# DERMATITNI UZOQ MUDDATLI DAVOLASH UCHUN ZNO-NW ASOSIDAGI GIDROGEL PLYONKASINI YARATISH

**Sidiqov Akmal Abdikahharovich -** t.f.d., professor, rektor
**Sadikov Aslan Igorevich -** DSc doktorant
*Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti (Farg'ona, O'zbekiston)*

***Annotatsiya:*** *ZnO-NW (0,25% w/w) kiritilgan biopolimer gidrogel (karbomer/xitozan) ishlab chiqildi. Ajralib chiqish kinetikasi 48 soat davomida nanozarrachalarning barqaror chiqishini ko'rsatdi. Sichqonlarda dermatitni in vivo davolash 10-kuniga kelib 92 foizga yetdi, krem bilan davolash esa 78 foizni tashkil etdi.*
***Kalit so'zlar:*** *gidrogel, nazorat qilinadigan ajralish, karbomer, xitozan, dermatologiya*

# СОЗДАНИЕ ГИДРОГЕЛЕВОЙ ПЛЕНКИ НА ОСНОВЕ ZNO-NW ДЛЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТИТА

**Сыдиков Акмаль Абдикаххарович -** д.м.н., профессор, ректор
**Садыков Аслан Игоревич -** DSc докторант
*Ферганский медицинский институт общественного здоровья (Фергана, Узбекистан)*

***Аннотация:*** *Разработан биополимерный гидрогель (карбомер/хитозан) с инкорпорированными ZnO-NW (0,25 % w/w). Кинетика высвобождения показала устойчивый выход наночастиц в течение 48 ч. In vivo излечиваемость дерматита у мышей достигала 92 % на 10-й день, тогда как при креме — 78 %.*
***Ключевые слова:*** *гидрогель, контролируемое высвобождение, карбомер, хитозан, дерматология*

# DEVELOPMENT OF A ZNO-NW-BASED HYDROGEL FILM FOR PROLONGED TREATMENT OF DERMATITIS

**Sidikov Akmal Abdikahharovich -** D.M.Sc., professor, rector
**Sadikov Aslan Igorevich -** DSc doctorant
*Fergana Medical Institute of Public Health (Fergana, Uzbekistan)*

***Abstract:*** *A biopolymer hydrogel (carbomer/chitosan) with incorporated ZnO-NW (0.25% w/w) has been developed. Release kinetics demonstrated a sustained release of nanoparticles over 48 hours. In vivo studies showed that the dermatitis healing rate in mice reached 92% on the 10th day, compared to 78% with cream treatment.*
***Key words:*** *hydrogel, controlled release, carbomer, chitosan, dermatology*

**Kirish.** Kontakt va infeksion-yallig'lanishli dermatitlar bemorlarning dermatologga murojaat qilishining asosiy sabablaridan biri bo'lib qolmoqda.[5] Turg'un bakterial infektsiya va bioplyonka hosil bo'lishi teri tiklanishini sekinlashtiradi [3]. Rux oksidi nanozarralari (ZnO-NP) past sitotoksiklikni saqlab qolgan holda kuchli antibakterial, antibioplyonka va yallig'lanishga qarshi xususiyatlarga ega [2]. Tovuq albuminidan biomimetik usulda olingan ZnO nanotolalari (ZnO-NW) ning uzunligi yuzlab nanometr va diametri 10-50 nm bo'lib, bu katta solishtirma yuzani va $Zn^{2+}$ ionlarining tezroq ajralib chiqishini ta'minlaydi. Biroq, an'anaviy malhamlardan zarrachalarning tez tarqalishi ta'sir qilish muddatini cheklaydi. Biologik parchalanuvchi gidrogellardan (karbomer/xitozan) asos sifatida foydalanish ZnO-NW ning uzoq muddatli chiqishini va yaralarni davolash uchun qulay nam muhitni ta'minlaydigan yupqa "bog'lam" plyonkasini shakllantirishga imkon beradi [4].

Tadqiqot maqsadi. Karbomer/xitozan asosida 0,25% (w/w) ZnO-NW li gidrogel plyonkasini sintez qilish va tavsiflash hamda uning bakterial keltirib chiqarilgan dermatitni davolashdagi samaradorligini baholash.

**Materiallar va usullar.** Ishda tovuq albuminidan biomimetik usulda [6] sintez qilingan rux oksidi (ZnO-NW) nanotolalari qo'llanildi: tuxum oqsili eritmasiga (30 ml) 25 °C haroratda 0,1 N rux atsetat eritmasi asta-sekin (4 soat davomida) qo'shildi, so'ngra aralashma 60 daqiqa davomida 200 °C haroratda mikroto'lqinli reaktorda nurlantirildi, suv bilan yuvildi, sentrifugalandi va vakuumda 80 °C haroratda 6 soat davomida ZnO-NW quruq kukuni hosil bo'lguncha quritildi.

Gidrogel plyonkasini olish uchun 1,0% (w/v) karbomer-940 tozalangan suvda (pH 6,8) dispergirlandi, alohida 1,5% (w/v) xitozan (85% DD) 1% sirka kislotada (pH 5,5) eritildi va eritmalar 3:2 nisbatda aralashtirildi. Kompozit pH 7,0 ga (1 N NaOH bilan) yetkazilgandan so'ng, 0,25% (w/w) ZnO-NW kiritildi, 10 daqiqa gomogenlashtirildi, massa teflon qoliplarga quyildi va 37 °C da 24 soat davomida quritildi, natijada qalinligi ~0,2 mm bo'lgan shaffof o'zi yopishadigan plyonka hosil bo'ldi.

Nanozarrachalarning morfologiyasi va taqsimlanishi skanerlovchi elektron mikroskopiya (SEM) va energiya dispersion tahlil (EDS) yordamida baholandi; kimyoviy guruhlar FTIR-spektroskopiya yordamida; kristallik rentgenodifraksiya yordamida; optik xususiyatlar UB-spektroskopiya (λ_max ≈ 370 nm) yordamida aniqlandi.

Antibakterial faollik Staphylococcus aureus ATCC 6538 va Escherichia coli ATCC 25922 ga nisbatan o‘rganildi. Minimal ingibirlovchi konsentratsiya (MIK) agarda suspenzion usulda aniqlandi; antibioplyo‘nka ta’siri bioplyo‘nkalar metabolik faolligining pasayishi (XTT-test)[8] va sirt gidrofobligining o‘zgarishi (xloroformga adgeziya) bo‘yicha baholandi.

Sitotoksiklik inson eritrotsitlarida (gemoliz) va HEK-293 hujayra liniyasida (MTT-test) in vitro sharoitida tahlil qilindi.

In vivo tajribalari uchun erkak BALB/c sichqonlari (6-8 haftalik, 20 ± 2 g) ishlatildi. Orqa qismi junlardan tozalangandan so‘ng teri sohalariga 50 µl S. aureus ($10^8$ KHB) suspenziyasi surtildi. Hayvonlar to‘rt guruhga bo‘lindi (n = 5): davolanmagan infeksiyalangan; infeksiyalangan + ZnO-NW plyonkasi; infeksiyalangan + ZnO-NW kremi (0,25%); intakt nazorat. Applikatsiyalar 10 kun davomida kuniga bir marta amalga oshirildi; shikastlanish maydoni, bakterial yuk (KHB ni hisobga olish) va teri gistologiyasi qayd etildi.

Statistik tahlil GraphPad Prism 9.0 da o‘tkazildi; ma’lumotlar Styudentning t-mezoni yoki ANOVA yordamida M ± SD ko‘rinishida taqdim etildi, farqlar p < 0,05 bo‘lganda ahamiyatli deb hisoblandi.

Sitotoksiklik inson eritrotsitlarida (gemoliz) va HEK-293 liniyalarida (MTT-test) in vitro sharoitida tahlil qilindi.

In vivo sinovlari uchun erkak BALB/c (6-8 hafta, 20 ± 2 g) qo‘llanildi. Orqa depilyatsiyasidan so‘ng teri sohalariga 50 µl S. aureus (108 KHQB) suspenziyasi surtildi. Hayvonlar to‘rt guruhga bo‘lindi (n = 5): davolanmagan infeksiyalangan; infeksiyalangan + ZnO-NW plyonkasi; infeksiyalangan + ZnO-NW kremi (0,25%); intakt nazorat. Applikatsiyalar 10 kun davomida kuniga bir marta amalga oshirildi; shikastlanish maydoni, bakterial yuk (KOYEni hisobga olish) va teri gistologiyasi qayd etildi.

Statistik tahlil GraphPad Prism 9.0 da o‘tkazildi; ma’lumotlar Styudentning t-mezoni yoki ANOVA yordamida M ± SD ko‘rinishida taqdim etildi, farqlar p < 0,05 da ahamiyatli deb hisoblandi.

**Natijalar.** Skanerlovchi elektron mikroskopiya gidrogelning polimer matritsa bo‘ylab ZnO-NW ning bir tekis taqsimlanganini ko‘rsatdi; tolalarning o‘rtacha diametri 38 ± 7 nm ni tashkil etib, bu EDS xaritalaridagi Zn va O signallari bilan tasdiqlandi. Olingan pardaning qalinligi 0,21 ± 0,03 mm; namlik miqdori 18,5 ± 0,8%, cho‘zilishdagi mustahkamlik chegarasi 1,2 ± 0,1 MPa, uzilishgacha cho‘zilishi esa (90 ± 6)% ni tashkil etdi. FTIR spektrlari Zn-O (≈ 420 $sm^{-1}$) va xitozanning amid guruhlariga xos chiziqlarni saqlab qoldi, bu esa tarkibiy qismlarning kimyoviy jihatdan mos ekanligini tasdiqlaydi.

Frans kameralarida dastlabki 24 soat ichida $Zn^{2+}$ ning 51 ± 4% va 48 soatga kelib 93 ± 5% kumulyativ chiqishi qayd etildi; kinetika Xiguchi modeli ($R^2$ = 0,992) bilan ifodalandi, bu esa ajralib chiqishning diffuziya bilan boshqariladigan xususiyatga ega ekanligini ko‘rsatadi.

Antibakterial sinovlar S. aureus uchun 16 µg/ml va E. coli uchun 32 µg/ml minimal ingibirlovchi konsentratsiyalarni aniqladi. [7] Yetilgan bioplonkalarga 0,25% li gidrogel parda bilan ishlov berilganda metabolik faollik 82% ga (p < 0,01) pasaydi, nazorat kremi esa faqat 58% ingibirlashni ta’minladi.

Sitotoksiklik past darajada bo‘ldi: eritrotsitlar gemolizi 2,3 ± 0,7% dan oshmadi (me’yor ≤ 5%), HEK-293 hujayralarining hayotchanligi 72 soatlik ta’sirdan so‘ng 90% dan yuqori darajada saqlanib qoldi.

In vivo modelida davolashning o‘ninchi kuniga kelib, "gidrogel" guruhida yallig‘lanish o‘chog‘ining maydoni 92 ± 3% ga, "krem" guruhida esa 78 ± 5% ga qisqardi (p = 0,004). Shu bilan birga, bakterial yuklama 2 lg KHB/mg to‘qimadan ko‘proqqa kamaydi va gistologik jihatdan neytrofil hamda makrofagal infiltratsiyaning sezilarli darajada pasayishi kuzatildi.

Shunday qilib, karbomer/xitozan-ZnO-NW gidrogel pardasi an’anaviy krem shaklga nisbatan nanozarrachalarning uzoq muddatli ajralib chiqishini, kuchli antimikrob ta’sirni ta’minlaydi va bakterial dermatitning tuzalishini sezilarli darajada tezlashtiradi.

**Muhokama.** ZnO-NW ning bir xil o‘lchami (10–50 nm) va ularning karbomer/xitozan matritsasida homogen taqsimlanishi rux ionlarining barqaror, diffuzion nazoratli ajralib chiqishiga zamin yaratdi hamda jarayon davomida doimiy bakteritsid ta’sirni ta’minladi. 48 soat davomida kumulyativ chiqish 93 % ga yetishi plyonkaning uzoq muddatli antimikrob faoliyatini ko‘rsatdi va shu orqali Staphylococcus aureus hamda Escherichia coli ga qarshi MIC qiymatlariga (16 va 32 µg/ml) erishildi [2]. Izlanish natijasida 10-kunda 92 % lik yallig‘lanish o‘choqlarining bartaraf etilishi surtma shakli (78 %) bilan solishtirganda aniq ustunlikni ko‘rsatdi; bu ma’lumot mahalliy ZnO-NW qo‘llangandan so‘ng bakterial yukning 50 % ga kamayishi haqidagi adabiyot ma’lumotlariga mos keladi.

Xitozan plyonkaning bioadgezivligini oshirib, jarohat yuzasiga mustahkam yopishishni hamda nam muhitni saqlab turishni ta’minladi, natijada reepitelizatsiya jarayoni tezlashdi. Karbomer esa plyonkaga zarur mexanik mustahkamlik (1,2 ± 0,1 MPa) va elastiklik (cho‘zilish 90 ± 6 %) berib, funksional «ikkinchi teri» effektini yaratdi [1]. Ana shu sinergiya fonida ZnO-NW dan ajralayotgan $Zn^{2+}$ ionlari keratinotsitlarda NO sintezini bostirib [9],

yallig‘lanishni pasaytiradi, shu bilan birga ROS darajasini cheklaydi va kollagen to‘qimasining qayta tuzilishiga ko‘maklashadi.

Zhao va hamkasblarining o‘z-o‘zini tiklovchi, antioksidant gidrogellari haqidagi ma’lumotlar [10] bilan solishtirganda, biz taklif etgan kompozitsiya teri to‘sig‘ini tiklash bo‘yicha o‘xshash dinamikani namoyish etadi, biroq sitotoksiklik ko‘rsatkichi (≤ 2,3 % gemoliz; HEK-293 hayotchanligi > 90 %) ancha past bo‘lib, xavfsizlik profilini yaxshilaydi. Bundan tashqari, xitozanning kationik tabiati bio-plenkalardagi salbiy zaryadlangan bakterial hujayra devorlari bilan elektrostatik o‘zaro ta’sirga kirishib, ZnO-NW bakteritsid samaradorligini kuchaytiradi.

Shunday qilib, karbomer/xitozan-ZnO-NW plyonkasi nafaqat surunkali/yallig‘lanuvchi dermatitlarda uzoq muddatli antimikrob va yallig‘lanishga qarshi ta’sir ko‘rsatadi, balki oson qo‘llaniladigan, to‘liq bioxavfsiz, iqtisodiy jihatdan maqbul mahalliy dori shakli sifatida klinik amaliyotga joriy etish uchun keng imkoniyatlarga ega. Kelgusida inson terisida klinik xavfsizlik va samaradorlikni baholash bo‘yicha randomizatsiyalangan tekshiruvlar o‘tkazish zarur.

**Xulosa.** O‘tkazilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, karbomer/xitozan asosidagi 0,25 % ZnO-NW biopolimer plyonkasi 48 soat davomida rux ionlarining barqaror va nazoratli ajralib chiqishini ta’minlaydi hamda Staphylococcus aureus va Escherichia coli ga nisbatan yuqori antibakterial faollikka ega. In vivo sinovlarda ushbu plyonka bakterial dermatit o‘choqlarining maydonini o‘n kun ichida 92 ± 3 % gacha qisqartirib, an’anaviy malham (krem) formasidan (78 ± 5 %) sezilarli ustunlik ko‘rsatdi (p = 0,004). Gistologik tahlil teri to‘qimalarida yallig‘lanish infiltratsiyasining kamayishini va epitelizatsiya jarayonining tezlashishini tasdiqladi. Shu tariqa, karbomer/xitozan-ZnO-NW plyonkasi bakterial yukni 2 lg KOE / mg gacha pasaytirib, yallig‘lanish va reaktiv kislorod shakllari (ROS) ni samarali cheklaydi, terining tiklanish bosqichlarini optimallashtiradi va sitotoksiklik darajasini minimal (≤ 2,3 %) saqlaydi.

Ushbu natijalar plyonka kompozitsiyasining o‘z-o‘zini yopishtirish xususiyati, nam muhitni barqaror ushlash qobiliyati va xotirjam material xususiyatlari (1,2 ± 0,1 MPa cho‘zilishgacha bo‘lgan mustahkamlik) bilan integratsiyalashib, surunkali va infeksiyalangan teri jarohatlari uchun uzoq muddatli, yuqori samarali hamda xavfsiz davolash strategiyasini taklif etadi. Shunday qilib, karbomer/xitozan-ZnO-NW biopolimer plyonkasi an’anaviy malhamlarga muqobil ravishda klinik amaliyotga joriy etilishi mumkin bo‘lgan istiqbolli mahalliy dori shakli hisoblanadi; kelgusida uning inson terisida klinik samaradorligini va uzoq muddatli xavfsizligini baholash bo‘yicha kengroq tadqiqotlar o‘tkazish tavsiya etiladi.

## ADABIYOTLAR

1. Abou-Mohamed G., Papapetropoulos A., Catravas J. D., Caldwell R. W. $Zn^{2+}$ inhibits nitric oxide formation in response to lipopolysaccharides: implication in its anti-inflammatory activity // European Journal of Pharmacology. – 1998. – Vol. 341, № 2–3. – C. 265–272. – DOI 10.1016/S0014-2999(97)01416-7.

2. Jones N., Ray B., Ranjit K. T., Manna A. C. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms // FEMS Microbiology Letters. – 2008. – Vol. 279, № 1. – C. 71–76. – DOI 10.1111/j.1574-6968.2007.01012.x.

3. Mahamuni-Badiger P. P., Patil P. M., Badiger M. V. и др. Biofilm formation to inhibition: Role of ZnO-based nanoparticles // Materials Science & Engineering. C. – 2020. – Vol. 108. – Art. 110319. – DOI 10.1016/j.msec.2019.110319.

4. Mandal A. K., Chakraborty N., Chanda P., Ray S. Current research on zinc oxide nanoparticles: synthesis, characterization, and biomedical applications // Nanomaterials. – 2022. – Vol. 12, № 17. – Art. 3066. – DOI 10.3390/nano12173066.

5. Nguyen J., Chen J. K. Environmental causes of dermatitis // Immunology and Allergy Clinics of North America. – 2021. – Vol. 41, № 3. – C. 375–392. – DOI 10.1016/j.iac.2021.04.002.

6. Oves M., Rauf M. A., Aslam M. и др. Green synthesis of silver nanoparticles by Conocarpus lancifolius plant extract and their antimicrobial and anticancer activities // Saudi Journal of Biological Sciences. – 2022. – Vol. 29, № 1. – C. 460–471. – DOI 10.1016/j.sjbs.2021.09.007.

7. Xie Y., He Y., Irwin P. L. и др. Antibacterial activity and mechanism of action of zinc oxide nanoparticles against Campylobacter jejuni // Applied and Environmental Microbiology. – 2011. – Vol. 77, № 7. – C. 2325–2331. – DOI 10.1128/AEM.02149-10.

8. Xu Z., Liang Y., Lin S. и др. Crystal Violet and XTT assays on Staphylococcus aureus biofilm quantification // Current Microbiology. – 2016. – Vol. 73, № 4. – C. 474–482. – DOI 10.1007/s00284-016-1081-1.

9. Yamaoka J., Kume T., Akaike A., Miyachi Y. Suppressive effect of zinc ion on iNOS expression induced by IFN-γ or TNF-α in murine keratinocytes // Journal of Dermatological Science. – 2000. – Vol. 23, № 1. – C. 27–35. – DOI 10.1016/S0923-1811(99)00062-6.

10. Zhao X., Wu H., Guo B. и др. Antibacterial anti-oxidant electroactive injectable hydrogel as self-healing wound dressing with hemostasis and adhesiveness for cutaneous wound healing // Biomaterials. – 2017. – Vol. 122. – C. 34–47. – DOI 10.1016/j.biomaterials.2017.01.011.