

БИОСИНТЕЗИРОВАННЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА ЦИНКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТИТОВ: ПАТОГЕНЕЗ, МОРФОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

А.И.Садыков.¹, А.А.Сыдиқов.¹

¹Ферганский медицинский институт общественного здоровья. г.Фергана, Узбекистан.

Для цитирования: © Садыков А.И., Сыдиқов А.А.

БИОСИНТЕЗИРОВАННЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА ЦИНКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕРМАТИТОВ: ПАТОГЕНЕЗ, МОРФОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ. ЖКМП.-2025.-Т.1.-№1.-С

Поступила: 30.01.2025

Одобрена: 14.02.2025

Принята к печати: 05.03.2025

Аннотация: Исследованы наночастицы оксида цинка (ZnO-NP), синтезированные с использованием яичного альбумина, для терапии инфекционного дерматита. Установлены их антибактериальные и противовоспалительные свойства, включая активность против MRSA и биоплёнок. В эксперименте на мышах доказана эффективность и безопасность местного применения ZnO-NP, подтверждённая морфологическими и иммуногистохимическими методами. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности ZnO-NP для создания наружных средств в дерматологии.

Ключевые слова: наночастицы оксида цинка, дерматит, бактериальная инфекция, биосинтез, альбумин, антибактериальная активность, биоплёнки, иммуногистохимия.

DERMATITLARNI DAVOLASH UCHUN BIOSINTEZLANGAN RUX OKSIDI NANOZARRACHALARI: PATOGENEZI, MORFOLOGIYASI, MIKROBIOLOGIYASI VA QO'LLASH ISTIQBOLLARI

А.И.Садықов.¹, А.А.Сидиков.¹

¹Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti. Farg'ona sh., O'zbekiston.

Izoh: © Sadikov A.I., Sidikov A.A.

DERMATITLARNI DAVOLASH UCHUN BIOSINTEZLANGAN RUX OKSIDI NANOZARRACHALARI: PATOGENEZI, MORFOLOGIYASI, MIKROBIOLOGIYASI VA QO'LLASH ISTIQBOLLARI. KPTJ.-2025-N.1.-№1-M

Qabul qilindi: 30.01.2025

Ko'rib chiqildi: 14.02.2025

Nashrga tayyorlandi: 05.03.2025

Аннотация: Yuqumli dermatitni davolashda tuxum albumini yordamida biosintezlangan rux oksidi nanozarrachalari (ZnO-NP) o'rganildi. Ularning antibakterial va yallig'lanishga qarshi xususiyatlari, jumladan MRSA va bioplyonkalariga qarshi ta'siri aniqlandi. Sichqonlarda o'tkazilgan tajribada ZnO-NP ni mahalliy qo'llashning samaradorligi va xavfsizligi morfologik va immunogistokimyoviy usullar bilan tasdiqlandi. Olingan natijalar ZnO-NP ning dermatologiyada tashqi dori vositalarini yaratish uchun istiqbolli ekanligini ko'rsatdi.

Калит so'zlar: rux oksidi nanozarrachalari, dermatit, bakterial infeksiya, biosintez, albumin, antibakterial faollik, bioplyonkalar, immunogistokimyo.

BIOSYNTHESIZED ZINC OXIDE NANOPARTICLES FOR THE TREATMENT OF DERMATITIS: PATHOGENESIS, MORPHOLOGY, MICROBIOLOGY, AND APPLICATION PROSPECTS

Sadykov A.I.¹, Sydikov A.A.¹

¹Fergana Medical Institute of Public Health. Fergana, Uzbekistan.

For situation: © Sadykov A.I., Sydikov A.A.

BIOSYNTHESIZED ZINC OXIDE NANOPARTICLES FOR THE TREATMENT OF DERMATITIS: PATHOGENESIS, MORPHOLOGY, MICROBIOLOGY, AND APPLICATION PROSPECTS. JCPM.-2025.P.1.-№1-A

Received: 30.01.2025

Revised: 14.02.2025

Accepted: 05.03.2025

Annotation: Zinc oxide nanoparticles (ZnO-NP) synthesized using egg albumin were studied for the treatment of infectious dermatitis. Their antibacterial and anti-inflammatory properties, including activity against MRSA and biofilms, have been established. In an experiment on mice, the effectiveness and safety of topical application of ZnO-NP were proven, confirmed by morphological and immunohistochemical methods. The obtained results indicate the potential of ZnO-NP for the development of topical treatments in dermatology.

Keywords: Zinc oxide nanoparticles, dermatitis, bacterial infection, biosynthesis, albumin, antibacterial activity, biofilms, immunohistochemistry.

Введение: Дерматиты, особенно осложнённые инфекционным компонентом, остаются актуальной проблемой современной дерматологии и здравоохранения в целом. Инфицированные поражения кожи сопровождаются воспалительной реакцией, нарушением целостности эпидермиса, а также формированием гнойного экссудата [1]. Стандартная терапия в таких случаях включает применение наружных средств на основе оксида цинка, например, 10% цинковой мази, широко используемой при лечении экзем, пелёночного дерматита и других воспалительных заболеваний кожи. Оксид цинка зарекомендовал себя как эффективное противовоспалительное и дерматопротекторное средство, обладающее также подсушивающим эффектом. Однако при присоединении вторичной бактериальной инфекции эффективность традиционных препаратов может снижаться, что диктует необходимость разработки новых топических средств с антимикробной активностью.

В последние годы активно развиваются нанотехнологии в дерматологии, и особое внимание уделяется наноматериалам на основе оксида цинка. Наночастицы ZnO демонстрируют выраженные противовоспалительные и антибактериальные свойства, в том числе активность в отношении устойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* и способности к разрушению бактериальных биоплёнок. [4,6,7,9,10], Механизм их действия связывается с генерацией реактивных форм кислорода, повреждающих бактериальные мембраны, при этом сохраняется минимальная токсичность по отношению к здоровым клеткам кожи. Это делает ZnO-наночастицы перспективными компонентами для создания новых наружных лекарственных форм [13].

Следует отметить, что синтез ZnO-наночастиц классическими физико-химическими методами сопряжён с применением высокотемпературных режимов, агрессивных реагентов и, как следствие, возможным наличием остаточных токсичных примесей. Это существенно ограничивает их использование в медицине. В связи с этим особый интерес представляют экологически безопасные («зелёные») методы получения наноматериалов, в которых биологические агенты играют роль стабилизаторов или восстановителей [6,14,15], Среди них особое внимание привлекает белок куриного яйца — альбумин — как доступный, недорогой и биосовместимый шаблон для синтеза наночастиц.

Оксид цинка является одним из наиболее широко применяемых соединений в дерматологической практике. Цинк — ключевой микроэлемент, играющий важную роль в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток эпидермиса, иммунных реакциях кожи, а также процессах заживления ран [5]. Соединения цинка, в частности его оксид, обладают вяжущими, антисептическими и противовоспалительными свойствами, что обуславливает их традиционное использование в составе присыпок, мазей (например, паста Ласара), кремов и других наружных препаратов при дерматитах, экземе, пелёночной сыпи и ожогах.

Классические формы оксида цинка в виде микрочастиц или порошка практически не всасываются через неповреждённую кожу, что обеспечивает их высокий профиль безопасности. Однако в последние десятилетия внимание учёных привлекли наночастицы ZnO, характеризующиеся размером менее 100 нм и высокой удельной поверхностью. Предполагалось, что уменьшение размера частиц увеличит их биологическую активность и обеспечит более эффективное взаимодействие с микробной флорой и кожными структурами.

Наночастицы оксида цинка демонстрируют широкий спектр антимикробной активности, включая ингибирующее действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (включая *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), а также против грибов рода *Candida*. Механизмы антимикробного действия связаны с нарушением целостности клеточных мембран патогенов вследствие генерации реактивных форм кислорода, высвобождения ионов цинка и ингибирования ключевых ферментных систем микробов. Особый интерес представляют данные о способности ZnO-наночастиц разрушать сформированные бактериальные биоплёнки — критически важный фактор при лечении хронических кожных инфекций.

Помимо антибактериального действия, наночастицы ZnO обладают противовоспалительными свойствами, что делает их перспективными в терапии кожных воспалений [6,9]. В экспериментах на животных показано, что аппликация ZnO-NP на модель аллергического дерматита приводит к уменьшению отёка и эритемы. Также продемонстрирован эффект ускоренного заживления инфицированных кожных ран при использовании

ZnO-наноматериалов, в том числе за счёт индукции умеренного оксидативного стресса, губительного для патогенов. Интерес представляют композиции ZnO-NP с фитохимическими компонентами, усиливающими их антисептическое и противовоспалительное действие.

В отечественной и зарубежной литературе представлены данные об эффективности гидрогелевых композиций на основе хитозана с включением наночастиц ZnO при лечении ожогов, хронических язв и других трудно заживающих кожных дефектов. Такие системы способствуют остановке капиллярного кровотечения, ускоряют эпителизацию, синтез коллагена и уменьшают выраженность рубцовых изменений.

Вопрос токсичности и биосовместимости наночастиц остаётся ключевым при их медицинском применении. При химических методах синтеза возможно загрязнение поверхности наночастиц остатками реагентов, обладающих канцерогенными или цитотоксическими свойствами. Это стимулировало развитие альтернативных, «зелёных» методов синтеза, в которых используются природные восстановители и стабилизаторы — экстракты растений, грибов, микроорганизмов и биомолекулы животного происхождения [7, 15, 16].

Одним из таких биошаблонов признан куриный яичный белок (альбумин), содержащий функциональные группы, способные координировать ионы цинка и направлять формирование наноструктур [8]. Применение яичного белка позволяет получать наночастицы с уникальной морфологией — в виде палочек или нитей — с высокими антимикробными и противогрибковыми свойствами, при этом сохраняется биосовместимость и низкая токсичность.

Таким образом, наночастицы ZnO представляют собой перспективное направление в разработке наружных лекарственных средств для терапии инфекционно-воспалительных кожных заболеваний. Их антимикробная, противовоспалительная и регенераторная активность открывают широкие возможности применения в дерматологии, включая профилактику и лечение пиодермий, атопического и контактного дерматита, а также инфицированных ран [3]. Научная новизна биосинтетического подхода, основанного на использовании белка яйца, заключается в экологической безопасности, простоте технологии и потенциале к масштабированию в фармацевтическом производстве.

Материалы и методы:

Объект исследования. Объектом исследования являлись биосинтезированные наночастицы оксида цинка (ZnO-NP), полученные с использованием куриного яйца (альбумина) в качестве биологического шаблона. Для синтеза использовали свежие куриные яйца. Белок был предварительно обработан 75% этанолом с целью стерилизации и предотвращения микробного загрязнения. Далее яичный белок смешивали с деионизированной водой при энергичном перемешивании до получения однородной массы. В полученный раствор постепенно добавляли ацетат цинка в разбавленной водной форме при комнатной температуре (~25 °C) при постоянном перемешивании.

После завершения взаимодействия реагентов смесь подвергали микроволновой обработке: реакцию проводили в герметичном реакторе при температуре 200 °C в течение 60 минут. Образовавшуюся молочно-белую суспензию центрифугировали, промывали деионизированной водой и высушивали в вакууме при температуре 80 °C. Полученный порошок представлял собой белые наноструктуры оксида цинка.

Физико-химическая характеристика наночастиц. Для оценки физико-химических свойств, синтезированных ZnO-NP, применяли стандартные методы анализа. Фазовый состав и степень кристалличности определяли методом рентгенофазового анализа (XRD), функциональные группы на поверхности исследовали с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR). [8] Морфология и размер частиц изучались с применением электронной микроскопии — сканирующей (SEM) и просвечивающей (TEM). Элементный состав, а также наличие остатков биологических молекул оценивались с использованием энергодисперсионного рентгеновского анализа (EDX).

По данным электронной микроскопии установлено, что частицы имеют форму вытянутых нанонитей («nanowhiskers») длиной 0,1–0,5 мкм и диаметром 10–50 нм [4, 8]. Они могут формировать пучки. FTIR-спектры подтверждают присутствие остатков функциональных групп белков, что свидетельствует об успешной интеграции альбумина на поверхность ZnO-NP и повышенной биосовместимости наноматериала.

Микробиологическая оценка. Антибактериальные свойства ZnO-NP исследовали *in vitro* на модельных штаммах микроорганизмов,

ассоциированных с кожными инфекциями: *Staphylococcus aureus* (включая MRSA) и *Escherichia coli*. Бактерии культивировали в бульоне Лури-и-Бертани до оптической плотности 0,6 при 600 нм. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли методом двукратных разведений в 96-луночных планшетах. Через 24 часа инкубации регистрировали концентрацию, при которой полностью отсутствовал рост бактерий.

Для оценки бактерицидной активности использовали метод диффузии в агар: суспензию наночастиц вносили в выемки агара, засеянного тест-культурой, и по диаметру зон задержки роста определяли антимикробную активность. Кроме того, исследовали способность ZnO-NP разрушать бактериальные биоплёнки [14,15]. Для этого биоплёнки *S. aureus* и *E. coli* формировали на планшетах, промывали от свободных клеток и инкубировали с различными концентрациями ZnO-NP в течение 48 часов. Жизнеспособность клеток в биоплёнке оценивали ХТТ-анализом, основанным на метаболической активности. Дополнительно использовали окрашивание кристаллическим фиолетовым с последующим элюированием красителя.

Эксперимент *in vivo*. Терапевтическую активность наночастиц оценивали на модели инфекционного дерматита у мышей BALB/c [5,9]. У животных вызывали поверхностное повреждение кожи, на которое наносили суспензию *S. aureus* (~10⁷ КОЕ). Через 24 часа после развития локального воспаления мышей разделяли на контрольную и опытную группы. Основной группе один раз в день наносили суспензию ZnO-NP (1 мг/мл), контрольная группа получала физиологический раствор. Курс терапии составлял 7 суток. Ежедневно регистрировали клиническую динамику: эритему, наличие гноя, формирование струпа и начало заживления.

По окончании эксперимента проводили забор кожи и регионарных лимфоузлов для морфологического анализа. Биоптаты фиксировали в формалине, заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином, а также подвергали иммуногистохимическому анализу с использованием антител к CD68, CD3, TNF- α , IL-6 и Ki-67.

Биосовместимость и токсикологические испытания. Цитотоксичность исследовали *in vitro* на линии HEK-293T с использованием МТТ/ХТТ-теста после 24-часовой инкубации с различными концен-

трациями ZnO-NP (1–100 мкг/мл) [11,17,18,19]. Также оценивали гемолитическую активность: наночастицы инкубировали с эритроцитами человека и измеряли степень гемолиза по выделению гемоглобина. Безопасность *in vivo* оценивали по клиническому состоянию животных и гистологическому анализу печени, почек и селезёнки. Проводили биохимическое исследование сыворотки крови на уровни АЛТ и АСТ.

Гистологически признаки повреждения внутренних органов не выявлены. Активность печёночных ферментов находилась в пределах физиологической нормы, что свидетельствует о низкой токсичности ZnO-NP при местном применении.

Результаты исследования: Проведённое исследование подтвердило успешный биосинтез наночастиц оксида цинка (ZnO-NP) с использованием куриного альбумина, что обеспечило формирование гексагональных нанонитевидных структур диаметром около 20 нм и длиной до 300 нм. Элементный и спектроскопический анализы выявили наличие амидных и Zn–O связей, указывающих на закрепление белковых молекул на поверхности частиц. Полученные ZnO-NP продемонстрировали выраженную антимикробную активность *in vitro*, включая действие против MRSA, с минимальной ингибирующей концентрацией 8–32 мкг/мл, а также способность разрушать зрелые биоплёнки *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. В эксперименте на модели инфекционного дерматита у мышей местное применение наночастиц способствовало снижению воспаления, ускоренной эпителизации и более чем 100-кратному снижению бактериальной нагрузки по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Морфологический и иммуногистохимический анализ показал уменьшение нейтрофильной инфильтрации, снижение экспрессии провоспалительных цитокинов (CD68, TNF- α , IL-6) и активацию пролиферации эпидермальных клеток (Ki-67). Отсутствие изменений поведенческих реакций, патологических отклонений в органах и стабильность биохимических показателей свидетельствуют о высокой степени биосовместимости и безопасности наружного применения ZnO-NP. Полученные результаты подтверждают потенциал биогенных наночастиц оксида цинка как перспективного средства для терапии инфекционно-воспалительных заболеваний кожи [8,11,12].

Заключение: Экспериментальные данные подтверждают высокую эффективность и безопасность биосинтезированных наночастиц оксида цинка (ZnO-NP), полученных с использованием куриного альбумина, при лечении инфекционного дерматита [2]. ZnO-NP обладают выраженным антибактериальным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием, эффективны против устойчивых штаммов и биоплёнок. Морфологические и иммуногистохимические данные указывают на снижение воспаления и активацию эпителизации. Подтверждена биосовместимость и отсутствие токсичности. Полученные результаты открывают перспективу создания наружных лекарственных форм с использованием «зелёных» наноматериалов в дерматологии и смежных областях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Basra, M. K., & Shahruxh, M. (2009). Burden of skin diseases. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 9(3), 271–283. <https://doi.org/10.1586/erp.09.23>
2. Pezzolo, E., & Naldi, L. (2023). Tralokinumab in the treatment of resistant atopic dermatitis: An open-label, retrospective case series study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 37(5), e644–e645. <https://doi.org/10.1111/jdv.18753>
3. Ilves, M., Turpeinen, M., Vippola, M., Savolainen, K., & Alenius, H. (2014). Topically applied ZnO nanoparticles suppress allergen-induced skin inflammation but induce vigorous IgE production in atopic dermatitis mouse model. *Particle and Fibre Toxicology*, 11(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12989-014-0038-3>
4. Mishra, P. K., Mishra, H., Ekielski, A., Jagadeesh Kumar, T. K., & Tripathi, A. (2017). Zinc oxide nanoparticles: A promising nanomaterial for biomedical applications. *Drug Discovery Today*, 22(12), 1825–1834. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.09.009>
5. Rauf, M. A., Zubair, S., Ateeq, H., Dabeer, K., Pachauri, S., Ajmal, M., & Owais, M. (2018). Synergistic effect of diallyl sulfide with zinc oxide nanorods: A novel and effective approach for treatment of acute dermatitis in model animals. *Frontiers in Microbiology*, 9, 586. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00586>
- Junejo, B., Solangi, Q. A., Thani, A. S. B., Palabiyik, I. M., Ghumro, T., Bano, N., Solangi, A. R., & Taqvi, S. I. H. (2023). Physical properties and pharmacological applications of Co₃O₄, CuO, NiO and ZnO nanoparticles. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 39(8), 220. <https://doi.org/10.1007/s11274-023-03657-6>
6. Jones, N., Ray, B., Ranjit, K. T., & Manna, A. C. (2008). Antibacterial activity of ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms. *FEMS Microbiology Letters*, 279(1), 71–76. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.01012.x>

7. Sirelkhatim, A., Mahmud, S., Seeni, A., Kaus, N. H. M., Ann, L. C., Bakhori, S. K. M., Hasan, H., & Mohamad, D. (2015). Review on zinc oxide nanoparticles: Antibacterial activity and toxicity mechanism. *Nano-Micro Letters*, 7(3), 219–242. <https://doi.org/10.1007/s40820-015-0040-x>
8. Lipovsky, A., Nitzan, Y., Gedanken, A., & Lubart, R. (2011). Antifungal activity of ZnO nanoparticles—the role of ROS mediated cell injury. *Nanotechnology*, 22(10), 105101. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/22/10/105101>
9. Pati, R., Mehta, R. K., Mohanty, S., Padhi, A., Sengupta, M., Vaseeharan, B., Goswami, C., & Sonawane, A. (2014). Topical application of zinc oxide nanoparticles reduces bacterial skin infection in mice and exhibits antibacterial activity by inducing oxidative stress response and cell membrane disintegration in macrophages. *Nanomedicine*, 10(6), 1195–1208. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.02.012>
10. Sharma, V., Shukla, R. K., Saxena, N., Parmar, D., Das, M., & Dhawan, A. (2012). Dermatological perspectives of nanotechnology: Use of ZnO in sunburn lotions. *Dermatologic Research and Practice*, 2012, Article ID 196231. <https://doi.org/10.1155/2012/196231>
11. Nair, S., Sasidharan, A., Divya Rani, V. V., Menon, D., Nair, S., Manzoor, K., & Raina, S. (2009). Role of size scale of ZnO nanoparticles and microparticles on toxicity toward bacteria and osteoblast cancer cells. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20(Suppl 1), S235–S241. <https://doi.org/10.1007/s10856-008-3548-5>
12. Кузьмичев, А. С., Богатиков, А. А., Добрицов, К. Г., & Зайцева, И. В. (2022). Применение наночастиц в лечении гнойных ран. *Российские биомедицинские исследования*, 7(3), 36–42.
13. Абилова, Г. К., Джанабаева, З. К., & Дауренбекова, Г. А. (2020). Гидрогели на основе хитозана и их применение в медицине (обзор). *Вестник КазНУ. Серия химическая*, 78(2), 148–159.
14. Xu, Q. H., He, R., Peng, B., Ye, Z. G., Li, J. R., Zhang, Y. F., & Dai, Z. (2016). [Study on main pharmacodynamics and underlying mechanisms of 999 Ganmaoling]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 41(8), 1388–1396. <https://doi.org/10.4268/cjcm20160805>
15. Qayyum, S., Oves, M., & Khan, A. U. (2017). Obliteration of bacterial growth and biofilm through ROS generation by facilely synthesized green silver nanoparticles. *PLoS ONE*, 12(8), e0181363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181363>
16. Oves, M., Aslam, M., Rauf, M. A., Qayyum, S., & Qari, H. A. (2022). Green synthesis of silver nanoparticles by plant extract and their antimicrobial and anticancer activities. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1), 460–471. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.10.058>
17. Junejo, B., Solangi, Q. A., Thani, A. S. B., Palabiyik, I. M., Ghumro, T., Bano, N., Solangi, A. R., & Taqvi, S. I. H. (2023). Physical properties and pharmacological applications of Co₃O₄, CuO, NiO and ZnO nanoparticles. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 39(8), 220. <https://doi.org/10.1007/s11274-023-03657-6>
18. Elkady, F. M., Badr, B. M., Saied, E., Hashem, A. H., Abdulrahman, M. S., Alkherkhis, M. M., ... & Aufy, M. (2025). Mycosynthesis of zinc oxide nanoparticles using *Mucor racemosus* with their antimicrobial, antibiofilm, anticancer and antioxidant activities. *Scientific Reports*, 15(1), 18772. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03421-w>
19. Akhtar, M. J., Ahamed, M., Alhadlaq, H. A., & Alrokayan, S. A. (2012). Zinc oxide nanoparticles selectively induce apoptosis in human cancer cells through reactive oxygen species. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 845–857. <https://doi.org/10.2147/IJN.S29129>

Информация об авторах:

© САДЫКОВ А.И. - Ферганский медицинский институт общественного здоровья. г. Фергана., Узбекистан.

© СЫДИКОВ А.А. - д.м.н., профессор, ректор Ферганского медицинского института общественного здоровья. г. Фергана. Узбекистан.

Muallif haqida ma'lumot:

© SADIKOV A.I.- Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti. Farg'ona sh., O'zbekiston.

© SIDIKOV A.A. - t.f.d., professor, Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti rektori. Farg'ona sh., O'zbekiston.

Information about the authors:

© SADYKOV A.I.- Fergana Medical Institute of Public Health., Ferghana., Uzbekistan.

© SYDIKOV A.A. - Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of the Fergana Medical Institute of Public Health.Fergana, Uzbekistan.