'rsatkichlari bilan taqqoslaganda, tajriba guruhidagi hayvonlarda bezlar hajmining pasayishi 25,8% ni tashkil etdi, soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan pasayish 30,3% ni tashkil etdi. Bezlar hajmining eng yuqori pasayishi intakt hayvonlar ko'rsatkichlariga nisbatan 32,2% ni tashkil etdi, soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan pasayish tajribaning 14-kunida mos ravishda 39,4% ni tashkil etdi. Hayvonlarning tajriba guruhida ham mikrotomirlar hajmi sezilarli darajada kamaydi. Tajribaning 5-kunida intakt hayvonlarning shunga o'xshash ko'rsatkichlari bilan taqqoslaganda, tajriba guruhidagi hayvonlarda mikrotomirlar hajmining pasayishi 16% ni, soxta

operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan pasayishi 31,4% ni tashkil etdi. Tajribaning 7-kunida tajriba guruhidagi hayvonlarda mikrotomirlar hajmining pasayishi 21,6% ni tashkil etdi, intakt hayvonlarning shunga o'xshash ko'rsatkichlariga nisbatan soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan pasayish 42,7% ni tashkil etdi. Mikrotomirlar hajmining eng yaqqol pasayishi tajribaning 14-kunida qayd etildi, bunda mikrotomirlarning nisbiy hajmi $8,5 \pm 1,28\%$ ga teng bo'ldi, bu intakt hayvonlar ko'rsatkichlaridan 32% ga past bo'ldi, soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhiga nisbatan pasayish 42,7% ni tashkil etdi. Stroma elementlarining hajmi, avvalo, traxeya shilliq pardasi xususiy biriktiruvchi to'qima plastinkasining bazal epitelial hujayralari va kollagenlari hisobiga ancha ko'paygan. Shunday qilib, tajribaning 14-kunida intakt hayvonlar guruhiga nisbatan tajriba guruhidagi hayvonlarda traxeya devori stromal elementlarining hajmi 26,6% ga oshdi va 53,7% ni tashkil etdi. Umuman olganda, yuqorida tavsiflangan o'zgarishlar traxeya shilliq qavati va uning shilliq osti qavatining himoya imkoniyatlarining sezilarli darajada pasayishi bilan traxeya morfologik tuzilishining o'ziga xos qayta tuzilishi jarayonlarining rivojlanishini tavsiflaydi [118].

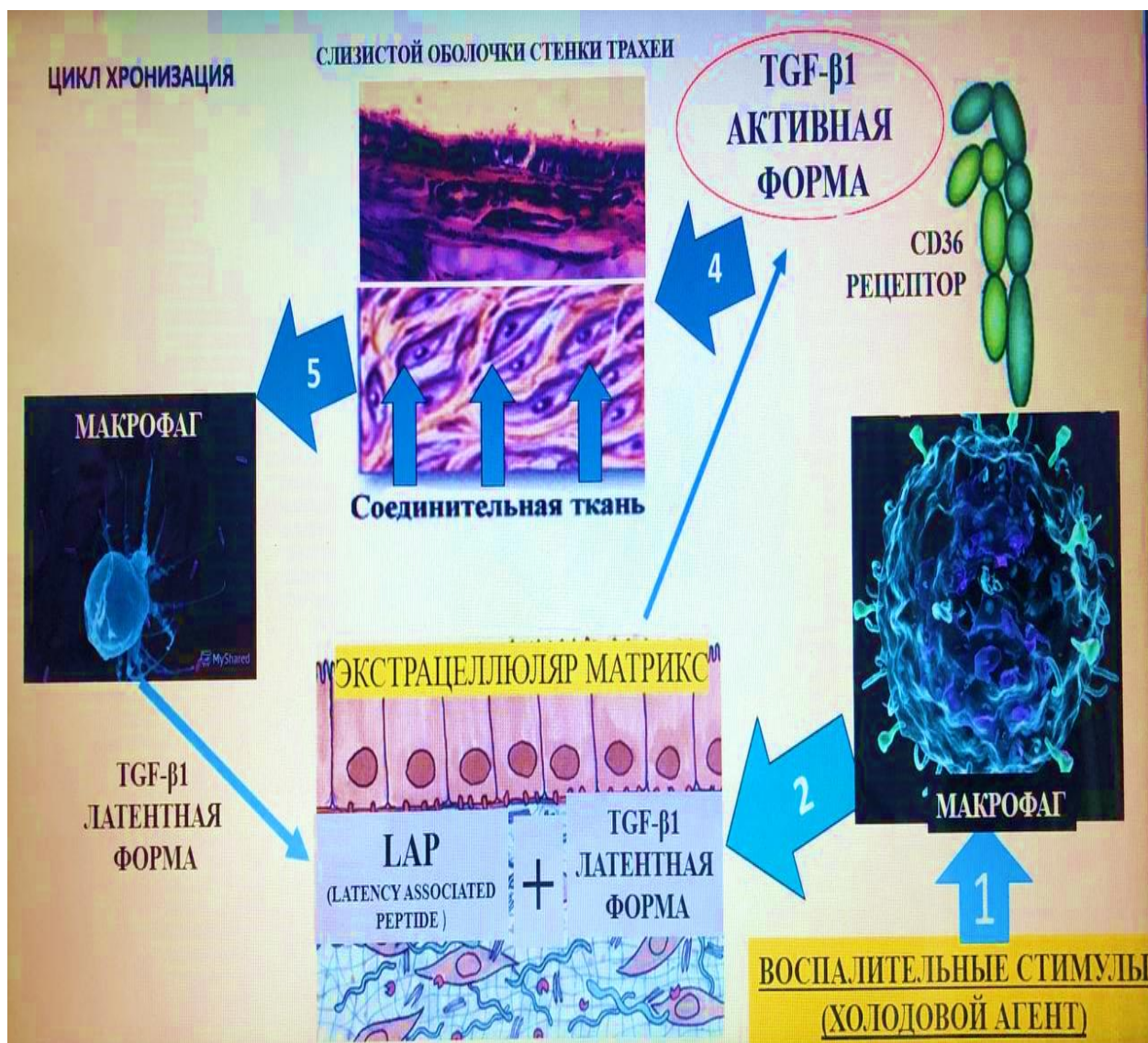
Stroma elementlarining faollashuvi nafas yo'llari devorini qayta shakllantirishning asosiy mexanizmi hisoblanadi. Stromaning mezenximal hujayralari soni retikulyar kollagen qatlamining qalinlashishi va zichlashishiga mutanosib ravishda oshdi. Aynan shu o'zgarishlarni biz tajribalarning 14-kunida traxeya devorini morfologik o'rganishda aniqladik. Biriktiruvchi to'qima elementlarining nomutanosib o'sishi bilan traxeya devorining bunday strukturaviy remodulyatsiyasi traxeya devorining barcha qatlamlari, birinchi navbatda shilliq qavat trofikasini buzadi. Epiteliyning o'z-o'zini tiklash qobiliyatining pasayishi natijasida hujayradan tashqari matriks zaiflashadi va natijada shikastlangan to'qima regeneratsiyasi asosan fibroblast hujayralari foizining ko'payishi hisobiga sodir bo'ladi. Yallig'lanish reaksiyasining proliferativ bosqichi patogenezining ushbu jihatlari, bizning fikrimizcha, havo yo'llari patologiyasining ko'plab shakllarining surunkali kechishiga yuqori moyillikni belgilaydi. Bunday o'sish, ehtimol, aseptik

yallig'lanish modeli bo'lgan hayvonlarning qon plazmasida TGF- β 1 ning sezilarli o'sishi bilan bog'liq.

Eksperimental traxeobronxitda traxeya shilliq qavatining strukturaviy remodulyatsiyasi patogenezida transformatsiyalovchi β o'sish omilining roli aniqlandi. Shunday qilib, traxeyaning aseptik yallig'lanish modeli yaratilgandan keyin 5-kunga kelib, TGF- β 1 konsentratsiyasining oshishi 97,6% ni tashkil etdi, soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhida oshish 70,9% ni tashkil etdi. Tajribaning 7-kuni ham tajriba, ham soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhlarida o'rganilayotgan omil konsentratsiyasining yanada oshishi bilan tavsiflandi. Tadqiqotning yakuniy muddatiga kelib, aseptik yallig'lanish modeli bo'lgan hayvonlarning qon plazmasida TGF- β 1 konsentratsiyasi maksimal qiymatlarga yetdi - $90,54 \pm 8,35$ pg/ml, bu intakt hayvonlar ko'rsatkichidan 5 baravar yuqori edi. Soxta operatsiya qilingan hayvonlar guruhida esa TGF- β 1 konsentratsiyasi nazorat guruhidagi quyonlarda aniqlangan ko'rsatkichlar o'rtasidagi farq ishonchli bo'lmadi. Aseptik yallig'lanish modeli bo'lgan hayvonlar guruhida TGF- β 1 konsentratsiyasining bunday oshishi asosiy jarayonning og'irligini aniqlashda ushbu omilning rolini aniq ko'rsatadi. Nafas yo'llari devorining strukturaviy komponentlari proliferatsiyasi mexanizmlarini o'rganish ularning patogen remodulyatsiyasining rivojlanishini tushunishga yaqinlashish, flogogen omillar ta'siriga chidamlilikni pasaytirish va surunkali yallig'lanish jarayonining shakllanishiga to'sqinlik qilish imkonini beradi. TGF- β 1 konsentratsiyasining oshishi patologik fibrozning muhim prognostik mezonlaridan biri hisoblanadi. Stroma elementlarining faollashuvi nafas yo'llari devorini qayta shakllantirishning asosiy mexanizmi hisoblanadi. Stromaning mezenximal hujayralari soni retikulyar kollagen qatlaminin qalinlashishi va zichlashishiga mutanosib ravishda oshdi. Aynan shu o'zgarishlarni biz tajribalarning 14-kunida traxeya devorini morfologik o'rganishda aniqladik. Biriktiruvchi to'qima elementlarining nomutanosib o'sishi bilan traxeya devorining bunday strukturaviy remodulyatsiyasi traxeya devorining barcha qatlamlari, birinchi navbatda shilliq qavat trofikasini buzadi. Bizning fikrimizcha, yallig'lanish reaksiyasining proliferativ bosqichi patogenezining aynan

shu jihatlari tashqi muhitning zararlovchi omillari bilan bevosita aloqada bo'lgan nafas yo'llari patologiyasining ko'plab shakllarining surunkali kechishi asosida yotadi. [93]

4.4-diagramma



XULOSA

Nafas olish yo‘llarimizni qoplagan hujayralar jamoasi tashqi nafas olish tizimida immun gomeostazni saqlashda muhim rol o‘ynaydi va biz nafas olayotgan havodagi patogenlardan himoyani ta‘minlaydi.

Inson nafas yo‘llari epiteliysiga bo‘lgan qarashlarimiz alohida hujayralar transkriptomikasini yengillashtiruvchi texnologiyalar rivojlanishi tufayli keskin o‘zgardi [96,151]. Nafas yo‘llari epiteliysining hujayralar to‘plami xilma-xil, dinamik va shu bilan birga funksional jihatdan yagonadir. Epitelial hujayralar immun hujayralarning mahalliy populyatsiyalari bilan hamkorlik qilib, shikastlanishdan keyin samarali tiklanish reaksiyalari bilan ko‘p qirrali himoya jarayonlarini qo‘llab-quvvatlaydi. Nafas yo‘llari shilliq qavatining epitelial, stromal va immun hujayralari ko‘plab omillar ta‘sirida modulyatsiyalanishi mumkin: mahalliy mikromuhit, hujayradan tashqari matritsaning xususiyatlari, turli stress ta‘sirlari va boshqalar. Nafas olish yo‘llarining ma‘lum bir anatomik qismining mikromuhitida hujayralarning joylashuvini fazoviy transkriptom usullari yordamida xaritalash [97,134], shubhasiz, hujayra molekulyar fenotipi va ma‘lum bir fazoviy tokchadagi funktsiyasi haqidagi tushunchamizni chuqurlashtirdi.

Nafas yo‘llari epiteliysi organizmning tashqi muhit bilan chegarasida joylashgan bo‘lib, murakkab fizik-kimyoviy to‘siq hosil qiladi va mukotsiliar eskalator bilan to‘ldirilgan bo‘lib, nafas yo‘llari orqali kiradigan patogenlardan himoyalaniishning birinchi chizig‘ini ta‘minlaydi. Shilliq pardaning butun yuzasini qoplab turadigan va havo bilan tutashib turadigan epitelial hujayralar ana shu fizik to‘siqning markaziy qismidir. Ular o‘zlarining qo‘shnilariga hujayralararo birikmalar, shu jumladan zich birikmalar, yopishqoq birikmalar, tirqishli birikmalar va desmosomalar bilan bog‘langan [95,151]. Ushbu tuzilmalar o‘tkazmaydigan va samarali mexanik to‘siqni hosil qiladi va ko‘plab moddalarning yo‘naltirilgan sekretsiyasi uchun ion gradiyentini saqlashga imkon beradi.

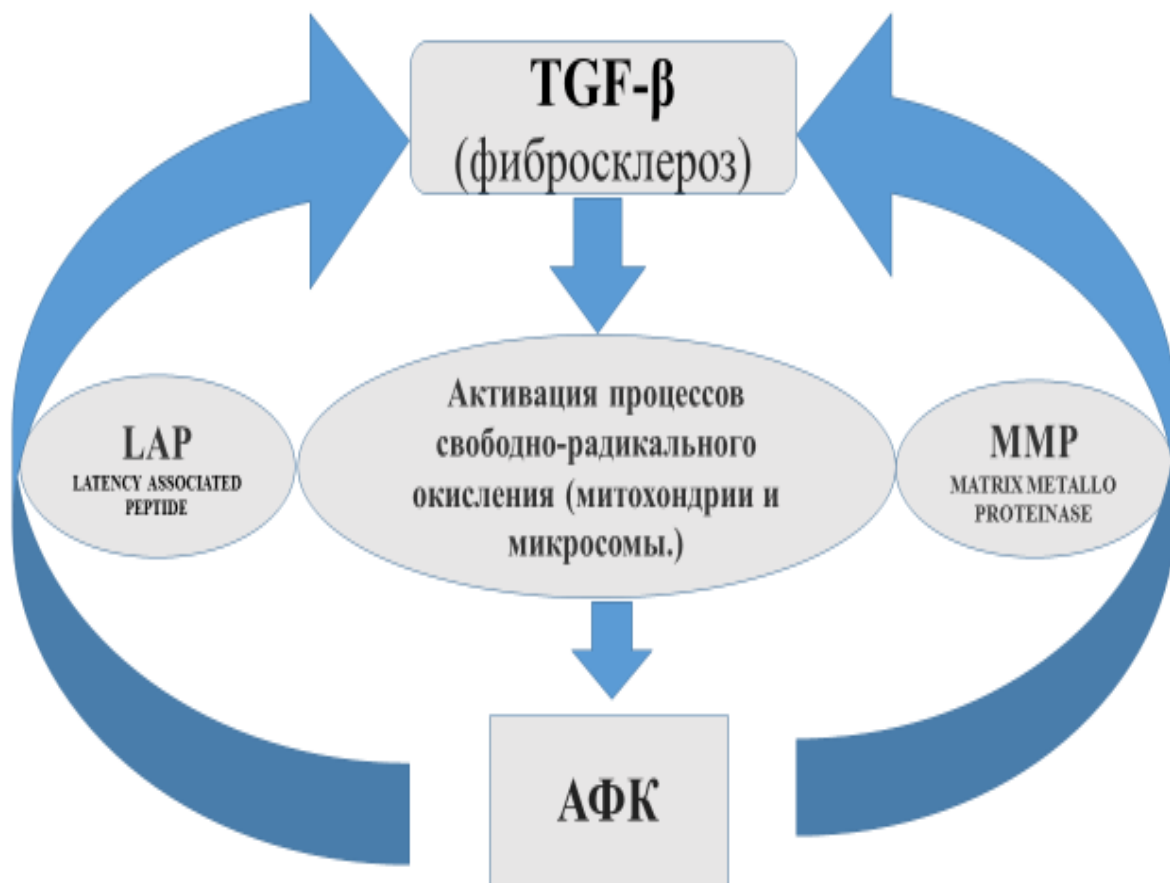
Nafas yo‘llari shilliq qavatining bazal hujayralari yallig‘lanish mikromuhitidagi o‘zgarishlarni sezish va ularga javob berish qobiliyatiga ega, shuningdek, ular yallig‘lanish xotirasining ichki qobiliyatiga ega. Bazal hujayrali giperplaziya bu

holatda shilliq qavat tarkibiy qismlarining qayta shakllanishi belgisi hisoblanadi [96,134,151]. Bu jarayonlarning avj olib borishida har xil turdagi hujayralar ishlab chiqaradigan sitokinlar muhim rolni o'ynaydi. Yallig'lanish jarayonining dinamikasida hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lgan sitokinlardan biri yallig'lanish jarayonida, ayniqsa uning proliferativ bosqichida epitelial-mezenximal o'zaro ta'sirlar uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega. Ma'lum qilinishicha, Transformatsiyalovchi o'sish omili $\beta 1$ nafas yo'llari yallig'lanish kasalliklarida remodellanish va immunosupressiya jarayonlarida ishtirok etadi, shuning uchun Transformatsiyalovchi o'sish omili $\beta 1$ faolligi va metabolik ta'sirini tartibga solish mexanizmlarini aniqlash ushbu kasalliklarning patogenetik mexanizmlarini hal qilishning kalitidir.

Immunomodulyator va fibrogen xususiyatlarga ega bo'lgan TGF- $\beta 1$ pleyotrop va polifunksional sitokin bo'lib, turli xil hujayralardan, masalan, endotelial, epitelial va silliq mushak hujayralaridan, shuningdek, fibroblastlar va immunitet tizimining aksariyat hujayralaridan ajralib chiqadi. Nafas yo'llari kasalliklarida qo'zg'atilgan TGF- $\beta 1$ signal yo'llari doimiy ravishda murakkab patomexanizmlarga jalb qilinadi va ularni davolash uchun potensial terapevtik nishonlarni ta'minlashi mumkin.

Uning biosinguvchanligi uchun Transformatsiyalovchi o'sish omili $\beta 1$ sekretsiasining o'zi yetarli emas. TGF- $\beta 1$ bir nechta mexanizmlar bilan faollashtirilishi kerak, jumladan proteoliz, past pH, O₂ ning faol shakllari (O₂ ionlari, erkin radikallar va kelib chiqishi turlicha bo'lgan peroksidlarni o'z ichiga olgan O₂ ning reaktiv shakllari) va angiogenezni ingibirlovchi trombospondin-1 oqsili miya rivojlanishi jarayonida yetilmagan astrotsitlar tomonidan ishlab chiqariladi va yangi sinapslarning rivojlanishini rag'batlantiradi. (5.1-diagramma)

5.1-diagramma



Shu munosabat bilan biz lipidlarning peroksidlanish faolligini va asosiy antioksidant tizimlar va moddalarning faolligini o'rgandik. Lipidlarning peroksidli oksidlanishini qisqacha organizmni oksidlovchilar hujumidan himoya qilish jarayoni sifatida tavsiflash mumkin: uglerodli qo'shbog'lar, to'yinmagan lipidlar. Ortiqcha oksidlovchi faollikning oqibati (prooksidantlar miqdorining ortishi natijasida) hujayra va to'qimalarning oksidantlar bilan zararlanishidir. Fanga ma'lumki, erkin radikallar va kislorodning faol shakli tanadagi lipidlar tuzilishining buzilishiga olib keladi. AFK (in vivo) mahsulotlari uchun asos bo'lib turli ekzogen qo'zg'atuvchilar, masalan, korxona va fabrikalardan ajralib chiqayotgan kimyoviy bug'lar, quyosh radiatsiyasi, kimyoviy chiqindilar, kasallik qo'zg'atuvchi mikroblar, GBO saqllovchi mahsulotlar xizmat qiladi.

AFKning asosiy vakillari bo'lgan gidroperoksil ($\text{NO} \cdot_2$) va gidroksil radikali ($\text{HO} \cdot$) lipidlarga chuqur strukturaviy shikastlovchi ta'sir ko'rsatadi. Hujayra metabolizmi jarayonida bu molekulalar kisloroddan va turli zararli tashqi sharoitlar

ta'sirida hosil bo'lishi mumkin, ammo ular juda qisqa vaqt ta'sir qiladi. Har daqiqada organizm hujayralarida uch mingga yaqin gidroksil radikallari hosil bo'ladi. Kun davomida davom etadigan bunday ishlab chiqarishning ba'zi mahsulotlari zararsizlantiriladi, boshqalari molekulalar va membranalarga hujum qiladi. [51,98,155]. Bu radikallar paydo bo'lgan joyidan nanometr radiusda o'zining shikastlovchi ta'sirini namoyon qiladi va hujayrada neyrodestruksiya, ishemik kasallik, o'sma kabi kasalliklarga xos o'zgarishlarni keltirib chiqaradi. [24,155,166,173].

Tadqiqotimiz natijalariga ko'ra, xloretil ta'sirida traxeya devorining aseptik yallig'lanishi erkin radikal oksidlanish jarayonlarining kuchayishi va antioksidant himoya fermentlari faolligining pasayishi bilan kechadi.

POL-AOS tizimidagi o'zgarishlar biz tomonimizdan tajribalarning eng erta muddatlaridan boshlab aniqlandi va oxirgi muddatgacha - 14 kungacha saqlanib qoldi. O'zgarishlarning umumiy tendensiyasi asosiy antioksidant fermentlar - katalaza, SOD faolligining pasayishi va malon dialdegid LPOning yakuniy mahsulotining oshishi bilan namoyon bo'ldi.

Natijalar shuni ko'rsatadiki, nafaqat yallig'lanish, balki jarrohlik jarohatining o'zi ham "POL-AOS" tizimidagi muvozanatning erkin radikal reaksiyalarning kuchayishi tomon vaqtinchalik siljishiga olib keladi, bu qonda yakuniy mahsulot - MDAning ortiqcha to'planishi bilan ifodalanadi. O'tkazilgan tadqiqotlar natijalari traxeyaning aseptik yallig'lanishi bo'lgan hayvonlarda TGF- β 1 konsentratsiyasining sezilarli darajada oshishini ko'rsatdi. O'rganilayotgan omilning sezilarli o'sishi tajribaning 14-kuniga to'g'ri keldi. TGF- β 1 ning ijobiy antiproliferativ roli, uning antiproliferativ xususiyati ushbu TGF- β 1 ni ishlab chiqaruvchi va faollashtiruvchi omillarning adekvatligi to'xtatilgandan so'ng patologik bo'lib qoladi.

Nafas yo'llari devorlarining shikastlangan tuzilmalarini tiklashning o'ziga xos xususiyatlari uning ko'p bosqichlilikidir. Shikastlanishning tiklanish jarayoni ixtisoslashgan va yetilgan hujayralardan dedifferensirovka, hujayradan tashqari matriksga adgeziya, tarqalish va shikastlangan joyga migratsiya, hujayra proliferatsiyasi va nihoyat, qayta differensirovka va tiklanishdan iborat.

Bu jarayonlar uzluksiz sintezlanuvchi sitokinlar tomonidan boshqariladi. O'zgarishlarning bunday dinamikasi yallig'lanish va yallig'lanishga qarshi sitokinlar nisbatidagi muvozanatning buzilishiga olib keladi, ikkinchisining yetishmovchiligi rivojlanadi. Aynan ularning ortiqcha ishlab chiqarilishi traxeya shilliq qavatining hilpillovchi epiteliy hujayralari, suyuq konsistensiyali shilliq ishlab chiqaruvchi qadahsimon hujayralar kamayishi tomonga qayta tuzilishini, fibroblast hujayralarining proliferativ qobiliyatining oshishini, so'ngra kollagenozning kuchayishini ta'minlaydi, natijada to'qimalarda fibroz rivojlanadi. Aynan shu o'zgarishlarni biz tajribalarning 14-kunida traxeya devorini morfologik o'rganishda aniqladik. Biriktiruvchi to'qima elementlarining nomutanosib o'sishi bilan traxeya devorining bunday strukturaviy remodulyatsiyasi traxeya devorining barcha qatlamlari, birinchi navbatda shilliq qavat trofikasini buzadi.

Yuqorida aytilganlar TGF- β 1 konsentratsiyasining oshishi patologik fibrozning muhim prognostik mezonlaridan biri ekanligini taxmin qilishga imkon beradi. Bizning fikrimizcha, yallig'lanish reaksiyasining proliferativ bosqichi patogenezing aynan shu jihatlari havo yo'llari patologiyasining ko'plab shakllarining surunkali kechishi asosida yotadi. Havo yo'llari tizimida yallig'lanish reaksiyasi shakllanishining hujayraviy va molekulyar mexanizmlarini yanada chuqurroq o'rganish, ehtimol, yallig'lanish oldi va yallig'lanishga qarshi sitokinlar disbalansini tuzatishning patogenetik usullarini ishlab chiqish uchun zamin yaratadi.

Ma'lumki, past proliferativ faollik bilan bog'liq bo'lganligi sababli, traxeya shilliq qavati to'qimalari sekin reepitelizatsiyalanuvchi hisoblanadi [6,9]. Epiteliy hujayralarining proliferatsiya darajasi yallig'lanish hujayralarining infiltratsiyasiga bevosita bog'liq. Regenerativ sistemalar o'z funksiyasini yetarli darajada bajara olmaganda epiteliy hujayralari o'zgarib turadigan shikastlovchi ta'siri ostida apoptozga uchraydi. Aseptik yallig'langan quyonlarda traxeya epiteliysining sekin reepitelizatsiyasi ularning shikastlovchi oksidlovchi ta'sirga yuqori sezuvchanligi bilan bog'liq.

Bir qator tadqiqotchilar quyidagi nazariyani ilgari surmoqdalar: uning asosida traxeya devori epiteliy hujayralari o'z faoliyatini to'xtatgan holda epitelial-

mezenximal trofik birlikni faollashtiradi [22,34,97]. Stroma elementlarining faollashuvi nafas yo'llari devorini qayta shakllantirishning asosiy mexanizmi hisoblanadi. Stromaning mezenximal hujayralari soni retikulyar kollagen qatlamining qalinlashishi va zichlashishiga mutanosib ravishda oshdi. Aynan shu o'zgarishlarni biz tajribalarning 14-kunida traxeya devorini morfologik o'rganishda aniqladik. Biriktiruvchi to'qima elementlarining nomutanosib o'sishi bilan traxeya devorining bunday strukturaviy remodulyatsiyasi traxeya devorining barcha qatlamlari, birinchi navbatda shilliq qavat trofikasini buzadi. Epiteliyning regenerativ qobiliyatining pasayishi jarohatning bitish jarayoni rivojlanishini rag'batlantiradi, natijada hujayradan tashqari matriks zaiflashadi, bu holda jarohat fibroblastlarning faollashuvi hisobiga kompensatsiyalanadi. Yallig'lanish reaksiyasining proliferativ bosqichi patogenezining ushbu jihatlari, bizning fikrimizcha, havo yo'llari patologiyasining ko'plab shakllarining surunkali kechishiga yuqori moyillikni belgilaydi.

Shunday qilib, yallig'lanishning turli shakllarida immunologik va patomorfologik o'zgarishlarni lokalizatsiya qilishning asosiy zonasi bo'lgan nafas yo'llari epiteliysining strukturaviy va funksional xususiyatlarini yanada o'rganish. Nafas yo'llari devorining strukturaviy komponentlari proliferatsiyasi mexanizmlarini o'rganish ularning patogen remodulyatsiyasining rivojlanishi, flogogen omillar ta'siriga chidamlilikning pasayishi va surunkali yallig'lanish jarayonining shakllanishiga to'sqinlik qilish qobiliyatini tushunishga yaqinlashish imkonini beradi.

XULOSALAR

1. Yuqori nafas yo'llarining o'tkir yallig'lanishini modellashtirish usuli ishlab chiqildi va amaliyotga joriy etildi" (patent No FAP 01643 UZB). Usulning mohiyati traxeyaning oldingi devoriga doimiy o'lchamdagi (5x10 mm) teshikli plastinka orqali oq qirov paydo bo'lguncha etil xlorid bilan ta'sir qilishdan iborat.

2. Aseptik yallig'lanishda traxeya devori tarkibiy qismlarining remodulyatsiyasi epiteliyning moslashuv va himoya faolligining pasayishi, shilliq qavatning sekretor-faol hujayralari sonining kamayishi, shilliq osti qavatida kollagen tolalar shaklida biriktiruvchi to'qima elementlarining ko'payishi bilan tavsiflanadi.

3. Tadqiqotning barcha bosqichlarida traxeyaning aseptik yallig'lanishida lipidlarning peroksidlanish jarayonlarining kuchayishi va asosiy antioksidant fermentlar - katalaza, superoksiddismutaza faolligining pasayishi kuzatildi.

4. Transformatsiyalovchi o'sish omili- $\beta 1$ ning yuqori konsentratsiyasi, ayniqsa tadqiqotning yakuniy bosqichlarida, nafaqat traxeya devori tarkibiy qismlarining remodulyatsiyasiga, balki traxeya devori qon ta'minotining buzilishiga ham olib keldi. Bizning fikrimizcha, bu omil yuqori nafas yo'llari yallig'lanish jarayonining surunkali kechishida boshlang'ich bo'g'in hisoblanadi.

5. Biriktiruvchi to'qima elementlarining nomutanosib o'sishi va mikrotomirlar reduksiyasi traxeya devorining strukturaviy qayta qurilishini keltirib chiqaradi va uning barcha qatlamlari, birinchi navbatda shilliq qavat trofikasini buzadi. Bu reepitelizatsiya qobiliyatini pasaytiradi, hujayradan tashqari matriksni zaiflashtiradi va nafas yo'llarining ko'plab patologiyalarini surunkali shaklga o'tkazishga moyillikni oshiradi.

AMALIY TAVSIYALAR

1. Yuqori nafas yo'llarining o'tkir aseptik yallig'lanishini modellashtirishning yangi usuli nafas yo'llari devori tarkibiy qismlarining regenerativ faolligini o'rganish uchun eksperimental model sifatida ilmiy-tadqiqot laboratoriyalarida foydalanish uchun tavsiya etilishi mumkin.

2. Qon zardobida nafaqat traxeya devori tarkibiy qismlarining remodulyatsiyasini, balki traxeya devori qon bilan ta'minlanishining buzilishini ham keltirib chiqaradigan transformatsiyalovchi o'sish omili- $\beta 1$ ning yuqori konsentratsiyasi yuqori nafas yo'llari yallig'lanish jarayonining surunkalashuvining boshlang'ich omili bo'lib xizmat qiladi va diagnostikaning obyektiv mezonini sifatida ishlatilishi mumkin.

3. Olingan eksperimental natijalar va ma'lumotlar sovuq nekrozda yuqori nafas yo'llari devori epiteliysining patologik remodulyatsiyasi va yallig'lanish jarayonlarining surunkali kechish qonuniyatlari va mexanizmlari haqidagi bilimlarni kengaytirish maqsadida oliy o'quv yurtlari uchun darsliklar va amaliyot shifokorlari uchun qo'llanmalarda qo'llanilishi mumkin.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Avtandilov G.G., // Osnovi kolichestvennoy patologicheskoy anatomii. M., 2002. 240 st.
2. Aznabayeva L.F., Immunologicheskiye aspekti vospaleniya verxnix dixatelnykh putey. Vestnik otorinolaringologii. 2012;77(6):23-26 st.
3. Arustamova A.A., Belous A.S., Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G., Yakushev V.I., i dr., Vliyaniye faktora rosta endoteliya sosudov v EFR na virabotku NO. // Meditsina i Farmatsiya. 2011 god. № 4. Vipusk 13. St.62-64.
4. Bikova V.P., Baxtin A.A., // Epitelialniye strukturi slizistix obolochek verxnix dixatelnykh putey-svyazuyemye zveno vrojdenogo i adaptivnogo immuniteta. Ross. rinologiya. 2016 g;24(1): str.43-49.
5. Verlan N.V. // Sitokini i vospaleniye. – 2016. – T.15, №1. – St.12–21.
6. Gereng E.A., Suxodolo I.V., Pleshko R.I. Ogorodova L.M., Milto I.V., Bukreyeva E.B., Kobyakova O.S., Selivanova P.A., I.S.Kremis // Rol transformiruyemyego faktora rosta $\beta 1$ v strukturnix izmeneniyax bronxialnoy stenki pri razlichnix variantax vospaleniya v bronxax. Klinicheskaya Meditsina. Byulleten So Ramn, Tom 32, № 5, 2012. St-28-32
7. Gereng E. A., Suxodolo I. V., Pleshko R. I., i dr., // Tkaneviye, kletochniye i molekulyarniye vzaimodeystviya v slizistoy obolochke bronxov pri tyazelay bronxialnoy astme. Byulleten sibirskoy meditsini. - 2012. - №6. – S. 36-41.
8. Gereng E.A., Suxodolo I.V., Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Selivanova P.A., Dzyuman A.N., // Sitomorfologicheskiy analiz remodelirovaniya bronxialnoy stenki pri razlichnix tipax bronxialnoy astmi. Klinicheskaya meditsina. - №2. 2012. — S. 24-27.
9. Gorbunov Mixail Mixaylovich., // Regeneratsionniy potensial slizistoy obolochki traxei pri deystvii nizkix temperatur i na fone primeneniya prirodnykh antioksidantov: – Blagovennyensk., 2013. – 26 st.
10. Grippi M. A. // Patofiziologiya legkix. M.; 2022g.

11. Gulevskiy A.K., Abakumova E.S., Ilyenyavskiy I. I. Ispolzovaniye biopreparatov v terapii ishemicheskogo povrejdeniya serdca. BIOTECHNOLOGIA ACTA, Vo. 6, No 2, 2013. rr .44-56.
12. Gusev E. Yu., Juravlyova Yu. A., Zotova N. V., // Vzaimosvyaz evolyutsii immuniteta i vospaleniya u pozvonochnix. Uspexi sovremennoy biologii, 2019, tom 139, № 1, s. 1–16 st.
13. Gusev E. Yu., Chereshev V. A. // Sistemnoye vospaleniye: teoreticheskiye i metodologicheskiye podxodi k opisaniyu modeli obshyepatologicheskogo protsessa. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2014. T. 58. № 4. St. 4–16.
14. Gusev E.Yu., Chereshev V.A. // Immunologicheskiye i patofiziologicheskiye mexanizmi sistemnogo vospaleniya. Med. Immunologiya 2012 g, tom 14, № 1-2, st. 9-20.
15. Gusev E.Yu., Chereshev V.A. // Sistemnoye vospaleniye: teoretiko-metodologicheskiye podxodi k opisaniyu obshyepatologicheskoy modeli protsessa. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2013. (1): st.3–14.
16. Dremina N.N., Shurigin M.G., Shurigina I.A. // Endotelini v norme i patologii. Mejdunarodniy jurnal prikladnix i fundamentalnix issledovaniy. – 2016g. – № 10. – Str. 210-214;
17. Yevkachev I.M. // Sovremenniy podxodi k lecheniyu xronicheskix paraliticheskix stenozov gortani: dis. magistra: Tashkentskaya meditsinskaya akademiya. – Tashkent, 2013. – 71 s
18. Jelnin E.V. // Provospalitelniye sitokini pri odontogennix vospalitelnix zabolevaniyax chelyusti. Mejdunarodniy jurnal prikladnix i fundamentalnix issledovaniy. – 2014 g. – № 6. – St. 17-19.
19. Zaysev A.A. // Ostriy bronxit: diagnostika i lecheniye. Terapiya. 2017; 1(11): st.31–35.
20. Zviginseva M.M., Starosvetskiy S.I., Zviginsev M.A. Dubrovina Yu.V., I.V. Kamendov., // Vliyaniye faktorov rosta na regeneratsiyu slizistoy obolochki polosti rta v

usloviyax eksperimentalnogo diabeta. Sibirskiy meditsinskiy jurnal № 1 '2007. Str-52-55

21. Zinovyev S.V., Seluyko S.S., Seliverstov S.S., Gorbunov M.M., // Stressornoye legkoye kris kak eksperimentalnaya model legochnoy gipertenzii i giperemii. Byulleten fiziologii i patologii dixaniya. – 2018g. - № 2. – Str. 102-110.

22. Zufarov K.A. K vozrastnoy morfologii nervnix elementov nadgortannika cheloveka i nekotoryx jivotnix., Avtoref. dis. kand.med.nauk. Moskva. Tashkent, 1954g. – 12 st.

23. Zibleva S.V, Novikov P.D. // Dinamika immunnogo statusa detey s retsidiviruyushimi infektsiyami dixatelnyx putey pri provedenii immunoreabilitatsii v periode remissii., Problemi zdorovya i ekologii. 14.01.2013-№1 – st.82 – 87.

24. Ишченко О.П., Собко Е.А., Демко И.В., Медведева Н.Н., Вактина Л.Ю., Юков Е.Л., Jegalov P.S., Kraposhina A.Yu., // Morfologicheskiye izmeneniya slizistoy obolochki bronxov pri razlichnyx formax tyazelay bronxialnoy astmi. Byulleten fiziologiya i patologiya dixaniya. 2013g. Vip.49. Str.24-29

25. Kazumyan M.A., Vasilenok A.V, Teplyakova E.D., // Sovremenniy vzglyad na problemu «deti s rekurrentnymi infektsiyami» i ix immunnyy status. Meditsinskiy vestnik Rossii. 2018;9(3): st.37-43

26. Kargalseva N.M., Kocheroves V.I., Mironov A.Yu., Borisova O.Yu., Burbello A.T. // Markyori vospaleniya i infektsiya krovotoka. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2019 g. 64 (7).

27. Katelnikova A.Ye., Krishen K.L., Makarova M.N., Makarov V.G., Vorobyeva V.V., i.dr. // Izucheniye spetsificheskoy farmakologicheskoy aktivnosti kompleksa glikozilirovannyx polipeptidov, videlennogo iz morskix yejey vida Strongylocentrotus droebachiensis na modeli ostrogo bronxita, indutsirovannogo formalinom u kris. Biofarmatsevticheskiy jurnal. 2016; 8 (6): st 56–63.

28. Katelnikova A.Ye., Krishen K.L., Makarova M.N., Makarov V.G., // Eksperimentalniye modeli ostrogo bronxita na jivotnix. Laboratorniye jivotniye dlya nauchnix issledovaniy. 2019. №1, st-127-151.
29. Kashtalyan O.A., Ushakova L.Yu., // Sitokini kak universalnaya sistema regulyatsii. Med.Novosti. – 2017g. – №9. – St. 3–7.
30. Kirasirova Ye.A., Kuzina Ye.A., Lafutkina N.V., Piminidi O.K., Mamedov R.F, Rezakov R.A., // Yatrogenniye oslojneniya traxeostomii. Vestnik otorinolaringologii. 2017; 82(4): st-19-21.
31. Knyazeva L.I., Menzherina N.S., Goryaynov I.I., // Dinamika pokazateley sitokinovogo statusa, faktorov rosta i elastichnosti sosudistogo rusla u bolnix revmatoidnim artritom na fone lecheniya rituksimabom. Kurskiy vestnik "Chelovek i yego zdorovye"., 2012, № 2. St.60-65
32. Koninyyeva A.Yu., Gervaziyeva V.B., Lavrentyeva E.Ye., // Osobennosti strukturi i funktsii respiratornogo epiteliya pri bronxialnoy astme. Pulmonologiya 5. 2012g. St.85-91
33. Kramar L.V., Larina T.Yu. // Optimizatsiya protokola lecheniya ostrogo stenoziruyuyemogo laringita u detey., Detskiye Infeksii. 2016 g.15(4): st-54-56.
34. Krasavina N.P., Seluyko S.S., Zubov A.A., // Znachenije apoptoza i ekstruzii dlya soxraneniya strukturi epiteliya dixatel'nykh putey. Byulleten fiziologii i patologii dixaniya., Vipusk 79, 2021g. Str.141-154.
35. Krishen K.L., Katelnikova A.Ye., Mujikyan A.A., Makarova M.N., Makarov V.G., // Regulyatorniye i metodicheskiye aspekti izucheniya allergiziruyemykh svoystv novyx lekarstvennykh sredstv na etape doklinicheskix issledovaniy. Vedomosti (Nauchnogo sentra ekspertizi sredstv meditsinskogo primeneniya) 2018. №1. – Str. 44-55.

36. Kuzmina O.A., Afanasyev Yu.I., Churnosov M.I., Grigorova S.Yu., // Kriterii riska razvitiya bronxiticheskoy formi xronicheskoy obstruktivnoy bolezni lyogkix., Farmatsiya. 2013g. № 18 (161). Str. 79-83.
37. Kurbanov G.T., Iriskulov B.U. / Patent na poleznuyu model № FAP 01643// Sposob modelirovaniya ostrogo vospaleniya verxnix dixatelnyx putey. 2020 G.
38. Lafutkina N.V., Kirasirova E., Piminidi O. K., Mamedov R. f., Kuzina E. A., // Osobennosti intensivnogo lecheniya bolnyx, perenesshix traxeostomiyu. Obshchaya reanimatologiya., 2015 G, 11; st-6.
39. Lebedeva A.I., Muslimov S.A., Musina I.A., // Eksperimentalnoye modelirovaniye protsessa xronicheskogo vospaleniya i fibroza. Biomeditsina № 4, 2013, Ctr. 114–123
40. Litviskiy P.f. Patofiziologiya 2020g. uchebnik. Vospaleniye -Str. 117-146.
41. Lutsenko M.T., Nadtochiy E.v. // Morfofunktsionalnaya xarakteristika slizistoy bronxov pri bronxialnoy astme na fone gipoksii. Nauchniy sentr fiziologii i patologii dixaniya So RAMN. Byulleten 2008 G. Str28.
42. Lutsenko M.T., // Morfofunktsionalnaya xarakteristika resnitchatogo epiteliya vozduxonosnyx putey: novye nauchniye svedeniya k prezhnim predstavleniyam. Byulleten Fiziologii i Patologiya dixaniya. 2015g. Vip.57. Str.120-129.
43. Malinchik M. A., Gorbacheva N. N., Belenyuk V. D., Konopleva O. S., Smolnikova M. V. // Uroven sitokinov v kondensate vidixayemogo vozduxa i polimorfizm genov sitokinov pri bronxialnoy astme u detey. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2022g; (2): st-78-87.
44. Malixin F.T., Kostornaya I.V., // Morfologicheskiye izmeneniya organov dixaniya pri xronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkix. Arxiv patologii, №1, 2016g. St-42-50.

45. Mixaylov A. Yu., Pronichev V. V., Solovyev A. A., i dr., // Effektivnost primeneniya stimuliruyemykh autofaktorov dlya regeneratsii mestnix vospalitelnix i yazvennix protsessov. Permskiy meditsinskiy jurnal. 2014g tom 33 № 5. Str.58-64.

46. Namakonova V.S., // Mitoticheskaya aktivnost kletok epiteliya traxei u kris razlichnix vozrastnix grupp na fone oxlajdeniya. Materiali 16-regionalnoy nauchnoprakticheskoy konferensii. «Molodej XXI veka: shag v budushyee». – Blagoveshchensk, 2015g. – St. 74 – 75.

47. Namakonova V.S. // Morfofunktsionalnaya xarakteristika stvolovix kletok epiteliya dixatelnix putey v eksperimente. Materiali 15-regionalnoy nauchno-prakticheskoy konferensii., «Molodej XXI veka: shag v budushyee». – Blagoveshchensk, 2014 g. – Str-156-157.

48. Namakonova V.S., // Osenka effektivnosti digidrokversetina v usloviyax obshchego oxlajdeniya organizma starix kris. Materiali 13-regionalnoy nauchnoprakticheskoy konferensii. «Molodej XXI veka: shag v budushyee». – Blagoveshchensk, 2017g. – St. 948 – 949.

49. Namakonova V.S., Krasavina N.P. // Regeneratsionniy potensial epiteliya slizistoy obolochki razlichnix otdelov vozduxonosnix putey. Materiali 14-y regionalnoy nauchno-prakticheskoy konferensii s mejregionalnim i mejdunarodnim uchastiyem. Blagoveshchensk, 2013g. – St. 11 – 12.

50. Namakonova V.S., Krasavina N.P., Seluyko S.S., // Vozdeystviye nizkix temperatur na epiteliy dixatelnix putey i reakcii perekisnogo okisleniya lipidov v legkix u kris razlichnogo vozrasta., Byulleten fiziologii i patologii dixaniya. 2017 g. – № 63. – St. 61-65

51. Namakonova Viktoriya Sergeyevna., // Patofiziologicheskiye zakonomernosti regeneratsionnogo potensiala epiteliya dixatelnix putey u jivotnix razlichnogo vozrasta pri obshchem oxlajdenii na fone vvedeniya prirodnix antioksidantov. avtoref. disser. rab kand. med. nauk. Amurskaya Gos. Med.Akademiya. – Blagoveshchensk, 2019g. – 26 str.

52. Nekrasov E.V., Prihodko A.G., Perelman Yu.M., // Sekretorno-ekssudativnaya reaktsiya slizistoy nosa na vozdeystviye xolodnogo vozduxa u bolnix bronxialnoy astmoy. Byulleten sibirskoy meditsini. 2017g. T.16, №2. St.146–158

53. Nikonorova V.G, Krishtop V.V., T.A. Rumyanseva., // Rol transformiruyemykh faktorov rosta beta-1 i faktora rosta endoteliya sosudov v formirovaniy khronicheskikh rubцов Journal of Medicine. 2021g; 25(3): st-235—242.

54 Olshniskaya O.V, Masicheva V.I, Kravchenko I.V, Nurgojin T.S, Rusak Yu.E, Gulyayev A.Ye., // Ispolzovaniye substansiy faktora nekroza opuxoli-alfa s selyu korrleksii protsessov zheivleniya ran. Vestnik novix meditsinskix tekhnologiy. 2014 g – t. 21(3) – str-180.

55. Pavlov A.V., Yesev L.I., // Sravnitel'naya xarakteristika kolichestvennykh parametrov resnitchatix i bokalovidnykh epitelotsitov traxeiy i glavnykh bronxov kris v postnatalnom razvitiy. Jurnal anatomii i gistopatologii.– 2017 g. № 2. – Str. 62– 67.

56. Pirogov A.B., Zinovyev S.V., Prihodko A.G., i dr., //Osobennosti strukturnoy organizatsiy bokalovidnogo epiteliya bronxov u bolnix bronxialnoy astmoy s xolodovoy giperreaktivnostyuh dixatelnykh putey. Nauchniy sentr Fiziologii i Patologii dikhaniya. Byulleten №67. SO RAMN. 2018g. St.18–24

57. Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perelman Yu.M, Prihodko A.G., Zinovyev S.V., Gassan D.A., Malseva T.A., // Osobennosti vospalitelnykh patternov bronxov i kliniko-funksionalnaya xarakteristika tyazelay nekontroliruyemoy astmi u bolnix s xolodovoy giperreaktivnostyuh dixatelnykh putey. Pulmonologiya. – 2016 g. - №26. – St. 701-707.

58. Pirogov A.B., Naumov D.Ye., Gassan D.A., i dr., // Kletochnoye vospaleniye i profil sitokinov bronxov u bolnix bronxialnoy astmoy s xolodovoy giperreaktivnostyuh dixatelnykh putey. Byulleten fiziologii i patologiy dikhaniya., Vipusk 75, 2020g. St-21- 31.

59. Pirogov A.B., Zinovyev S.V., Malseva.T.A., Prihodko A.G. Kolosov V.P., Perelman Yu.M., //Vliyaniye destruksiy epiteliya bronxov na klinicheskiye proyavleniya

bronxialnoy astmi u bolnix s xolodovoy giperreaktivnostyu dixatelnix putey.

Meditsinskiy vestnik severnogo kavkaza. 2019. T. 14. № 1.

60. Poryadin G.V. // Patofiziologiya. Uchebnik 2014g.

61. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kukes I.V., Kazimirskiy A.N., Danilov A.B., Lazareva N.B., // Sovremenniy znaniya o vospalitelnykh zabolevaniyax razlichnoy lokalizatsii i etiologii. FARMATEKA 2020 g. №14. Str. 37-46.

62. Radayeva O.A., Simbirsev A.S. // Sitokini i vospaleniye. – 2014. – T.13, №3. – S.31–37.

63. Sarapulsev P.A., Sarapulsev A.P., // Sitokini i vospaleniye. – 2014. – T.13, № 4. Str. 5–10.

64. Sennikov S.V, Lopatnikova Yu.A., Kireyev F.D., // Sitokini i vospaleniye., – 2015g. – T.14, №2. – Str.12–21.

65. Serebrennikova S.N., Seminskiy I.J., Klimenkov I.V., Semenov N.V. // Kletochkiye reakcii i mexanizmi ix regulyatsii v ochage eksperimentalnogo asepticheskogo vospaleniya. Acta Biomedica Scientifica. – 2012 g. - № 3 – Str 309-311.

66. Serebrennikova S.N, Seminskiy I.J., // Patofiziologiya vospalitelnogo protsessa. Rossii. – Irkutsk: IGMU, 2014. – 82 str.

67. Simbirsev A. S., // Dostizheniya i perspektivi ispolzovaniya rekombinantnykh sitokinov v klinicheskoy praktike. Meditsinskiy akademicheskij jurnal. 2013 g. – T. 13, №1. – Str. 7-19.

68. Simbirsev A.S., Totolyan A.A., // Sitokini v laboratornoy diagnostike: №2 2015god.

69. Stagniyeva I.V., Boyko N.V, Gukasyan Ye.L., Bachurina A.S., // Sitokini v diagnostike vospalitelnykh zabolevaniy verxnix dixatelnix putey. Ross. Rinologiya. 2017;25(4). St. 43-47.

70. Suxoveskaya V.F., Afanasyeva O.I., Timchenko V.N., Afanasyeva V.S., Osidak L.V., Kaplina T.A., // Etiologiya i klinicheskiye osobennosti ostrix stenoziruyemykh laringotraxeitov u detey. Materiali kong. «Zdoroviye deti — buduyeyee strani» 2017g. tom 8 str-314-315.

71. Suxodolo I.V., Gereng E.A., // Strukturno-funksionalnaya organizatsiya kletok diffuznoy endokrinnoy sistemi v dixatelnykh putyakh v norme i pri patologii. Byulleten. Sibirskoy meditsini, № 1, 2008. Str-71-75.

72. Tarasov S. S., // Vliyaniye kormovoy dobavki na osnove zernovogo mitseliya veshenki obiknovennoy na okislitelniye protsessy i aktivnost antioksidantnykh fermentov v plazme krovi krolika yevropeyskogo. Volga Yestestvenniye nauki. № 1 (17), 2017god.

73. Trulev A.S., Kudryavsev I.V., Nazarov P.G., // Faktori ostroy fazy vospaleniya kak modulyatori vzaimodeystviya tselnykh kletok i fibroblastov. Eksperimentalniye issledovaniya v biologii i meditsine. Byulleten VSNS SO RAMN, 2012, № 3. Str.319-322.

74. Xamidova F.M., // Morfofunksionalniye osobennosti endokrinnoy apparatnykh gortani pri eksperimentalnom laringite. Sibirskiy meditsinskiy jurnal., 2010, № 4, 26-28str.

75. Xodko S.V., Makarova M.N., Makarov V.G., Samusenko I.A., Shirunova M.G., // Eksperimentalnaya model ostrogo rinosinusita u kris dlya otsenki terapevticheskoy effektivnosti preparatov. Prof. i klin. Meditsina. 2013; 1 (46)., st-57–62.

76. Xodko Svetlana Vladimirovna., // Effektivnost lekarstvennykh preparatov prirodnoy proisxojdeniya v eksperimentalnykh modelyakh vospaleniya verxnnykh dixatelnykh putey. Dis. ... kand. med. nauk. MO. RF. – SPb. 2015. – 170 str.

77. Sarkova S.A., // Ostryy stenoziruyemyy laringotraxeit u detey. Ross.Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2016g., 61 st.96-103.

78. Seluyko S.S., Gorbunov M.M, Namakonova V.S., Krasavina N.P., // Vliyaniye prirodnix antioksidantov na regeneratsiyu epiteliya slizistoy obolochki traxei pri obshchem oxlajdenii organizma. Meditsinskiy jurnal (Dalnevostochniy.) 2014. №1 - Str.95-99.

79. Seluyko S.S., Krasavina N.P., Semenov D.A. i dr., // Sovremenniy vzglyad na voprosi proliferatsii i differentsirovki stvolovix kletok organov dixaniya v norme i pri xolodovix vozmeystviyax. Byulleten Fiziologii i Patologii dixaniya – 2012g. - № 45. - Str. 98-103.

80. Chereshev V.A., Gusev E.Yu., // Immunologicheskiye i patofiziologicheskiye mexanizmi sistemnogo vospaleniya. Meditsinskaya immunologiya. – 2012g. - T. 14., St. 9-20.

81. Cheresheva V.A., // Molekulyarniy mexanizmi vospaleniya: Uchebnoye posobiye. pod red. – Yekaterinburg: UrO RAN, 2010g. – 262 str.

82. Chernexovskaya N.Ye, Kirasirova E.A., Yekaterinchev, V.A., Rezakov R.A., // Diagnostika i lecheniye bolnix erozivnim traxeytom. Meditsinskiy sovet №7. 2013g. St.54-55.

83. Sharifov X.Sh, Yakovlevna M.O, Vladimirovna Z.A., Xaleyeva E. L., // Vliyaniye ekstrakta listyev persika na produksiyu sitokinov immunokompetentnimi kletkami v opitax. Meditsina i Farmakologiya. 2016g. № 1(35).

84. Shevchenko A. N., Bibichenko V. A., // Osobennosti kostnomozgovogo krovetvoreniya pri vtorichnom xronicheskom vospaleni na fone primeneniya glyukozaminamildipeptida., Eksperimentalnaya i klinicheskaya meditsina. – 2016g. № 1., Str. 68–75.

85. Shevchenko A.N, Kovalenko L.I, Krikun E.N., // Funktsionalnaya aktivnost leykotsitov perifericheskoy krovi pri vtorichno xronicheskom vospaleni na fone primeneniya natriya nukleinata. Seriya meditsina. Farmatsiya. 2013. № 18 vipusk. 23. Str.142-145.

86. Shirobokova K.A., Andreyeva E.A., / Vzaimosvyaz faktorov riska v razvitii xronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkix. Mejdunarodniy studencheskiy nauchniy vestnik–2018 god. № 4. Str-327-329.
87. Shukshina O.G., Masnaya N.V, Isaykina N.V., Sherstoboyev E.Yu, Kalinkina G.I., // Vliyaniye rastitelnix polifenolnix kompleksov na funkcionalnuyu aktivnost immunokompetentnix kletok (in vitro). Immunologiya № 3, 2014.st.138-142.
88. Il'ubelko R.v., Zuykova I.n, Shuljenko A.E., // Mukozalniy immunitet verxnix dixatel'nyx putey. Immunology-2018; 39(1)
89. Yushkov B.G. Kletki immunnoy sistemi i regulyatsiya regeneratsii., // Byulleten sibirskoy meditsini. 2017god. 16 (4)., Str.94–105
90. Yatsenko A.A., Kushnarev v.A., Leonov d.v, Ustinov E.m., Seluyko S.S., // Izucheniye morfologicheskix i biodegradiruyemix svoystv poristogo skaffolda jelatina dlya ispolzovaniya v tkanevoy injenerii legkix. Byulleten. fiziologii i patologii dixaniya. – 2019g. - № 72. st. 66-72.
- 91.Agrawal A, // Transcription factor c-Rel enhances C-reactive protein expression by facilitating the binding of C/EBP beta to the promoter. Mol. Immunol. – 2003y. – Vol. 40. – № 6. Pp. 373-380.
- 92.Agrawal D.K., Shao Z. Pathogenesis of allergic airway inflammation. Curr. Allergy Asthma Rep. 2010; 10 (1): 39–48
- 93.Akira S., Masafumi H., and Takahide N., // TGF. Signaling in lung Health and Disease Sci. International Jour. of Molecular Sciences 2018y, 19pp,
- 94.Akira S., Hemmi H. // Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family., Immunol. Let. 2003y. Vole. 85 (2): pp.85–95
- 95.Amanda, C.L., Naomi N. G, Adriano G. R, David A. D.// Epithelial Cells and Inflammation in Pulmonary Wound Repair. Cells 2021y, 10, 339p.

96. Andreas F, Lars P., Johanna C. E, Markus W, Ulrich M.Z and Michael W. The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*. April 2020 /Volume 11. Pp. 1-22
97. Antonio A, Mario F.M., Sandro A. // Lipid Peroxidation: Productions, metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Vol. 2014y, 31 p.
98. Ayala Antonio., Mario F. Muñoz, and all. // Lipid peroxidation: Metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. Hindawi publishing Corporation. *Oxidative Med. and Cellular Longevity* Vol. 2014,
99. Baines K.J., Bonacci J.V., Stewart A.G. et all. // Differential gene expression and cytokine production from neutrophils in asthma phenotypes // *Eur. Respir. Jor.* 2010. V. 35. Pp. 522— 531.
100. Banchereau J., Paczesny S., Blanco P., et all. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol.987. – Pp.180–187.
101. Bandeira-Melo S., Weller P., // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 2005. – Vol.100, Suppl.1. – Pp,73–78
102. Bischoff S.C., // Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* - 2008. - Vol. 11 – pp, 733-740.
103. Blobe, G.C., W.P. Schiemann, H.F. // Role of transforming growth factor beta in human disease. *Nat. Engl. Jor. Med.* – 2000. – Vol. 342. – Pp.1350–1358.
104. Boxall C., Holgate S.T., Davies D.E., et all. The contribution of transforming growth factor- β 1 and epidermal growth factor signaling to airway remodeling in chronic asthma // *Europ. Respir. Jor.* 2006. 27., pp.208–229.
105. Chen X., Liu Q., et.all // Protective Effects of Hydrogen-Rich Saline on Rats with Smoke Inhalation Injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015.. pp.8.

106. Chen, F. Stem Cells in Lung Injury and Repair / F. Chen, A. Fine // Amer. Jor. Pathol. – 2016. – № 186. – Pp. 2544–2550.
107. Dai R., Ahmed S.A., // MicroRNA, a new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation, and autoimmune diseases. Translational Research. – 2011 y. – Vol. 157, No 4. – Pp. 163-179
108. de Heer H. J., Hammad H., Kool M. et.all. // Dendritic cell sub sets and immune regulation in the lung. Semin. Immunol. 2005; 17: pp.295–303.
109. Descalzi D., Folli C. // Modern ideas about the processes of remodeling of the walls of the respiratory tract. Immunol. Int. – Jor. World Allergy Org., 2/2, 2007. Pp.6–10.
110. Di Girolamo S., Anselmi M., Piccini A. et all. Aspecific membranous laryngitis after infectious mononucleosis. Int. Jor. Pediatr. Otorhinolaryngolo. 1996; 34, 1–2: pp.171–174
111. Donald P.J. // Meyer procedure for severe laryngotracheal stenosis. Ann. Rhinol. Laryngol. 1998. №107. Pp. 745–752.
112. Eisenhoffer, G.T., Loftus, M. Crowding induces live cell extrusion to maintain homeostatic cell numbers in epithelia. Natureal Jor. – 2012. – № 7395. – pp. 546 – 549.
113. Ferrara, N., //Role of VGF in the regulation of angiogenesis. Kidney Int. –1999. – Vol.56 (794). – 814 p.
114. Ge, X. et.all // Effect of mesenchymal stem cells on inhibiting airways remodeling and airways inflammation in chronik asthma. Journal of Cellular Biochemistry. – 2013. – № 114. – P. 1595 – 1605
115. Gernez Y., Tirouvanziam R., Chanez P. et all. Neutrophils in chronic inflammatory airway diseases: can we target them and how? // Eur. Respir. Jor. 2010. 35. Pp.467–469.

116. Giangreco A., S.D. Reynolds // terminal bronchioles harbor a unique airway stem cell population that localises to the bronchoalveolar duct junction. *American journal of pathology*. _2002. – Vol. 161, № 1. – pp. 173-182
117. Gorbunov M.M., // Morphological characteristics of the mucous membrane of the trachea with an overall culling in the 28-day son the background of dihydroquercetin. *Biomedical Forum*. - Harbin, China, 2012 y. - P.180.
118. Hasegawa M., Fujimoto M., Hamaguchi Y. et all. // Use of serum Clara cell 16kDa (CC16) levels as a potential indicator of active pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Jor. Rheumatol*. 2011; 38 (5): pp.877–884.
119. Hashimoto S., Matsumoto K., Gon Y., // Update on airway inflammation and remodeling in asthma. *Allergy Clin. Immunol. Int. – J. Wold Allergy Org*. 2007; 19: pp.178–184.
120. Holgate S.T., // The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev*. 2011; 242 (1): pp.205–219.
121. Isajevs S., Taivans I., Strazda G. et.all, // Decreased FOXP3 expression in small airways of smokers with COPD. *Eur. Respir. Jor*. 2009. 33. Pp.61–67.
122. Iwamura C., Nakayama // T. Tolllike receptors in the respiratory system: their roles in inflammation. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2008; 8 (1): pp.7–13
123. Jones S. // *J. Immunol*. – 2005. – Vol.175. –P.3463–3468.
124. JUNB / AP-1 controls IF- γ during inflammatory liver disease / M.K. Thomsen, L. Bakiri, S.C. Hasenfuss et al. // *Journal of Clinical Invest*. – 2013. – №123 (12). – pp. 5258-5268.
125. Karagiannidis C., Hense G., Martin C. et al. // Activin A is an acute allergenresponsive cytokine and provides a link to TGF-beta mediated airway remodeling in asthma. *Jor. Allergy Clin. Immunol*. 2006; 117: pp.111–118.

126. Kisic A., Sutanto E.N., Stevens P.T. Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: pp.1110–1118.
127. Knight D.A., Holgate S.T., // The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology* 2003; 8: pp.432–446.
128. Kokubun K., D. Pankajakshan // Differentiation of porcine mesenchymal stem cells into epithelial cells as a potential therapeutic application to facilitate epithelial regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Med.* – 2013. – № 10. – pp. 73 – 83.
129. Krishnamoorthy N., Oriss T.B., Paglia M., et al. // Activation of cKit in dendritic cells regulates T helper cell differentiation and allergic asthma. *Nature Med.* 2008; 14: 565–573.
130. Kuhn R., Lohler J., Rennick D., et al. // *Cell.* –1993. – Vol.75. – pp.263–274.
131. Kuwano K., // Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell. Mol. Immunology.* 2007; 4 (6): pp.419–429.
132. Lambrecht B.N., Hammad H. // The role of dendritic and epithelial cells as master regulators of allergic airway inflammation. *Lancet* 2010. 376 (9743): pp.835–843.
133. Liu R.M., Gaston K. A., // Oxidative stress and glutathione in TGF- β 1-mediated fibrogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2010 January 1; 48
134. Lomas D.A, Silverman E.K., Edwards L.D. et al. // Evaluation of serum CC16 as a biomarker for COPD in the ECLIPSE cohort. *Thorax* 2008; 63 (12): pp.1058–1063.
135. Lu W., Lillehoj E.P, Kim K.C. // Effects of dexamethasone on Muc5ac mucin production by primary airway goblet cells. *Amer. Jor. Physiol.* 2005. Vol.288, №1. pp.52–60.

136. Marjolaine V, Elisabeth K, Michael R. E, et all // Soldier in the Fight against Respiratory Viruses. Clinical microbiology reviews, jan. 2011, pp. 210–229 vol.
137. Martin U. // Adult stem cells for lung repair. Methods. - 2008. - № 45. pp. 121-132.
138. Massague J. // How Cells Read TGF- β Signals. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2000, 1, pp.169-178.
139. Mcqualter J.L., Bertoncello I. Concise review: Deconstructing the lung to reveal its regenerative potential // Stem Cells - 2012. - № 30. - P. 811-816.
140. Meng Z., Liu Y, Wu D. // Effect of sulfur dioxide inhalation on cytokine levels in lungs and serum of mice. Inhal. Toxicol. 2005. Vol. 17(6):
141. Message S.D., Johnston S.L. // Host function of the airway epithelium in health and disease. Clinical background. Jour.Leukoc Biol-2004-Vol.75 (1)-pp.5-17.
142. Moon J., Yoo J.Y., Yan J.H., Kwon H.H., Min S, Suh DH. // Atrophic acne scar: A process from altered metabolism of elastic fibers and collagen fibers based on TGF β 1 signaling. British Journal of Dermatology. 2019;181(6): pp1226—1237.
143. Moutes de Oca M. Perez-Padilla R., Talamo C. et all. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cites: Pulm.Pharmacol.Ther 2010; 23. pp.29-35
144. Oettgen H.C., Geha R.S. // IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. Jor. Allergy Clin. Immunology. 2001; 107 (3): pp.429–440.
145. Ofman G, Tipple T.E. // Thiol-redox regulation in lung development and vascular remodeling. Antioxid. Redox Signal. 2019; 31. (12): pp858–873.
146. Peace C., Tobia-Gallelli F., Toncini C. APUD cells of the larynx//Acta Otolaringol. — 1984. — 98. pp.158-162

147. Perros F., Lambrecht B.N., Hammad H. // TLR4 signalling in pulmonary stromal cells is critical for inflammation and immunity in the airways. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): p125.
148. Piters L.L., Robledo R.F., Bult C.J, Churchill G.A., et al. // The mouse as a model for human biology: a resource guide for complex trait analysis. *Nat. Rev. Genet.* 2007. Vol-8 (1): pp.58–69.
149. Phylchenkov A.A, Slukvin I.I, Kudryavets Yu.I. // Preferential coexpression of the functionally active receptors for EFR and transferring in some human tumor cell lines of the epithelial origin. *Jor.Exper. oncology.* 2000 y. Vol. 22
150. Plevkova J., Birengerova Z., Gavliakova S.// Thermosensitive TRPM8 channel and its role in cold induced airway symptoms. *Open Jor. Molek. Integr. Physiol.* 2012; (2). Pp.21–26.
151. R.J. Howden, G.S. Backus, et al. // Protective role of interleukin-10 in ozone-induced pulmonary inflammation. *Environmental Health Perspectives.* – 2010. – Vol. 118, №12. pp. 1721–1727.
152. Reczysnka K., Thorkar P., Kim S.Y., et al.// Animal models of smoke inhalation injury and related acute and chronic lung diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018. Vol. 123, P.107–34.
153. Richard J. Hewitt and Clare M. Loyd. Regulation of immune responses by the airway epithelial cell landscape. *Nat.Rev. Immunology* Vol 21. 2021y. pp-347-360.
154. Rogan M.P, Geraghty P, Greene C.M. et al.// Antimicrobial proteins and polypeptides in pulmonary innate defence. *Respir. Res.* 2006; 7(1): P.29.
155. Rossner Pavel., Tireza Cervena., Vojtisek- Lom Michal and all.// Markers of lipid oxidation and inflammation in bronchial cells exposed to complete gasoline emissions and their organic extracts. *Chemosphere* 281 (2021y) 130833.

156. Schmieder, R. E. // Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? 2006. –Vol. 24. №2. – pp. 31-35

157. Seibel J., Pergola C., Werz O., Kryshen K., et al.// Bronchipret syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental broncho-alveolitis. *Phytomedicine*. 2015. №22 (13): P.1172–1177

158. Sen N, Weprin S., Piter Y. //Discrimination between lung homeostatic and injury-induced epithelial progenitor subsets by cell-density properties. *Stem Cells and Development* -2013. № 22. P. 2036-2046.

159. Shirole R.L., Saraf M.N. *Embelia ribes* ameliorates lipopolysakcharide-induced acute respiratory distress syndrome. *Jor. Ethnopharmacol*. 2015y.

160. Takana H, Inoue K., Yanagisawa R., et al.// Protective role of metallothionein in acute lung injury induced by bacterial endotoxin. *Thorax*. 2004. Vol. 59(12): P.1057–62.

161. Takizawa H. Bronchial epithelial cells in allergic reactions. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2005y. 4 (3): P.305–311.

162. Tam A, Wodsworth S, Dorscheid D, et al.//The airway epithelium: More than just a structural barrier. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. - 2011. - № 5, P. 255-273.

163. Tan A.M, Chen H.C, Pochard P. et al. TLR4 signaling in stromal cells is critical for the initiation of allergic Th2 responses to inhaled antigen. *Jor. Immunology*. 2010; 184: P.3535–3544.

164. Trompette A., Divanovich S., Visintin A. et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Tolllike receptors complex protein. *Nature* 2009; 457: P.585–588.

165. Tseluyka S.S., Krasavina N.P, Simenov D.A., Zhou X.D, Li Q. Histochemical characteristics of carbohydrate compounds in the airway of rat's lungs under exposure to cold. *Bulleten fiziologi i patologii dyhaniâ* 2012; 46: P.69–76
166. Tuzun Sefa., Yucel A.F, et. All// Lipid Peroxidation and Transforming Growth Factor- β 1 Levels in Gastric Cancer at Pathologic Stages. *Balkan Med J* 2012; №29: P.273
167. Vaughan A.E., Chapman H.A.// Regenerative activity of the lung after epithelial injury. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease*. - 2013. - № 1832.P. 922-930.
168. Warburton D., Schwarz M., Tefft D et al.// The molecular basis of lung morphogenesis. 2000; 92: P.55–81
169. Wegmann M., Fehrenbach H, Fehrenbach A. et all. Involve ment of distal airways in a chronic model of experimental asthma. *Clin. Exper. Allergy* 2005- 35:
170. Willams, R. J. Flavonoids: antioxidants or signaling molecules *Biol. Med.* – 2004. – Vol. 36 (7). – P. 838-849.
171. Wilson J.W., Hii S. // The importance of the airway microvasculature in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunole.* 2006. 6. 51–55.
172. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2018 y.
173. Wood L.G., Gibson P.G., Garg M.L./ Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma. *European Respiratory Journal*. 2003; 21. peg 177–186.
174. Yang N. Li C., Tian G., Zhu M., Bu W., Chen J., Feng L. Organic acid component from *Taraxacum mongolicum* Hand.-Mazz alleviates inflammatory injury in lipopolysaccharide-induced acute tracheobronchitis of ICR mice through TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Inter. Immunopharmacole.* 2016. Vol. 34: 92–100.

175. Yesev, L, I. Extrusion of cells of the tracheal epithelium. Morphology. - 2014. - T. 146, No. 6.

176. Holgate S.T. Epithelium dysfunction in asthma. J.Allergy Clin. Immunol. 2007; №6 peg 120.

177. Ciz M, Denev P., Vasicek O., and.all. Inhibit the Respiratory Burst of Neutrophils in Mammals. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. February 2012.