

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

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

АЛИМОВА СЕВАРА МУРАДОВНА

**АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗЛАРНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ЭНДОГЕН ИНТОКСИКАЦИЯНИ ҲИСОБГА
ОЛИБ ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШ УСУЛИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Алимова Севара Мурадовна

Аллергодерматозларнинг молекуляр-генетик хусусиятлари ва эндоген интоксикацияни ҳисобга олиб, диагностика ва даволаш усулини такомиллаштириш 3

Алимова Севара Мурадовна

Совершенствование методов диагностики и терапии аллергодерматозов с учетом молекулярно-генетических аспектов и эндогенной интоксикации 21

Alimova Sevara Muradovna

Improvement of methods of diagnostics and therapy of allergic, taking into account molecular and genetic aspects of endogenous intoxication..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 43

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

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

АЛИМОВА СЕВАРА МУРАДОВНА

**АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗЛАРНИНГ МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ЭНДОГЕН ИНТОКСИКАЦИЯНИ ҲИСОБГА
ОЛИБ ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШ УСУЛИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib476 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгашнинг веб-саҳифада (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Мавлянова Шахноза Закировна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Хаитов Кахрамон Нажмитдинович
тиббиёт фанлари доктори

Гильдиева Маргарита Сабировна
биология фанлари доктори, профессор

Етақчи ташкилот:

Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017. Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани 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 (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 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 (PhD) докторли диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда экологик вазиятнинг ўзгариши, турли дори воситаларидан, сифатсиз косметология воситалари ҳамда кишлок хўжалигида пестицидлардан кенг фойдаланиш, овқат кўшимчалари терининг аллергик касалликлари (ТАК)нинг кун сайин ортиб боришига сабаб бўлмоқда. «...касаллик XXI асрнинг глобал муаммоси бўлиб, аҳолининг, айниқса болаларнинг орасида касалланиш даражасининг ўсиши билан боғлиқ...»¹. Меҳнатга лаёқатли ёшдаги шахсларда ТАК оғир қайталанувчи ва мураккаб кечиши ва унинг қайталаниши тери патологияси орасида 30-40% ташкил этади. Худудларнинг географик хусусиятлари, теридаги ўзгаришларнинг полиморфизми, тез қайталанишлар, узоқ кечиши асоратли шаклларни ривожланишига сабаб бўлмоқда. Меҳнатга лаёқатли вақтинчалик йўқотган беморлар сонини ўсиши, уларнинг рухий, жисмоний ҳолатига салбий таъсирларни кучайиши, аллергодерматозлар муаммосининг тиббий ва ижтимоий аҳамиятини кучайиши билан боғлиқдир. Ушбу муаммоларни бартараф этиш соҳа ходимлари олдида турган долзарб масаллардан бири бўлиб келмоқда.

Жаҳонда аллергодерматозларни молекуляр-генетик хусусиятларини инобатга олган ҳолда ташхислаш ва самарали даволаш усулларини такомиллаштириш борасида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу ишларни афзаллиги беморларнинг ёши, касаллик шакли ва давомийлиги, триггер омилларни ҳисобга олган ҳолда аллергодерматознинг клиник кўринишини асослашдан иборат. Аллергодерматозли беморларда клиник кўринишни ҳисобга олган ҳолда эндоген интоксикация ҳолатини, аллергодерматознинг ривожланиш механизмида GSTP1 гени Pe105Val генотипларининг полиморфизми ассоциациясини аҳамияти ва касалликнинг клиник кўринишини баҳолашдан иборат. Аллергодерматозли беморларда экспериментал, клиник ва биокимёвий тадқиқотлар асосида касалликни даволашнинг дезинтоксикацион терапиясининг оптимал усулини ишлаб чиқишни такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликни эпидемиологик ҳолатини баҳолаш ва энг самарадор ташхисот усулларни ишлаб чиқиш йўналишида кенг тармоқли тадбирлар амалга оширилган. «...Аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, диспасеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалар белгиланган. Аҳоли орасида турли омиллар таъсиридаги терининг

¹Каюмова Л.Н. Современные представления об эпигенетических механизмах формирования атопического дерматита/Российский журнал кожных и венерических болезней-М., 2014.-Т17, №4.-С.42-50.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

аллергик касалликларни камайтиришда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали турли даражадаги асоратларини камайтириш муҳим ўрин тутди.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947–сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071–сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора–тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI«Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунда атопик дерматит ривожланишининг иммунологик томонлари қатор хорижий олимларнинг ишларида қайд қилинган (Короткий Н.Г. ва бошқ., 2017). Аллергик тери касалликларининг патогенезида асосий аҳамиятга эга бўлган фармакологик дори воситалари, шу жумладан глюкокортикостероидлар, в₂-адреномиметиклар, лейкотриен ингибиторларини ўзига қамраб олган патогенетик терапиясининг сезувчанлигини аниқлайдиган турли хил генларни тадқиқ қилиш катта қизиқиш уйғотади [Dallongeville J., Helbecque N. et al., 2003; Баранов В.С., 2009]. Ксенобиотикларнинг биотрансформация ферменти генлари (КБФ), шу жумладан, бу патологияларга нисбатан мойилликни шаклланиши учун номзодлардир, чунки уларнинг оксил маҳсулотлари шу жумладан дори воситаларига кирувчи ёт кимёвий бирикмаларни детоксациялаш ёки токсификациялаш йўли орқали атроф-муҳит билан ўзаро алоқада бўлишади.[Mancinelli et al., 2004; Фрейдин М.Б., Пузырёв В.П., 2007]. Бироқ, бу ушбу касалликларга нисбатан мойилликнинг генетик омиллари сифатида ҳали ҳам яхши ўрганилмаган.

Ўзбекистонда илк мартаба атопик дерматит ва соғлом бўлган шахсларда клиник ва иммунологик текшириш (IL-4 ва IgE) маълумотларини ҳисобга олган ҳолда, IL-4 генининг 590С>Т полиморфизми аниқланган [Бобоев К.Т., Муминова С.Р., 2019]. Тадқиқот натижалари, АД билан касалланган беморларда IL-4 генининг 590С>Т полиморфизмининг тарқалиши назорат гуруҳига қараганда сезиларли даражада ошиб кетганлигини ва бу касалликнинг ривожланиши ва генетик маркер ўртасидаги ишончли алоқани кўрсатди, бироқ, аллергодерматозларни молекуляр-генетик хусусиятлари ва эндоген интоксикацияни ҳисобга олган ҳолда ташхислаш ва самарали даволаш усуллари такомиллаштирилмаган.

Бугунги кунда дерматологик амалиётда аллергодерматозларнинг оғир шакллари даволашнинг мақбул усуллари излаш муҳим муаммодир. Терапиянинг стандарт усуллари, шу жумладан дезинтоксикацион, гипосенсибилизацияловчи, антигистамин даволаш усуллари тайинлаш, ҳар доим ҳам терининг патологик жараёни тўлиқ бартараф этишга ёрдам бермайди.

Шундай қилиб, антиоксидант тизимнинг функционал фаолиятини ҳисобга олган ҳолда организмда атопия учун жавоб берадиган генетик маркёрларни излаш тери аллергик касалликларининг оғир шакллари ривожланиш механизмини ёритиб беради ва ушбу дерматознинг оғирлик даражасини эрта ташхислашда молекуляр-генетик мезонларини ишлаб чиқиш ҳамда даволашнинг янги усуллари ва профилактикасини таъминлашга ёрдам беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий– амалий тиббиёт марказининг илмий–тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС-15.19.3 «Аллергодерматозларнинг ривожланишида иммуногенетик, метаболик и микробиологик маркерлар ва уларни ташхислаш ва даволаш услубларини такомиллаштириш йўли» амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади иккинчи босқичли ксенобиотик фермент генларининг аллел полиморфизми, организмнинг клиник - биокимёвий кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда аллергодерматозли беморларни ташхислаш ва даволаш усуллариини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

беморларнинг ёшини, ҳамда касалликнинг клиник шакли ва давомийлигини, триггер омилларни ҳисобга олган ҳолда аллергодерматознинг клиник кечишига баҳо бериш;

аллергодерматозли беморларда клиник шаклини ҳисобга олган ҳолда эндоген интоксикацияни ҳолатини ўрганиш;

аллергодерматознинг ривожланиш механизмидаги *Pe 105Val GSTP1* гени генотипларининг полиморфизми ассоциациясини аҳамияти аниқлаш ва касалликнинг клиник кечишининг шаклларини прогностик усуллариини ишлаб чиқиш;

экспериментал, клиник ва биокимёвий тадқиқотлар асосида аллергодерматозли беморларда дезинтоксикацион терапиясининг оптимал усуллариини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ЎзР ССВ РИДВваКИАТМ клиникасида стационар шароитида даволанган 148 нафар аллергодерматозли беморлар ва 72 нафар амалий соғлом шахс ҳамда тажриба шароитида 40 оқ зотсиз каламушлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида аллергодерматозли беморларнинг териси ҳолати, вена қони ва зардоби ҳамда тажриба ҳайвонларнинг экспериментал материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, экспериментал, биокимёвий, молекуляр-генетик, иммунофермент ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор аллергодерматозларнинг клиник кечишида, айникса сурункали шаклида, ксенобиотик ферментлар GSTP1 гени иккинчи фазасидаги Pe 105 Val генотипининг муҳим аҳамияти аниқланган;

GSTP1 гени Pe105Val полиморфизми G аллел ва гетеро/гомозигот генотипларининг тери аллергик касалликларини оғир клиник кечиши хавфи ошишида муҳим прогностик аҳамияти исботланган;

аллергодерматозли беморларда антиоксидант тизимидаги АОТ фаолиятининг камайиши ва қонда олигопептидларнинг ошиши эндоген интоксикациянинг оғир даражада кечишига олиб келиши аниқланган;

илк бор Pe105Val GSTP1 гени полиморфизмининг генотипларини ҳисобга олган ҳолда дезинтоксикацион терапияси такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ксенобиотик ферментларининг Pe 105 Val GSTP1 гени генотипларининг аллел вариантларининг аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда, аллергодерматозларнинг оғир шакллари ривожланиш хавфини прогностик усули ишлаб чиқилган;

антиоксидант тизими фаолиятини ҳамда ксенобиотик ферментларининг Pe 105 Val GSTP1 гени генотипларининг ассоциациялари ҳисобга олган ҳолда аллергодерматозларнинг оғир шакллари дезинтоксикацион даволаш усули ишлаб чиқилган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи экспериментал, биокимёвий, молекуляр-генетик, иммунофермент ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, аллергодерматозларни ташхислаш ва даволаш усуллари такомиллаштириш бўйича олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти аллергик дерматозларнинг оғир шакллари ривожланишида иккинчи босқич Pe 105 Val GSTP1 г ксенобиотик ферментлар генининг полиморфизми аллелик вариантларининг роли аниқланди.

Аллергодерматозли беморлар организмда АОТ фаолиятининг сусайиши ва қон зардобиде олигопептидлар миқдорининг ошиши натижасида эндоген интоксикациясининг оғир шаклини ривожланиш ҳолати қайд этилди.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти GSTP1 иккинчи босқич ксенобиотик фермент генининг Pe 105 Val полиморфизмининг молекуляр генетик

таҳлилини ҳисобга олган ҳолда аллергия дерматознинг оғир шакллари ривожланиш хавфини прогностик услубини ишлаб чиқиш билан тавсифланади. Аллергодерматозли беморларда даволашда сукцинасол дори воситасини қўллаш натижасида патогенетик дезинтоксикацион усули ишлаб чиқилди ва ушбу услуб организмда эндоген интоксикация даражасини камайишига ва терапевтик самарадорликни 65,6% га ошишига олиб келиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Аллергодерматозларнинг молекуляр-генетик хусусиятлари ва эндоген интоксикацияни ташхислаш ва даволаш усулини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Аллергодерматозларнинг оғир шакллари учун дезинтоксикацион терапия» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 29 октябрдаги 8н-д/227-сон маълумотномаси). Ушбу ишланмалар аллергия дерматозларга чалинган беморларда касалликнинг оғир шакллари ривожланишини олдини олишда молекуляр-генетик текшириш усуллари қўллаш ва дезинтоксикацион даволаш усуллари самарадорлигини оширишга имкон яратади.

аллергодерматозларнинг молекуляр-генетик ташхислаш ташхислаш ва даволаш усулини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, ЎзР ССВ РИДВваКИАТМ, шунингдек, Наманган вилояти тери-таносил диспансери ҳамда “Эмбриосервис” хусусий шифохонаси клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 8 январдаги 8н-з/2-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши терапия самарадорлигини 65,6%га ошишига имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 14 та илмий иш чоп этилган, шундан 1 та услубий қўлланма, 8 та илмий мақолалар, шу жумладан 1 таси Ўзбекистон Республикаси ОАК тақлиф қилган халқаро илмий журналларда чоп этилди.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий

аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Аллергодерматозларни патогенетик механизмлари ва даволашнинг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобида сўнги 10-15 йил ичида аллергия тери касалликлари ривожланишининг патогенетик жиҳатлари, молекуляр генетик ривожланиш механизмлари ва аллергиядерматозларнинг клиник кўринишида тананинг антиоксидант тизимининг ўрни ва ташхисоти ва даволашнинг замонавий тизими борасида маҳаллий ва хорижий манбалари келтирилган. Аллергия тери касалликлари кўрилиши лозим муаммонинг ҳал қилишга тавсия этилаётган даволаш усуллари, уларнинг натижалари, афзалликлари ва камчиликлари баён этилган.

Диссертациянинг **«Аллергодерматозларни ташхислаш ва даволашнинг материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи, тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларига эришиш учун 6 ёшдан 80 ёшгача бўлган аллергия тери касалликлари билан касалланган 148 нафар беморни Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказида кенг қўламли текширув ўтказилган. Улардан 72 (48,6%) нафар беморлар - эркек, 76 (51,4%) - аёл эди. Аллергодерматознинг клиник хусусиятларини баҳолаш касалликнинг ёши, жинси, давомийлиги ҳисобга олинган ҳолда амалга оширилди. Назорат гуруҳи тегишли ёшдаги 72 нафар соғлом шахсни ташкил этди. Барча беморларда ХКТ-10 (2017) таснифи бўйича аллергия тери касалликлари аниқланди. Шундай қилиб, 148 та бемордан, атопик дерматит 42 (28,4%) нафар, аллергия дерматит 81 (54,7%) нафар ва токсикодермия 25 (16,8%) нафар беморларда аниқланди.

Диссертация ишида қуйидаги тадқиқот усуллари бажарилган: клиник - СШДИ индексининг оғирлик даражасини аниқлаш; текширилган беморларда ва экспериментал каламушларда қон зардобининг умумий антиоксидант фаоллигини биокимёвий тадқиқотлар қаттиқ фазали иммунофермент таҳлил (ELISA –(ИФА)) усуллари ёрдамида бажарилган; плазма ва эритроцитларда ўрта масса молекулаларининг (ЎВМ) даражасини эритроцитларнинг емирилиш қобилятини ва токсемия даражасини аниқлаш йўли билан тезкор усул билан эндотоксемия даражасини аниқлаш; полимераза занжири реакцияси усули билан ксенобиотик фермент генининг GTSP1 молекуляр генетик тадқиқотлар. Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7.0» персонал компьютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг **«Аллергодерматозларнинг клиник-биокимёвий тавсифи»** деб номланган учинчи бобида 148 нафар беморларда аллергиядерматознинг клиник кўринишининг хусусиятлари ХКТ-10га мувофиқ клиник шакли, касалликнинг оғирлигини, давомийлигини, тери-патологик жараёнлар ва ёндош патологиянинг хусусиятларини, шунингдек, ножўя омилларнинг хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда батафсил тавсифланади.

Клиник ва анамнестик маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, аллергодерматозлар орасида ривожланиш ва кучайишнинг ноҳўя омиллари орасида озиқ-овқат маҳсулотлари - 43,2%, асаб касаллиги - 10,8%, дори-дармонлар - 16,9% ва кимё саноати - 11,5% ўрин эгаллайди. Шуни таъкидлаш керакки, 26 нафар беморда ноҳўя омилнинг идиопатик хусусиятлари 17,6% ни ташкил этди. Аллергик дерматити бўлган беморларнинг клиник шаклини инобатга олган ҳолда кўп ҳолатларда озиқ-овқат омили 38,3% (31) ва кимёвий омилларга - 19,7% (16) тўғри келади. АД билан беморларнинг гуруҳида асосий омил озиқ-овқат бўлиб 61,9% (26), асаб (19,05%) (8), токсикодермия бўлган беморларда эса етакчи омил 68% (17) беморда дори-дармонлар бўлган ва озиқ-овқат омили 28% (7) беморда аниқланган.

148 беморлардан 109 сида ирсий омилнинг борлиги аниқланган, бу 73,6% ташкил этди. АД беморлар гуруҳида клиник шакллари ҳисобга олган ҳолда 58 беморларни ирсияти бўлган эди, бу 71,6% ташкил этди, АД беморларда - 35 (83,3%) ва токсикодермияси бор беморларда - 64% (25дан 16) мувофиқ.

Ёндош касалликлар орасида 33,8% ҳолатларда гипохром камқонлик, 49 касалда ошқозон-ичак тракти патологияси (33,1%), эндокрин тизим (қалқонсимон без) касалликлари 30,4% ҳолатларда (45 беморларда) ва 37 беморларда (25%) асаб тизимининг касалликлари аниқланган.

Аллергик дерматозларни оғирлигини аниқлаш учун 9 балли симптомлар шкаласининг дерматологик индекслари (СШДИ) курсаткичи ишлатилган.

СШДИ белгилари бўйича аллергик дерматозларнинг клиник кўринишини ўрганиш шуни кўрсатдики, аллергодерматит билан оғирган беморларда 14 (17,3%) енгил, 47 (58,02%) - ўртача ва 20 (28,4%) - оғир даражаси аниқланган. АД касалликлари гуруҳида 8 беморда енгил даражаси аниқланди (19,05%), кўп ҳолларда ўртача-оғирлик аниқланди - 54,7% (42 тадан 24 та) ва 26,2% (42тадан 11 та) - касалликнинг оғир даражаси аниқланди. Токсикодермияли 25 нафар беморнинг 7 нафари ўрта даражада оғир бўлиб, 18 нафар беморда оғир даражаси аниқланди, бу эса мос равишда 72% ни ташкил этди.

Антиоксидант тизимининг ҳолатини ва тананинг эндоген интоксикациясини ўрганиш илмий тадқиқотларнинг устувор йўналишларидан биридир. Аллергик дерматоз билан хасталанган беморларда антиоксидант тизимининг ишлаши эркин радикал оксидланиш интенсивлигини ўзгариши ва оксидланиш стрессининг ривожланиши билан боғлиқ метаболизмни қайта кўриш билан боғлиқ ҳолда алоҳида аҳамиятга эга. Эндоген интоксикацияни баҳолаш учун аллергик дерматозли 60 нафар бемор нозологик шакли ва касалликнинг оғирлиги ҳисобга олган ҳолда текширилди.

Аллергодерматози бўлган 60 нафар беморда эндоген захарланишнинг баҳолаши, морфологик нозологик шакли ва оғирлигини ҳисобга олган ҳолда берилган.

Тадқиқ қилинган аллергодерматозли беморларда умумий антиоксидант ҳолатини ўрганиш натижалари ўртача даражада уч карра пасайишини

кўрсатиб, шартли соғлом шахслар билан солиштирилганда ўртача $0,5 \pm 0,02$ mM бўлган бўлса, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич ўртача $1,5 \pm 0,06$ mM. ($P < 0,05$) ташкил қилди.

Клиник шаклини ҳисобга олган ҳолда, АОС индекслари аллергодерматит билан оғриган беморларда $0,5-0,03$ ммол / л, атопик дерматитли беморларда $0,6 \pm 0,02$ ммол / л ва токсикодермия бўлган беморларда ўртача $0,3 \pm 0,05$ ммол / л бўлган вабу эса соғлом шахслар билан таққослаганда 3, 2,5 ва 5 марта пастроқдир. Олинган натижаларнинг статистик ишончилиги ($P < 0,05$) исботланган (1-жадвал).

1-жадвал

Аллергодерматозларнинг клиник шаклини ҳисобга олган ҳолда умумий антиоксидант тизим ҳолати (АОТ)

Кўрсаткич	Назорат гуруҳ (n=30)	АлД (n=25)	АД (n=25)	Токсикодермия (n=25)
АОТ(ммоль/л)	$1,5 \pm 0,06$	$0,5 \pm 0,03^*$	$0,6 \pm 0,02^*$	$0,3 \pm 0,05^*$

Изоҳ: * -соғлом шахсларга нисбатан бўлган статистик ишончилик ($P < 0,05$)

Беморларнинг ҳар бир гуруҳдаги антиоксидант тизимининг параметрларини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, аллергик дерматозли беморларда АОТнинг функционал фаоллиги бузилади, бу ЎМ концентрациясини 1,7 мартага, олигопептидларни 1,6 мартага, токсемия индексини – 2,8 мартага ошиши ва қон зардобда ЎМ ва олигопептидларни концентрациясининг ортиши 1,6 баробар, кизил қон таначаларида токсемиянинг индексини кўтарилиши 2,6 баробарлиги билан тавсифланади (жадвал 2).

2- жадвал

Турли дерматозларда эндоген интоксикациянинг кўрсаткичлари (ЭИ) (M±m)

Дерматозлар (нозология)	УМ	Олигопептидлар	Токсемия индекси (ТИ)	Интоксикация Индекси (ИИ)
Токсикодермия, (n=14)	$24,2 \pm 1,2^*$	$1,55 \pm 0,15^*$	$37,2 \pm 3,21^*$	$137,9 \pm 3,5^*$
Аллергодерматит, (n=25)	$22,3 \pm 1,3^*$	$1,2 \pm 0,14^*$	$28,5 \pm 3,27^*$	$98,2 \pm 3,7^*$
Атопик дерматит (АД), (n=21)	$16,68 \pm 1,49^*$	$1,05 \pm 0,17^*$	$18,20 \pm 3,81^*$	$42,19 \pm 3,27^*$
Назорат гуруҳи, n=55	$11,2 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,07$	$9,0 \pm 0,5$	$28,1 \pm 1,4$
Дерматозлар (нозология)	Эритроцитлар			Зардобдаги ЎМ / эритроцитлар ЎМ
Токсикодермия, (n=14)	$45,87 \pm 1,47^*$	$2,27 \pm 0,13^*$	$99,5 \pm 8,17^*$	$0,54 \pm 0,02^*$
Аллергодерматит, (n=)	$34,4 \pm 2,7^*$	$1,8 \pm 0,19^*$	$69,7 \pm 9,2^*$	$0,7 \pm 0,03$
Атопик(АД), (n=10)	$18,82 \pm 2,14$	$1,13 \pm 0,16$	$23,99 \pm 6,44^*$	$0,95 \pm 0,04$
Назорат гуруҳи, n=55	$19,1 \pm 0,6$	$1,0 \pm 0,06$	$19,1 \pm 1,2$	$0,6 \pm 0,03$

Изоҳ: *- соғлом шахсларга нисбатан бўлган статистик ишончилилик ($P < 0,05$)

Холбуки, клиник шаклга қараб, эндоген интоксикация кўрсаткичлари бир қатор ўзига хос хусусиятларга эга эди. Шундай қилиб, токсикодермия билан

хасталанган беморлар гуруҳида аллергик дерматитли беморларга нисбатан плазмадаги ЎМ концентрацияси 1,1 баробар, АД беморларга нисбатан 1,4 баробар, олигопептидлар 1,3 ва 1,4 баробар, плазмадаги токсемия индексини – 1,3 ва 2,4 марта, мос равишда ошганлиги кузатилди. Вахоланки, эритроцитларда токсикодермия билан оғриган беморларда ЎМ ва эритроцитлар олигопептидлари 1,3 ва 2,4 мартабага, токсемия индекслари мос равишда 1,4 ва 4,2 мартага ошган ва статистик ахамиятга эга ($P < 0,05$).

Маълумотлар тахлили шуни кўрсатадики, аллергик дерматит баъзи биокимёвий кўрсаткичлар (мочевина, сийдик кислотаси, креатинин) қийматларининг ошишига олиб келади, бу метаболик касалликларнинг ривожланиши ва плазма ва қизил қон хужайралари ва СЕЭдаги ЎМ миқдорининг сезиларли даражада ошиши эндоген интоксикациянинг ривожланишини кўрсатади.

Шундай қилиб, аллергик дерматозли беморларда ЎМ концентрациясининг 1,7 марта, олигопептидларни 1,6 марта, қон плазмасидаги токсемия индексининг 2,8 мартага, ва эритроцитларда ЎМ ва олигопептидларни концентрациясининг 1,6 марта ва токсемия кўрсаткичи 2,6 марта ортиши билан тавсифланган АОТ функционал фаоллигининг бузилиши мавжуд.

Беморларнинг ҳар бир гуруҳида антиоксидант тизим кўрсаткичларини ўрганиш натижалари шуни кўрсатадики, аллергодерматозли беморларда АОС функционал фаолиятининг бузилиши кузатилади ва у ЎМ концентрацияси - 1,7 марта, олигопептидлар - 1,6 мартага, токсемия индекслари - 2,8 марта қон плазмаси ва ЎМ ва олигопептидларнинг концентрациясининг 1,6 баробар, токсемия индексининг эса эритроцитларда 2,6 марта кўпайиши кузатилади. Шу билан бирга, энг аниқ - бу кўрсаткичнинг қийматлари 5 баробар камайиши токсикодермияда қайд этилди.

Диссертациянинг «Аллергик тери касалликларининг молекуляр генетик хусусиятлари» деб номланган тўртинчи бобида 88 нафар аллергик дерматозли беморларда молекуляр генетик тадқиқотлар натижаларини тақдим этади. Ксенобиотик биотрансформация ферментининг GSTP1 генининг полиморфик вариант Пе 105Val аллергик тери касалликларини шаклланиши ва ривожланиш механизмидаги ўрни дерматоз ривожланишининг хавфини баҳолаш учун генетик ва биокимёвий мезонларни тасдиқлаш учун аниқланди.

3-жадвалда қайд этилганидек, АД 88 беморларда 176 та ДНК намунаси бўйича ксенобиотик фермент GSTP1 генининг Пе 105Val полиморфизмининг аллел ва генотиплари тақсимланиш қайталанишларининг таққослаш тахлили 67,0% ҳолатда мос равишда оддий аллел А ва 33% ҳолларда аллел G нинг мавжудлигини аниқлади. Назорат гуруҳида ксенобиотик ферменти GSTP1 гени мутант Пе 105Val аллелининг пайдо бўлиш қайталаниши 12,5% ни ташкил этди, бу эса асосий гуруҳдан 2,6 марта паст бўлди ($P < 0,05$).

3-жадвал

**Назорат ва беморлар гуруҳларида GSTP1 гени Пе 105Val
полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари тақсимланишининг
қайталаниши**

№	Гуруҳлар	Аллеллар қайталаниши				Генотиплар тақсимланиши қайталаниши					
		А		G		A/A		A/G		G/G	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	Асосий гуруҳ (n=88)	118	67.0	58	33.0*	41	46.6	35	39.7*	12	13.6*
2	Назорат гуруҳи(n=72)	126	87.5	18	12.5	57	79.2	14	19.4	1	1,4

Изоҳ *- соғлом шахсларга нисбатан бўлган статистик ишонччилик(P<0,05)

A/G ва G/G" функционал жиҳатдан салбий" генотиплари ошганлиги аниқланди - мос равишда 39,7% ва 13,6%. Имкониятлар нисбати коэффиценти бўйича G /A полиморфизми (OR=2.6; 95% CI 1.264-5.382) ва G/G (OR=11.2; 95% CI 1.421- 88.43) мавжуд бўлганида асосий гуруҳда АлД ривожланиш хавфи 1,9 ва соғлом гуруҳга қараганда 12 марта кўп. Тадқиқ қилинган гуруҳлардаги бундай кўрсаткичлар статистик жиҳатдан ишончлидир ($\chi^2=6.9; P<0.05; \chi^2=8.0; P<0.05$).

4 -жадвал

**GSTP1 гени Пе 105 Val полиморфизмининг кутилган ва кузатилган
гетерозиготлик қайталаниши орасидаги фарқланиш даражаси**

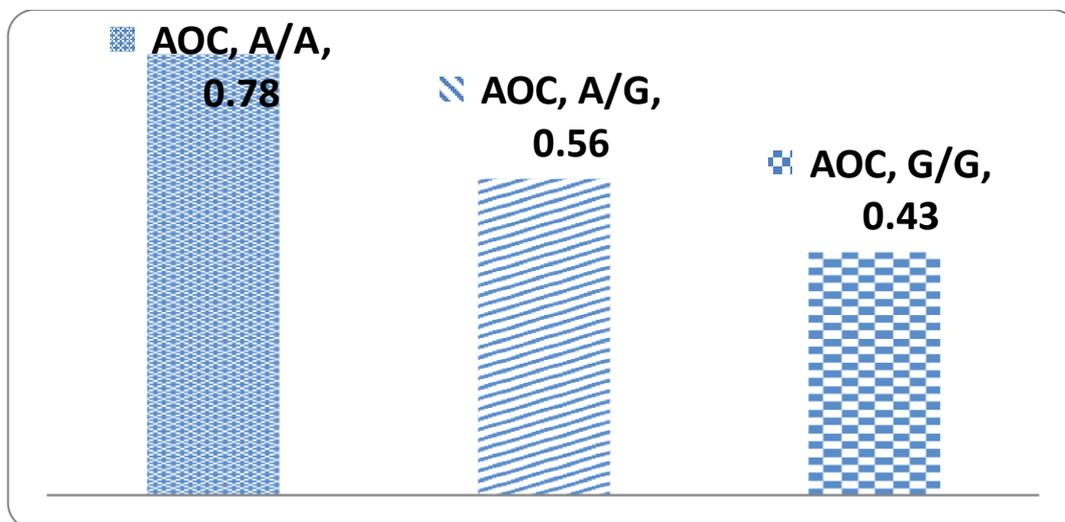
Гуруҳлар	Кузатилган гетерозиготлик (N _{obs})	Кутилган гетерозиготлик (N _{exp})	D *
Асосий гуруҳ	39,7	44,19	-0.12
Назорат гуруҳи	19,44	19,75	-0.01

4-жадвалдан кўришиб турибдики, аллергодерматоз билан касалланган беморларда GSTP1 генининг Пе 105 Val полиморфизмининг кузатиладиган гетерозиготлиги 39,7% ни ташкил этди, бу назорат гуруҳига нисбатан 2,05 марта юқори ва кутилган гетерозиготлик тезлиги 44,2% ни ташкил этди, соғлом кишиларга қараганда 2 баробар юқори (P <0,05) бўлди.

Молекуляр генетик тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, G аллел ва GSTP1 генининг гетеро/гомозигот генотиплари Пе 105 Val полиморфизми Ўзбекистондаги аллергик тери касалликлари ривожланиши хавфининг сезиларли белгиларидир (P<0,05). Аллел А ва функционал жиҳатдан қулай А/А генотиби патологияни ривожлантириш учун ишончли ҳимоя белгиларидир ($\chi^2=16.5; P<0.05; OR=0.2; 95\% CI 0.1186-0.4868$) (2017 йил 25 сентябрдаги ИАП 20170415 Г. "Аллергик тери касалликларининг оғирлик даражасини олдиндан аниқлаш усули" ихтиро патентига талабнома берилди).

Шуни таъкидлаш керакки, аллергодерматоз билан касалланган беморларда АОС нинг функционал фаоллиги GSTP1 генининг Пе 105 Val аллеллик вариантларини ҳисобга олган ҳолда махсус мезонга эга (1-расм).

ГАТР1 гени полиморфизмининг G -гетерозигот ва / ёки гомозигот G / A ёки G/G ноҳўя генотиплари бор АлД беморларда АОС кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан 3,4 баробарва A/A ижобий генотипли беморларга нисбатан 1.8 баробар камаяди ва бу аллергодерматозли беморларда эндоген захарланиш оғирлик даражасини асослайди ($P < 0,05$).



1-расм. Аллергодерматоз билан касалланган беморларда GSTP1 генининг Пе 105 Val аллел вариантларини ҳисобга олган ҳолда АОС нинг функционал фаоллиги кўрсаткичлари (n=60)

Диссертациянинг «Аллергодерматозда патогенетик дезинтоксикацион терапияни ишлаб чиқиш (экспериментал ва клиник изланишлар)» деб номланган бешинчи бобида кучли дезинтоксикацион таъсирга эга ва организмнинг метаболизми бузилишини самарали яхшиловчи маҳаллий восита –«Сукцинасол»ни қўшган ҳолда ишлаб чиқилган патогенетик дезинтоксикацион терапиянинг экспериментал, клиник-биокимёвий текшириш натижалари таърифланади.

Ушбу қисмда 40 та оқ каламушларда чақирилган экспериментал аллергик дерматитда баъзи биокимёвий кўрсаткичлар ўрганиши динамикаси батафсил тавсифланган.

Экспериментал аллергик дерматитда қон зардобида маълум биокимёвий кўрсаткичларнинг ошиши кузатилди. II гуруҳдаги аллергик дерматитли каламушларда мочевина концентрацияси 3,2 мартага ($p < 0.0001$), сийдик кислотаси 1,2 мартага ($p = 0.001$), креатинин 1,1 мартага кўпайди ($p > 0.05$).

Бизнинг ишимизда эндоген интоксикация кўрсаткичларини ўрганиш натижалари такдим этилган, бу экспериментал дерматитли (II гуруҳ) хайвонларда плазмадаги ЎМ микдори 1,9 мартага ($p < 0.0001$) ошганлигини, олигопептидларнинг концентрацияси 2,0 мартага ($p < 0.0001$), плазмадаги токсемия индекси - 3,8 марта ($p < 0.0001$), интоксикация индекси - 3,6 марта ($p < 0.0001$) ошганлиги кўрсатилган.

Шундай қилиб, келтирилган маълумотлардан келиб чиққан ҳолда, аллергик дерматозларда биокимёвий кўрсаткичларнинг ошиши бир қаторда, эндоген интоксикациянинг статистик жихатдан сезиларли даражада ошиши кузатилмоқда.

Ван-Гизон усули билан ўтказилган гисто-кимёвий тадқиқотлар шуни кўрсатдики, сурункали аллергик контактли дерматитда чуқур коагуляцион некроз, кучли яллиғланиш инфилтрацияси ва терининг қўпол чандиқланиши мавжуд.

Антиоксидант таъсирга эга булган «Сукцинасол» препаратининг экспериментал қўлланиши антиоксидант химояси ҳолатини тиклашда ва шу билан оксидланиш жараёнларининг гиперактивациясини сусайтиришига ёрдам беради.

Гематология ва қон қуйиш илмий текшириш институтида ишлаб чиқилган маҳаллий препарат «Сукцинасол» хужайра даражасида энергия потенциалини қайта тикловчи ва тери шикастланиши даволашда самарали бўлган, Кребсдаврининг табиий метаболити – қаҳрабо кислотасини ўзида сақлайди.

Экспериментал текширув натижалари шуни кўрсатдики, сукцинасолнинг буферли эритмаси инфузияси экспериментал дерматитда метаболик бузилишларни фаол қайта тиклашга ёрдам берди ва бу аллергодерматозли беморларда уни тавсия этишга асос бўлди.

«Сукцинасол» - маҳаллий ишлаб чиқарилган инфузион дори воситаси, қаҳрабо кислотанинг биологик энергетик субстратини ўз ичига олган қон ўрнини босувчи дезинтоксикацион хусусиятига эга ва 400 мл дозада дезинтоксикацион терапия сифатида томир ичига тавсия этилади. Препарат 18 ёшдан 65 ёшгача бўлган аллергодерматозли 30 нафар беморда қўлланилган.

Инфузион терапия таққосланган дориларни томирга юбориш билан амалга оширилди. Терапиянинг самарадорлигини ўрганиш учун аллергодерматознинг оғир шакллари бўлган беморлар 4 гуруҳга бўлинган ҳолда I - гуруҳ (интакт (соғлом)) - 29 нафар соғлом шахс, II гуруҳ - дезинтоксикациядан олдин аллергодерматозли 60 нафар бемор, III - Аллергодерматозлар билан оғриган беморларга анъанавий натрий тиосульфат 30% -10,0 мл / томир ичига №10 билан терапия олган (30нафар бемор), IV - «Сукцинасол» 400,0 мл / томир ичига кун ора №5 билан дезинтоксикацион терапия олган аллергодерматозли 30 нафар бемор.

Барча беморларга дезинтоксикациядан олдин ва кейин клиник ва биокимёвий қон синамалари ўтказилди (5-жадвал).

Клиник тадқиқотлар натижалари «Сукцинасол» билан дезинтоксикацион терапия олаётган аллергодерматозли беморларда терининг патологик жараёнининг динамикаси қисқа муддатларда - даволанишнинг 3-4-кунида, гиперемия, инфилтрация ва ивишнинг 3-4 кунида камайганлигини кўрсатди, субъэктив сезишлар- ачиш ҳисси, кичиш терапиянинг 2-3-кунида камайди.

Даволашдан олдин назорат гуруҳидаги (I гуруҳ) беморларда СШДИ индексининг кўрсаткичлари ўртача $24,5 \pm 0,8$ баллни ташкил этди, бу

касалликнинг оғир даражасига тўғри келади. Анъанавий терапия СШДИ индексининг оғирлик даражаси 1,5 баробар камайди ва $15,7 \pm 0,6$ баллни ташкил этди ($P < 0,05$). Патогенетик дезинтоксикацион терапиясини олган асосий гуруҳда СШДИ индекслари ўртача $11,5 \pm 0,3$ баллни ташкил этди ва бу даволанишдан олдин 2,2 баробар паст бўлди. Олинган маълумотлар статистик жиҳатдан аҳамиятли эди ($P < 0,05$).

5- жадвал

"Сукцинасол" препарати ва натрий тиосульфат ёрдамида СШДИ индекслари динамикасининг қиёсий тавсифлари

гуруҳлар			СШДИ индекслари		Даволашдан кейинги ножўя таъсирларни учраши
№	Аллергодерматозли беморлар	n	даволашгача	даволашнинг 10-чи куни	
I	Назорат	30	$24,5 \pm 0,8$	$15,7 \pm 0,6^*$	13,3% (4)
II	асосий	30	$24,8 \pm 1,3$	$11,5 \pm 0,3^*$	-

Изоҳ: * -соғлом шахсларга нисбатан бўлган статистик ишончлилик ($P < 0,05$)

Таъкидлаш керакки, сукцинасол билан дезинтоксикацион терапия пайтида ножўя таъсирлар қайд этилмаган, бунда натрий тиосульфатни қабул қилган беморларда 4 нафарида аллергия реакция қайд этилди, бу эса 13,3% ни ташкил этди.

Дезинтоксикацион терапиянинг натижалари, шунингдек GSTP1 генининг Pe 105 Val молекуляр генетик кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда таҳлил қилинди (6-жадвал).

6-жадвал

GSTP1 гени Pe 105 Val полиморфизмининг ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда аллергиядерматозли беморларда дезинтоксикацион терапия динамикасининг қиёсий таърифи

GSTP1 гени генотиплар Pe 105 Val	клиник соғайиш		сезиларли яхшиланиш		таъсирсиз		ножўя таъсирлар	
	стандарт бўйи-ча	пато-генетик	стандарт бўйи-ча	пато-генетик	стандарт бўйи-ча	пато-генетик	стандарт бўйи-ча	пато-генетик
A/A n=23	6	8	2	3	4	-	-	-
A/G n=30	5	11	3	5	6	-	-	-
G/G n=7		2	1	1	3	-	-	-
Жами n=60	11	21	6	9	13	-	-	-

6-жадвалда айтилишича, стандарт ва патогенетик дезинтоксикацион терапия олган GSTP1 генининг A/A Pe 105 Val функционал генотиплари билан

аллергодерматозли 32 беморда (53,3%) клиник соғайиш қайд этилди. Сезиларли клиник яхшиланиш 15 (25%) да қайд этилди. Даволаш самараси бўлмаганлар– 13 нафар, бу эса 21,6% ни ташкил этди.

Дезинтоксикацион терапияни ҳисобга олган ҳолда, клиник кечишининг динамикасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, GSTP1 генининг А/А генотибли стандарт терапия олган беморларда клиник соғайиш 26,1% да (23 нафаридан 6 нафаридан) аниқланган, сукцинасол олганлар эса 34, 8% (23дан 8 таси) ташкил этди, бу эса АлД клиник кечишининг ижобий динамикасидан 1,3 баравар юқори. GSTP1 генининг А/Г гетерозигот генотибли беморлар гуруҳида «Сукцинасол» қабул қилган беморларда 36,6% да (30 нафаридан 11 нафаридан), стандарт терапия олган беморларда 16,6% да (30 нафаридан 6 нафаридан) клиник соғайиш қайд этилган.

Шуни таъкидлаш жоизки, гомозиготли G/G генотибли беморлар орасида сукцинасол қабул қилган 7 нафаридан 2 нафаридан клиник соғайиш қайд этилган.

А/А генотибли беморлар гуруҳида сукцинасол препарати олган 5 (21,7%), А/Г генотибли – 8(26,6%) ва G/G –7 бемордан 2 тасида сезиларли яхшиланиш аниқланди. Айтиш жоизки, сукцинасол дезинтоксикацион терапиянинг терапевтик самарадорлигини сезиларли даражада оширди. Ҳеч қандай ножўя таъсири кузатилмади.

Аллергодерматозли беморларда клиник кўрсаткичлар билан бир қаторда антиоксидант тизимнинг лаборатория кўрсаткичларида ҳам ижобий динамика кузатилди.

Кахрабо кислотаси антиоксиданти бор сукцинасол қўлланилганда АОТ умуман кўтарилди ва нормал кўрсаткичларга етди. АОТнинг энг кўп ошиши олдинги даволаш қийматлари билан солиштирилганда токсикодермияда аниқланган ва бунда, сукцинасол инфузияси АОТни 4,7 мартагача ошиши, КЭ да 3,8 мартагача, аллергодерматит ва атопик дерматитда 2,8 ва 2,7 мартагача, экземада эса уч баравар кўпайиши кузатилди.

Шундай қилиб, «Сукцинасол» препарати билан дезинтоксикацион терапия организмнинг эндоген заҳарланиш даражасини янада кўпроқ камайишига ёрдам беради, биокимёвий ҳолатнинг лаборатория кўрсаткичларини меъёрлаштиришга, дерматознинг клиник кўринишини яхшиланишига, терапевтик самарадорликни оширишга ёрдам беради, шунингдек, ножўя таъсирга эга эмас ва шифохоналардаги кунлар сонини камайтиришга олиб келади. Амалий тиббиётда кенг фойдаланиш учун тавсия этилади.

ХУЛОСА

«Аллергодерматозларнинг молекуляр-генетик хусусиятлари ва эндоген интоксикациясини ташхислаш ва даволаш усулини такомиллаштириш»

мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича ўтказилган изланишлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Аллергодерматозларни ривожланишида озик-овқат –43,2% ва дори-дармон - 16,9% асосий омиллар бўлган. Клиник шаклга қараб, аллергодерматит, атопик дерматитда озик-овқат омиллари етакчи бўлиб, ўртача 38,3% ва 61,9%, токсикодермияда асосий ноўя омил дори-дармонлар истеъмоли - 68% ташкил этди ва бу адабий маълумотларига мос келди. Бундан ташқари, 148 нафар бемордан 109 нафарида ирсий омил мавжудлиги қайд этилди, бу 73,6% ни ташкил этди.

2. Молекуляр генетик тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, GSTP1 гени Pe105Val - полиморфизмининг G аллеллари ва гетеро/гомозигот генотиплари Ўзбекистонда аллергияли тери касалликларини оғир даражасини ривожланиши хавфи мезони бўлиши аниқланди. ($\chi^2=16.5; P<0.05; OR=0.2; 95\%CI 0.1186-0.4868$).

3. Аллергодерматозли беморларда GSTP1 гени 105Val генининг аллеллар вариантлари бўйича G/A полиморфизм варианты–ўртача оғирлик даражаси, G/G полиморфизм вариантыда–оғир даражали касалланиш хавфи прогностик критерияси аниқланди. (ихтирога билдиришнома берилди. №IAP 20170415 от 25.09.2017 г. « Тери аллергияли дерматитларининг оғирлик даражасини прогнозлаш»).

4. СШДИ индексини ҳисобга олган ҳолда аллергияли дерматозларнинг клиник кечишининг оғирлик даражасини ўрганиш шуни кўрсатдики, аллергияли дерматит билан оғирган 58,03% беморларда ўртача оғирлик даражаси кўпинча ташхис қўйилган ва АДда-54,7%, токсикодермия касалликларида эса 72% беморларда оғир даражаси аниқланган.

5. Аллергодерматозли беморларга АОТ камайиши билан характерланган антиоксидант тизими функционал фаолияти бузилиши кузатилган. Бунда кўрсаткичларнинг қиймати беш баравари камайиши токсикодермияда қайд этилди ва энг кам кўрсаткич қиймати 2,5 марта камайиши атопик дерматитда кузатилди.

6. Аллергодерматозли беморларда қон плазмасида ЎМ концентрацияси 1,7 марта, олигопептидлар – 1,6 марта ва эритроцитларда токсемия индекси 2,6 марта ошиши билан белгиланувчи сезиларли эндоген интоксикация кузатилади. Шу билан бирга, энг яққол-бу кўрсаткичнинг қийматлари 5 баробар камайиши токсикодермияда қайд этилди.

7. GSTP1 полиморфизм генининг G - гетерозигот ва / ёки гомозиготли G / A ёки G/G генотиплари бўлган шахслар гуруҳида АОС индекслари A/A генотиплари бўлган беморларга нисбатан - 1,8 мартага ва соғлом назорат гуруҳига нисбатан эса - 3,4 марта камайиши кузатилди ва бу ҳолат аллергияли дерматозли беморларда эндоген интоксикациясининг оғир даражасини ривожланганлигидан далолат берди ($P < 0,05$).

8. Аллергодерматоз билан касалланган беморларда маҳаллий дори воситаси –сукцинасолни дезинтоксикацион терапиясида қўллаш натижасида организмнинг эндоген заҳарланиш даражасини янада пасайишига олиб

келиши хамда биокимёвий ҳолатнинг лаборатор кўрсаткичларини меъёрлаштириши, дерматознинг клиник кечишини яхшилади, терапевтик самарадорликни оширди ва касалхонада ётиш кунлар сонини камайтирди ва дерматология тиббиёт амалиётида кенг қўлламда фойдаланиш учун тавсия этилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ДЕРМАТОЛОВЕНЕРОЛОГИИ И
КОСМЕТОЛОГИИ**

АЛИМОВА СЕВАРА МУРАДОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

14.00.11 – Дерматология и венерология

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

Ташкент – 2019

**Тема диссертации (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при
Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2019.2.PhD/Tib476**

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета(www.tashpmi.uz.) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу (www.ziyo.net).

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

Официальные оппоненты: **Хаитов Кахрамон Нажмитдинович**
доктор медицинских наук

Гильдиева Маргарита Собировна
доктор биологических наук

Ведущая организация: **Ташкентский институт усовершенствования
врачей**

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

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за № _____, (адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел/факс: (+998 71) 262-33-14

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

А.В.Алимов

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

Э. А. Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных 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. Изменение экологической ситуации, широкое использование лекарственных средств и пестицидов в сельском хозяйстве, некачественные косметологические средства, пищевые добавки стали причиной увеличения день за днем аллергических заболеваний кожи (АЗК). «... заболевание представляет собой глобальную проблему XXI века, связано с продолжающим ростом среди населения, особенно среди детей...»³. Частота встречаемости АЗК с тяжелым рецидивирующим, сложным течением у лиц наиболее трудоспособного возраста в структуре кожной патологии составляет 30-40%. Географические особенности регионов, полиморфизм кожных изменений, частые рецидивы, упорное течение обуславливают развитие осложненных форм. Увеличение числа больных с временной утратой трудоспособности, усиление неблагоприятного влияния на их психическое и физическое состояние связано с усилением медицинской и социальной значимости проблемы аллергодерматозов. Устранение этих проблем является актуальной задачей перед специалистами данной сферы.

Во всем мире проводится ряд научных исследований по совершенствованию диагностики и эффективных методов лечения с учётом молекулярно-генетических особенностей аллергодерматозов. Преимущество этих работ состоит из обоснования клинических проявлений аллергодерматоза с учётом возраста больных, формы и продолжительности заболевания и триггерных факторов. Важное значение имеет оценка клинического проявления заболевания и роли ассоциации полиморфизма генотипов *Pe105Valгена GSTP1* в механизме развития аллергодерматоза, состояния эндогенной интоксикации с учётом клинического проявления у больных с аллергодерматозом. Совершенствование разработки оптимального метода дезинтоксикационной терапии лечения заболевания на основе экспериментальных, клинических и биохимических исследований у больных с аллергодерматозом имеет особое значение.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации системы по мировым стандартам, оценки эпидемиологического состояния заболевания и в направлении разработки эффективных методов диагностики выполнены широко направленные меры. Определены задачи «...по повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также создание системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей диспансеризации...»⁴. При снижении аллергических заболеваний

³Каюмова Л.Н. Современные представления об эпигенетических механизмах формирования атопического дерматита/Российский журнал кожных и венерических болезней-М., 2014.-Т17, №4.-С.42-50.

⁴Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

кожи среди населения под влиянием различных факторов при оказании современной медицинской помощи путем совершенствования использования современных технологий особое место занимает снижение осложнений различной степени.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день в работах ряда зарубежных ученых отмечены иммунологические стороны развития атопического дерматита (Короткий Н.Г. с соавт., 2017). Большой интерес представляет изучение различных вариантов генов, играющих ключевую роль в патогенезе аллергических заболеваний кожи и определяющих чувствительность к фармацевтическим препаратам патогенетической терапии, включающей глюкокортикостероиды, β_2 -адреномиметики, ингибиторы лейкотриенов (Dallongeville J., Helbecque N. et al., 2003; Баранов В.С., 2009). Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК) играют большую роль в формировании развития данных патологий (Mancinelli et al., 2004; Фрейдин М.Б., Пузырёв В.П., 2007). Но они ещё недостаточно изучены в качестве генетических факторов предрасполагающих к этим заболеваниям.

В Узбекистане впервые определён полиморфизм 590C>T гена IL-4 у больных атопическим дерматитом и у здоровых лиц, с учётом данных клинического и иммунологического обследования (IL-4 и IgE) [Бобоев К.Т., Муминова С.Р., 2019]. Результаты исследования показали, что частота встречаемости полиморфизма 590C>T гена ИЛ-4 у больных с АД значительно превышала таковую в контрольной группе, что свидетельствовало о достоверной ассоциации между развитием заболевания и данным генетическим маркером, однако не совершенствованы диагностика и эффективные методы лечения с учётом молекулярно-генетических особенностей и эндогенной интоксикации аллергодерматозов.

На сегодняшний день важную проблему в дерматологической практике составляет поиск оптимальных методов терапии тяжелых форм аллергодерматозов. Стандартные методы терапии, включающие назначение дезинтоксикационных, гипосенсибилизирующих, антигистаминных методов терапии не всегда способствуют полному разрешению кожно-

патологического процесса. Таким образом, поиск генетических маркеров, ответственных за атопию в организме, с учетом оценки функциональной деятельности антиоксидантной системы будет способствовать раскрытию пускового механизма развития тяжелых форм аллергических заболеваний кожи и разработке молекулярно-генетических критериев ранней диагностики степени тяжести, новых методов терапии и профилактики заболевания.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз в рамках прикладного гранта АДСС-15.19.3 «Иммуногенетические, метаболические и микробиологические маркеры в развитии аллергодерматозов и пути совершенствования методов их диагностики и терапии».

Целью исследования является совершенствование методов диагностики и лечения больных с аллергодерматозами с учетом аллельного полиморфизма генов ферментов ксенобиотиков второй фазы и клинико-биохимических показателей организма.

Задачи исследования:

Дать оценку клинического течения аллергодерматозов с учетом возраста больных, давности заболевания и триггерных факторов.

Изучить состояние эндогенной интоксикации у больных аллергодерматозами с учетом клинической формы.

Дать оценку значимости выявляемости ассоциации полиморфизма генотипов Pe105Val гена GSTP1 в механизме развития аллергодерматозов и разработать способы прогнозирования клинического течения заболевания.

На основании экспериментальных, клинико-биохимических исследований разработать оптимальные методы дезинтоксикационной терапии у больных с аллергодерматозами.

Объектом исследования явились 148 больных с аллергическими заболеваниями кожи в возрасте от 6 до 80 лет, получавшие стационарное лечение в клинике РСНПМЦДВиК МЗ РУз и 72 здоровых лица, а также 40 беспородных белых крыс в экспериментальных условиях.

Предметом исследования явились состояние кожных покровов больных аллергодерматозами, экспериментальные материалы венозной крови и сыворотки крови больных, а также экспериментальных животных.

Методы исследования. При выполнении работы использованы клинические, экспериментальные, биохимические, молекулярно-генетические, иммуноферментные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определено важное значение генотипа Pe 105 Val второй фазы гена ферментов ксенобиотиков GSTP1, при клиническом течении аллергодерматозов, особенно при хронической форме;

доказано важное прогностическое значение аллеля G и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма Pe105Val гена GSTP1 при повышенном риске развития аллергических заболеваний кожи;

установлено снижение функциональной деятельности АОС антиоксидантной системы и повышение концентрации олигопептидов в крови, что способствовало развитию тяжелой степени эндогенной интоксикации в организме у больных аллергодерматозами;

впервые совершенствованы методы дезинтоксикационной терапии у больных с аллергодерматозами с учетом полиморфизма генотипов Pe105Val гена GSTP1.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны способы прогнозирования риска развития тяжелых форм аллергодерматозов с учетом аллельных вариантов генотипов Pe105Val ферментов ксенобиотиков гена GSTP1;

разработана дезинтоксикационная терапия тяжелых форм аллергодерматозов с учетом антиоксидантной системы и ассоциации полиморфизма генотипов Pe 105 Val ферментов ксенобиотиков гена GSTP1;

Достоверность результатов исследования обосновывается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, достаточным количеством больных, обработкой полученных данных с использованием современных, взаимодополняющих экспериментальных, биохимических, молекулярно-генетических, иммуноферментных и статистических методов, а также порядок по совершенствованию методов диагностики и лечения аллергодерматозов были сопоставлены с подтвержденными результатами зарубежных и отечественных исследований, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в механизме развития и клинического течения тяжелых форм аллергодерматозов установлена роль аллельных вариантов полиморфизма Pe105Val гена ферментов ксенобиотиков второй фазы GSTP1.

В организме больных аллергодерматозами отмечается развитие тяжелой степени эндогенной интоксикации, характеризующееся снижением функциональной деятельности АОС и повышением концентрации олигопептидов в сыворотке крови

Практическая значимость результатов исследования характеризуется разработкой способа прогнозирования риска развития тяжелых форм аллергодерматозов с учетом молекулярно-генетического анализа полиморфизма Pe105Val гена ферментов ксенобиотиков второй фазы GSTP1.

Разработанная дезинтоксикационная терапия, характеризующаяся назначением отечественного препарата сукцинасол, способствовала снижению степени тяжести эндогенной интоксикации в организме и повышению терапевтической эффективности на 65,6%.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов по аллергодерматозам:

- разработан и внедрен в практику здравоохранения способ молекулярно-генетической диагностики степени тяжести аллергических заболеваний кожи и дезинтоксикационная терапия с применением отечественного препарата «сукцинасол». Методическая рекомендация «Дезинтоксикационная терапия при тяжелых формах аллергодерматозов» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-д/227 от 29.10.2018 года). Данный способ способствует ранней диагностике риска развития тяжелой степени тяжести аллергодерматозов и тактике дезинтоксикационной терапии;
- разработанный метод лечения и диагностики аллергодерматозов используется в лечебной практике в клинике РСНПМЦДВиК МЗ РУз, в практической работе кожно-венерологических диспансеров–Наманганского областного КВД и ООО «Эмбриосервис» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/2 от 08.01.2019 года).

Внедрение результатов исследования позволило повысить терапевтическую эффективность на 65,6%.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 2 международных и 2 республиканских научно – практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 1 методическая рекомендация, 8 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 7 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 100 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** показана актуальность и востребованность проведенного исследования, отражены цель и задачи, даны характеристики объекту и предмету исследования, продемонстрировано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрываются их научная и практическая значимость, список внедрений в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное состояние патогенетических механизмов и лечения аллергодерматозов**» дается обзор литературы последних 10-15 лет из отечественных и зарубежных изданий о

распространенности, клиническом течении, патогенетических аспектах развития аллергических заболеваний кожи, молекулярно-генетических механизмов развития и роль антиоксидантной системы организма в клиническом течении аллергодерматозов и современные методы диагностики и терапии. Излагаются преимущества и недостатки существующих методов диагностики и лечения аллергических заболеваний кожи.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования» диагностики и лечения аллергодерматозов»** дана общая характеристика клинического материала, для достижения цели и поставленных задач исследования проведено комплексное обследование 148 больных с аллергическими заболеваниями кожи в возрасте от 6 до 80 лет, поступивших в клинику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии. Из них 72 (48,6%) – мужчины, 76 (51,4%) – женщины. Оценка клинической характеристики аллергодерматозов проводилась с учетом возраста, пола, давности основного заболевания. Контрольную группу составили 72 здоровых лиц соответствующего возраста. Всем больным диагноз аллергических заболеваний кожи устанавливали согласно классификации МКБ -10 (2017). Таким образом, среди 148 больных атопический дерматит диагностирован у 42 (28,4%), аллергодерматит – у 81 (54,7%) и токсикодермия – у 25 (16,8%) больных соответственно.

В диссертационной работе проводились следующие методы исследования: клинические – определение степени тяжести по индексу ДИШС;

общую антиоксидантную активность сыворотки крови у обследованных больных и подопытных крыс проводили биохимическими исследованиями методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA –(ИФА))– исследования; определение степени эндотоксемии экспресс-методом анализа уровня молекул средней массы (МСМ) в плазме крови и в эритроцитах, определением сорбционной ёмкости эритроцитов и уровня токсемии; молекулярно-генетические исследования гена фермента ксенобиотиков GSTP1 методом полимеразной цепной реакции. При статистической обработке результатов исследования использовали пакет программного обеспечения «Statistica for Windows 7.0» для персонального компьютера.

В третьей главе диссертации **«Клинико-биохимическая характеристика аллергодерматозов»** подробно освещена характеристика клинического течения аллергодерматозов у 148 больных с учетом клинической формы по МКБ-10, степени тяжести, давности заболевания, характера кожно-патологического процесса и сопутствующей патологии, а также приводится характер провоцирующих факторов.

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что среди провоцирующих факторов развития и обострения аллергодерматозов ведущее место занимают пищевые продукты – 43,2%, нервные заболевания – 10,8%, лекарственные средства – 16,9% и химическая промышленность – 11,5%,

соответственно. Следует отметить, что у 26 больных преобладал идиопатический характер провоцирующего фактора, что составило 17,6%. Тогда как с учетом клинической формы в группе больных с аллергическими дерматитами в большинстве случаев провоцирующим был пищевой фактор – у 38,3% (31) и химический фактор – у 19,7% (16) больных, соответственно. В группе больных АД ведущим фактором явился пищевой – у 61,9% (26), нервный – у 19,05% (8) больных, тогда как в группе больных с токсикодермиями ведущим фактором развития явился лекарственный – у 68% (17) больных и пищевой – у 28% (7) больных, соответственно.

Из 148 больных у 109 было отмечено наличие наследственного фактора, что составило 73,6%. Тогда как, с учетом клинической формы в группе больных АД у 58 больных наследственность была отягощена, что составило 71,6% случаев. Тогда как в группе больных АД – у 35 (83,3%) и в группе больных с токсикодермией – у 64% (16 из 25) соответственно.

Среди сопутствующей патологии в 33,8% случаев выявлено гипохромная анемия, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 49 (33,1%), заболевания эндокринной системы (щитовидной железы) – в 30,4% (45 больных) случаев и нервной системы – у 37 больных (25%).

Для определения степени тяжести алергодерматозов использовали дерматологический индекс шкалы симптомов по 9 балльной системе.

Изучение клинического течения алергодерматозов с учетом определения ДИШС показало, что в группе больных с алергодерматитами легкая степень тяжести зарегистрирована – у 14 (17,3%), средняя степень – у 47 (58,02%) и тяжелая степень – у 20 (28,4%) больных. В группе больных АД – у 8 больных диагностирована легкая степень тяжести, что составило 19,05%, в большинстве случаев диагностирована средне-тяжелая степень тяжести – 54,7% (24 из 42) и 26,2% (11 из 42) случаев – тяжелая степень тяжести заболевания. У больных токсикодермией у 7 из 25 больных выявлена средне-тяжелая и у 18 больных – тяжелая степень тяжести, что составило 72% случаев соответственно.

Исследования состояния антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации организма является одним из приоритетных направлений научного исследования. Исследования функционирования антиоксидантной системы у больных алергодерматозами представляет особую актуальность в связи с перестройкой метаболизма, связанные с изменениями интенсивности свободно-радикального окисления и развитием окислительного стресса. Для оценки эндогенной интоксикации обследованы 60 больных с алергодерматозами с учетом нозологической формы и степени тяжести заболеваемости.

Результаты исследования общего антиоксидантного статуса у обследуемых больных с алергодерматозами в среднем показало трехкратное понижение его уровня по сравнению с условно-здоровыми лицами, что составило в среднем $0,5 \pm 0,02$ mM, тогда как у лиц контрольной здоровой группы данный показатель составил в среднем $1,5 \pm 0,06$ mM ($P < 0,05$) (табл. 1).

С учетом клинической формы у больных с аллергодерматитами показатель АОС в среднем составил $0,5 \pm 0,03$ ммоль/л, в группе больных атопическим дерматитом - $0,6 \pm 0,02$ ммоль/л и у больных с токсикодермией - $0,3 \pm 0,05$ ммоль/л, что в 3, 2,5 и 5 раз ниже по сравнению с показателями здоровых лиц. Полученные результаты имели статистически достоверный характер ($P < 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1

Состояние общего антиоксидантного статуса (АОС) с учетом клинической формы аллергодерматозов

Показатель	Контрольная группа (n=30)	АлД (n=25)	АД (n=25)	Токсикодермия (n=25)
АОС(ммоль/л)	$1,5 \pm 0,06$	$0,5 \pm 0,03^*$	$0,6 \pm 0,02^*$	$0,3 \pm 0,05^*$

Примечание: * - показатель статистической достоверности по отношению к здоровым лицам ($P < 0,05$)

Результаты исследования показателей антиоксидантной системы в каждой группе больных показали, что у больных с аллергодерматозами наблюдается нарушение функциональной активности АОС, характеризующееся повышением концентрация СМ в 1,7 раз, олигопептидов – в 1,6 раза, индекса токсемии – в 2,8 раза в плазме крови, иувеличениемконцентрации СМ и олигопептидов – в 1,6 раза, индекса токсемии – в 2,6 раза в эритроцитах (таблица 2).

Таблица 2.

Показатели эндогенной интоксикации (ЭИ) при различных дерматозах (M±m)

Дерматозы (заболевание (нозология))	СМ	Олигопептиды	Индекс токсемии (ИТ)	Индекс интоксикации (ИИ)
	Плазма			
Токсикодермия, (n=14)	$24,2 \pm 1,2^*$	$1,55 \pm 0,15^*$	$37,2 \pm 3,21^*$	$137,9 \pm 3,5^*$
Аллергодерматит, (n=25)	$22,3 \pm 1,3^*$	$1,2 \pm 0,14^*$	$28,5 \pm 3,27^*$	$98,2 \pm 3,7^*$
Атопический дерматит (АД), (n=21)	$16,68 \pm 1,49^*$	$1,05 \pm 0,17^*$	$18,20 \pm 3,81^*$	$42,19 \pm 3,27^*$
Контрольная группа n=55	$11,2 \pm 0,3$	$0,8 \pm 0,07$	$9,0 \pm 0,5$	$28,1 \pm 1,4$
Дерматозы (заболевание (нозология))	Эритроциты			СМ плазмы / СМ эритроцитов
Токсикодермия, (n=14)	$45,87 \pm 1,47^*$	$2,27 \pm 0,13^*$	$99,5 \pm 8,17^*$	$0,54 \pm 0,02^*$
Аллергодерматит, (n=	$34,4 \pm 2,7^*$	$1,8 \pm 0,19^*$	$69,7 \pm 9,2^*$	$0,7 \pm 0,03$

Атопический дерматит (АД), (n=10)	18,82±2,14	1,13±0,16	23,99±6,44*	0,95±0,04
Контрольная группа n=55	19,1±0,6	1,0±0,06	19,1±1,2	0,6±0,03

Примечание: * показатель статистической достоверности по отношению к здоровым лицам (P <0,05)

В зависимости от клинической формы показатели эндогенной интоксикации имели некоторые отличительные особенности. Так, в группе больных с токсикодермией концентрация СМ в плазме была выше по сравнению с показателями у больных с аллергодерматитами в 1,1 раз и АД – в 1,4 раза, олигопептидов – в 1,3 и 1,4 раза, индекс токсемии в плазме – в 1,3 и 2,04 раза соответственно. Тогда как, в эритроцитах у больных с токсикодермией СМ и олигопептиды эритроцитов повышался – в 1,3 и 2,4 раза, а индекс токсемии – в 1,4 и 4,2 раза соответственно и имели статистически достоверный характер. (P <0,05).

Анализ полученных данных показывает, что аллергический дерматит вызывает повышение значений некоторых биохимических показателей (мочевины, мочевой кислоты, креатинина), что свидетельствует о развитии метаболических нарушений, а достоверное повышение уровня СМ в плазме и эритроцитах и СЕЭ, свидетельствует о развитии эндогенной интоксикации.

Таким образом, у больных с аллергодерматозами наблюдается нарушения функциональной активности АОС, характеризующиеся повышением концентрация СМ - в 1,7 раз, олигопептидов – в 1,6 раза, индекс токсемии– в 2,8 раза в плазме крови, и увеличением концентрации СМ и олигопептидов – в 1,6 раза, индекс токсемии – в 2,6 раза в эритроцитах.

В четвертой главе диссертации «Молекулярно-генетическая характеристика аллергических заболеваний кожи» представлены результаты молекулярно-генетических исследований у 88 больных с аллергодерматозами. Была установлена роль полиморфного варианта Пе 105Val гена GSTP1 фермента биотрансформации ксенобиотика в механизме формирования и развития аллергических заболеваний кожи для обоснования генетико-биохимических критериев оценки риска развития дерматоза.

Таблица 3

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма Пе 105Val гена GSTP1 в группах больных и в контрольной группе

№	Группа	Частота аллелей		Частота распределения генотипов		
		A	G	AA	A/G	G/G

		n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
1.	Основная группа (n=88)	118	67.0	58	33.0*	41	46.6	35	39.7*	12	13.6*
2.	Контр. группа(n=72)	126	87.5	18	12.5	57	79.2	14	19.4	1	1.4

*- показатель достоверности по отношению к показателям здоровых лиц(P<0,05)

Как видно из таблицы 3, сравнительный анализ частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма Pe 105 Val гена фермента ксенобиотиков GSTP1 среди 176 образцов ДНК у 88 больных АлДв 67,0% случаев выявил наличие нормального аллеля А и в 33% случаев – аллеля G соответственно. Тогда как, в контрольной группе частота встречаемости мутантного аллеля Pe105Val гена фермента ксенобиотиков GSTP1 составила 12,5%, что в 2,6 раз было ниже по сравнению с основной группой (P<0,05).

Выявлены повышенные ассоциации «функционально неблагоприятных» генотипов А/Аи G/G– 39,7% и 13,6% соответственно. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития АлД в основной группе при наличии полиморфизма G /А (OR=2.6; 95% CI 1.264-5.382) и G/G (OR=11.2; 95% CI 1.421- 88.43) в 1,9 и 12 раз выше по сравнению с контрольной здоровой группой. Такие показатели в исследуемых группах имели статистически достоверный характер ($\chi^2=6.9; P<0.05$; $\chi^2=8.0; P<0.05$;))

Таблица 4

Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности полиморфизма Pe105Val гена GSTP1

Группы	Наблюдаемая гетерозиготность(N_{obs})	Ожидаемая гетерозиготность(N_{exp})	D *
Основная группа	39,7	44,19	-0.12
Контрольная группа	19,44	19,75	-0.01

Как видно из таблицы 4, у больных алергодерматозами частота наблюдаемой гетерозиготности полиморфизма Pe105Val гена GSTP1 составила 39,7%, что в 2,05 раз превышало показатели контрольной группы, а частота ожидаемой гетерозиготности составила – 44,2%, что в 2,2 раза было выше показателей здоровых лиц (P <0,05).

Анализ полученных результатов молекулярно-генетических исследований показывает, что аллель G и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма Pe105Val гена GSTP1 являются значимыми маркерами повышенного риска развития аллергических заболеваний кожи в Узбекистане (P<0,05). Аллель А и функционально благоприятный генотип А/А являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2=16.5$; P<0.05; OR=0.2; 95% CI 0.1186-0.4868) (подана заявка на патент изобретения №IAP 20170415 от 25.09.2017 г. «Способ прогнозирования степени тяжести аллергических заболеваний кожи»).

Следует отметить, что функциональная активность АОС у больных аллергодерматозами с учетом аллельных вариантов Pe105Val гена GSTP1 имеет специальные критерии (рис. 1).

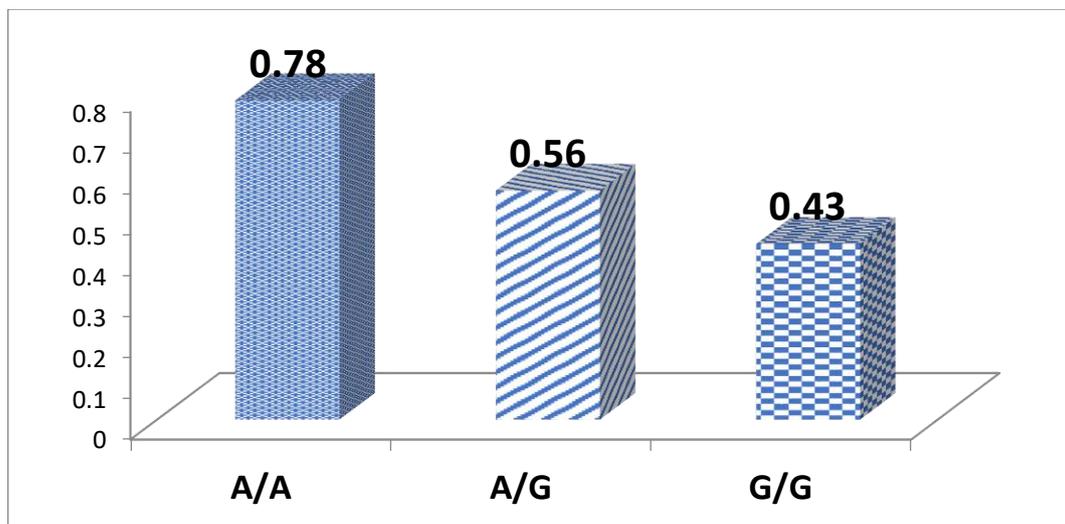


Рис. 1. Показатели АОС с учетом генотипов полиморфизма гена ферментов ксенобиотиков GSTP1 у больных аллергодерматозами (n=60).

Анализ полученных результатов показывает, что у больных с АД в группе лиц, имеющих неблагоприятные аллели – G -гетерозиготные и/ или гомозиготные G/A или G/G генотипы гена полиморфизма GSTP1 показатели АОС в 3,4 раза снижены по сравнению с контрольной группой и в 1,8 раз по сравнению с больными, имеющими благоприятные генотипы A/A, что обуславливает тяжелую степень тяжести эндогенной интоксикации в организме больных аллергодерматозами ($P < 0,05$).

В пятой главе диссертации **«Разработка патогенетической дезинтоксикационной терапии при аллергических заболеваниях кожи (экспериментальные и клинические исследования)»** описываются экспериментальные, клинико-биохимические результаты исследования разработанной патогенетической дезинтоксикационной терапии с включением отечественного препарата – «Сукцинасол», обладающего мощным дезинтоксикационным свойством и эффективно корригирующего нарушения метаболизма организма.

В подглаве подробно приводится описание динамики изменений некоторых биохимических показателей при экспериментальном аллергическом дерматите, вызванных у 40 беспородных белых крыс.

При экспериментальном аллергическом дерматите происходило повышение отдельных биохимических показателей сыворотки крови. Как видно из таблицы, во II группе, при аллергическом дерматите, наблюдалось повышение концентрации мочевины в 3,2 раза ($p < 0.0001$), мочевой кислоты в 1,2 раза ($p = 0.001$), креатинина – в 1,1 раза ($p > 0,05$).

В нашей работе представлены результаты изучения показателей эндогенной интоксикации, которые показали, что у животных с

экспериментальным дерматитом (II группа) в плазме содержание СМ увеличилось в 1,9 раза ($p < 0,0001$), концентрация олигопептидов – в 2,0 раза ($p < 0,0001$), индекс токсемии плазмы – в 3,8 раза ($p < 0,0001$), а индекс интоксикации – в 3,6 раза ($p < 0,0001$)

Таким образом, при аллергических дерматозах, как следует из представленных данных, наряду с повышением некоторых биохимических показателей, происходит статистически значимое повышение показателей эндогенной интоксикации.

Гистохимическое исследование методом Ван-Гизона показало о формировании хронического аллергического контактного дерматита с наличием глубокого коагуляционного некроза, выраженной воспалительной инфильтрацией и грубого рубцевания кожных покровов.

Экспериментальное введение препарата «Сукцинасол» антиоксидантного действия способствовало восстановлению статуса антиоксидантной защиты и тем самым ослаблению гиперактивации оксидативных процессов

Разработанный в Научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови МЗ РУз, отечественный препарат «Сукцинасол», содержит естественный метаболит цикла Кребса – янтарную кислоту, способную восстанавливать энергетический потенциал на клеточном уровне и хорошо зарекомендовавшую себя при лечении поражений кожных покровов.

Результаты экспериментальных исследований показали, что инфузии буферного раствора сукцинасола способствовали активному восстановлению метаболических нарушений при экспериментальном дерматите, что явилось основанием для назначения его у больных аллергодерматозами.

«Сукцинасол» – инфузионный препарат отечественного производства, кровозаменитель, содержащий биоэнергетический субстрат – янтарную кислоту, обладает выраженным дезинтоксикационным свойством назначается внутривенно капельно в дозе 400 мл в качестве дезинтоксикационной терапии. Препарат был применен у 30 больных с аллергодерматозами в возрасте от 18 до 65 лет.

Инфузионную терапию проводили путем внутривенного капельного введения сравниваемых препаратов. Для изучения эффективности терапии больные с тяжелыми формами аллергодерматозов были разделены на 4 группы и у них проведен факториальный дизайн исследования: I – группа (интактная (здоровая)) – 29 здоровых лиц, II – группа 60 больных с аллергодерматозами до проведения дезинтоксикационной терапии, III – группа больных (30 пациентов) с аллергодерматозами, получавшие традиционную терапию с тиосульфатом натрия 30%-10,0 мл в/в капельно №10, IV – группа больных (30 пациентов) с аллергодерматозами получавшие дезинтоксикационную терапию с сукцинасомом 400,0 мл в/в капельно через день №5.

У всех больных проводились клинические и биохимические исследования крови до и после дезинтоксикационной терапии.

Результаты клинических исследований показали, что у больных с аллергодерматозами, получавшие дезинтоксикационную терапию с

использованием «Сукцинасол» динамика кожно-патологического процесса рассасывалось в короткие дни – на 3-4-й день терапии, гиперемия, инфильтрация, мокнутие уменьшалось на 3-4-е дни терапии, субъективные ощущения – чувство жжения, зуда уменьшалось на 2-3 – дни терапии.

Показатели индекс ДИШС у больных контрольной группы (I группа) до лечения составила в среднем $24,5 \pm 0,8$ баллов, что соответствовало тяжелой степени тяжести заболевания. Традиционная терапия способствовала снижению степени тяжести индекса ДИШС в 1,5 раз и в среднем составила $15,7 \pm 0,6$ баллов ($P < 0,05$). Тогда как в основной группе, где получали патогенетическую дезинтоксикационную терапию – индекс ДИШС составил в среднем $11,5 \pm 0,3$ баллов, что в 2,2 раза снижалось по сравнению до лечения. Полученные данные имели статистически достоверный характер ($P < 0,05$).

Таблица 5.

Сравнительная характеристика динамики показателей индекса ДИШС на фоне использования препарата «Сукцинасол» и тиосульфата натрия

Группы			Индекс ДИШС		Частота побочных эффектов после лечения
№	Больные АД	n	До лечения	После лечения на 10-й день	
I	Контрольная	30	$24,5 \pm 0,8$	$15,7 \pm 0,6^*$	13,3% (4)
II	Основная	30	$24,8 \pm 1,3$	$11,5 \pm 0,3^*$	-

Примечание: * - показатель достоверности по отношению к данным до лечения ($P < 0,05$)

Следует отметить, во время дезинтоксикационной терапии с сукцинасомом побочных явлений не отмечали, тогда как в группе больных, получавшие тиосульфат натрия у 4 больных отмечали аллергическую реакцию, что составило 13,3%.

Следует сказать, что результаты дезинтоксикационной терапии также было проанализирована с учетом молекулярно-генетических показателей Pe 105 Val гена GSTP1 (табл.6).

Таблица 6

Сравнительная характеристика динамики дезинтоксикационной терапии у больных алергодерматозами с учетом ассоциации полиморфизма Pe 105 Val гена GSTP1

генотипы Pe 105 Val гена GSTP1	клиническое выздоровление		значительное улучшение		без эффекта		побочные действия	
	по стандарту	патогенетическая	по стандарту	патогенетическая	по стандарту	патогенетическая	по стандарту	патогенетическая
A/A n=23	6	8	2	3	4	-	-	-
A/G n=30	5	11	3	5	6	-	-	-

G/G n=7		2	1	1	3	-	-	-
всего n=60	11	21	6	9	13	-	-	-

Как следует из таблицы 6 у больных с аллергодерматозами с функциональными генотипами А/А Ile 105 Val гена GSTP1 получавшие стандартную и патогенетическую дезинтоксикационную терапию клиническое выздоровление отмечилось у 32 больных, что составило 53,3%. Значительное клиническое улучшение отмечилось у – 15 (25%). Без эффекта терапии – у 13, что составило 21,6%.

Анализ динамики клинического течения с учетом дезинтоксикационной терапии показало, что в группе больных с генотипами А/А гена GSTP1 получавшие стандартную терапию, клиническое выздоровление отмечено у 26,1% (6 из 23), тогда как в группе больных, получавшие препарат сукцинасол 34,8% (8 из 23), что в 1,3 раза превышало показатели положительной динамики клинического течения АлД. Тогда как в группе больных с гетерозиготными генотипами А/Г гена GSTP1 клиническое выздоровление наиболее значимо отмечалось у больных, получавшие препарат сукцинасол, что составило 36,6% (11 из 30), а в группе больных получавшие стандартную терапию – 16,6% (6 из 30) соответственно. Следует отметить, среди больных с гомозиготными генотипами G/G клиническое выздоровление отмечилось у 2 из 7 больных, получавших препарат сукцинасол.

Значительное улучшение выявлено в группе больных, получавших препарат сукцинасол – с генотипами А/А – у 5 (21,7%), с генотипами А/ G – у 8 (26,6%) и с G/G – 2 из 7 пациентов. Следует отметить, что сукцинасол наиболее значимо повышал терапевтическую эффективность дезинтоксикационной терапии. Побочных эффектов не наблюдали. Наряду с клиническими показателями у больных с аллергодерматозами отмечали положительную динамику и в лабораторных показателях антиоксидантной системы.

После применения сукцинасола содержащего антиоксидант – янтарную кислоту, АОС в общем повышалась и достигала нормальных значений. Наибольший рост АОС, по сравнению с его значениями до лечения, отмечали при токсикодермии, при которой инфузия сукцинасола приводила к повышению АОС в 4,7 раза, при аллергодерматите и атопическом дерматите в 2,8 и 2,7 раза соответственно.

Таким образом, дезинтоксикационная терапия с препаратом «Сукцинасол» способствует более выраженному снижению степени эндогенной интоксикации организма, способствует нормализации лабораторных показателей биохимического статуса, улучшает клиническое течение дерматоза, повышает терапевтическую эффективность, а также не обладает побочными действиями и способствует к уменьшению количества койко-дней больного в стационаре. Рекомендуются к широкому использованию в практической медицине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация доктора философии (PhD) на тему: «Совершенствование методов диагностики и терапии аллергодерматозов с учетом молекулярно-генетических аспектов и эндогенной интоксикации» позволяет представить следующие заключения:

1. Основными провоцирующими факторами развития аллергодерматозов явились пищевой – 43,2% и лекарственный – 16,9% соответственно. В зависимости от клинической формы пищевой фактор являлся ведущим фактором при аллергодерматитах, атопического дерматита, что в среднем составляло 38,3% и 61,9% соответственно, тогда как при токсикодермии – основным провоцирующим фактором явился прием лекарственных препаратов – 68% случаев, что совпадает с литературными данными. Причем из 148 больных у 109 было отмечено наличие наследственного фактора, что составило 73,6%.

2. Результаты молекулярно-генетических исследований показали, что аллель G и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма Pe 105 Val гена GSTP1 являются значимыми маркерами повышенного риска развития тяжелых форм аллергических заболеваний кожи в Узбекистане. ($\chi^2=16.5$; $P<0.05$; $OR=0.2$; $95\%CI\ 0.1186-0.4868$).

3. У больных аллергодерматозами по вариантам аллелей гена 105 Val гена GSTP1 можно определить прогноз риска развития степени тяжести аллергодерматоза, характеризующиеся тем, что варианты аллелей полиморфизма G/A в гене GSTP1 – прогнозирует риск развития средне-тяжелой степени тяжести, G/G – тяжелой степени тяжести аллергодерматоза. Дана заявка на патент изобретения. №IAP 20170415 от 25.09.2017 г. «Способ прогнозирования степени тяжести аллергических заболеваний кожи».

4. Изучение степени тяжести клинического течения аллергодерматозов с учетом индекса ДИШС показал, что средняя степень тяжести наиболее часто диагностировался у больных аллергодерматитами – 58,03% и АД -54,7%, а тяжелая степень тяжести у больных с токсикодермией – 72% случаев соответственно.

5. У больных аллергодерматозами отмечается нарушения функциональной активности антиоксидантной системы, характеризующиеся снижением АОС. При этом наиболее выраженное – пятикратное понижение значений данного показателя было отмечено при токсикодермии, а наименее выраженное – в 2,5 раза при атопическом дерматите.

6. У больных с аллергодерматозами наблюдается выраженная эндогенная интоксикация, характеризующиеся повышением концентрация СМ -в 1,7 раз, олигопептидов – в 1,6 раза, индекс токсемии– в 2,8 раза в плазме крови, и увеличением концентрации СМ и олигопептидов – в 1,6 раза, индекс токсемии – в 2,6 раза в эритроцитах. При этом наиболее выраженное – пятикратное понижение значений данного показателя было отмечено при токсикодермии.

7. У больных с АлД в группе лиц, имеющие неблагоприятные аллели – G - гетерозиготные и/ или гомозиготные G/A или G/G генотипы гена полиморфизмаGATP1 показатели АОС в 3.4 раза снижается по сравнению с контрольной здоровой группой и в 1,8 раз по сравнению с больными, имеющие благоприятные генотипы A/A, , что обуславливает тяжелую степень тяжести эндогенной интоксикации в организме больных аллергодерматозами (P<0,05).

8. Разработанный и внедренный в практику патогенетическая дезинтоксикационная терапия у больных с аллергодерматозами, заключающийся в назначении препарата «Сукцинасол» способствует более выраженному снижению степени эндогенной интоксикации организма, способствует нормализацию лабораторных показателей биохимического статуса, улучшает клиническое течение дерматоза, повышает терапевтическую эффективность, а также не обладает побочными действиями и уменьшает количество койко-дней больного в стационаре. Рекомендуются к широкому использованию в практической медицине.

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

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC- PRACTICAL MEDICAL
CENTER DERMATOVENERELOGY AND COSMETOLOGY**

ALIMOVA SEVARA MURADOVNA

**IMPROVEMENT OF METHODS OF DIAGNOSTICS AND THERAPY OF
ALLERGIC, TAKING INTO ACCOUNT MOLECULAR AND GENETIC
ASPECTS OF ENDOGENOUS INTOXICATION**

14.00.11 - Dermatology and venereology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR PHILOSOPHY (PhD)
ON 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 B2019.2.PhD/Tib476.

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

The abstract of the dissertation was posted in three (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.ziyo.net).

Scientific chief: **Mavlyanova Shakhnoza Zakirovna**
Doctor of Medical Sciences

Official opponents: **Haitov Qahramon Najmitdinovich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Gildieva Margarita Sabirovna
Doctor of Biological Sciences, professor

The leading organization: **Tashkent Institute of Advanced Medical Studies**

The defence of the dissertation will be held on "___" _____ 2019, at the meeting of the Scientific Council D Son DSc.27.06.2017.Tib.29.01.at Tashkent pediatric medical institute (Address: 223 Bogishamol street, 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 (registration under No _____. Address: 223 Bogishamol street, Yunusabad district, 100140, Tashkent. Tel / Fax: (+99871) 262-33-14.e-mail: mail@tashpmi.uz).

The abstract of dissertation was distributed on "___" _____ 2019
(registry report No _____ dated «___» _____ 2019)

A.V.Alimov

Chairman of the Scientific Council on Award of Science Degrees, Doctor of medicine, Professor

E.A. Shamansurova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Science Degrees, Doctor of medicine, Professor

D.I.Akhmedova

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Science Degrees, Doctor of medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research: Improvement of methods of diagnosis and treatment of patients with allergodermatosis taking into account the distribution of allelic polymorphism of enzymes of xenobiotics of the second phase and clinical and biochemical parameters of the body .

The object of research: 148 patients with allergic skin diseases aged 6 to 80 years, who applied to Republican Specialized Scientific- Practical Medical Center of Dermatovenerology and Cosmetology in the period 2016-2018, as well as 40 outbred white rats in experimental conditions.

The scientific novelty of the research works is as follows:

for the first time identified the importance of the Ile 105 Val genotype of the second phase of GSTP1 xenobiotic enzyme gene was first determined in the clinical course of allergic dermatoses, especially in the chronic form;

proven prognostic value that allele G and heterozygous genotypes of polymorphism Ile105val of GSTP1 gene are significant markers of increased risk of allergic skin diseases in Uzbekistan ($P < 0.05$);

it was found that the functional activity of the antioxidant system decreases and the concentration of oligopeptides in the blood increases, which contributed to the development of severe endogenous intoxication in the body in patients with allergic dermatoses

for the first time, detoxification therapy methods have been improved in patients with allergic dermatoses, taking into account the polymorphism of the Ile 105 Val genotypes of the GSTP1 gene.

Implementation of the research results: Based on the obtained scientific results on molecular- genetic aspects and improvement of diagnostic methods for endogenous intoxication and treatment methods for patients with allergic dermatoses:

approved the methodological recommendations "Detoxification therapy in severe forms of allergodermatosis" Method of prognosing of (Conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan No8n-d/227 dated October 29, 2018). Methodical recommendations allowed to the improving the diagnosis of the disease by creating an experimental model of allergic dermatoses in laboratory animals;

The results obtained when using the proposed method of diagnosis and methods of therapy, implemented in practical health care, including in the work of the clinic Republican Specialized Scientific- Practical Medical Center Dermatology and Cosmetology of the Republic of Uzbekistan, Dermatovenerologic Dispensary of Namangan Region and Embrioservice Limited Liability Company (Conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan No 8n-z/2 dated January 8, 2019). The obtained results into practice made it possible to improve the quality of medical care among the population, as well as effective diagnosis of the diseases by applying a new treatment method, improving the quality of life of patients, reducing

the level of endogenous intoxication and ensuring therapeutic efficacy in patients of AD by 65,6%.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of introduction, 5 chapters of own research, conclusions, list of used literature. The volume of the thesis is 100 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Mavlyanova Sh.Z., Boboyev K.T., Alimova S.M. Analysis of the Significance of ПЕ 105Val Polymorphism of the GSTP1 Gene in the Development of Allergodermatosis in Uzbekistan.// «American Journal of Medicine and Medical Sciences». -2018. - 8(12) - p.355-359. (14.00.00, № 2)
2. Каримов Х.Я., Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т., Муминова С.Р., Ибрагимов З.З., Шамсутдинова Д.Б., Алимова С.М. Разработка систем молекулярного тестирования и анализа взаимосвязи полиморфизма G84-А гена нейрональной синтазы окиси азота NOS1 с атопическим дерматитом// Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент. - 2015.- №3 - С.21-24.(14.00.00, № 14)
3. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Юнусова З.С., Алимова С.М. Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к аллергическим заболеваниям // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент. - 2016. - №1 - С.5-8.(14.00.00, № 14)
- 4.Алимова С.М., Исраилов Р.И., Шевченко Л.И., Алимов Т.Р. Оценка эффективности восстановления морфологических изменений при лечении сукциносомом экспериментального аллергического дерматита// Journal of Biomedicine and Practice. – Tashkent. -2018. - №3 - P.18-24.(14.00.00, № 24)
5. Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А., Бурхонов А.У., Алимова С.М. Оценка цитокинового статуса в зависимости от клинической формы у больных атопическим дерматитом // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент. - 2017. - №3-4. - С.27-30.(14.00.00, № 14)
6. Мавлянова Ш.З., Исмагилов А.И., Алимова С.М., Муллаханов Ж.Б. К классификации аллергических заболеваний кожи //Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент. - 2018. - №1. - С.37-41.(14.00.00, № 14)
7. Алимова С.М., Мавлянова Ш.З., Шевченко Л.И., Алимов Т.Р. Применение отечественного препарата при экспериментальном аллергическом дерматите // Медицинский журнал Узбекистана, Ташкент. - 2018. - №2 - С.99-102.(14.00.00, № 8)
- 8.Мавлянова Ш.З., Алимова С.М. К ретроспективным показателям клинического течения токсикодермии // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент. - 2018. -№4. -С.48-51.(14.00.00, № 14)

II бўлим (II часть; II part)

9. Mavlyanova N.N., Alimova S.M. , Mavlyanova Sh.Z., Ismagilov A.I. Case of toxicodermia in pregnant woman// 15th EADV Spring symposium. - Budva, Montenegro. – 2018. – P.
10. Mavlyanova Sh.Z., Alimova S.M. The role of the polymorphic variant of the Ile 105Val genes of the GSTP1 in the mechanism of the development of allergic skin diseases in Uzbekistan // 6th World Congress on Human Genetics and Genetic Diseases & 12th World Conference on Human Genomics and Genomic Medicine. - Abu Dhabi, UAE. – 2019. – P. 49.
11. Мавлянова Ш.З., Исраилов Р.И., Алимова С.М. Морфологическая оценка лечения экспериментального контактного аллергического дерматита отечественным препаратом сукциносол // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина». – Ташкент. - 2018. - №3 - С.35-36.
12. Алимова С.М., Атаджанов Ш.Ю., Джаббаров М., Бурханов А.У., Зокиров Б.Х. Триггерные факторы развития аллергических заболеваний кожи // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина». – Ташкент. - 2018. - №3 - С.20.
13. Алимова С.М., Мавлянова Ш.З., Шевченко Л.И., Алимов Т.Р. Изучение функциональных и морфологических показателей при терапии экспериментального аллергического дерматита отечественным препаратом // Ўзбекистон гематологлари ва трансфузиологларининг IV халқаро ўзбек-турк илмий-амалий конгресси га илмий ишлар тўплами. – Тошкент. - 2018. -20-22 б.
14. Мавлянова Ш.З., Сабилов У.Ю., Алимова С.М. Дезинтоксикационная терапия при тяжелых формах аллергодерматозов // Методические рекомендации. – 2018. -22 с.
15. Мавлянова Ш.З., Сабилов У.Ю., Муллаханов Ж.Б., Алимова С.М., Бобоев К.Т. Способ прогнозирования степени тяжести аллергических заболеваний кожи. // Заявка на патент № IAP 2017 0415
16. Мавлянова Ш.З., Алимова С.М., Сабилов У.Ю. Способ лечения токсикодермии. // Заявка на патент № IAP 2018 0319

Автореферат «_____» журнали
тахририяида тахрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус, инглиз тилларидаги
матнлар мослиги текширилди.

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табоғи: 3,75. Адади 100. Буюртма № 98.

Гувоҳнома reestr № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмаҳонасида чоп этилган.
Босмаҳона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.