

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

МУМИНОВА СЕВАРА РУСТАМОВНА

**АТОПИК ДЕРМАТИТ РИВОЖЛАНИШИ ВА КЕЧИШИДА БАЪЗИ
ЦИТОКИН ГЕНЛАРИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ КЛИНИК-
ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавлениеавтореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contentsofdissertationabstract of doctor of philosophy (PhD)

Муминова Севара Рустамовна

Атопик дерматит ривожланиши ва кечишида баъзи цитокин генлари
полиморфизмининг клиник-прогностик аҳамияти.....3

Муминова Севара Рустамовна

Клинико-прогностическое значение полиморфизма генов некоторых
цитокинов в развитии и течении атопического дерматита.....27

Muminova Sevara Rustamovna

Clinical and prognostic value of polymorphism of certain cytokine genes
in the development and course of atopic dermatitis.....50

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....54

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ- АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

МУМИНОВА СЕВАРА РУСТАМОВНА

**АТОПИК ДЕРМАТИТ РИВОЖЛАНИШИ ВА КЕЧИШИДА БАЪЗИ
ЦИТОКИН ГЕНЛАРИ ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ КЛИНИК-
ПРОГНОСТИК АХАМИЯТИ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси қошидаги Олий аттестация комиссиясида №B2017.2.PhD/Tib247. рақамбилан рўхатга олинган

Диссертация Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология и косметология илмий-амалиёт тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ҳамда «Ziynet» ахборот таълим тармоғида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Мавлянова Шахноза Закировна тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Арифов Саидқосим Саидазимович тиббиёт фанлари доктори, профессор Исмаилова Адолат Абдурахимовна тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «__» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Боғишамол кўчаси, 223-уй.Тел./факс: (+99871) - 262-33-14; e-mail: maIL@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин (____ - сон билан рўхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, 223 - уй.Тел./Факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2019 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2019 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов
Илмий даражалар берувчи Илмий Кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Э.А. Шамансурова
Илмий даражалар берувчи Илмий Кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.И. Ахмедова
Илмий даражалар берувчи Илмий
Кенгаш қошидаги Илмий Семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда атопик дерматит (АД) ва унинг асоратлари муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо бўлиб келмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотиغا кўра «...ҳозирги даврда дунё бўйича 5 ёшгача бўлган болаларнинг 10-15% атопик дерматитдан азият чекмоқда...»¹. АД патогенези кучли генетик тузилишга эга. Кўплаб тадқиқотлар натижасида АДга бўлган ирсий мойиллик исботлаб берилди, бу эса касалликни эрта бошланиши, бир тухумли эгизакларнинг мувофиқлигини (77%) юқори даражаси (икки тухумликларда - 15%), ҳамда ота-онасининг бири атопия билан касалланган бўлса болада касалланиш хавфи икки баробар ортиши тасдиқланган. Изланишларда «...генетик омиллар, яъни сурункали қичима тери касалликларининг ривожланиши билан боғлиқ цитокин генлари ва уларнинг рецепторларининг полиморфизмини аниқлаш илмий тадқиқотларнинг устувор йўналишлари бўлиб келмоқда...»². Дерматологик касалликлар ичида АД олдинги ўринлардан бирини эгаллайди ва касалликнинг биринчи беш йиллигида 30% ортиқ беморларда ҳаёт сифати даражаси пасайиб кетади.

Дунё миқёсида атопик дерматитнинг келиб чиқиш сабаблари, унинг кечиши ва даволаш тактикасининг натижалари бўйича юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада аҳоли орасида атопик дерматитни барвақт ташхислаш; учраш даражаси ва ривожланиш омилларини аниқлаш; беморларда атопик дерматитнинг оғир шакли ва кечишига боғлиқ генетик ҳолат хусусиятларини аниқлаш; атопик дерматитнинг прогнозлаш алгоритминини ишлаб чиқиш; амбулатория ва стационар шароитида сифатли даволаш ва реабилитация тизимини ишлаб чиқиш; асоратларини камайтириш, касаллик профилактикасига тизимли ёндашиш, аҳоли ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш илмий тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимиз аҳолисининг турли қатламлари орасида терапевтик касалликларини эрта ташхислаш, такомиллашган даволаш усулларини ишлаб чиқиш ва асоратларини камайтириш бўйича маълум ютуқларга эришилди. Жумладан, дерматологик касалликларни эрта ташхислаш мақсадида бир қанча чора-тадбирлар олиб борилди. Шу билан бир қаторда соғлиқни сақлаш тизимида тери касалликларини аниқлаш ва олдини олиш билан боғлиқ бир қанча муаммолар мавжуд бўлиб, улар ўз навбатида аллергик тери хасталикларининг клиник хусусиятларини аниқлаш, диагностика ва даволаш усулларини такомиллаштириш заруриятини тақозо этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПҚ–4947-сон «2017-2020 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада

¹Lianghua Bin, Donald Y. M. Leung. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis // Allergy Asthma Clin Immunol. 2016; 12: 52.

²Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. J Dermatol. 2014;41(3):213–220. doi: 10.1111/1346-8138.12321.

ривожлантиришнинг бешта устивор йўналишлари бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 30 октябрдаги «Ўзбекистон Республикасининг дерматовенерология хизматини 2017-2021 йилларда ривожлантириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПҚ-5216-сонли Фармонида ва 2017 йил 20 июндаги ПФ-3071-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослашган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисидаги»Қарори ҳамда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, унинг дастлабки бўғинини янада ислоҳ қилиш...»³вазифалари белгиланган бўлиб, уларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация тадқиқоти республика фан ва технология ривожланиши V1 «Тиббиёт ва фармакология» нинг устувор йўналишларига мувофиқ равишда амалга оширилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Атопик дерматитга бағишланган адабиётларда келтирилган тадқиқотлар натижаларига кўра, ушбу ҳасталикнинг келиб чиқиши, кечиши ва даволашда ирсий омиллар муҳим аҳамият касб этади. Адабиётлар тахлили шуни кўрсатмоқдаки, аллергик касалликлар, шу жумладан атопик дерматит ривожланишида энг аҳамиятли полиморф генларини аниқлаб чиқиш фундаментал фан ва амалий тиббиёт учун энг муҳим вазифаларидан бири бўлиб ҳисобланади. Wuthrich В. нинг олиб борган тадқиқотлари натижасига кўра атопик дерматит билан ёшлигида касалланганлар 1/3 қисми хаётлари давомида ушбу касалликдан азият чекар эканлар (2015). Жаҳон олимлари томонидан атопик касалликларга тегишли бўлган 200 дан ортиқ генлар тасвирлаб берилган(Hoffjan S., Stemmler S., 2015; Trzeciak M, et al., 2016). Уларнинг орасида цитокинлар генлари ва уларнинг рецепторларини АД ривожланиши билан боғлиқ бўлган генлар гуруҳидаги энг ишончлилари ва кўплаб тасдиқлаб берилганларини алоҳида таъкидлаб ўтиш жоиз (М.Б. Фрейдин, Е.Ю.Брагина, 2006). Томск тиббиёт генетикаси институти тадқиқотчилари томонидан ўтказилган замонавий геномик изланишлар, мультифакториал касалликлар қаторига кирувчи АДнинг генетик турфахиллигини янада мақсадли тахлилига олиб келувчи ёндошувни ишлаб чиқиш, номзод-генлар ва уларнинг аниқлаш белгилари доирасининг мунтазам равишдаги қисқаришига имконият туғдирди (М.Б.Фрейдин, В.П.Пузырев, 2009). Мамлакатимиз олимлари томонидан ўтказилган генетик изланишлар панмиксия ва инбридинг шароитида қон гуруҳини, гаптоглобинлар ва HLA-системами маркёрларини инобатга олган ҳолда АД га ирсий мойилликни ўрганишга бағишланган (Маннанов А.М., 2000). АД билан хасталанган беморларда иммун тизимининг гуморал ва ҳужайравий бўғинидаги бузилишлар билан бир қаторда, Юлдашев М.А. ва Азизова Ф.Х. (2009)

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони

томонидан патологик жараёнга ички аъзоларнинг жалб этилишихам ўрганилибтасдиқланган. Экспериментал тадқиқотлар йўли биланполиорган бузилишлар, ингичка ичакнинг структур функционал носозлиги, туғилгандан сўнг иммун тизимининг ривожланмаганлиги ҳамда ингичка ичак ва теридаги патоген микрофлоранинг морфофункционал танқислиги аниқланган.

Бироқ, молекуляр-генетик изланишлар, хусусан АД касаллиги давомида иммун яллиғланиш ривожланишида қатнашаётган цитокин генлари ва уларнинг рецепторларини ўрганиш бизнинг Республикада ўтказилмаган. Адабиётлар таҳлили АД да генетик омилларнинг иммунологик ва клиник кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлик даражаси ёритиб берилмаганлигини кўрсатмоқда. Шунинг учун АДнинг наслий мойиллигини белгилаб муҳим патогенетик ривожланиш механизмларини ўрганиш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. ДиссертациятадқиқотиРеспублика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий амалий тиббиёт маркази илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АЁСС-3-сон (2014-2015йй.) “Организмнинг иммунологик ва молекуляр-генетик хусусиятларини инобатга олган ҳолда нейродерматоз билан хасталанган беморларда дифференциал антигистамин даволаш усулларини ишлаб чиқиш” (2014-2015 йй.) ёш олимлар амалий гранти мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади атопик дерматитнинг шаклланиши ва клиник кечишида ИЛ4 генининг 590С/Т, ИЛ4РА генининг Gln551Arg ва NOS1 генининг G-84А полиморфизмларининг ахамиятини аниқлаш ва олинган натижалар асосида касалликнинг такомиллаштирилган даволаш усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

citoкин ИЛ-4 генининг 590С>Т, citoкин рецептори ИЛ4РА генининг Gln551Arg ва NOS нейронал синтаза генининг G-84А полиформизмларни аниқлаш учун олигопраймерлар тизими қўлланилишини такомиллаштириш.

атопик дерматит ривожланиши ва клиник кечишида молекуляр-генетик маркёрлар ИЛ-4 генининг 590С>Т полиморфизми, ИЛ4РАгенининг Gln551Arg полиморфизми ва нейронал синтаза 1 – NOS1генининг G84-А полиморфизми ролини баҳолаш.

атопик дерматит билан хасталанган беморларда ИЛ-4 генининг 590С/Т полиморфизми генотипларини эътиборга олган ҳолда иммун тизимининг хужайравий ва гуморал звеносига ҳамда citoкин (ИЛ-4, ИЛ-6) ҳолатига баҳо бериш;

олинган натижалар асосида атопик дерматит билан хасталанганбеморларда ИЛ-4 генининг 590С/Т полиморфизми генотиплари эътиборга олган ҳолда патогенетик **персоналлаштирилган** даволаш усулларини ишлаб чиқиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатидаРеспублика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий амалий тиббиёт марказининг дерматология бўлими, Фарғона ва Бухоро вилоятлари ТТҚДларининг

стационар ва амбулатор бўлимларида ҳисобда бўлган 260 нафар АД касаллиги билан хасталанган беморларда клиник, молекуляр-генетик ва иммунологик тадқиқотлар ўтказилди. Назорат гуруҳига 56 нафар соғлом шахслар киритилди.

Тадқиқотнинг предмети веноз қони молекуляр-генетик, қон зардоби иммунологик маркёрларини миқдорий аниқлаш учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини хал этиш ва мақсадга эришиш учун умумий клиник, молекуляр-генетик (ПЦР), иммунологик (ИФА) ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор мамлакатимизда ўзбек миллатига мансуб АД билан касалланган беморларда цитокин гени ИЛ-4 ва унинг рецепторлари ИЛ4RA мутант (патологик) ва ёввойи (нормал) аллелларинини текшириш тест-системаларини қўлланилиши такомиллаштирилган;

ўрганилган генетик маркёрлар: цитокин гени ИЛ-4 ва унинг рецептори ИЛ4RA ҳаққоний равишда атопик дерматит хасталиги билан боғлиқлиги исботланган;

атопик дерматит билан хасталанган беморларда касалликнинг оғир кечиши, уларда патологик (мутант) аллель ва генотип мавжуд бўлгани сабабли, касалликнинг оғир кечиш хавфи нормал генотип ташувчиларига нисбатан бир неча баробар ортганлиги аниқланган;

цитокин ИЛ-4 генининг 590C>T полиморфизми ва ИЛ4RA генининг Gln551Arg полиморфизмининг мутант генотипларига эга шахсларда, атопик дерматит хасталигининг ривожланиш хавфи(odds ratio-OR), мутант генотиплар мавжудлиги сабабли бир неча баробар ортиши исботланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

АД нинг лихеноид ва пруригиноз шаклларида цитокин генларининг нохуш (мутант ва гетерозигот) генотипларининг учраши ортганлиги аниқланган;

цитокин ИЛ-4 ва ИЛ4RA генларининг “нохуш” генотип ва аллеллари ташувчи беморларда, гуморал ҳамда хужайравий иммунологик кўрсаткичларнинг нохуш ўзгаришлари “соғлом” генотип ташувчиларига нисбатан юқори даражада эканлиги аниқланган;

касалликни ташхислашда цитокин ИЛ-4 генини АДнинг оғир кечишини башоратлашда прогностик маркёр сифатида қўлланилиши асосланган;

олинган натижалар асосида организмнинг генотипик ва иммунологик хусусиятларини инобатга олган ҳолда, ижобий терапевтик натижаларни олишга имконият берувчи ва аниқланган иммунологик бузилишларни меъёрлаштиришга олиб келувчи маҳаллий ишлаб чиқариладиган имунмодуляцияловчи даволаш усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижалари ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган замонавий, бир бирини тўлдирувчи клиник, молекуляр генетик, иммунологик ва статистик усуллар билан тасдиқланган, ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, АДнинг иммунгенетик механизмларини билиш ва комплекс даво усуллари ишлаб чиқиш билан изоҳланади. Барча олинган

натижалар ва хулосалар далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига мос келади, ҳамда халқаро ва маҳаллий маълумотлар билан таққосланган.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти цитокин генлари: ИЛ-4 генининг 590С>Т полиморфизми ва ИЛ4РА генининг Gln551Arg полиморфизми атопик дерматитнинг патогенези ва клиник кечишида иштирок этиши, ушбу генлар полиморфизмининг атопиянинг шаклланишига таъсир қилиш даражаси билан ифодаланади. Атопик дерматитни ривожланишини башоратлаш учун цитокин генларининг маркерларини молекуляр-генетик тадқиқотлар орқали аниқлаш касалликни эрта ташхислаш учун пойдевор яратади. Илк бор атопик дерматитнинг оғир даражасини башоратлаш учун атопиянинг молекуляр генетик ва иммунологик маркерларини учраш частотасини аниқлаш борасида чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратилган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти атопик дерматитнинг оғирлик даражасини ривожланиш хавфини молекуляр-генетик текширишлар асосида эрта башоратлаш усули ишлаб чиқарилди. Олинган натижаларнинг асосида АД да ИЛ-4 генининг 590С/Т полиморфизмини эътиборга олган ҳолда патогенетик даво усуллари ишлаб чиқарилди.

Тадқиқот натижаларинининг жорий қилиниши. АД билан оғриган беморларда молекуляр-генетик ва иммунологик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда, такомиллаштирилган комплекс даволаш усуллари ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида: “Атопик дерматит билан хасталанган беморларда эндоген захарланишни даволаш усули” учун Интеллектуал мулк агентлигининг ихтирога патенти (IAP 05171-сон патент, 2014 йил) 2017йил 26 декабр 8н-д/71-сонли Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг маълумотномаси ва “Атопик дерматит клиник кечишини оғирлик даражасини ташхис орқали аниқлаш усули” ихтирога патенти (IAP 05508-сон патент, 2016 йил) ишлаб чиқилган. Ихтиронинг таклиф этилган усуллари диагностика, АД оғир даражаси ривожланишини олдиндан прогнозлаш ва даволашнинг такомиллаштирилган усуллари сифатини яхшилашга имконият берди.

АД диагностикаси ва даволаш бўйича диссертация ишининг олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалий фаолиятига ҳусусан, ЎзР ССВ “РДВваКИИАТМ”ДМ клиникасининг дерматология бўлими ҳамда Бухоро вилояти ТТД амалиётига киритилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 й. 26 декабрдаги 8н-д/71-сон маълумотномаси). Атопик дерматит диагностикасининг янги усулини қўллаш натижасида касаллик даволанишининг самарадорлигини 1,98 маротаба ортишига олиб келди. Патогенетик терапиянинг киритилишининг иктисодий таъсири касаллик қайталанишининг 4,5 маротаба камайишидан иборат бўлиб, бу АД беморларининг йилига 2 маротаба бўладиган молиявий харажатларининг қисқаришига олиб келди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқотнинг натижалари 3 та халқаро ва 12 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқод натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация иши материаллари бўйича 53 босма илмий ишлар, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 14 мақола, жумладан 10 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, 5 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

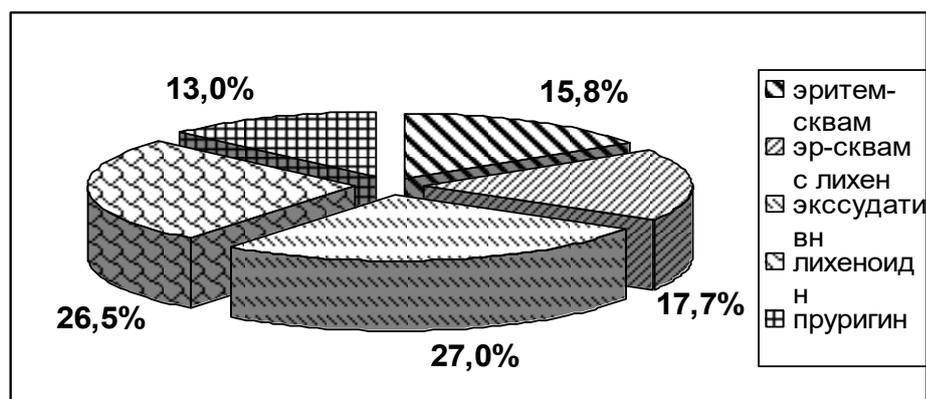
Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва талаб этилганлиги асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишларнинг апробация натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумот келтирилган.

Диссертациянинг **“Атопик дерматитнинг патогенези ва клиник кечишида молекуляр-генетик ва иммунологик механизмларнинг аҳамияти тўғрисидаги замонавий тушунча”** деб номланган биринчи бобида икки кичик бобдан иборат, муаммонинг ҳолати, тарқалганлиги, хавф омиллари, этиопатогенез, АД диагностикаси ва даволанишига бағишланган адабиётлар тавсифи келтирилган.

Диссертациянинг **“Клиник материаллар ва тадқиқот усуллари тавсифи”** деб номланган иккинчи бобида 5 дан 78 ёшгача бўлган 260 атопик дерматитли беморлар тиббий кўриги тавсифи берилган. Улардан 100 (38,4%) - эркек, 160 (61,5%) аёл кишидан иборат эди. Барча беморлардаги ташхис, яъни атопик дерматитнинг катта (мажбурий) ва кичик (қўшимча) мезонларини кўллаш орқали олиб борилган клиник кўрик натижалари асосида тасдиқланган. Беморлар касаллик билан боғлиқ (аллерголог, терапевт, эндокринолог, гастроэнтролог, педиатр, кардиолог, невропатолог, уролог ва бошқа) мутахассислардан ҳам маслаҳат олишган. Касалликлар ва соғлиқ билан боғлиқ муаммоларни халқаро таснифланишига мувофиқ (МКБ-10, 2000г.) диффуз нейродермит, экзема, Бенъе қичимасидан азият чекаётган беморлар (L-20) атопик дерматит гуруҳига киритилган.

Беморларнинг катта қисмини асосан аёллар – 160 (62%) ташкил этди. АДнинг клиник шакллари алоҳида морфологик элементларига қараб Т.А.Гарина, К.Н.Суворова и муаллифларнинг (1989) таснифи бўйича аниқланган, унга мувофиқ АД нинг 5 та: эритематозно-сквамоз, линехификацияли эритематозно-сквамоз, эксудатив, лихеноид ва пруритиноз клиник шакллари мавжуд. Клиник шаклларига қараб 41 (15.8%) беморда

эритематозно-сквамоз, 46 (17,7%)- да лихенификацияли эритематоз-сквамоз, 69 (26,5%) – лихеноид, 70 (27%) да – эксудатив ва 34 (13%) –пруригиноз шакллари аниқланган (1-расм).



2- расм. АД клиник шаклларининг тақсимоти.

Касалликнинг оғирлик даражасини аниқлаш учун SCORAD (Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index) индекси қўлланилди. 260 нафар АД беморда умумий қабул қилинган усулларга мувофиқ холда клиник-диагностик мезонлари аниқланган. 260 нафар АД беморда касалликнинг оғирлик даражаси SCORAD (Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index)индекси орқали баҳолаш SCORAD кўрсаткичи $42,6 \pm 1,1$ балдан $87,3 \pm 0,5$ балгача бўлган оралиқда ўзгарган. 260 АД беморларда SCORAD индексининг ўртача кўрсаткичи $72,2 \pm 1,02$ бални ташкил этган. АД касаллик ўтиш даврининг оғирлигининг клиник даражаси бўйича SCORAD индекси кўрсаткичлари қўйидагича таснифланган: касалликнинг ўтиш оғирлигининг енгил даражасида SCORAD индекси кўрсаткичи ўртача $42,6 \pm 1,1$ бал ни, ўрта даражада - $68,3 \pm 0,7$ баллни ва оғир даражасида баллни ташкил этди (1-жадвал).

1-Жадвал.

АД беморларда SCORAD индекси бўйича оғирлик даражаси кўрсаткичлари (балл).

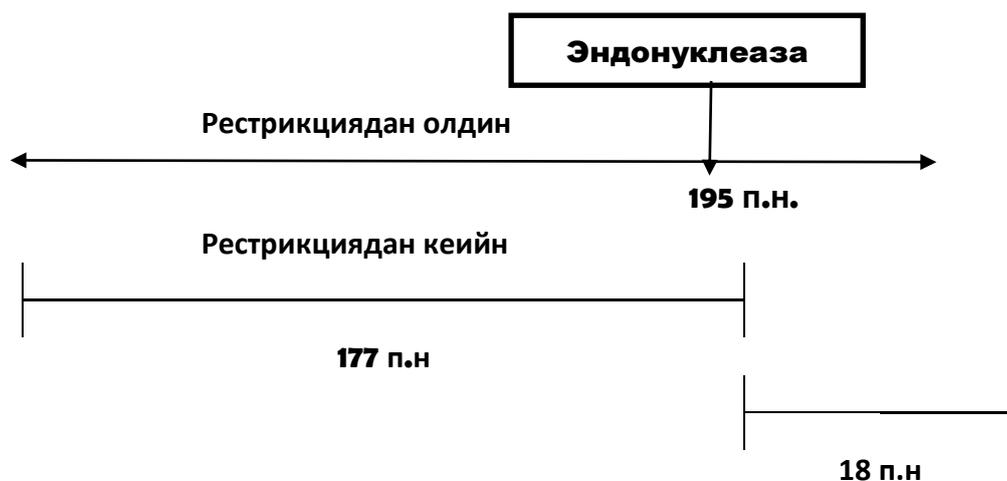
Оғирлик даражаси	Енгил даражаси n=35	Ўрта даражаси n=128	Оғир даражаси n=97
АД беморлар n=260	$42,6 \pm 1,1$	$68,3 \pm 0,7$	$87,3 \pm 0,5$

SCORAD индексининг мезонларига мувофиқ касалликнинг енгил даражаси (50 баллгача) 35 (13,5%) беморларда, оғирликнинг ўрта даражаси (50 дан 80) – 128 (49,2%), оғир даражаси (80 баллдан юқори) – 97 (37,3%) беморда аниқланган. 260 АД беморлари орасида кучайган наслий мойиллик 127 беморда кузатилган, бу эса 48,8% ташкил этди. Айтиб ўтиш жоизки, 70,8 % ташкил этувчи 184 АД беморларида касалликнинг фаслий ўзгаришлари

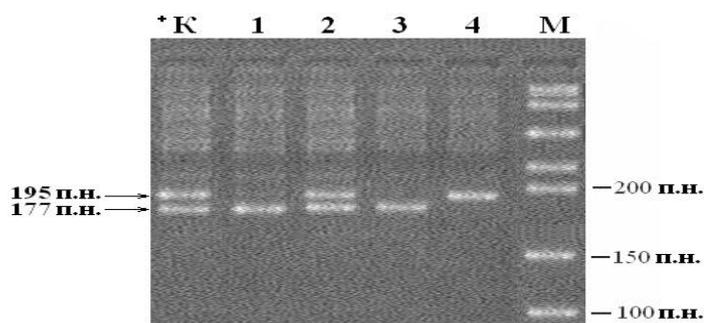
кузатилган, 76 (29,2%) тасида эса фаслий ўзгаришлар эмас, балки тез-тез қайталаниш билан касаллик йил давомида кузатилган.

Диссертациянинг учинчи “Атопик дерматитнинг молекуляр-генетик тавсифи” бобида атопик дерматитнинг ривожланиш механизмининг молекуляр-генетик тавсифи ўрганиб чиқилган. Бу мақсадда тананинг атопик ҳолати ривожланишини тасвирлаб берувчи цитокин генлари, яъни ИЛ-4 генининг 590C>T, ИЛ4RA генининг Gln551Arg полиморфизми, NOS1 генининг G-84A полиморфизм аҳамиятлари урганиб чиқилган. ИЛ-4 генининг 590C>T молекуляр-генетик тадқиқоди учун АД, бронхиал астма (БА), аллергия ринит (АР) беморлари ва шартли равишда атопик касаллик белгиларига умуман эга бўлмаган соғлом донорларининг периферик қонларидан ажратилган ДНК намуналари олинган. Ўрганилган С ва Т аллелларининг умумий сони 342 (АД беморларининг 174 хромосомалари, БА беморларининг 22 хромосомалари, АР беморларининг 28 хромосомалари ва соғлом шахсларнинг 94-хромосомлари) дан ташкил этди. Касалликга эга бўлган ҳамда сифатли патогенетик жихатидан муҳим бўлган касалликлар белгилари бўлган тадқиқ этилаётган генлар полиморфизмларини таққослаш таҳлили учун, χ^2 мезонини қўллаган ҳолда касаллар гуруҳи ва соғлом индивидлардаги аллел ва генотипларнинг тез-тез қайталаниш тезлиги солиштирилган. Аҳамиятга молик деб $p \leq 0,05$ даги кўрсаткичлар ҳисобга олинган. Генотипларнинг тақсимланиши ва уларнинг касалликлар билан бўлган комбинациялари тўғрисида имкониятлар таққослама кўрсаткичи (odds ratio (OR) (Pearce, 1993)) бўйича баҳо берилган.

Кўришиб турибдики, таҳлили натижасида 590T мутант аллели 195 п.н. ўлчамдаги бўлак кўринишида ажралиб чиқди. Нормал 590C генотипли беморларда рестрикциядан сўнг 177+18п.н. бўлаклари шаклланади, лекин 195 п.н бўлаги бўлмайди, гетерозигот ташиб юрувчиларда эса барча учта бўлақлар(195 п.н. и 177+18 п.н.) амплификациялашади. (2 ва 3-расмлар).



2-расм. ИЛ4 генининг С/Т (-590C>T) полиморфизмининг амплификация ва рестрикциядан кейинги тузилмаси.



*К-назорат; 1 ва 3 – нормал генотиплар; 2 – гетерозигот генотипи; 4 – гомозигот мутантли генотип, М – ПЦР-бўлаклари ўлчамларини кўрсатувчи белги. Бўлакнинг кичик ўлчами натижасида аллель 18 п.н.гель чегараларидан ташқарисига чиқиб кетади.

3-расм. ИЛ-4 гени 590С>Т полиморфизмининг ПЦР-маҳсулотлари электрофореграммаси.

ИЛ-4 гени 590С>Т полиморфизмининг аллел ва генотиплар тақсимотининг таҳлилида шартли соғлом шахслар гуруҳига нисбатан АД беморлар гуруҳидаги 590Т- мутантли аллел қайталаниш частотаси ишончли даражада юқорилиги аниқланди. Тадқиқ этилган асосий ва назорат этилаётган гуруҳларда 590Т мутантли аллел мувофик равишда 72/180 (40,0%) ва 31/112 (27,7%) ҳолларда аниқланган. Ушбу гуруҳлардаги 590 С ёввойи алел қайталаниш частотаси 108/180 (60,0%) ва 81/112 (72,3%) дан иборат бўлди. Ҳисобланган АД (OR) ривожланиш хавфи эҳтимоли ушбу полиморфизм ташувчиларда 590С ёввойи аллел ташувчиларига нисбатан 1,74 мартаба юқорирок экан. Олинган кўрсаткичлар статистик жихатидан ишончлидир ($\chi^2=4,5$; $P=0,03$; $OR=1,74$; 95%CI 1,05-2,9) (2-жадвал).

2-жадвал.

Назорат ва таққосланувчи гуруҳ АД беморлари орасида ИЛ-4 гени 590С>Т полиморфизмининг аллел учраб туриши ва генотиплар тақсимланиши.

Гуруҳ	n(X)	Аллеллар частотаси				Генотиплар тақсимланишининг частотаси					
		590С		590Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		N	%	N	%	n	%	N	%	n	%
Асосий гуруҳ	90 (180)	108	60,0	72	40,0	28	31,1	52	57,8	10	11,1
Назорат этилувчи гуруҳ	56 (112)	81	72,3	31	27,7	29	51,8	23	41,1	4	7,1
БА+АР таққослаш гуруҳи:	24 (48)	27	56,3	21	43,7	8	33,4	11	45,8	5	20,9

Эслатма: n и X – мувофик равишдатадқиқ этилган шахслар ва хромосомлар сони.

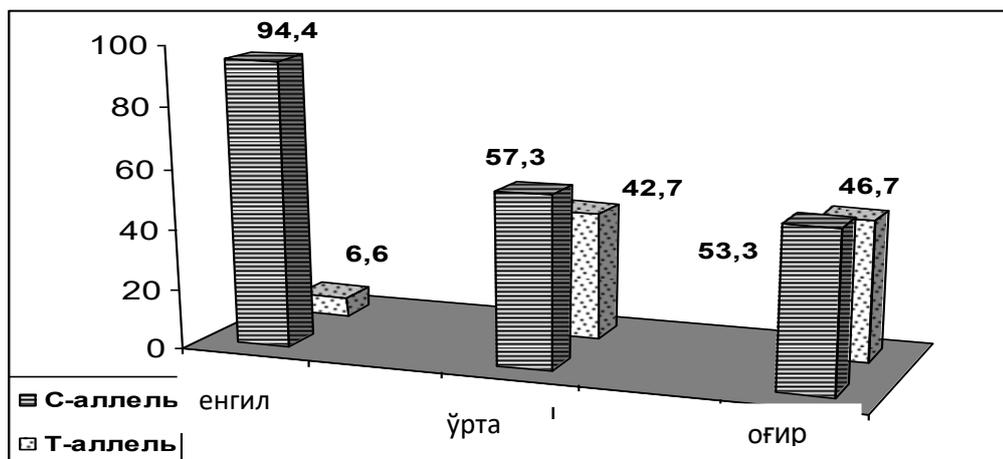
Генотиплар тақсимотининг солиштирма таҳлили бемор ва соғлом шахслар орасидаги “С/Т и Т/Т”гетеро+гомозигот мутант генотипли шахсларнинг қисми мувофиқ равишда 23/56 (41,1%) ва 4/56 (7,1%) нисбатан, 52/90 (57,8%) ва 10/90 (11,1%) дан иборат эканлигини кўрсатди. Ушбу генотиплар ташувчилари орасида АД ривожланишининг ҳисобланган эҳтимоли назорат этилаётган гуруҳга нисбатан 2,4 маротаба ишончли даражада юқорироқдир ($\chi^2=6,2; P=0.01; OR=2,4; 95\% CI 1.19-4.73$).

Беморлар гуруҳидаги мутантли аллел ва генотипларнинг ишончли даражадаги юқори кўрсаткичи патогенетик боғлиқлик, яъни ИЛ-4 генининг 590С>Т полиморфизми ва АД шаклланиши орасидаги боғлиқлик мавжудлигига гувоҳлик бериши мумкин ($\chi^2=6,2; P=0,01; OR=2,4$).

Алоҳида таъкидлаб ўтиш керакки, АД беморларида С/С соғлом генотипини таққослашда соғлом шахсларга нисбатан соғлом генотипни учратиш тезлигининг 3 баробардан юқорироқ ишончли даражадаги пасайиши кузатилган ($OR=0.33; 95\% CI 0.11-1.02$). Ушбу маълумотлар ИЛ4 гени -590С аллели беморларда АД ривожланишининг пасайган хавф белгиси бўлиб хизмат қилишини тасдиқловчи олинган натижаларнинг тўғри эканлигини исботлаб беради. Таққослаш гуруҳи (БА+АР) ва соғлом шахслардан иборат назорат қилинувчи гуруҳдаги ИЛ-4 гени 590С>Т полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тақсимотининг таҳлилида 590Т –мутантли аллел (БА+АР) таққослаш гуруҳида 21/48(43.7%) ҳолларда, назорат гуруҳида эса 31/112(27.7%) ҳолатларда кузатилган. (БА+АР) таққослаш гуруҳидаги 590С –ёввой аллел қайталаниш тезлиги назорат гуруҳининг 81/112 (72,3%) нисбатан 27/48(56,3%) дан иборат бўлган. Ушбу полиморфизмнинг ташувчилар орасида бронхиал астма ва аллергия ринитнинг ҳисобланган хавф эҳтимоли (OR) назорат гуруҳига қараганда 2 баробар юқорироқ эканлиги топилди ($\chi^2=3,9; P=0,05; OR=2,03; 95\% CI 1.00-4.11$).

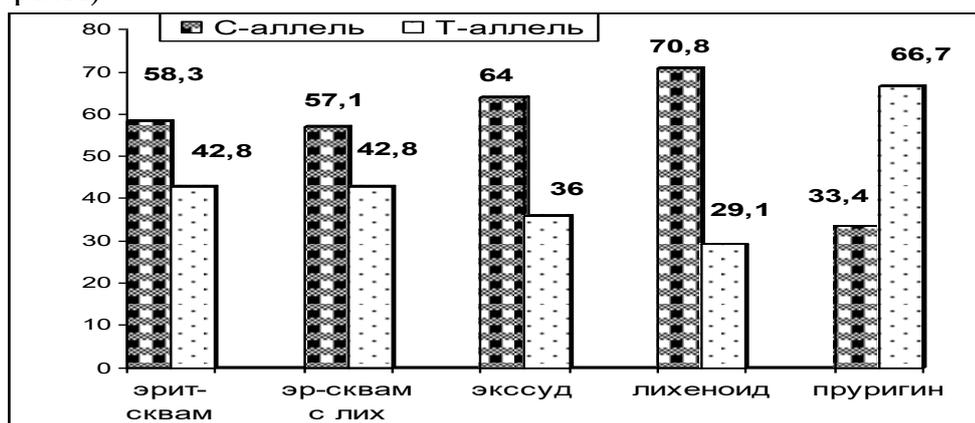
ИЛ-4 гени 590С>Т полиморфизмининг АД пайдо бўлиш тезлиги ва клиник ўтиш даврининг хусусиятлари билан эҳтимолий ўзаро боғлиқлигини ўрнатиш мақсадида ИЛ-4 гени 590С>Т нинг турли хил аллелларни қайд этилишини қайталаниш тезлиги орасидаги АД клиник хусусиятлари: касалликнинг оғирлик даражаси, АД клиник шакллари ва умумий IgE ва ИЛ4 цитокин миқдорлари билан таққослаб чиқилиши ўрганилинган 2-жадвал ва 4-расмда кўрсатилишича, касалликнинг оғирлик даражасига қараб ИЛ-4 гени 590С>Т полиморфизмининг аллел ва генотиплар тақсимотида, 590Т –гомозигот мутант аллел АД нинг ўрта ва оғир оғирлик даражаларидаги беморларга кўпроқ кузатилган: 38,5% ва 44,8% ҳолларда бўлса, назорат гуруҳида 590Т 27,7% ҳолларда учраган. Ушбу полиморфизмга эга бўлган беморларда АД оғир кечилиши ривожланишининг ҳисобланган эҳтимоли назорат гуруҳига нисбатан 2.1 маротаба юқори бўлиб чиқди ($\chi^2=5,04; P=0,02; OR=2,12; 95\% CI 1.09-4.12$). АД оғир даражали беморлар гуруҳида гетерозигот ва гомозигот мутантли генотип қайталаниш частотаси: 18/29 (62,1%) ва 4/29 (13,7%), назоратга нисбатан: 23/56 (41,1%) ва 4/56 (7,1%) ташкил этди. Ушбу генотиплар ташувчилар орасида АД оғирлик даражаси ривожланишининг ҳисобланган эҳтимоли назорат гуруҳига нисбатан 3.3

баробар ишончли равишда юқорирокдир ($\chi^2=5,9; P=0,01; OR=3.38; 95\% CI 1.24-9.17$).



4-расм. АДни оғирлик даражасига қараб беморларда ИЛ4 ген аллеларини учраш частотаси

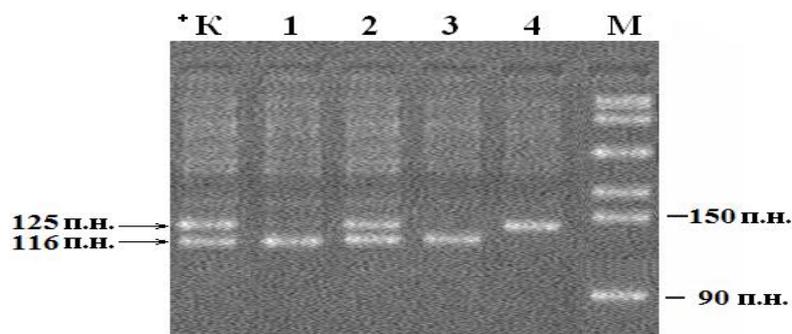
Олинган маълумотлар АД оғир кечишининг ривожланиши билан 590Т-мутантли аллел ва Т/Т ($P < 0,05$) гомозигот мутантли генотипнинг беморларда мавжудлигида ўзаро боғлиқлигини тасдиқлайди. Касалликнинг клиник шаклига қараб ИЛ-4 гени 590С>Т полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тақсимотида лихеноид ва пруригиноз АД шакли беморлар гуруҳида 590Т-мутантли аллелнинг бошқаларидан кўпроқ ташиш қобилияти аниқланган: 22/44 (50,0%) ва 17/32 (53,1%) бўлса, назорат гуруҳида эса – 31/112 (27,7%) ташкил этган. Олинган маълумотлар статистик ишончлидир. ($\chi^2=5,4; P=0,02; OR=3,65; 95\% CI 1.18-11.27$; $\chi^2=5,5; P=0,02; OR=4,6; 95\% CI 1.19-18.14$) (5-расм).



5-расм. АД клиник шаклига қараб ИЛ4 генининг аллеллар учраб туриши частотаси.

Клиник нуқтаи назаридан, 590С/Т генотипли гетерозигот АД беморларида мувофиқ равишда экссудатив шакли - 28/8%, лихеноид – 23,1% лихенификацияли эритематозно-сквамоз шакли – 21,2% кўпроқ кузатилган, 590 Т/Т мутант генотипли шахсларда эса мувофиқ равишда лихеноид – 47,6% ва пруригиноз – 42,8% ҳолатда учраган. ИЛ4RA генининг Gln551Arg

полиморфизмини АД ривожланиши билан таққослаш таҳлили. ИЛ4РА генининг Gln551Arg полиморфизмини атопик дерматит ривожланиши билан таққослаш йўлини аниқлаш мақсадида АД беморлар гуруҳи ва соғлом шахслардан иборат назорат гуруҳида ушбу геннинг аллел ва генотипларини учраб туришининг солиштирма таҳлили ўтказилган. Шунингдек ушбу тест-тизими апробацияси ўтказилган.(6-расм).



*К-назорат; 1 и 3 – нормал генотиплар; 2 – гетерозиготли генотип; 4 – гомозигот мутантли генотип, М –ПЦР- бўлақларининг ўлчамларини аниқлаб берувчи белги. Бўлақнинг кичик ўлчами натижасида аллел 9 п.н. гель чегарасидан ташқарига чиқиб кетади.

6-расм. ИЛ4РА гени Gln551Arg полиморфизмининг ПЦР- маҳсулотлари электрофореграммаси

ИЛ4РА генининг Gln551Arg полиморфизминининг аллел ва генотипларини тақсимланишининг таҳлилида шартли соғлом донорлар гуруҳига нисбатан АД беморлари гуруҳида Arg551-мутант аллелининг учраб туриши бошқаларига қараганда ишончли даражада кўпроқ эканлиги аниқланган. Тадқиқ этилган асосий ва назорат гуруҳларда Arg551-мутант аллели мувофиқ равишда 49/132 (37,1%) ва в 19/80 (23,7%) ҳолларда учраган. Бу гуруҳларда Gln551 ёввойи аллел учраш частотаси 83/132 (62,9%) ва 61/80 (76,2%)ни ташкил этди. Ҳисобланган АД ривожланиш хавфи эҳтимоли (OR) ушбу полиморфизм ташувчилар орасида 590С ёввойи аллел ташувчиларга нисбатан 1,9 маротаба юқорироқ эканлиги аниқланган. Олинган кўрсаткичлар статистик жиҳатидан ишончлидир ($\chi^2=4,09$; $P=0,04$; $OR=1,9$; 95%CI 1,02-3,54) (3-жадвал).

Генотиплар боғлиқлигининг солиштирма таҳлили касал ва соғлом донорлар орасидаги “Gln/Arg и Arg/Arg”гетеро+гомозигот мутантли генотипли шахслар улуши 17/40 (42,5%) ва 1/40 (2,5%) нисбатан мувофиқ равишда 41/66 (62,1%) ва 4/66 (6,1%) ташкил этди. Ҳисобланган АД ривожланиш хавфи эҳтимоли (OR) ушбу генотип ташувчилар орасида назорат гуруҳига нисбатан 2.5 маротаба ишончли даражада юқорироқдир ($\chi^2=5,72$; $P=0,05$; $OR=2,52$; 95%CI 0,27-23,3).

Беморлар гуруҳидаги мутантли аллел ва генотипларнинг ташувчилар сонининг бошқаларга қараганда ишончли даражада юқорироқлиги патогенетик боғлиқлик, яъни ИЛ4РА генининг Gln551Arg полиморфизмининг АД шаклланиши билан боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлаб беради. АД беморларида Gln/Gln соғлом генотипини солиштирганда соғлом шахсларга

нисбатан соғлом генотипининг учраб туриш тезлиги 3 маротаба ишончли даражада пасайиши аниқланган (OR=0,38; 95% CI 0,11-1,02).

3-жадвал

АД беморлари ва назорат гурухи орасида ИЛ4РА гени Gln551Arg полиморфизми аллелининг учраб туриши ва генотиплар тақсимланиши

Гурух	n(X)	Аллеллар тез-тез учраб туриши				Генотиплар тақсимланишининг тез-тез учраб туриши					
		Gln551		Arg551		Gln /Gln		Gln /Arg		Arg /Arg	
		n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Асосий гурух	66 (132)	83	62,9	49	37,1	21	31,8	41	62,1	4	6,1
Назорат этилувчи гурух	40 (80)	61	76,2	19	23,7	22	55,0	17	42,5	1	2,5

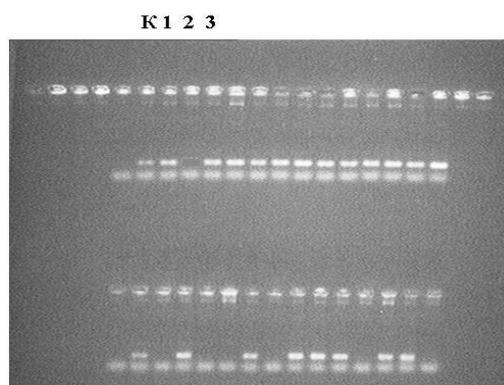
Эслатма: n и X – мувофиқ равишдатадқиқ этилган шахслар ва хромосомлар сони. P=0,04

ИЛ4РА-Gln/Gln аллели беморларда АД ривожланишининг пасайган хавфи белгиси эканлигини исботловчи ушбу маълумотлар биз олган натижаларнинг тўғри эканлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, молекуляр-генетик таҳлилининг натижалари 43,2% ва ИЛ-4РА – 37,1% дан иборат ИЛ-4 яллиғланишдан олдинги цитокинлар генлари полиморфизмлари АД ривожланиш механизмида асосий рол ўйнашини кўрсатди. Шу билан бирга, ИЛ4 генининг 590Т ва ИЛ4РА генининг 551Arg мутант аллелининг учраб туриши ва генотиплар тақсимоти мувофиқ равишда 72,6% - 72,1% ни ташкил этди, бу эса иккала ҳолатда ҳам атопик дерматитнинг ривожланиш хавфини 2.6 маротаба оширади. Бунда 594С/Т гетерозигот генотиплари - 57,8% аниқланса, Т/Т мутантли генотиплари 11.1% ҳолатда учрайди. ИЛ4РА генининг Gln551Gln/Arg гетерозиготли генотипи – 62,1% учраса, Arg/Arg мутантлари – 6,1% мувофиқ равишда топилди.

NOS1 нейронал синтаза генининг G84-A полиморфизмини АД ривожланиши билан боғлиқлик таҳлили.АД беморлари ва назорат гурухларидан умумлашган наъмуна олишда NOS1 генининг G84-A- нинг полиморф турунинг аллел ва генотипларининг қайталаниш тезлиги тақсимотининг таҳлили мақсадида ушбу тест-тизимнинг апробацияси (синови) ўтказилган. Тадқиқод натижасида биз олигопраймерлар фаолиятининг харорат режимини оптималлаштиришга эришдик (7-расм). Бемор ва соғлом донорлар орасида NOS1 генининг G84-A полиморфизми тақсимоти тезлигининг таҳлили ўтказилди. Беморлар гурухида ушбу полиморфизмнинг генотип турларининг учраб туриши GG-63,2%, GA-35,2%, AA-1,47% дан иборат бўлди. Назорат гурухида эса - GG-63,6%, GA-22,7%, AA-13,6%.дан иборат. А/А гомозигот генотипи беморлар билан солиштирганда одий аҳоли наъмунасида ишончли даражада юқори (OR=10.6) эканлигин кўрсатди ($\chi^2=5.8$; P=0.02 (P<0.05); OR=10.6; 95%CI 1.04, 107.6). OR юқори кўрсаткичи ушбу генотипни АД ривожланишининг пасайган хавф

белгисига тегишлилигини билдирмоқда. Назорат гуруҳида генотиплар тезлигининг РХВ (Харди-Вайнберг мувозанати) дан енгил оғиши кузатилган ($\chi^2=3.4; P=0.06$ (кутилган. ва кузатил. орасида)). Бу ҳолатда тезликларнинг бир хил тақсимланишидан оғиши наъмуна олиш жараёнининг кичик хажми билан боғлиқ деб эҳтимол қилинди (статистик сабабларга кўра). NOS1 гени G84-А полиморфизмининг AUC индексининг аҳамиятга молик бўлмаган кўтарилиши аниқланган (>0.05). Ушбу белгининг AUC кўрсаткичлари бўйича прогностик самарадорлиги 0,50ни ташкил этади (OR=1.0;95% CI 0.37-2.762), бу эса ушбу белгининг АД ривожланиш хавфини олиндан айтиб бериш учун етарли даражада эмаслигидан далолат беради.



К-назорат; 1 – гетерозиготли генотип; 2 – нормалгенотип; 3 – гомозигот мутантли генотип.

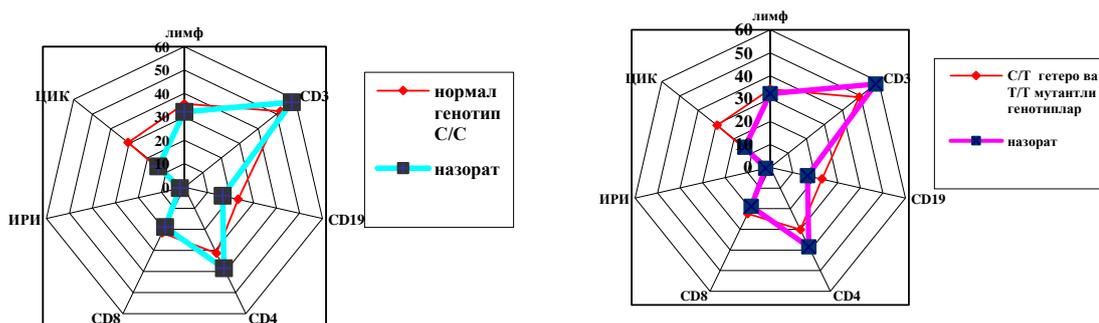
7 расм. NOS1 гени G84-А полиморфизмининг ПЦР – махсулотлари электрофореграммаси

Аниқланган статистик ишончсиз фарқларга қармасдан олинган маълумотларни мунтазам эмас балки бир ёқлама деб шархлаш мақсадга мувофиқ деб ҳисоблаймиз. NOS1-нейронал синтаза гени G84-А полиморфизми тадқиқоди АД ривожланиш хавфини олиндан айтиш учун ушбу белги самардорлиги АД беморларида аниқланмади. Ушбу кўрсаткичнинг дерматоз ривожланишидаги аҳамияти AUC кўрсаткичларига мувофиқ ушбу белгининг прогностик самарадорлиги 0,50 ни ташкил этди (OR=1.0;95% CI 0.37- 2.762).

Диссертациянинг тўртинчи “Атопик дерматитнинг клиник-иммунологик тавсифи” бобида иммунитетни хужайрали ва гуморал бўғинининг омилларинини ўрганишдан иборат беморларни кенг қамровли иммунологик кўриги натижалари тақдим этилган. АД беморларининг иммун тизимининг ҳолатини клиник кечиши, ҳамда цитокин ирси полиморфизми ва унинг рецептори: ИЛ4 гени С590/Т и ИЛ4РА гени Gln551Arg ҳолатига қараб ўрганиб чиқилди. Иммунологи кўрсаткичлар 63АД беморларида ўрганиб чиқилди. Улардан 12 беморда - эритематозно-сквамоз шакли, 13-да – лихенификацияли эритематозно-сквамоз шакли, 14-да –эксудати шакли, 11-да – лихеноид шакли ва 13 тада – пруригиноз шакли билан ташхис қўйилган. Назорат гуруҳи 21 ёшдан 36 ёшгача бўлган 19 та соғлом шахслардан иборат бўлди.

Иммунитетнинг Т-хужайрали бўғинининг ҳолати таҳлили ИЛ4 гени С/С–гомозиготли нормал генотиби, С/Т-гетерозигот ва Т/Т- гомозигот мутант генотиби АД беморларида CD3-хужайраларининг фоиз улушининг ишончли даражада пасайиши кузатилмоқда ($p < 0,001$). Бироқ бу пасайиш иккала гуруҳда бир ҳил эмасди. Агар биринчи гуруҳдаги беморларда CD3-хужайралар 52,00±0,78%га пасайган бўлса, иккинчи гуруҳда бу кўрсаткич 49,22±0,56%га тенг эди.

Т-лимфоцитларнинг субпопуляцион таркибининг ўрганилиши ИЛ4 гени С/С–гомозиготли нормал генотиби, С/Т-гетерозигот ва Т/Т- гомозигот мутант генотиби АД беморларида ўрганилган имунитет кўрсаткичларининг яққол сезиларли ўзгаришлари кузатилган. Агар ИЛ4 гени С/С–гомозиготли нормал генотиби АД беморларида нисбий CD4-хужайра таркиби ўртача 31,38±0,69%, ташкил этган бўлса, ИЛ4 генининг С/Т-гетерозигот ва Т/Т-гомозигот мутант генотиби АД беморларида бу кўрсаткич - 30,16±0,53% га тенг бўлди. Бу эса иккинчи гуруҳдаги беморларда назорат гуруҳи билан солиштирганда биринчи гуруҳга нисбатан CD4-хужайралари сонининг ишончли даражада пасайиши кузатилмоқда. Хар иккала гуруҳдаги CD4-хужайраларининг мутлақ сони берилган назорат кўрсаткичлари доираси даражасида қолган (8-расм).



9-расм. Генотип турига қараб АД беморларининг иммунологик кўрсаткичларининг ўзгариши.

Иккала кузатилган гуруҳларда даволашдан олдин назорат гуруҳига ($p < 0,01$ ва $p < 0,001$ мувофиқ равишда) нисбатан CD8-хужайраларнинг ҳам нисбий (21,69±0,78% ва 22,43±0,56% мувофиқ равишда) ҳам мутлақ (512 ± 39 кл/мкл ва 497 ± 22 кл/мкл мувофиқ равишда) сонининг статистик ишончли кўпайиши кузатилган. Иккала кузатилган беморлар гуруҳида ($1,51 \pm 0,07$ ва $1,36 \pm 0,04$ мувофиқ равишда) ИРИ кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан ($2,05 \pm 0,05$) пасайган эди. ИРИ нинг яққол сезиладиган даражадаги пасайиши ИЛ4 гени С/Т- гетерозигот ва Т/Т- гомозигот мутант генотиби АД беморларида кузатилган. Иммунитетнинг гуморал бўғими ҳолати бўйича тадқиқотлар иккала кузатилаётган гуруҳларда CD19- хужайраларнинг ($p < 0,001$) ҳам нисбий ҳам мутлақ сонининг ишончли кўпайиши кузатилган.

Шу билан бирга IgA ($p < 0,001$) концентрациясининг ишончли пасайиши ва IgG ($p < 0,001$) даражасининг кўтарилиши кузатилади, IgM таркиби эса меъёр даражада сақланиб қолган.

Назорат гурухига қараганда ҳам ИЛ4 гени С/С–гомозиготли нормал генотипли, ҳам ИЛ4 гени С/Т-гетерозигот ва Т/Т- гомозигот мутант генотипли атопик дерматит беморларининг қон зардобда ЦИК таркибининг икки баробаридан юқориқроқ кўпайиши кузатилган.

Шундай қилиб, атопик дерматитли беморларда иммун тизимнинг хужайрали бўғининг фаолияти пасайиши ва гуморал бўғининг кучайиши билан таърифланган иммун тизимининг бузилиши аниқланган. Иммун тизимдаги аниқланган носозликлар касалликнинг клиник шакллари ва ИЛ4 генининг генотип хусусиятлари билан тўғридан-тўғри боғлиқдирлар, чунки у ИЛ4 гени С/Т-гетерозигот ва Т/Т- гомозигот мутант генотипли атопик дерматит беморларида кўпроқ акс этган.

Диссертациянинг бешинчи **“Молекуляр-генетик ва иммунологик кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда атопик дерматитнинг дифференциал даволаш натижаларини баҳолаш”** бобида беморнинг генотипи ва иммунологик бузилиши ҳолатига қараб АД ни гемалин препарати билан даволаш натижалари берилган. Гемалин – маҳаллий ишлаб чиқарилган препарат бўлиб, унинг фаол моддаси хайвон пептидлар комплекси ҳисобланади. У иммунитетни созланишига қаратилган таъсир кўрсатади, касаллик билан курашувчи таначалар шакллантириш жараёнини кучайтиради, Т- ва В- хужайраларга қарши иммун қаршилигини кучайтиради, шунингдек Т- хужайралари супрессорининг функционал фаолиятига босувчи таъсир кўрсатади, макрофаглар, Т-лимфоцитлар ва табиий киллерлар функционал фаолиятига бўлган таъсирни кучайтиради, организмнинг носпецифик иммунитетини оширади, фагоцитозни бир неча марта оширади, инфекция агентларга бўлган таъсирчанлик камаяди. ИЛ-4 генининг 590С/Т нормал С генотипли беморларда комплекс даволашда гемалин дори воситаси 1 йилда 2 курсига ва Т мутантли аллел ташувчи беморларга эса 1 йилда 3 марта қабул қилиш тавсия этилди.

Гемалиннинг иммун тизимни созловчи хусусиятининг қиёслама ўрганиб чиқишда Т-лимфоцитларнинг субполяция таркибининг ўзгариши, зардобдаги иммуноглобулинлар концентрациясининг камайиши, ИРИ даражасининг кўтарилиши, умумий зардоб IgE даражаси ва ИЛ-4 цитокинининг пасайиши, ҳамда ИЛ-6 цитокини концентрацияси кўтарилиши кузатилган. Бу кўрсаткичлар ИЛ-4 гени 590С/Т полиморфизмининг генотипик турларига қараб тахлил этилган, бу эса АД нинг такомиллаштирилган даволанишининг асоси бўлиб хизмат қилади.

Юқорида айтиб ўтилгандек, ҳозирги пайтда иммунитет кўрсаткичларига йўналтирилган қўлланилган даволаш усулларининг таъсирини ўрганиш учун беморлар икки гурухга ажратилган. Биринчи гурухга ИЛ-4 гени 590 С/Т полиморфизмининг 590С- ёввойи (нормал) аллелига эга бўлган 26 та АД беморлари киритилган. Иккинчи гурух эса ИЛ-4 гени 590С/Т полиморфизмининг С/Т-гетерозигот ва Т/Т-гомозигот мутантли генотипларига эга бўлган 37 та АД беморларидан иборат эди, улардан 16- беморда анъанавий усулда даволанган бўлса, 21таси га – биз томондан ишлаб чиқилган даволаш усули қўлланилди.

SCORAD бўйича тери жараёнининг оғирлик даражаси (C/C) нормал генотипли АД беморларида тахминан 1,6 мартаба, (Т/Т) гомозигот мутант генотипликда 1.2 мартаба пасайди, ремиссия давомийлиги эса дастлабки маълумотларга қараганда 8.4% кўпайди. (4-жадвал).

4-жадвал.

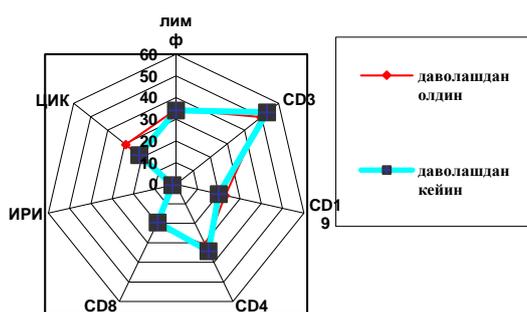
Генотипни ҳисобга олган ҳолда гемалин препарати билан олиб борилган кенг қамровли иммунитетни созловчи терапия шароитида АД нинг клиник кўрсаткичлари (балл).

АД Беморлар n=119	SCORADиндекси		ДИШС	
	Даволанишдан олдин	Даволанишдан кейин	Даволанишдан олдин	Даволанишдан кейин
C/C генотипли АД беморлари n=29	56,3±2,1	34,6±3,6*	19,1±1,2	11,3±1,8*
C/T генотипли АД беморлари n=31	68,4±1,3	51,4±1,06*	23,1±1,25	10,3±1,78*
T/T генотипли АД беморлари n=15	87,9±1,8	68,9±1,2*	25,3±1,4	12,4±1,9*

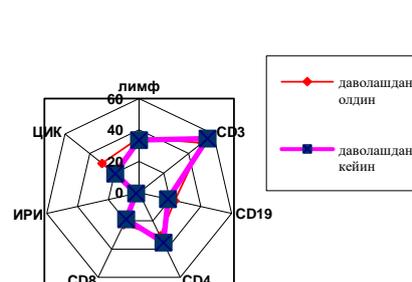
*- даволанишдан олдинги солиштирилганга қараганда ишончлилик кўрсаткичи (P<0,05).

Тадқиқотлар натижаларига кўра (9-расм) атопик дерматитли беморларнинг умумий гуруҳида анъанавий (p<0,01) ва кенг қамровли (p<0,001) терапиядан сўнг даволашдан олдинги маълумотларга нисбатан CD3-хужайраларининг нисбий сонининг ишончли кўтарилишининг кузатилишини кўрсатмоқда. Бироқ иккала гуруҳдаги даволаш самарадорлиги бир ҳил эмасди.

АД беморларининг иммунитет ҳолатига анъанавий даволаш таъсирини ўрганиш (M+m) n=27



АД беморларининг иммунитет ҳолатига кенг қамровли даволаш таъсирини ўрганиш (M+m) n=36



9-расм. АД даволаш жараёнида иммунологик кўрсаткичларнинг солиштирма динамикаси

Агар анъанавий даволаниш олувчи беморлар гуруҳида CD3-хужайралар даволашдан олдин 49,70±0,86% дан даволашдан кейин 53,30±0,52% гача кўпайган бўлса, кенг қамровли усул билан даволанган беморларда бу кўрсаткич даволашдан олдин 50,86±0,56% дан даволашдан кейин 55,33±0,45%

гача кўтарилган. CD3 хужайраларнинг иккала гурхдаги мутлақ сони даволашдан олдинги даражасида сақланиб қолди.

Тадқиқот натижалари гемалин препаратини атопик дерматитли беморларнинг кенг қамровли даволашда қўлланилишида иммун тизимида аниқланган мувозанат бузилишини тиклашда ижобий таъсир кўрсатишини тасдиқладилар. Шунинг таъкидлаб ўтиш жоизки, қўлланилган даволаш усуллари ИЛ-4 гени 590С/Т полиморфизми 590С- ёввойи (нормал) аллелга эга бўлган атопик дерматитли беморларда иммунитет созлайдиган таъсирини яққол кўрсатади, терапиянинг кенг қамровли усулида эса иммунитетнинг баъзи бир кўрсаткичлари тўла нормаллашади.

Клиник кузатишлар тахлили дифференциал антигистамин терапиянинг натижалари сезиларли даражадаги кўрсаткичларнинг мувофиқ равишда 32,7% (39) – яхшиланиш ва 48,7% (58) – яхшиланиш кўрсаткичларининг ўсиши билан ифодаланган АД клиник кечиши динамикасининг яхшиланишига олиб келганини кўрсатди (5-жадвал).

5-жадвал.

АД беморларида ИЛ-4 генининг 590 С/Т полиморфизмининг генотиплари асосида патогенетик даволаш усулининг клиник самарадорлиги.

Даволаш натижаси	Генотиплар полиморфизми			Жами
	С/С	С/Т	Т/Т	
Клиник ремиссия	14 (53,8%)	17 (30,9%)	9 (23,7%)	40 (33,6%)
Жуда яхшиланиш	15	27 (49,1%)	16 (42,1%)	58 (48,7%)
Яхшиланиш	9 (34,6%)	9 (16,3%)	10 (26,3%)	28 (23,5%)
Таъсирсиз	-	2	3 (5,3%)	5 (4,2%)
Жами	n=26	n=55	n=38	n=119

Жадвалдан кўриниб турибдики, ИЛ-4 генининг 590С/Т полиморфизми нормал С/С генотипларини ташувчи АД беморларида персоналлашган даволаш муолажалари натижасида клиник ремиссия ҳолати -53,8%да, С/Т генотипли беморларида -30,9% ва Т/Т мутантли беморларда 23,7% да кузатилди.

Бк эса, тадқиқот натижалари юртимизда ишлаб чиқрилган гемалин препаратини атопик дерматитли беморларнинг кенг қамровли даволашда қўлланилишида иммун тизимида аниқланган мувозанат бузилишини тиклашда ижобий таъсир кўрсатиши билан ифодаланди. Шунинг таъкидлаб ўтиш жоизки, қўлланилган даволаш усуллари ИЛ-4 генининг мутант Т/Т генотипли беморларда даволаш самарасини 1,3 баробарига кўтарилганлиги қайд этилди. Атопик дерматитли беморларни кенг қамровли терапияда гемалин препаратининг қўлланилиши иммун тизимида аниқланган мувозанат бузилишини тиклашга ва ушбу касалликнинг даволашда ижобий таъсир кўрсатишга қўмаклашади.

ХУЛОСА

1. Ўзбекистонда илк бор атопик дерматитли беморларда ИЛ-4 генининг 590С>Т, ИЛ4РА генинингGln551Arg ва NOS1 нейронал синтаза генининг G-84А полиформизмларни аниқлаш учун олигопраймерлар тест тизимларининг қўлланилиши такомиллаштирилди.

2. Атопик дерматитда ИЛ4 генининг 590С/Т полиморфизми ҳамда ИЛ4РА генининг Gln551Arg полиморфизмларининг ассоциацияси касалликнинг ривожланиш хавфида асосий маркерлари бўлиб ҳисобланди ва бу кўрсаткичларни эрта ташхислаш мезонлари сифатида қўллаш тавсия этилди ($\chi^2=4,5$; $P=0,03$; $OR=1,74$; $95\%CI1,05-2,9$). (патент)

3. Нейронал синтаза1 – NOS1 генининг G84-А полиморфизмининг АД ривожланишидаги аҳамияти кузатилмади. Касаллик ривожланишида ушбу кўрсаткичнинг ишончсиз паст аҳамияти аниқланди. ($p>0,05$).

4. Атопик дерматининг оғир шаклларида ИЛ4 гени 590С>Т полиморфизмини Т мутант аллеллари кўпроқ кузатилди ва бу кўрсаткич 53,1% ташкил этди($\chi^2=5,04$; $P=0,02$; $OR=2,12$).

5. ИЛ4 генининг 590С/Т полиморфизмининг Т мутант аллелар ташувчи АД беморларида С нормал аллел ташувчиларига нисбатан иммун тизимида иммунологик танқислик ҳолати юқори даражада кузатилди ва бу ҳолат Т-лимфоцитларнинг хелперли субпопуляцион кўрсаткичларини баробар пасайиши билан ифодаланди ва ИЛ-4 ва ИЛ-6 цитокинлар ишлаб чиқарилиш мувозанати бузилганлиги аниқланди.

6. Олинган натижалари асосидаАДда ИЛ4 гени 590С>Т полиморфизми генотипларини эътиборга олган ҳолда беморларда персоналлаштирилган Гемалин дори воситаси қўллаш орқали комплекс даволаш усули ишлаб чиқилди.

**ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ
ИНСТИТУТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ**

МУМИНОВА СЕВАРА РУСТАМОВНА

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА
ГЕНОВ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

14.00.11 – Дерматология и венерология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО
МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2017.2.PhD/Tib247.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Научный руководитель: **Мавлянова Шахноза Закировна**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Арифов Саидкасим Саидазимович**
доктор медицинских наук, профессор

Камалов Зайнулдин Сайфиддинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентская медицинская академия**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в «__» часов на заседании научного совета по присуждению ученых степеней DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail @tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за №____) (Адрес: 100140, Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года
(Протокол рассылки № __ от _____ 2019 года)

А.В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Э.А. Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По сообщениям ВОЗ, в настоящее время во многих странах, в том числе и в Узбекистане, регистрируется устойчивая тенденция к росту заболеваемости атопическим дерматитом (АД). По данным ISSAC, «...в развитых странах около 10-15% детей в возрасте до 5 лет страдает атопическим дерматитом...»⁴. «...Патогенез АД имеет сильную генетическую составляющую...»⁵. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о генетической предрасположенности к атопическому дерматиту, которую подтверждают раннее начало болезни, высокая степень (77%) конкордантности у однояйцовых близнецов (15% у двуяйцовых), а также двукратное увеличение риска болезни у ребёнка, один из родителей которого страдает атопией. Поиск генетических маркеров, а именно генов цитокинов и их рецепторов, ассоциированных с развитием хронических зудящих дерматозов, имеет большое значение для раскрытия пускового механизма патогенеза, разработки новых подходов к лечению и профилактике данных заболеваний.

В мире проводится ряд широкомасштабных исследований по изучению причин, течения и тактики лечения данного заболевания. С целью совершенствования диагностики, лечения и профилактики атопического дерматита предпринимаются научные исследования, направленные в том числе на выявление факторов риска развития и прогнозирование данной патологии с оценкой эффективности профилактических и лечебных мероприятий. В настоящее время все большее внимание уделяется разработке способов персонализированного лечения на основе изучения иммуногенетических аспектов развития этого заболевания, индивидуальных особенностей генотипа и иммунной системы, что в свою очередь позволит обеспечить удовлетворительное качество жизни пациентов с АД и долгосрочную профилактику рецидивов заболевания.

В настоящее время в Республике Узбекистан предпринимаются эффективные меры по укреплению общественного здравоохранения и раннему выявлению аллергических заболеваний кожи, а также повышению эффективности их лечения и профилактики. Вместе с тем, имеется ряд проблем, связанных с распространённостью данной патологии в нашей республике. В связи с этим важно выявлять и предупреждать развитие кожных болезней. Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач в рамках Указа Президента РУз №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегия действия по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2020 годы» и Постановления Кабинета Министров РУз №537 от 24 июля 2017 года, а также Постановлений Президента РУз №ПП-2133 от 19 февраля 2014 года «О государственной

⁴Lianghua Bin, Donald Y.M. Leung. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis // Allergy Asthma Clin Immunol. 2016; 12: 52.

⁵Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

программе «Год здорового ребенка»» и №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению РУз на 2017-2021 годы», Государственной программы № Р-4577 от 10 декабря 2015 года «Год здоровой матери и ребенка», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Следует отметить, что геномные основы формирования зудящих аллергических дерматозов в нашей республике изучены недостаточно. Генетические исследования, проведенные отечественными учёными, посвящены изучению наследственной предрасположенности АД с учетом состояния групп крови, гаптоглобинов и HLA-системы в условиях панмиксии и инбридинга (Маннанов А.М., 2000). Анализ литературы показывает, что выявление полиморфных генов-кандидатов, наиболее значимых для развития аллергических заболеваний, в том числе атопического дерматита, представляет актуальную задачу для фундаментальной науки и практической медицины. В литературе описано более 200 полиморфных вариантов генов, ассоциированных с атопическими заболеваниями (Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., 2006). Среди них следует выделить наиболее достоверные и многократно подтвержденные ассоциации генов с развитием АД, к которым можно отнести гены цитокинов и их рецепторов (Hoffjan S., 2015; Trzeciak M., 2016). Геномные исследования генов-кандидатов мультифакториальных заболеваний, к которым относится и АД, позволили разработать подход к более фокусированному анализу генетического разнообразия, закономерному сужению спектра генов-кандидатов и их маркеров (Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., 2009). Наряду с иммунологическими нарушениями клеточного и гуморального звена иммунитета, в организме у больных АД М.А. Юлдашевым, Ф.Х. Азизовой (2009) установлена вовлеченность внутренних органов в патологический процесс АД. Экспериментальным путем выявлена полиорганность поражения, а также структурно-функциональное несовершенство тонкой кишки, ее иммунной системы после рождения, различная иммуногенность и морфогенность представителей индигенной и патогенной кишечной и кожной микрофлоры. W.O. Cookson (1996) в своих исследованиях выявил, что в случае если больны оба родителя, риск развития заболевания у ребенка возрастает в 3 раза и более. Так как в Узбекистане молекулярно-генетическое изучение полиморфных вариантов генов цитокинов интерлейкинов у больных атопическим дерматитом и в популяциях не проводилось, было целесообразно проанализировать аллельный полиморфизм генов цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-4RA, принимающих непосредственное участие в аллергических реакциях, в частности в развитии атопического дерматита.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии. Работа проводилась в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан на 2012-2020 гг. ППИ-10. Охрана здоровья населения за счет разработки новых технологий и методов диагностики, лечения, профилактики заболеваний и соответствует прикладному гранту молодых ученых: № АЁСС-3 МЗ РУз (2014-2015 гг.) «Разработка методов дифференцированной антигистаминной терапии у больных нейродерматозами с учетом молекулярно-генетических и иммунологических особенностей организма».

Цель исследования. Установить роль полиморфизмов 590С>Т гена ИЛ-4, Gln551Arg гена ИЛ-4RA и G-84A гена NOS1 в формировании атопического дерматита и на основе полученных результатов разработать методы персонализированной иммуномодулирующей терапии заболевания.

Задачи исследования:

оптимизировать применение тест-систем олигопраймеров для тестирования полиморфизмов: 590С>Т гена ИЛ-4, Gln551Arg гена ИЛ-4RA и G84-A гена нейрональной синтазы 1 NOS1.

оценить роль генетических маркеров полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4, Gln551Arg гена ИЛ-4RA и G84-A гена нейрональной синтазы NOS1 в развитии и клиническом течении АД.

дать оценку состояния клеточного и гуморального звена иммунной системы, а также цитокинового статуса (ИЛ-4, ИЛ-6) у больных АД с учетом генотипов полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4;

на основании полученных результатов разработать персонализированный патогенетический метод терапии у больных АД с учетом генотипов полиморфного варианта 590С>Т гена ИЛ-4.

Объектом исследования явились 260 больных АД, обратившихся в отделение дерматологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии, а также пациенты АД, состоящие на учёте в областных КВД Ферганской и Бухарской областей (2010-2017 гг.). Контрольную группу составили 56 здоровых лиц.

Предмет исследования – образцы молекулярно-генетического (нативная кровь) и иммунологического (сыворотка крови) исследований с оценкой тяжести клинического течения заболевания (SCORAD).

Методы исследований. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач использованы общеклинические, молекулярно-генетические (ПЦР), иммунологические (ИФА) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

методологические основы молекулярного тестирования мутантных (патологических) и диких (нормальных) аллелей олигопраймеров генов цитокина ИЛ-4 и его рецептора ИЛ-4RA у больных АД узбекской национальности.

установлена достоверная ассоциация частоты встречаемости полиморфизма изученных генетических маркеров (590С>Т гена ИЛ-4, Gln551Arg гена ИЛ-4RA);

установлена высокая частота встречаемости мутантных генотипов полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4, а также Gln551Arg гена ИЛ-4RA и рассчитанной вероятности риска развития (odds ratio-OR) заболевания по сравнению с контрольной группой;

установлено, что у носителей патологических (мутантных) аллелей и генотипов генов цитокинов риск развития тяжелого течения АД выше, чем у лиц с нормальными генотипами.

Практические результаты исследования:

показано что у больных АД с лихеноидной и пруригинозной формами чаще выявлялись «неблагоприятные» генотипы (мутантный и гетерозиготный) полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4;

у лиц с носительством «неблагоприятных» (мутантных и гетерозиготных) генотипов и аллелей полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4 и Gln551Arg гена ИЛ-4RA отмечаются более выраженные изменения гуморального и клеточного звена иммунитета;

с целью ранней диагностики тяжелых форм атопического дерматита рекомендуется проводить генетическое тестирование полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4, в качестве генетического маркера атопии;

разработан комплексный персонализированный метод лечения атопического дерматита, заключающийся в применении препарата отечественного производства гемалин, с учетом полученных молекулярно-генетических и иммунологических данных, который позволяет получить положительный терапевтический эффект и способствует нормализации выявленных иммунологических нарушений.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современными клиническими, лабораторными и статистическими методами, достаточным числом больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования генов цитокинов – полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4 и полиморфизма Gln551Arg гена ИЛ-4RA – объясняется патогенезом и клинической картиной атопического дерматита, степенью, в которой полиморфизм этих генов влияет на формирование атопии. Определение генных маркеров цитокинов с помощью молекулярно-генетических исследований для прогнозирования развития атопического дерматита обеспечивает основу для ранней диагностики заболевания. Для того чтобы впервые предсказать тяжелые формы атопического дерматита, необходимо проводить углубленное исследование молекулярно-генетических и иммунологических маркеров атопии.

Практическая значимость исследования заключалась в методе раннего прогнозирования, основанного на молекулярно-генетическом исследовании риска развития атопического дерматита. На основании результатов ПЦР был разработан патогенетический метод лечения отечественным лекарственным препаратом гемалин с учетом полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по улучшению диагностики и лечения АД:

Утверждены и внедрены: патент на изобретение №IAP 05171 «Способ лечения эндогенной интоксикации у больных атопическим дерматитом» (заключение Министерства здравоохранения №8н-д/71 от 26 декабря 2017 года) и патент на изобретение №IAP 05508 «Способ диагностики степени тяжести клинического течения атопического дерматита». Предложенные способы позволили улучшить качество диагностики, прогнозирование развития тяжелой степени АД и методы оптимизированного лечения;

полученные научные результаты диссертационной работы по диагностике и лечению АД внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности используются в работе отдела дерматологии клиники Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии, а также КВД Бухарской области (справка Министерства здравоохранения №8н-д/71 от 26 декабря 2017 года). В результате внедрения нового способа диагностики атопического дерматита отмечалось повышение эффективности лечения заболевания в 1,98 раза. Экономический эффект внедрения патогенетической терапии заключалась в уменьшении количества рецидивов в 4,5 раза, благодаря чему финансовые затраты у больных АД уменьшились в 2 раза в год.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 3-х международных и 12 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 56 научных работ, из них 14 журнальных статей, в том числе 10 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованной литературы и примечаний. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, приводятся научная новизна и научно-практическая значимость результатов,

представлены сведения об апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

В первой главе диссертации «Современное представление о роли молекулярно-генетических и иммунологических механизмов в патогенезе и клиническом течении атопического дерматита», состоящей из 3-х подглав, приведен обзор литературы, посвященной состоянию проблемы, распространённости, факторам риска, этиопатогенезу, диагностике и лечению АД.

Во второй главе «Характеристика клинического материала и методы исследования» дана характеристика 260 больных атопическим дерматитом в возрасте от 5 до 78 лет. Лиц мужского пола было 100 (38,4%), женского – 160 (61,5%). Отбор больных для обследования проводился на базе клиники РСНПМЦ дерматологии и венерологии МЗ РУз. Диагноз у всех больных подтвержден данными клинического осмотра с использованием диагностических критериев: большие (обязательные) и малые (дополнительные) критерии атопического дерматита. Больные были проконсультированы смежными специалистами (аллерголог, терапевт, эндокринолог, гастроэнтеролог, педиатр, кардиолог, невропатолог, уролог и др.). Согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10, 2000), больные с диффузным нейродермитом, экземой, почесухой Бенъе были включены в группу атопического дерматита (L-20).

Подавляющее большинство больных составили лица женского пола – 160 (62%).

Клинические формы АД в зависимости от преобладания отдельных морфологических элементов определяли по классификации Т.А. Гариной, К.Н. Суворовой и соавт. (1989), согласно которой выделяют эритематозно-сквамозную, эритематозно-сквамозную с лихенификацией, экссудативную, лихеноидную и пруригинозную формы. У 41 (15,8%) больного диагностирована эритематозно-сквамозная форма, у 46 (17,7%) – эритематозно-сквамозная с лихенификацией, у 69 (26,5%) – лихеноидная, у 70 (27%) – экссудативная и у 34 (13%) пруригинозная форма (рис. 1).

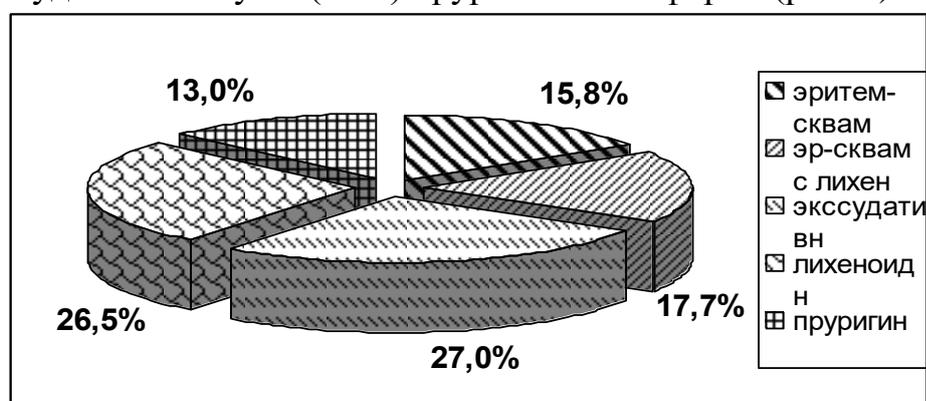


Рис. 1. Распределение наблюдаемых больных в зависимости от клинической формы АД.

Для определения степени тяжести заболеваемости нами использовался индекс SCORAD (Severity's coring of atopic dermatitis: the SCORAD index).

Клинико-диагностические критерии у пациентов с АД определялись соответственно общепринятым методам. Степень тяжести заболевания оценивалась с помощью балльной системы индекса SCORAD (Severity's coring of atopic dermatitis: the SCORAD index).

Оценка степени тяжести заболевания у больных АД с помощью индекса SCORAD показала, что индекс SCORAD колебался от $42,6 \pm 1,1$ до $87,3 \pm 0,5$ балла. Среднее значение индекса SCORAD составило $72,2 \pm 1,02$ балла. По клиническим степеням тяжести течения АД значения индекса SCORAD были следующими: при легкой степени тяжести заболевания индекс SCORAD составил в среднем $42,6 \pm 1,1$ балла; при средней степени тяжести – $68,3 \pm 0,7$ балла; при тяжелой степени – $87,3 \pm 0,5$ балла (табл. 1).

Таблица 1

Показатели степени тяжести по индексу SCORAD у больных АД, балл

Группа обследованных	Легкая степень, n=35	Средняя степень, n=128	Тяжелая степень, n=97
Больные АД, n=260	$42,6 \pm 1,1$	$68,3 \pm 0,7$	$87,3 \pm 0,5$

Согласно критериям индекса SCORAD, легкая степень тяжести (до 50 баллов) заболевания выявлена у 35 (13,5%) больных, средняя степень тяжести (от 50 до 80) – у 128 (49,2%), тяжелая степень (свыше 80 баллов) – у 97 (37,3%). Среди 260 больных АД отягощенная наследственность отмечалась у 127 (48,8%). Следует отметить, что 184 (70,8%) больных АД отмечали сезонность заболевания, у 76 (29,2%) обследованных заболевание проявлялось круглогодично с частыми рецидивами.

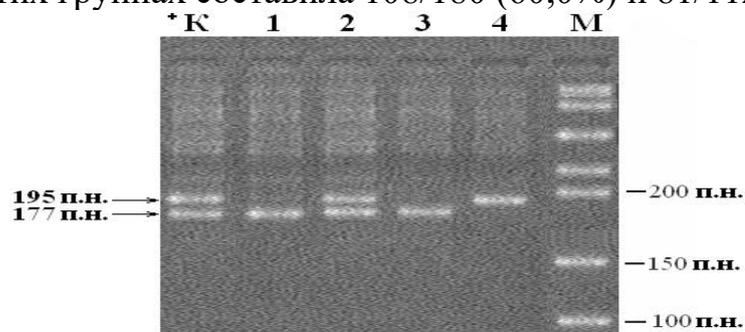
Третья глава диссертации «Молекулярно-генетическая характеристика атопического дерматита» посвящена молекулярно-генетической характеристике механизма развития атопического дерматита. Были изучены гены цитокинов, обуславливающие развитие атопического состояния организма, а именно роль 590C>T гена ИЛ-4, полиморфизма Gln551Arg гена ИЛ-4RA и полиморфизма G-84A гена NOS1. Для молекулярно-генетического исследования 590C>T гена ИЛ-4 были взяты образцы ДНК, выделенные из периферической крови больных АД, бронхиальной астмой (БА), аллергическим ринитом (АР) и условно здоровых доноров – лиц без каких-либо признаков атопических заболеваний. Общее количество изученных С и Т аллелей – 342 (174 хромосомы больных АД, 22 хромосомы больных БА, 28 хромосом больных АР и 94 хромосом здоровых лиц). Для анализа ассоциации полиморфизмов исследуемых генов с заболеваниями, а также с качественными патогенетически важными признаками заболеваний сравнивали частоты аллелей и генотипов в группах больных и здоровых индивидов, используя критерий χ^2 . Значимыми считали отличие при $p \leq 0,05$. Об ассоциации генотипов или их комбинаций с заболеваниями судили по величине отношения шансов (oddsratio (OR) (Pearce, 1993).

Как видно, в результате ПЦР-анализа маркер мутантного аллеля 590Т синтезировался в виде фрагмента с размером 195 п.н. После рестрикции у пациентов с нормальным генотипом 590С образуются фрагменты 177+18 п.н., но отсутствует фрагмент 195 п.н., а у гетерозиготных носителей амплифицируются все три фрагмента (195 п.н. и 177+18 п.н.) (рис. 2, 3).



Рис. 2. Схема аллельных вариантов полиморфизма С/Т (590С>Т) гена ИЛ4 после амплификации и рестрикции.

При анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4 у больных АД, в отличие от условно здоровых доноров, было выявлено достоверное преобладание частоты мутантного аллеля – 590Т. В основной и контрольной группах мутантный аллель 590Т был обнаружен соответственно в 72/180 (40,0%) и в 31/112 (27,7%) случаев. Частота дикого аллеля 590С в этих группах составила 108/180 (60,0%) и 81/112 (72,3%).



*К – контроль; 1 и 3 – нормальные генотипы; 2 – гетерозиготный генотип; 4 – гомозиготный мутантный генотип, М – маркер, определяющий размер ПЦР-фрагментов.

Аллель 18 п.н. выходит за пределы геля вследствие маленького размера фрагмента.

Рис. 3. Электрофореграмма ПЦР-продуктов полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4.

Рассчитанная вероятность риска развития (OR) АД у носителей данного полиморфизма оказалась в 1,74 раза выше, чем у носителей дикого аллеля 590С. Полученные данные являются статистически достоверными ($\chi^2=4,5$; $P=0,03$; $OR=1,74$; $95\%CI$ 1,05-2,9) (табл. 2). Сравнительный анализ распределения генотипов показал, что доля лиц с гетеро+гомозиготными мутантными генотипами “С/Т и Т/Т” среди больных и здоровых доноров составляет соответственно 52/90 (57,8%) и 10/90 (11,1%) против 23/56 (41,1%) и 4/56 (7,1%).

Рассчитанная вероятность развития АД среди носителей данных генотипов более чем в 2,4 раза достоверно превышает таковую в контроле ($\chi^2=6,2$; $P=0,01$; $OR=2,4$; $95\%CI$ 1.19-4.73). Достоверное преобладание носителей мутантных аллелей и генотипов в группе больных может свидетельствовать о наличии патогенетической связи, т.е. об ассоциации между полиморфизмом 590С>Т гена ИЛ-4 и формированием АД ($\chi^2=6,2$; $P=0,01$; $OR=2,4$).

Необходимо подчеркнуть, что при сравнении здорового генотипа С/С у пациентов с АД и здоровых лиц было обнаружено более чем трехкратное достоверное снижение частоты встречаемости здорового генотипа ($OR=0,33$; $95\%CI$ 0,11-1,02). Эти данные подтверждают правильность полученных нами результатов, доказывающих, что аллель ИЛ4-590С является маркером пониженного риска развития АД.

При анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4 в группе сравнения (БА+АР) и в контрольной группе здоровых лиц мутантный аллель 590Т в группе сравнения (БА+АР) был обнаружен в 21/48 (43,7%) случаев, а в контрольной группе – в 31/112 (27,7%). Частота дикого аллеля 590С в группе сравнения (БА+АР) составила 27/48 (56,3%) против 81/112 (72,3%) в контроле. Рассчитанная вероятность риска (OR) бронхиальной астмы и аллергического ринита у носителей данного полиморфизма оказалась в 2 раза выше, чем в контроле ($\chi^2=3,9$; $P=0,05$; $OR=2,03$; $95\%CI$ 1.00-4.11) (табл. 2).

С целью установления возможной взаимосвязи полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4 с частотой возникновения АД и особенностями клинического течения заболевания проводилось изучение ассоциации между частотой регистрации различных аллелей 590С>Т гена ИЛ-4 с клиническими признаками АД, такими как степень тяжести заболевания, клинические формы, уровень общего IgE и цитокина ИЛ-4.

Таблица 2

Частоты аллелей и распределение генотипов полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4 среди больных АД

Группа	n (X)	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		590С		590Т		С/С		С/Т		Т/Т	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная	90 (180)	108	60,0	72	40,0	28	31,1	52	57,8	10	11,1
Контрольная	56 (112)	81	72,3	31	27,7	29	51,8	23	41,1	4	7,1
БА+АР	24 (48)	27	56,3	21	43,7	8	33,4	11	45,8	5	20,9

Примечание. n – число обследованных лиц, X – количество исследованных хромосом.

Как видно из таблицы 2 и рисунка 4, при распределении аллелей и генотипов полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4 в зависимости от степени тяжести заболевания гомозиготный мутантный аллель 590Т чаще выявлялся у больных со средней и тяжелой степенью тяжести АД: соответственно в 38,5 и 44,8% случаев, а в контрольной группе обнаружен в 27,7%.

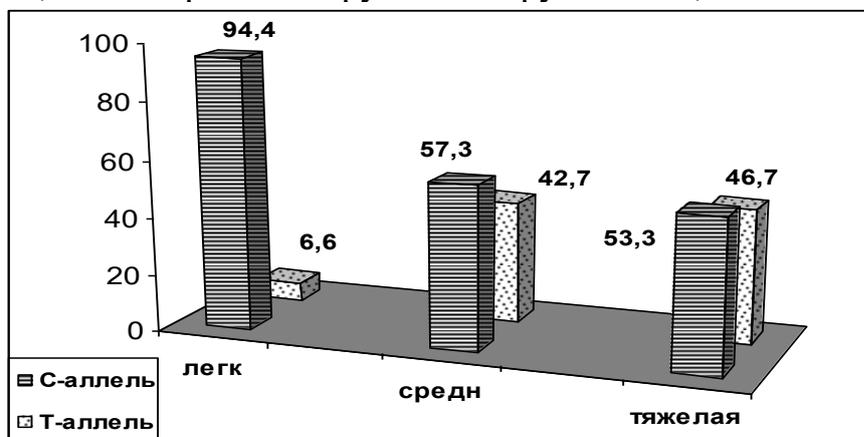


Рис. 4. Частота встречаемости аллелей гена ИЛ-4 в зависимости от степени тяжести АД.

Рассчитанная вероятность развития тяжелого течения АД у больных с наличием данного полиморфизма оказалась в 2,1 раза выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=5,04$; $P=0,02$; $OR=2,12$; 95% CI 1.09-4.12). Частота гетерозиготного и гомозиготного мутантного генотипа в группе больных АД тяжелой степени тяжести составила соответственно 18/29 (62,1%) и 4/29 (13,7) против контроля: 23/56 (41,1%) и 4/56 (7,1%). Рассчитанная вероятность развития тяжелой степени АД среди носителей данных генотипов более чем в 3,3 раза достоверно выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=5,9$; $P=0,01$; $OR=3,38$; 95% CI 1.24-9.17). Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи развития тяжелого течения АД с наличием у пациентов мутантного аллеля 590Т и гомозиготного мутантного генотипа Т/Т ($p<0,05$).

При распределении аллелей и генотипов полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4 у больных АД в зависимости от клинической формы заболевания было выявлено преимущественное носительство мутантного аллеля 590Т в группе больных с лихеноидной и пруригинозной формой АД: 22/44 (50,0%) и 17/32 (53,1%), в контрольной группе – 31/112 (27,7%). Полученные данные являются статистически достоверными ($\chi^2=5,4$; $P=0,02$; $OR=3,65$; 95% CI 1.18-11.27; $\chi^2=5,5$; $P=0,02$; $OR=4,6$; 95% CI 1.19-18.14) (рис. 5).

С клинической точки зрения у больных АД с гетерозиготными 590С/Т генотипами наиболее чаще наблюдалось экссудативная форма – 28,8%, лихеноидная – 23,1% и эритематозно-сквамозной форма с лихенификацией – 21,2%, тогда как у лиц с мутантными генотипами 590Т/Т лихеноидная и пруригинозная формы встречались соответственно в 47,6 и 42,8% случаев.

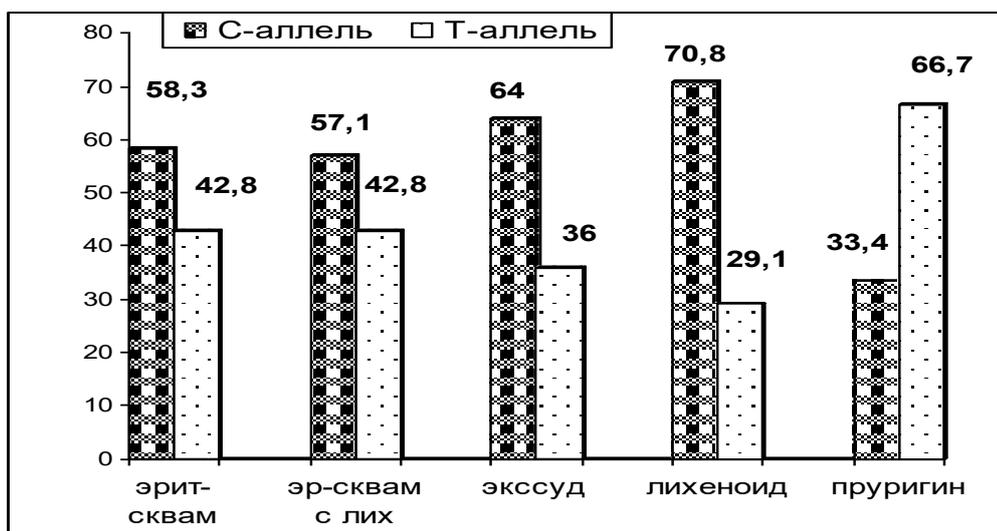
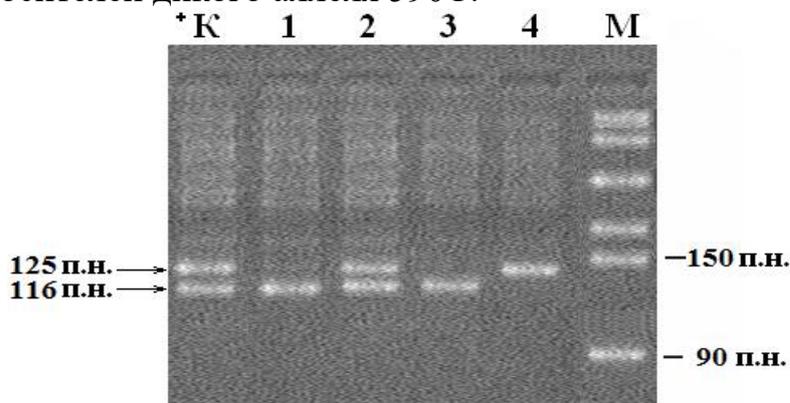


Рис. 5. Частота встречаемости аллелей гена ИЛ-4 в зависимости от клинической формы АД.

Анализ ассоциации полиморфизма Gln551Arg гена ИЛ-4RA с развитием АД. С целью выявления возможной ассоциации полиморфизма Gln551Arg гена ИЛ-4RA с развитием атопического дерматита был проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов данного гена в группе больных АД и у здоровых лиц контрольной группы. Кроме того, выполнена апробация данной тест-системы (рис. 6).

При анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизма Gln551Arg гена ИЛ4RA в группе больных с АД было обнаружено достоверное преобладание частоты мутантного аллеля Arg551. В основной и контрольной группах мутантный аллель Arg551 был обнаружен соответственно в 49/132 (37,1%) и 19/80 (23,7%) случаев. Частота дикого аллеля Gln551 в этих группах составила 83/132 (62,9%) и 61/80 (76,2%). Рассчитанная вероятность риска развития (OR) АД у носителей данного полиморфизма оказалась в 1,9 раза выше, чем у носителей дикого аллеля 590С.



*К – контроль; 1 и 3 – нормальные генотипы; 2 – гетерозиготный генотип; 4 – гомозиготный мутантный генотип, М – маркер, определяющий размер ПЦР-фрагментов.

Аллель 9 п.н. выходит за пределы геля, вследствие маленького размера фрагмента.

Рис. 6. Электрофореграмма ПЦР-продуктов полиморфизма Gln551Arg гена ИЛ-4RA (после рестрикции).

Полученный данные являются статистически достоверными ($\chi^2=4,09$; $P=0,04$; $OR=1,9$; $95\% CI 1,02-3,54$) (табл. 3).

Таблица 3

Частоты аллелей и распределение генотипов полиморфизма Gln551Arg гена ИЛ-4RA у больных АД

Группа	n (X)	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		Gln551		Arg551		Gln /Gln		Gln /Arg		Arg /Arg	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная	66 (132)	83	62,9	49	37,1	21	31,8	41	62,1	4	6,1
Контрольная	40 (80)	61	76,2	19	23,7	22	55,0	17	42,5	1	2,5

Примечание. n – число обследованных лиц; X – количество исследованных хромосом, $P=0,04$.

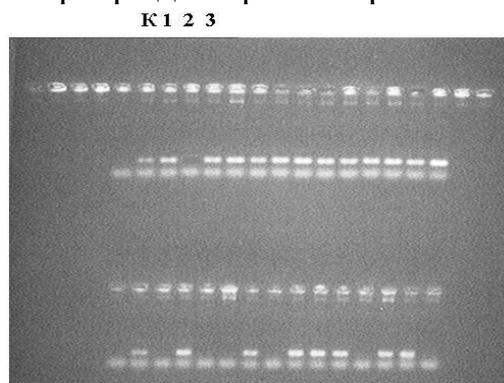
Сравнительный анализ распределения генотипов показал, что доля лиц с гетеро+гомозиготными мутантными генотипами “Gln/Arg и Arg/Arg” среди больных и здоровых доноров составляет соответственно 41/66 (62,1%) и 4/66 (6,1%) против 17/40 (42,5%) и 1/40 (2,5%). Рассчитанная вероятность развития АД среди носителей данных генотипов более чем в 2,5 раза достоверно превышало контроль ($\chi^2=5,72$; $P=0,05$; $OR=2,52$; $95\% CI 0,27-23,3$). Достоверное преобладание носителей мутантных аллелей и генотипов в группе больных может свидетельствовать о наличии патогенетической связи, т.е. ассоциации между полиморфизмом Gln551Arg гена ИЛ-4RA и формированием АД. При сравнении здорового генотипа Gln/Gln у пациентов с АД и здоровых лиц было обнаружено трехкратное достоверное уменьшение частоты встречаемости здорового генотипа ($OR=0,38$; $95\% CI 0,11-1,02$). Эти данные подтверждают правильность полученных нами результатов, доказывающих, что аллель ИЛ4RA-Gln/Gln является маркером пониженного риска развития АД у пациентов.

Таким образом, результаты молекулярно-генетических исследований показали, что в механизме развития АД важную роль играют полиморфизм генов провоспалительных цитокинов ИЛ-4, что составило 43,2% и ИЛ-4RA – 37,1%. При этом частота аллелей и распределение генотипов мутантного аллеля 590T гена ИЛ-4 и 551Arg гена ИЛ-4RA составила соответственно 72,6-72,1%, что в обоих случаях в 2,6 раза превышает риск развития атопического дерматита. При этом гетерозиготные генотипы 594C/T выявлялся в 57,8% случаев, а мутантные генотипы T/T – в 11,1%. В то же время гетерозиготные генотипы Gln551Gln/Arg гена ИЛ-4RA выявлялись в 62,1% случаев, а мутантные Arg/Arg – в 6,1%.

Анализ ассоциации полиморфизма G84-A гена нейрональной синтазы NOS1c развитием АД. Согласно данным R. Katial (2007) и Д.В. Козырицкой (2007), оксид азота (NO) и его метаболиты являются наиболее

важными участниками аллергического воспаления, что отражается в изменении концентрации этого соединения в сыворотке крови и в выдыхаемом воздухе у больных АД и БА. NO участвует в процессах вазодилатации, влияет на пролиферацию кератиноцитов, фибробластов, эпителия бронхов, эндотелиоцитов, является нейромедиатором периферических нервов. В своих работах L. Fabio (2004), Н.А. Филиппова (2006) показали, что в низких концентрациях NO оказывает антиапоптотическое, а в высоких – проапоптотическое действие на эозинофилы, макрофаги, моноциты.

С целью анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта G84-A гена NOS1 в объединенных выборках больных АД и контрольной групп нами проведена апробация данной тест-системы. В результате исследования удалось оптимизировать температурный режим работы олигопраймеров (рис. 7). Проведен анализ частоты распределения полиморфизма G84-A гена NOS1 среди больных АД и здоровых доноров. Частота встречаемости генотипических вариантов данного полиморфизма в группе больных составила: GG – 63,2%, GA – 35,2%, AA – 1,47%. В группе контроля: GG – 63,6%, GA – 22,7%, AA – 13,6%. Гомозиготный генотип A/A в популяционной выборке достоверно выше (OR=10.6), чем у больных ($\chi^2=5.8$; P=0.02 (p<0,05); OR=10.6; 95% CI 1.04,107.6). Высокое значение OR позволяет отнести данный генотип к маркерам пониженного риска развития АД. Выявлено легкое отклонение частот генотипов от PХВ в контрольной группе ($\chi^2=3.4$; P=0.06 (между ожид. и набл.). В данном случае отклонение от равновесного распределения частот, возможно, связано с малым размером выборки (по статистическим причинам). Выявлено незначимое увеличение индекса AUC полиморфизма G84-A гена NOS1 (p>0,05). Прогностическая эффективность данного маркера согласно значениям AUC составляла 0,50 (OR=1.0; 95% CI 0.37-2.762) что свидетельствует о недостаточной эффективности данного маркера для прогнозирования риска развития АД.



К – контроль; 1 – гетерозиготный генотип; 2 – нормальный генотип; 3 – гомозиготный мутантный генотип.

Рис. 7. Электрофореграмма ПЦР-продуктов полиморфизма G84-A гена NOS1.

Несмотря на выявленную статистически недостоверных различий, считаем целесообразным интерпретировать полученные данные как тенденцию, а не закономерность.

Исследования полиморфизма G84-A гена нейрональной синтазы NOS1 у больных АД не выявило эффективности данного маркера для прогнозирования риска развития АД. **Значимость данного показателя в механизме развития дерматоза.** Прогностическая эффективность данного маркера согласно значениям AUC составляла 0,50 (OR=1.0; 95%CI 0.37-2.762).

В четвертой главе диссертации **«Клинико-иммунологическая характеристика атопического дерматита»** представлены результаты комплексного иммунологического обследования больных, которое состояло в изучении факторов клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Состояние иммунной системы у больных с АД изучали в зависимости от клинического течения заболевания, а также от состояния полиморфизма гена цитокина и его рецептора: C590/T гена ИЛ-4 и Gln551Arg гена ИЛ-4RA. Иммунологические показатели были определены у 63 больных АД. У 12 из них диагностирована эритематозно-сквамозная форма, у 13 – эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией, у 14 – экссудативная форма, у 11 – лихеноидная форма и у 13 – пруригинозная форма атопического дерматита. Контрольную группу составили данные 19 практически здоровых лиц в возрасте от 21 года до 36 лет.

Анализ Т-клеточного звена иммунитета свидетельствует о том, что у больных АД с гомозиготным нормальным генотипом С/С с гетерозиготным С/Т и гомозиготным мутантным Т/Т генотипами гена ИЛ4 отмечается достоверное снижение процентного содержания CD3-клеток ($p < 0,001$). Однако данное снижение в двух группах было неодинаковым. Если у больных 1-й группы уровень CD3-клеток снизился до $52,00 \pm 0,78\%$, то во 2-й группе этот показатель был равен $49,22 \pm 0,56\%$.

Изучение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов показало, что у больных АД с гетерозиготным С/Т и гомозиготным мутантным Т/Т генотипами гена ИЛ-4 отмечаются более выраженные изменения изученных показателей иммунитета. Если у больных АД с гомозиготным нормальным генотипом С/С гена ИЛ-4 относительное содержание CD4-клеток в среднем составило $31,38 \pm 0,69\%$, то у больных АД с гетерозиготным С/Т и гомозиготным мутантным Т/Т генотипами гена ИЛ-4 данный показатель был равен $30,16 \pm 0,53\%$. Это свидетельствует о том, что у больных 2-й группы количество CD4-клеток снижается более выражено, **чем в первой группе по сравнению с контролем.** Абсолютное количество CD4-клеток у пациентов с АД обеих групп оставалось в пределах данных контрольных значений (рис. 8).

У больных обеих групп до начала лечения отмечается статистически достоверное увеличение как относительного ($21,69 \pm 0,78\%$ и $22,43 \pm 0,56\%$ соответственно), так и абсолютного (512 ± 39 кл/мкл и 497 ± 22 кл/мкл соответственно) количества CD8-клеток по сравнению с контрольной группой (соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,001$). Иммунорегуляторный индекс у больных

обеих групп был ниже (соответственно $1,51 \pm 0,07$ и $1,36 \pm 0,04$) контроля ($2,05 \pm 0,05$). Более выраженное снижение ИРИ наблюдалось у больных АД с гетерозиготным С/Т и гомозиготным мутантным Т/Т генотипами гена ИЛ-4. Изучение гуморального звена иммунитета показало, что у пациентов с АД обеих групп имеет место достоверное повышение как относительного, так и абсолютного количества CD19-клеток ($p < 0,001$).

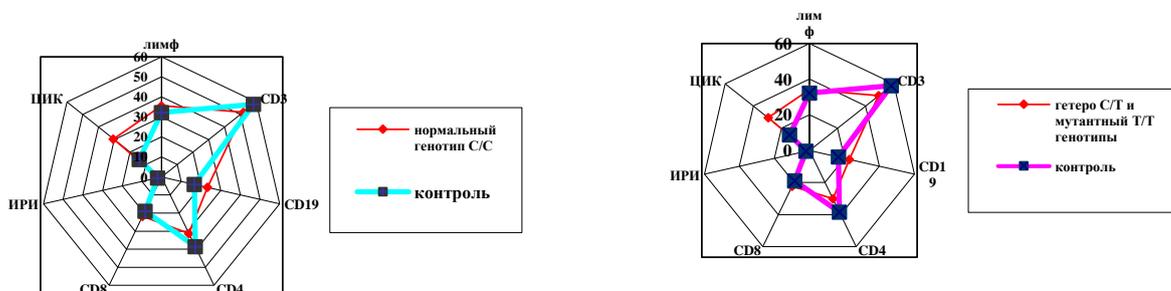


Рис. 8. Иммунологические показатели у больных АД с разными генотипами.

Наряду с этим наблюдается статистически достоверное снижение концентрации IgA ($p < 0,001$) и увеличение уровня IgG ($p < 0,001$), а содержание IgM оставалось в пределах нормы.

У больных атопическим дерматитом как с гомозиготным нормальным генотипом С/С гена ИЛ4, так и с гетерозиготным С/Т и гомозиготным мутантным Т/Т генотипами гена ИЛ-4 по сравнению с контролем в сыворотке крови отмечается более двукратное увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов.

Таким образом, у больных атопическим дерматитом выявляются нарушения в иммунной системе, которые выражаются в снижении активности клеточного и усилении гуморального звена иммунной системы. Выявленные в системе иммунитета нарушения имеют прямую зависимость от клинической формы заболевания и генотипических особенностей гена ИЛ-4: они более выражены у лиц АД с гетерозиготным С/Т и гомозиготным мутантным Т/Т генотипами гена ИЛ-4.

В пятой главе диссертации «**Оценка результатов дифференцированной терапии атопического дерматита с учетом молекулярно-генетических и иммунологических показателей**» приведены результаты лечения АД препаратом гемалин в зависимости от генотипа больного и состояния иммунологических нарушений. Гемалин – препарат отечественного производства, действующим веществом которого является комплекс пептидов животного происхождения. Он оказывает иммуномодулирующее действие, стимулирует процесс образования антител и кооперативный иммунный ответ Т- и В-клеток, а также оказывает подавляющее действие на функциональную активность Т-клеток супрессоров, стимулирует влияние на функциональную активность макрофагов, Т-лимфоцитов и естественных киллеров, повышает

неспецифический иммунитет организма, в несколько раз увеличивает фагоцитоз, уменьшает чувствительность к инфекционным агентам.

При сравнительном изучении иммуномодулирующего свойства гемалина наблюдалось изменение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, уменьшение концентрации сывороточных иммуноглобулинов, увеличение ИРИ, снижение уровня сывороточного общего IgE и провоспалительного цитокина ИЛ-4, а также повышение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-6. Изученные показатели проанализированы в зависимости от генотипических вариантов полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4, что и послужило основой для персонализированного лечения АД. Как было отмечено выше, для изучения влияния использованных методов лечения на показатели иммунитета больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 26 больных АД с наличием дикого (нормального) аллеля 590С полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4. 11 из них получали традиционное, 15 – комплексное лечение. 2-ю группу составили 37 больных АД с гетерозиготным С/Т и гомозиготным мутантным Т/Т генотипами полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4. 16 больных получали традиционное лечение, у 21 дополнительно применялся разработанный нами метод.

Степень тяжести кожного процесса по SCORAD снижалась примерно в 1,6 раза у больных АД с нормальным генотипом (С/С), в 1,3 раза – у пациентов с гетерозиготным генотипом (С/Т), в 1,2 раза – у лиц с гомозиготным мутантным генотипом (Т/Т). Продолжительность ремиссии по сравнению увеличивалась на 8,4% (табл. 4).

Таблица 4

Клинические показатели АД на фоне комплексной иммуномодулирующей терапии препаратом гемалин с учетом генотипа, балл

Больные АД, n=119	Индекс SCORAD		ДИПС	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
С генотипом С/С, n=29	56,3±2,1	34,6±3,6*	19,1±1,2	11,3±1,8*
С генотипом С/Т, n=31	68,4±1,3	51,4±1,06*	23,1±1,25	10,3±1,78*
С генотипом Т/Т, n=15	87,9±1,8	68,9±1,2*	25,3±1,4	12,4±1,9*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с данными до лечения.

Результаты исследования показывают (рис. 9), что у больных АД общей группы после традиционной ($p < 0,01$) и комплексной ($p < 0,001$) терапии по сравнению с данными до лечения отмечается достоверное повышение относительного количества CD3-клеток. Однако эффективность лечения в обеих группах была неодинаковой. Если в группе больных, получавших традиционное лечение, содержание CD3-клеток увеличилось с $49,70 \pm 0,86\%$ до лечения до $53,30 \pm 0,52\%$ после лечения, то у больных, у которых использовался комплексный метод, этот показатель возрастал с $50,86 \pm 0,56$ до $55,33 \pm 0,45\%$. Абсолютное количество CD3-клеток в обеих группах оставалось на уровне, который имел место до лечения.

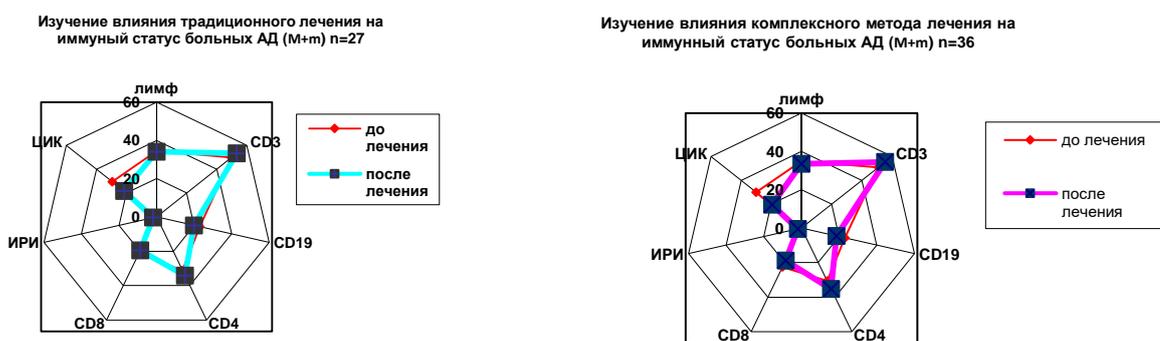


Рис. 9. Динамика иммунологических показателей, наблюдаемая в процессе лечения АД.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что препарат гемалин, включенный в комплекс лечения больных атопическим дерматитом, восстанавливает выявленный дисбаланс в системе иммунитета. Следует отметить, что использованные методы лечения оказывают более выраженное иммуномодулирующее действие у больных атопическим дерматитом с наличием дикого (нормального) аллеля 590С полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4, а при комплексном методе терапии некоторые показатели иммунитета полностью нормализуются.

Анализ клинических наблюдений показал, что дифференцированная антигистаминная терапия способствовала улучшению динамики клинического течения АД, что выражалось в увеличении случаев значительного улучшения, которое наступило у 39 (32,7%) наблюдаемых больных и улучшения, зарегистрированного у 58 (48,7%) обследованных (табл. 5).

Таблица 5

Клиническая эффективность дифференцированной терапии гемалином у больных АД, n=119

Результат лечения	Степень тяжести			Всего больных, абс. (%)
	легкая	средняя	тяжелая	
Клиническая ремиссия	8	2	-	10 (8,4)
Значительное улучшение	15	24	-	39 (32,7)
Улучшение	3	28	27	58 (48,7)
Без эффекта	-	1	11	12 (10)
Всего	n=26	n=55	n=38	

Включение в комплекс терапии больных атопическим дерматитом препарата гемалин способствует восстановлению выявленных нарушений в иммунной системе и оказывает выраженный положительный эффект общее состояние.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые в Узбекистане оптимизировано применение тест-систем для детекции генетических маркеров: 590С>Т гена ИЛ-4, Gln551Arg гена ИЛ-4РА и G84-А гена нейрональной синтазы1 NOS1 у больных АД.

2. При atopическом дерматите ассоциации полиморфизмов 590С>Т гена ИЛ-4 и Gln551Arg гена ИЛ-4РА являются основными маркерами риска развития заболевания и рекомендуется применять данные показатели в качестве критериев ранней диагностики АД ($\chi^2=4,5$; $P=0,03$; $OR=1,74$; 95% CI 1,05-2,9).

3. Определение гена NOS1 не показало важность полиморфизма G84-А в развитии АД. Не установлено достоверной значимости данного показателя в развитии заболевания ($p>0,05$).

4. При тяжелых формах atopического дерматита мутантные аллели полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4 Т встречались чаще, т.е. в 53,1% случаев ($\chi^2=5,04$, $P=0,02$, $OR=2,12$).

5. **Иммунологический дефицит иммунной системы против С-нормальных аллельных носителей у носителей Т-мутантных аллелей.** У пациентов с АД частота встречаемости полиморфизма 590С>Т гена ИЛ-4 была выше. Это состояние выражалось в снижении маркеров субпопуляции Т-лимфоцитов и цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-6.

6. На основании результатов исследования с учетом генотипов полиморфизма 590>СТ гена ИЛ-4 был разработан комплексный индивидуализированный метод лечения пациентов с использованием препарата гемалина.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF DERMATOVENEROLOGY AND COSMETOLOGY**

MUMINOVA SEVARA RUSTAMOVNA

**CLINICAL AND PROGNOSTIC VALUE OF POLYMORPHISM OF
CERTAIN GENES OF CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT AND
COURSE OF ATOPIC DERMATITIS**

14.00.11 – Dermatology and venerology

**DISSERTATION ABSTRACT of the DOCTOR of
PHILOSOPHY (PhD) in MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2019

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.2.PhD/Tib247.

The dissertation was carried out at the Republican specialized scientific and practical medical center of dermatovenerology and cosmetology.

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tashpmi.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific chief:	Mavlyanova Shaxnoza Zakirovnaa Doctor of Medicine
Official opponents:	Arifov Saidkasim Saidazimovich Doctor of Medicine, Professor Kamalov Zaynuddin Sayfuddinovich Doctor of Medicine, Professor
Leading organization:	Taskent Medical Academy

The defence of the dissertation will be held on “___” _____ 2019, at ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14.

The abstract of dissertation was distributed on “___” _____ 2019
(Registry record No. ____ dated “___” _____ 2019)

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on Award
of Scientific Degrees, Doctor of Science, Professor

K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award
of Scientific Degrees, Doctor of Science, Professor

D. I. Akhmedova
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Science, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: Atopic dermatitis (AD) is one of the most common, chronic inflammatory and multifactorial skin diseases, the development of which is associated with the interaction of genetic factors and environmental factors. Currently, in many countries, including Uzbekistan, there is a steady upward trend in the number of atopic dermatitis.

The object of the research: 260 patients with atopic dermatitis, receiving stationary treatment in Republican Specialized Scientific Practical Medical Centre of dermatovenerology and cosmetology in the period from 2010 to 2017.

Scientific novelty of the research is as follows:

Optimization of the test systems of the cytokine gene and its receptor: 590C> T of the IL-4 gene, Gln551Arg of the IL-4RA gene and G-84A nitric oxide synthase of the NOS1 gene in patients with AD of Uzbek nationality.

development of the methodological basis for molecular testing of mutant (pathological) and wild (normal) alleles of the above genes.

assessment of the relationship of the associations of the studied genes (590C>T of the IL-4 gene, Gln551Arg of the IL4RA gene and nitric oxide synthase G-84A of the NOS1 gene) and their possible combinations with the risk of developing atopic dermatitis, taking into account the clinical course (severity of the pathological process), the clinical form of the disease and the level of immunological markers of atopy (pro-inflammatory cytokine IL-4 and total IgE).

Development of a personalized method of treatment of atopic dermatitis, taking into account the molecular genetic and immunological parameters of the body.

Implementation of the research results. According to the results of a scientific study to improve the diagnosis and treatment of blood pressure:

Developed: patent for invention №IAP 05171 "Method for the treatment of endogenous intoxication in patients with atopic dermatitis" (reference of the Ministry of Health No. 8n-d / 71 dated December 26, 2017) and patent for invention No. IAP 05508 "A method for diagnosing the severity of atopic dermatitis clinical course" The proposed methods of the invention have improved the quality of diagnosis, predicting the development of severe blood pressure and optimized treatment methods;

The scientific results of the dissertation work on the diagnosis and treatment of AD have been introduced into practical public health activities, in particular, the department of dermatology of the clinic of the Republican center of dermatovenerology and cosmetology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, and also introduced into the practice of the Skin diseases's Dispansery of Bukhara region (Ministry of Health No. 8n-d / 71 of December 26, 2017 of the year). As a result of the introduction of a new method for the diagnosis of atopic dermatitis, the treatment effectiveness of the disease was increased 1.98 times. The economic effect of the introduction of pathogenetic therapy was to reduce the number of relapses by 4.5 times, and thus contributed to the reduction of financial costs on the part of patients with AD in 2 times a year.

The structure and volume of the dissertation.The dissertation is set forth on 120 computer-generated pages; it consists of an introduction, a literature review, a chapter of materials and research methods, 5 chapters containing the results of their own research, conclusions, conclusions, practical recommendations and a literary index, including sources from which they are foreign.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р. Атопик дерматит. – Тошкент, 2018. – 142 б.
2. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Есионова Е.В., Тешабаева Д.А., Азизова Н.Н. Способ лечения эндогенной интоксикации у больных атопическим дерматитом. Патент на изобретение. – 2015. – №IAP 05171.
3. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Бобоев К.Т. Способ диагностики степени тяжести клинического течения атопического дерматита. Патент на изобретение. – 2017. – №IAP 05508.
4. Мавлянова Ш.З., Есионова Е.В., Муминова С.Р. Характеристика клинического течения атопического дерматита с учётом индекса SCORAD // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – ГОРОД, 2009. – №3. – С. 18-21. (14.00.11; №1)
5. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Алимухамедова Ю.А., Муминова С.Р., Есионова Е.В. Изменения некоторых иммунологических параметров у больных атопическим дерматитом, получавших лечение препаратом «Гемалин» // Проблемы медицинской микологии. – Санкт-Петербург, 2011. – Т. 12, №3. – С. 36-39. (14.00.11; №1)
6. Маматкулов У.А., Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р. Некоторые показатели состояния эндогенной интоксикации у больных атопическим дерматитом // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – ГОРОД, 2012. – №3-4. – С. 79-81. (14.00.11; №1)
7. Алимходжаева П.Р., Каримов Х.Я., Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Разработка систем молекулярного тестирования и анализа взаимосвязи полиморфизма -590С>Т гена ИЛ-4 с атопическим дерматитом // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2012. – №1. – С. 19-21. (14.00.11; №8)
8. Маматкулов У.А., Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Алимухамедова Ю.А., Муллаханов Ж.Б. Иммунобиохимические показатели организма у больных атопическим дерматитом // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – ГОРОД, 2013. – №2. – С. 52-56. (14.00.11; №1)
9. Муминова С.Р. Полиморфизм -590С>Т гена ИЛ-4 – генетическая детерминанта атопического дерматита // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – ГОРОД, 2013. – №3-4. – С. 87-92. (14.00.11; №1)
10. Муминова С.Р. Значение генов интерлейкинов в развитии атопического дерматита // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – ГОРОД, 2013. – №2. – С. 79-81. (14.00.11; №17)
11. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Ибрагимов А.О., Абдусаматов У.А. К выявляемости атопического дерматита в Ферганской области // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – ГОРОД, 2013. – №3-4. – С. 44-48. (14.00.11; №1)

12. Алимходжаева П.Р., Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т., Муминова С.Р. Молекулярно-генетические аспекты атопического дерматита // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2012. – №3. – С. 23-26. (14.00.11; №13)
13. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Алимухамедова Ю.А., Гулямова Г.Ш., Ишанкулов А.М. К показателям определения степени тяжести атопического дерматита в Бухарской области // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – ГОРОД, 2014. – №2. – С. 47-50. (14.00.11; №1)
14. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Гулямова Г.Ш. Современный взгляд на патогенез атопического дерматита // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – ГОРОД, 2014. – №1. – С. 19-24. (14.00.11; №1)
15. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Маматкулов У.А. Коррекция показателей эндогенной интоксикации препаратом «Антраль» у больных атопическим дерматитом // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – ГОРОД, 2014. – №2. – С. 17-20. (14.00.11; №1)
16. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р. Молекулярно-генетические полиморфизмы как основа предрасположенности к атопии // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – ГОРОД, 2016. – №1. – С. 9-13. (14.00.11; №1)
17. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Гулямова Г.Ш., Есионова Е.В. Клинико-микробиологические аспекты атопического дерматита // Проблемы медицинской микологии. – Санкт-Петербург, 2015. – Т.18, №2. – С. 76-82. (14.00.11; №107)
18. Muminova S., Mavlyanova Sh.Z., Boboyev Kodir. Molecular-genetic aspects of atopic dermatitis // European Science Review. – Vienna, 2015. – №11-12. – P. 131-133. (14.00.11; №19)
19. Muminova S. Assessment of the relationship of Gln551Arg polymorphism of a-chain receptor of gene interleukin-4 with atopic dermatitis in Uzbekistan // European Science Review. – Vienna 2016. – №11-12. – P. 73-75 (14.00.11; №19)
20. Мавлянова Ш.З., Рахимов И.Р., Гулямова Г.Ш., Муминова С.Р. Клинико-микробиологические и генетические аспекты аллергодерматозов // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2016. – №2. – С. 74-76. (14.00.11; №8)
21. Муминова С.Р., Мавлянова Ш.З., Мавлянов П., Махсудов М. Сравнительная антибактериальная чувствительность антибиотика цефтриаксон, модифицированного активизированной кремниевой водой // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2018. – №3. – С. 38-40. (14.00.11; №3)
22. Муминова С.Р., Мавлянова Ш.З., Алимухамедова Ю.А. Значение цитокинового профиля в развитии и клиническом течении аллергодерматозов // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2018. – №4. – С. 31-33. (14.00.11; №8)

II бўлим (II часть; part II)

23. Мавлянова Ш.З., Маматкулов У.А., Алимухамедова Ю.А., Муминова С.Р. Атопический дерматит – новые аспекты патогенеза, терапии и профилактики: Методическое пособие. – Ташкент, 2013. – 20 с.
24. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Тилавбердиев Ш.А., Шамсутдинова Д.Б., Каримова М.Б. Оптимальные подходы к дифференцированной антигистаминной терапии при атопическом дерматите: Методическое пособие. – Ташкент, 2015. – 23 с.
25. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Тешабаева Д.А., Есионова Е.В., Гулямова Г.Ш. Руководство по диагностике, лечению и профилактике атопического дерматита. – Ташкент, 2011. – 48 с.
26. Муминова С.Р. Роль генов цитокинов в развитии атопического дерматита // Мустакиллик йилларида илм-фан тараккиёти: ёш олимлар мухим фундаментал натижалари, амалий ютуқлар ва инновациялар: Республика ёш олимлар илмий-амалий анжумани, тезислар туплами. – Тошкент, 2011. – 123-125 б.
27. Mavlyanova Sh., Gulyamova G., Tilavberdiev Sh., Muminova S. New criteria of determination of severity of atopic dermatitis // Abstract 22nd World Congress of Dermatology. – Seoul, 2011. – P. 0270.
28. Мавлянова Ш.З., Маматкулов У.А., Есионова Е.В., Тилавбердиев Ш.А., Муминова С.Р. Состояние эндогенной интоксикации у больных атопическим дерматитом // Медицинское образование в условиях глобализации рынка труда: Материалы Международного Конгресса. – Алматы, 2013. – С. 176-178.
29. Мавлянова Ш.З., Маматкулов У.А., Тешабаева Д.А., Муминова С.Р., Гулямова Г.Ш., Муллаханов Ж.Б. Состояние эндогенной интоксикации и липидного обмена у больных атопическим дерматитом // Сборник тезисов 3-го Евразийского Конгресса дерматологии, косметологии и эстетической медицины. – Астана, 2013. – С. 64-66.
30. Муминова С.Р. Молекулярно-генетические маркеры атопического дерматита в Узбекистане // 21 асп – интеллектуал авлод асри: Ёш олимларнинг илмий-амалий конференцияси мақолалар туплами. – Тошкент, 2016. – 334-338 б.
31. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Тешабаева Д.А. Дерматологический индекс качества жизни у больных атопическим дерматитом // Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органов: Сборник научных трудов конференции. – Ташкент, 2009. – С. 44.
32. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Тешабаева Д.А., Тилавбердиев Ш.А. Клинические аспекты атопического дерматита с учётом сопутствующих заболеваний // Достижения и перспективы профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при заболеваниях внутренних органов: Сборник научных трудов конференции. – Ташкент, 2009. – С. 44.
33. Мавлянова Ш.З., Есионова Е.В., Муминова С.Р. Применение препарата «Гемалин» у больных атопическим дерматитом // Материалы

конференции, посвященной 90-летию кафедры кожных и венерических болезней ТМА. – Ташкент, 2010. – №3. – С. 49.

34. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р. Генетические аспекты атопического дерматита // Актуальные вопросы дерматовенерологии и эстетической медицины: Материалы научно-практической конференции. – Ташкент, 2011. – №1-2. – С. 144-145.

35. Мавлянова Ш.З., Есионова Е.В., Муминова С.Р. Некоторые клинико-anamnestические показатели у больных атопическим дерматитом // Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний: Материалы Республиканской научно-практической конференции. – Ташкент, 2011. – С. 44.

36. Алимходжаева П.Р., Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Анализ частот встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма -590С>Т гена ИЛ-4 у доноров и у больных с атопическим дерматитом // Профилактика, лечение заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии: Сборник научных трудов научной конференции. – Ташкент, 2012. – С. 19-21.

37. Муминова С.Р. Роль полиморфизма -590С>Т гена ИЛ-4 у больных атопическим дерматитом // 21 век – век интеллектуальной молодёжи: Сборник тезисов Республиканской научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 80-летию ТашИУВ. – Ташкент, 2012. – С. 62-63.

38. Мавлянова Ш.З., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т., Муминова С.Р. Определение полиморфизма -590С>Т гена ИЛ-4 у больных атопическим дерматитом // Материалы 6-го съезда дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан. – Ташкент, 2012. – С. 65-66.

39. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Гулямова Г.Ш., Есионова Е.В., Тешабаева Д.А. К факторам, способствующим обострению атопического дерматита // Материалы 6-го съезда дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан. – Ташкент, 2012. – С. 66-67.

40. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р. Некоторые клинические показатели у больных атопическим дерматитом // Материалы 6-го Съезда дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан. – Ташкент, 2012. – С.69-70.

41. Muminova S. Role of polymorphism of 590c>t gene IL-4 in the development of atopic dermatitis // Abstract C, 22nd Congress of the European Academy of Dermatology. – Istanbul, 2013. – P. 1787.

42. Муминова С.Р., Шамсутдинова Д.Б. Клинико-генетические особенности больных атопическим дерматитом // Нововведения в лечении и профилактике заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии Сборник научных трудов научно-практической конференции гематологов и трансфузиологов. – Ташкент, 2013. – С. 83-85.

43. Бобоев К.Т., Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Ибрагимов З.З. Анализ ассоциации полиморфизма Gln551Arg гена α-цепи рецептора интерлейкина-4 (ИЛ-4RA) с атопическим дерматитом // Нововведения в лечении и профилактике заболеваний системы крови и проблемы

трансфузиологии: Сборник научных трудов научно-практической конференции гематологов и трансфузиологов. – Ташкент, 2013. – С. 82-83.

44. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р. Атопик нейродермит билан огриган беморларда даволаш самарадорлигини ретроспектив тахлил этиш // Состояние и проблемы дерматовенерологии и косметологии в Республике Узбекистан: Сборник тезисов Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию кожно-венерологической службы Бухарской области. – **ГОРОД, ГОД**. – С. 65-66.

45. Муминова С.Р., Тилавбердиев Ш.А. Каримова М.Б., Азизова Н.Н. К показателям провоспалительного цитокина ИЛ-4 и общего иммуноглобулина Е у больных атопическим нейродермитом // Состояние и проблемы дерматовенерологии и косметологии в Республике Узбекистан: Сборник тезисов Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию кожно-венерологической службы Бухарской области. – **ГОРОД, ГОД**. – С. 69.

46. Бобоев К.Т., Муминова С.Р., Шамсутдинова Д.Б., Ибрагимов З.З. Сочетанный анализ аллельного полиморфизма гена ИЛ-4 и его рецептора ИЛ-4RA при атопическом дерматите // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий: Сборник научных работ Международной научно-практической конференции // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2015. – №4. – С. 237-238.

47. Mavlyanova Sh., Boboyev K., Muminova S. Role of polymorphism of 590C>T gene ИЛ-4 in the development of atopic dermatitis // EAACI Congress 2015, Barcelona, Spain, 6-10 June 2015.

48. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Азизова Н.Н. Клинико-иммунологическая характеристика больных атопическим нейродермитом // Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане: Сборник тезисов 7-го съезда педиатров Узбекистана. – Ташкент, 2014. – С. 58-59.

49. Муминова С.Р., Шамсутдинова Д.Б., Алимова С. Оценка взаимосвязи полиморфизма G-84A гена NOS1 у больных атопическим нейродермитом // Совершенствование гематологии и трансфузиологии в современных условиях: Сборник научных трудов. – Ташкент, 2015. – С. 219-221.

50. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Шамсутдинова Д.Б. Некоторые показатели молекулярно-генетического исследования у больных атопическим нейродермитом // Сборник научных трудов 4-го Евразийского Конгресса дерматологии, косметологии и эстетической медицины // Медициналык журналы. – Астана, 2015. – Спец. вып. – С. 173.

51. Muminova S. Polymorphism C-703T of interleukine-5 (IL-5) gene indevelopment of atopic dermatitis // Spring Symposium EADV 2016, Athens, Greece.

52. Mavlyanova Sh., Muminova S., Mavlyanov P., Makhsudov M. New approaches to external therapy in patients with. – Paris, 12-16 September, 2018.

53. Mavlyanova Sh., Muminova S., Mavlyanov P., Mavlyanova N. To the results of the physiotherapeutic procedure auromineralo therapy in patients with neurodermatoses // 15 th Spring Symposium EADV 2016, Budva, Montenegro.