

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

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

**ГУЛЯМОВА ГУЛЧЕХРА ШУХРАТОВНА**

**АТОПИК ДЕРМАТИТГА ТАШҲИС ҚЎЙИШ, УНИ ДАВОЛАШ ВА  
ПРОФИЛАКТИК УСУЛЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ (КЛИНИК, ГЕНЕТИК ВА  
ИММУНОЛОГИК ТЕКШИРУВЛАР)**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2021**

УЎК:616-053.2+616.5+616.97+616056.3+616:612.017.1

**Фан доктори диссертацияси(DSc) автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Content of the dissertation abstract of doctor of Science (DSc)**

**Гулямова Гулчехра Шухратовна**

Атопик дерматитни диагностикаси, даволаш ва профилактика усулларини  
ишлаб чиқиш (клиник, генетик ва иммунологик текширувлар).....5

**Гулямова Гулчехра Шухратовна**

Разработка методов диагностики, лечения и профилактики атопического  
дерматита (клинические, генетические и иммунологические исследования).....27

**Gulyamova Gulchechra Shuhratovna**

Development of methods of diagnosis, treatment and prevention of atopic dermatitis (clinical,  
genetic and immunological studies).....51

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

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

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

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

**ГУЛЯМОВА ГУЛЧЕХРА ШУХРАТОВНА**

**АТОПИК ДЕРМАТИТГА ТАШҲИС ҚЎЙИШ, УНИ ДАВОЛАШ ВА  
ПРОФИЛАКТИК УСУЛЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ (КЛИНИК, ГЕНЕТИК ВА  
ИММУНОЛОГИК ТЕКШИРУВЛАР)**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib77 рақам билан рўйхатга олинган.**

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) ва “ZiyoNet” ахборот-таълим тармоғининг [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Мавлянова Шахноза Закировна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар**

**Арифов Саидкасим Саидазимович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Маннанов Абдушукур Маликович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Гельдиева Маргарита Сабировна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент тиббиёт академияси**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 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](mailto:mail@tashpmi.uz)).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 Тел/факс:(+998 71)262–33-14.

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2021 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.В.Алимов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**К. Н. Хаитов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби,  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Д.И.Ахмедова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

## **КИРИШ (докторлик (DSc)диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда атопик дерматит (АД) касаллигини самарали ташхислаш ва даволашга алоҳида аҳамият қаратилмоқда. Атопик дерматитнинг жаҳонда кенг тарқалганлиги, ушбу патологиянинг йил сайин ошиб бориши, эрта болаликдан бошланиши ва аксарият ҳолларда инсонга бутун умри давомида ҳамроҳлик қилиши глобал тиббий-ижтимоий муаммодир. Марказий Осиё республикалари учун атопик дерматит муаммоси катта аҳамиятга эга, чунки бошқа «шарқ ва Европа давлатлари билан бир қаторда касаллик аҳолининг тахминан 6,8% дан 18,7% гача бўлган қисмида учрайди...»<sup>1</sup> Турли давлатларда аҳоли орасида касалланиш даражаси одатда камида 5-10%ни ташкил қилади, индустриал ривожланган давлатларда эса ушбу кўрсаткич 20% гача етади. Бугунги кунда атопик дерматит касаллигига ташхис қўйиш, уни даволаш ва профилактик усуллари ишлаб чиқиш ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда атопик дерматитни ташхислаш, мақбул даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштириш мақсадида бир қанча илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада атопик дерматитни ривожланиши билан ассоциацияланган генетик маркерларни ўрганиш, аллергия касалликларга мойилликни вужудга келишида ксенобиотиклар молекулалари ва яллиғланиш реакцияларининг эндоген медиаторлари (нейропептидлар, лейкотреинлар, аутоантитаначалар ва цитокинлар) экскрециясини енгиллаштирувчи глутатион S-трансфераза GSTM1 ва GSTT1 генлари полиморфизми, биотрансформациянинг иккинчи фазаси ферментларига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Атопик дерматитда организмнинг эндоген захарланишини ҳисобга олган ҳолда клиник шакллари ривожланишида иммуногенетик механизмини ўрганиш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда. Атопик дерматит билан касалланган беморларни клиник, генетик, иммунологик ва биокимёвий текширишларга асосланиб, касалликни ташхислаш, даволаш ва профилактика қилиш усуллари ишлаб чиқишни такомиллаштириш долзарб илмий муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолига тиббий ҳизмат кўрсатиш сифатини ошириш, соғлиқни сақлаш тизимини эпидемиологик ҳолатни баҳолаш бўйича жаҳон стандартларга мослаштириш, ташхислаш ва даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш борасида кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларда “...аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини, сифат ва самарадорлигини ошириш, шунингдек тиббий стандартлаштириш тизимини, диагностика ва даволашнинг юқори технологик усуллари яратиш, соғлом турмуш тарзини тарғиб қилиш ва касалликларнинг профилактикаси бўйича самарали диспансеризация моделини яратиш...” вазифалари белгиланган<sup>2</sup>. Бу борада аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш

<sup>1</sup> <http://www.who.int/meiacentre>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110 “Бирламчи тиббий-санитария ёрдамида муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни

сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, турли ёшдаги беморларда атопик дерматитни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика қилиш усуллари ишлаб чиқишни такомиллаштириш каби тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон “Бирламчи тиббий-санитария ёрдамида муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Фармони, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон “Аҳолининг соғлом овқатланишни таъминлаш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида”, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча 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 Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг: VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналиши доирасида бажарилган.

### **Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.**

Атопик дерматитни ташхислаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: National Skin Centre, Singapore, Dept. of Dermatology (Сингапур); Temple University School of Medicine, Department of Dermatology, Philadelphia (АҚШ); Skin Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences., Dermatology, Tehran (Эрон); Faculty of Medicine- Fayoum University Egypt, Dermatology (Миср); Institute of Dermatology, Bangkok (Тайланд); Diskapi Education and Research Hospital, Dermatology, Ankara (Туркия); University of Athens, Dermatology, Athens (Греция); Cairo University, Dermatology, Cairo (Миср); Russian National Research Medical University (Россия); Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда атопик дерматитни ташхислаш, мақбул даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштириш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: сурункали аллергия яллиғланиши шаклланишида яллиғланишолди цитокинлари ва хемокинларни ишлаб чиқарилиши, атопик касалликлар ривожланиши патогенезининг муҳим бўғини эканлиги исботланган (Skin Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences., Dermatology, Tehran (Эрон); IL-4 ва IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-18,

---

сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги фармони

<sup>3</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи [www.adelaide.edu.au](http://www.adelaide.edu.au), [www.unimarconi.it](http://www.unimarconi.it), [www.cumedicine](http://www.cumedicine), [www.queensu.ca](http://www.queensu.ca), [www.u-bordeaux.fr](http://www.u-bordeaux.fr), [www.browardhealth.org](http://www.browardhealth.org), [www.uc.edu](http://www.uc.edu), [www.ucss.edu.pe](http://www.ucss.edu.pe), [www.dermatology.uz](http://www.dermatology.uz) сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 ларга нисбатан рецепторлар аҳамияти исботланган (University School of Medicine, Department of Dermatology, Philadelphia (АҚШ); атопик касалликларни шаклланишида ирсий мойилликнинг аҳамияти тўғрисидаги касалликнинг инбред ва панмикс шароитида шаклланиши тўғрисида рад этиб бўлмайдиган далиллар аниқланган (National Skin Centre, Singapore, Dept. of Dermatology (Сингапур); атопияга генетик мойиллик мавжудлиги тўғрисида аниқ ирсий омиллар кўпроқ аҳамиятга эга эканлиги аниқланган (Institute of Dermatology, Bangkok (Тайланд)).

Дунёда атопик дерматитни ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини илмий асослаш бўйича, жумладан куйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: иммуногенезни бошқаришнинг генетик механизмларини аниқлаш; оксил маҳсулотлари функцияси мазкур касалликнинг ривожланишини таъминловчи атопик дерматит билан боғлиқ кўпгина аниқ генлар-номзодларни аниқлаш; цитокинлар генлари ва уларнинг рецепторлари,  $\alpha$ -ўсма некрози омили гени, хемокинлар генлари, экзотоксинлар оиласи – RANTES, CCS1, CCL24, CCL26 га кирувчи генлар, ксенобиотиклар биотрансформацияси ферментлари генлари – GSTM, GSTT, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, NAT2, Fc $\gamma$ RI семиз хужайраларнинг юқори аффинли рецепторлари генини аниқлаш; атопик дерматит касаллигига ташхис қўйиш, уни даволаш ва профилактик усулларини такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, ривожланган мамлакатларнинг 25%гача аҳолиси турли оғирлик даражасидаги атопик дерматит билан касалланган. Атопик дерматитнинг патогенези асосида иммун тизимининг атроф муҳитдан кам концентрацияда тушадиган патоген бўлмаган оксилларга нисбатан ўта юқори фаоллиги ётади. Касалликнинг патогенезида генетик мойиллик аниқ намоён бўлади (Свиршевская Е.В. ва б., 2017). Атопик дерматитнинг ривожланиш патогенезида иммун бузилишларга катта эътибор берилади (Садикова Т.Е. ва б., 2013, Короткий Н.Г. ва б., 2016). АДга чалинган беморлар организми иммунологик текширилганда иммунитетнинг ҳам хужайрали, ҳам гуморал (Ларькова И.А. ва б., 2014), шунингдек, иммун тизимининг цитокинли бўғинларида номутаносиблик аниқланган бўлсада (Сормолотова И.Н. 2014, Endo Y, et al. 2015), АДнинг клиник-патогенетик турларини шаклланишида специфик (IgE-воситасида) ва носпецифик механизмларнинг роли ўрганилган (Короткий Н.Г. ва б., 2016, Tsakok T. et al. 2018) бироқ, ушбу бузилишлар сабаби ханузгача номаълум бўлиб қолмоқда.

ИЛ-4 В-лимфоцитларнинг асосий ўсиш омили ҳисобланади. Ушбу интерлейкин учун рекомбинант шаклда ДНК ажратиб олинган ва у клонланган (Tsakok T., Woolf R., Smith C.H. et al., 2018). Deichmann K. et al. (1997) маълумотларига кўра, аллергия касалликларнинг этиологияси ва патогенезида яллиғланишни қўлловчи ва уларни индукциясига жавобгар интерлейкинларга (IL) турдош молекулалар гуруҳларига алоҳида эътибор берилмоқда. Бунда В-лимфоцитларни иммуноглобулин Е ишлаб чиқаришга йўналтирувчи ИЛ-4 яллиғланишнинг етакчи иштирокчиси ҳисобланади. Heratizadeh A. (2016) атопиянинг ривожланишида ИЛ-4 рецептори генининг Arg551 аллели ролини

аниқлаган. Вавилин В.А. ва ҳаммуаллифлар (2002) томонидан касаллик кечишининг клиник хусусиятлари GSTM1 ва GSTT1 генларининг полиморфизмига боғлиқ эканлиги топилган. Огородова Л.М. ва ҳаммуаллифлар (2015) атопик дерматитга чалинган беморларда IL-5 нинг 703 C/T генини 703C-аллели билан ассоциацияланиши ва 703CC/551RR-генотиплари билан кўшилиши ушбу беморларда бронхиал астма ривожланишининг юқори хавфи мавжуд эканлигини аниқлаганлар. Россия олимлари томонидан IL-4 нинг 589C/T гени полиморфизмини атопик бронхиал астма ва иммуноглобулин E миқдори билан ассоциацияси аниқланган (Фрейдин М.Б. ва б., 2015).

Ўзбекистон олимлари томонидан АДни клиник кечишини терининг микробиотини морфофизиологик тавсифи (Мавлянова Ш.З., Есионова Е.В. 2014), асаб тизимининг ҳолатини бузилиши (Шодиев Х.К. ва б., 2008), ошқозон-ичак найининг овқат ҳазм қилиш-сўриш фаолиятини бузилиши (Юлдашев М.А., 2007) билан тушунтиришга уринишлар тўлиқ бўлмай, қарама-қаршиликларга эга, ушбу бузилишларни тўғрилашга йўналтирилган даволаш усуллари эса кам самарали бўлган. Республикадаги соғлом донорлар ва аллергия ринит (АР)га чалинган беморларда TNF-альфа генининг 308G>A полиморфизмини молекуляр-генетик текширувлари ўтказилган (Алиева В.Ш. ва б., 2012). Бунда TNF-альфа генининг 308G>A полиморфизми соғлом шхслар орасида 11,4%ни, назорат гуруҳида эса 7,1%ни ташкил қилган. Бироқ, назорат гуруҳи ва АР шакллари хисобга олган ҳолда ажратиб олинган гуруҳости беморлари ўртасидаги қийсий таҳлилда ушбу маркерни АРни интермитацияланувчи шакли билан ассоциацияси мавжудлиги ҳақида гувоҳлик берувчи натижалар олинган. Атопик дерматитни ривожланишидаги генетик омилларнинг роли тиббий генетиканинг бошқа текширув усуллари ёрдамида ҳам ўрганилган (Маннанов А.М., 2000), тўқима антигенларига нисбатан антиген боғловчи лимфоцитларни аниқлаш усули ёрдамида патологик жараёнга ички аъзоларнинг жалб этилиши, касалликда кўп аъзоларнинг шикастланиши аниқланган (Юлдашев М.А., 2007), тажрибада туғилгандан сўнг ингичка ичак, унинг иммун тизимини структур-функционал жиҳатдан етилмаганлиги, эндоген ва патоген ичак микрофлораси вакиллариининг иммуногенлик ва морфогенлик хусусиятлари турлича эканлиги қайд этилган (Юлдашев А.Ю., 2007). Уларнинг ҳар бири ўзининг афзаллиги ва камчилигига, қўлланиш чегарасига эга. Агар генеалогик усул ҳамма вақт ҳам касалликнинг ирсий тавсифи тўғрисида маълум бир хулосага келишни таъминламаса, у ҳолда эгизаклик материали атопик дерматитни генотип ёки фенотипга боғлиқлик даражаси тўғрисидаги масалани ҳал қилиш имконини беради. Аммо, Ўзбекистонда атопик дерматитнинг ривожланишини молекуляр-генетик механизмлари ўрганилмаган.

Шуни айтиш жоизки, предиктив тиббиётга кирувчи бундай тадқиқотлар клиник маълумотларни тўлдириши мумкин ва беморларни асосланган ҳолда аллергия касалликларнинг хавф гуруҳига киритиш учун фойдали бўлади, бу дори воситаларини қўллаш билан боғлиқ бўлган узок муддатли бирламчи профилактика стратегисида ўта муҳимдир. Шу муносабат билан, АДнинг ривожланиши ва клиник кечиши хусусиятларини организмнинг иммунгенетик кўрсаткичлари нуқтаи-назаридан ўрганиш касалликнинг оғирлик даражасини

аниқлаш, уни патогенетик даволаш ва олдини олишга қаратилган янги иммунологик ташҳисот усуллари ишлаб чиқиши таъминайди деб ҳисоблаш тўғри бўлади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий амалий тиббиёт маркази илмий текшириш ишлари режасига мувофиқ №АТСС 20.1 “Атопик дерматитда организмнинг иммуно-биокимёвий ҳолатини ҳисобга олган ҳолда, касалликнинг авж олишини олдини олиш, оғирлик даражасини ташҳислаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқиш” (2012-2014), №ПЗ-20170922154 «Аллергодерматозлар маҳаллий терапиясида Ўзбекистоннинг табиий хом ашёлари асосида тайёрланган янги дори воситаларини ишлаб чиқиш» (2018-2020) амалий лойиҳалари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** организмни иммунопатогенетик кўрсаткичларини аниқлаш асосида атопик дерматитнинг иммунодиагностикаси, даволаш ва олдини олишнинг янги усуллари ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

аҳолининг турли ёшдаги қатлаламларида атопик дерматитнинг тарқалиши ва клиник кечишининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш;

атопик дерматитга чалинган беморларда касалликнинг клиник шаклини ҳисобга олган ҳолда ўсма некрози омили- $\alpha$  (ЎНО- $\alpha$ ) ва глутатион S-трансфераза (GSTM1 ва GSTT1) генларининг аллел вариантларини аниқланиш ҳолатини баҳолаш;

яллиғланишолди цитокинлари (ЎНО- $\alpha$ ) ва ксенобиотиклар ферментлари (GSTM1 ва GSTT1)ни кодловчи генлар полиморфизмлари ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда атопик дерматитнинг шаклланиши ва клиник кечиши иммун-генетик механизмларини аниқлаш;

атопик дерматитнинг оғир шакллари ривожланишида ҳужайра реакциясининг яллиғланишолди ва яллиғланишга қарши цитокинлари (ИЛ-4, ИЛ-6, ЎНО- $\alpha$ ) ҳолатига баҳолаш;

атопик дерматитга чалинган беморларда дерматознинг клиник шакли ва оғирлик даражасини ҳисобга олган ҳолда IgG субкласлари ҳолатини аниқлаш;

атопик дерматитга чалинган беморларда касалликнинг клиник шаклини ҳисобга олган ҳолда организмнинг эндоген интоксикацияси ва липид спектри ҳолатига баҳолаш;

олинган натижалар асосида атопик дерматитнинг оғирлик даражасини эрта ташҳислаш, патогенетик даволаш ва олдини олиш усуллари такомиллаштириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказида назоратда бўлган атопик дерматитнинг турли клиник шакллари билан оғирган 7 ойдан 85 ёшгача бўлган ҳар иккала жинсга мансуб 643 нафар беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида периферик қон, қон зардоби иммунологик, молекуляр-генетик ва биокимёвий тадқиқотлар учун олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда клиник, иммунологик, молекуляр-генетик, биокимёвий ва статистик текширув усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

атолик дерматитнинг ривожланиш механизмида глутатион S-трансфераза (GSTM1 ва GSTT1)нинг аллел турлари роли аниқланган, улар атолик дерматитнинг оғир шакллари ривожланишида юқори хавф маркерлари эканлиги исботланган;

атолик дерматитнинг ривожланиши механизмида ФНО- $\alpha$  яллиғланишолди цитокини генининг полиморф вариантлари ассоциациясининг касалликнинг оғир шакллари юзага келишида прогностик аҳамияти аниқланган;

атолик дерматитга чалинган беморлар қон зардобида IgG субклассларининг юқори концентрацияси аниқланган, IgG дерматознинг кечишида оғирлик даражасини белгилаши исботланган;

ксенобиотиклар ферментлари S-трансфераза (GSTM1 ва GSTT1) генлари ва ФНО- $\alpha$  генининг салбий аллел вариантлари мавжуд беморлар қонида эритроцитларнинг сорбцион хусусиятлари ва ўрта молекуляр пептидлар миқдорининг ошиши аниқланган;

илк бор атолик дерматитга чалинган беморларда ксенобиотиклар ферментлари S-трансфераза (GSTM1 ва GSTT1) генлари ва ФНО- $\alpha$  гени генотиплари полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда тизимли, намловчи, яллиғланишга қарши таъсир этувчи патогенетик асосланган даволаш усули такомиллаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

қон зардобидаги IgG субкласслари концентрацияси кўрсаткичлари асосида атолик дерматитнинг оғирлик даражасини ташхислашнинг янги иммунологик усули тавсия қилинган;

атолик дерматитга чалинган беморларда ксенобиотиклар ферментлари ва ФНО- $\alpha$  генларининг аллел вариантларини ҳисобга олган ҳолда ИЛ-4, ИЛ-6 интерлейкинлари, ФНО- $\alpha$  ҳолатини аниқлаш усули тавсия қилинган;

ксенобиотиклар ферментлари S-трансфераза (GSTM1 ва GSTT1) генлари ва ФНО- $\alpha$  гени генотипларининг аллел вариантларини ҳисобга олган ҳолда атолик дерматитнинг оғир шакллари ривожланиш хавфини прогнозлаш усули тавсия қилинган;

эндоген интоксикация ва ксенобиотиклар ферментлари S-трансфераза (GSTM1 ва GSTT1) генлари ва ФНО- $\alpha$  гени генотиплари полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда атолик дерматитнинг патогенетик терапияси такомиллаштирилган;

беморларга Ўзбекистоннинг табиий кремний сақловчи ресурслари асосида тайёрланган ташқи қўлланиладиган дори воситаларини тайинлашни ҳисобга олган ҳолда атолик дерматитнинг ўткирлашувини олдини олиш усуллари тавсия қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** тадқиқотда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти атопик дерматитнинг ривожланиши патогенезида дерматознинг оғир шаклини юзага келиши хавфини башоратлаш имконини берувчи ксенобиотиклар ферментлари S-трансфераза (GSTM1 ва GSTT1) генлари ва ФНО- $\alpha$  гени полиморфизмининг роли аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қон зардобидаги IgG субкласслари концентрациясини ҳисобга олган ҳолда касалликнинг оғирлик даражасини иммунологик ташҳислаш ва маҳаллий воситалар асосида ҳам тизимли (Феррокамед), ҳам ташқи таъсир (Фатидерм креми) этувчи янги патогенетик даволаш усули ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Атопик дерматитга ташҳис қўйиш, уни даволаш ва профилактик усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган натижалар асосида:

атопик дерматитнинг оғирлик даражасини иммунологик ташҳислаш усули, касалликни патогенетик даволашнинг янги усулини такомиллаштириш асосида ишлаб чиқилган “Атопик дерматитнинг оғирлик даражасини баҳолаш ва даволаш усуллари” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 24 апрелдаги 8н-д/89-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши атопик дерматитнинг оғирлик даражасини эрта ташҳислаш ва даволаш самарадорлигини оширишга хизмат қилган;

беморлар терисига намлантирувчи ва тикловчи таъсирга эга “Фатидерм” даво воситасини қўллаш янги маҳаллий даволаш усули асосида ишлаб чиқилган “Атопик дерматитни ташқи даволаш алгоритми” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 15 сентябрдаги 8н-р/265-сон маълумотномаси). Терини маҳаллий даволашнинг мазкур усули теридаги патологик жараённинг тезкор ҳал этилиши, субъектив ҳисларнинг камайишини таъминлаш ва ташқи намлантирувчи сифатида касаллик қўзғалишининг олдини олишга хизмат қилган;

атопик дерматитга чалинган беморларни ташҳислаш, даволаш ва профилактика усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий – амалий тиббиёт маркази клиникаси, Тошкент вилояти тери-таносил касалликлари диспансери, Бухоро вилояти тери-таносил касалликлари диспансери, Республика клиник тери-таносил касалликлари шифохонаси, “Касмед” хусусий клиникаси

клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 18 декабрдаги 8н-з/200-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг клиник амалиётга жорий этилиши тиббий ёрдам сифатини ошириш, ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали атопик дерматит билан касалланган беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, амбулатор ҳамда стационар шароитда даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликни оширишга имкон яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 4 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 31 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан 9 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация 150 бетда компьютер матнида баён қилинган бўлиб, кириш, 7 та боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзунинг долзарблиги ва зарурати, текширувнинг мақсади, объекти ва предмети, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги, унинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти кўрсатилган, олинган текширув натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти ва тадбиқ қилиниши, натижаларни чоп қилиниши ва диссертациянинг тузилиши ва ҳажми ҳақида маълумот берилган.

Диссертациянинг **“Атопик дерматитнинг этиопатогенези, ривожланишининг молекуляр-генетик асослари ва уни даволаш тўғрисида замонавий тушунчалар”** деб номланган уч бўлимдан иборат “Атопик дерматитнинг этиологияси, патогенези ва клиник кечиши тўғрисида замонавий тушунчалар” деб номланган биринчи кичик бўлимида дерматознинг эпидемиологияси, этиологияси, ривожланишининг патогенетик аспекти, атопик дерматитнинг клиник кечиши ҳақида мамлакатимиз ва хорижий нашрлардаги сўнгги 5-10 йиллик адабиётлар шарҳи берилган. Адабиётлар шарҳининг “Атопик дерматитнинг молекуляр-генетик ривожланиш асослари” деб номланган иккинчи кичик бўлимида атопия патогенезининг молекуляр-генетик асосларини ўрганиш бўйича адабиётлар маълумотлари таҳлил қилинган. Адабиётлар шарҳининг “Атопик дерматитни замонавий даволаш усуллари” деб номланган учинчи кичик бўлимида атопик дерматитнинг мавжуд ва қўлланилаётган даволаш усуллари келтирилган. Атопик дерматитнинг мавжуд даволаш усулларини афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг “Атопик дерматитга ташхис қўйиш, уни даволаш ва профилактик усуллари ишлаб чиқиш тадқиқот материали ва усуллари” деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ҳамда клиник, иммунологик, молекуляр-генетик, биокимёвий ва статистик текширув усуллари батафсил ёритилган.

Тадқиқот мақсадига эришиш ва қўйилган вазифаларни ҳал этиш учун атопик дерматит билан оғриган 7 ойдан 85 ёшгача бўлган 643 нафар беморлар комплекс текширувдан ўтказилди. Эркаклар - 299 (46,5%) ва аёллар – 344 (53,5%) нафарни, улардан шаҳар аҳолиси - 414 (64,4%), қишлоқ аҳолиси - 229 (35,6%) нафарни ташкил этди.

Ишда қуйидаги текширув усуллари ўтказилди:

- клиник текширув усуллари – SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) индекси бўйича атопик дерматитнинг оғирлик даражасини ва СШДИ (симптомлар шкаласининг дерматологик индекси) бўйича атопик дерматит клиник белгиларининг ривожланганлигини аниқлаш;

- молекуляр-генетик – реал вақт режимида полимераза занжир реакциясини қўйиш ёрдамида ўрганилаётган намунада ФНО-альфа, GSTT1, GSTM1 полиморфизмини генотиплаш;

- иммунологик – Арипова Т.У. ҳаммуаллифлар билан (2005) усули бўйича цитокинларни аниқлаш;

- биокимёвий – липидлар спектри ва эндоген интоксикацияни (эритроцитларни сорбцион хусусиятини (Тогайбаев А.А. ва б., 1988) ҳамда ўрта молекуляр пептидлар миқдорини (Габриэлян Н.И. ва б., 1981) аниқлаш.

Текширувда олинган натижалар статистик таҳлил учун дастурли таъминлашни ўз ичига олган Microsoft Office Excel-2010 пакети ёрдамида вариацион статистика усули орқали ўтказилди. Статистиканинг вариацион параметрик ва нопараметрик усуллари қўлланилиб, ўрганилаётган кўрсаткични ўртача арифметик ( $M$ ), ўртача квадрат силжишлар ( $\sigma$ ), ўртача стандарт хато ( $m$ ), нисбий катталикларни (учраши, %) ҳисоблаб ўтказилди. Олинган ўлчовларни ўртача катталикларга солиштирганда статистик аҳамиятини Стьюдент мезони ( $t$ ) бўйича нормал жойлашишини (экссесс мезони бўйича) текширганда эҳтимолий хатони ( $p$ ) ва асосий дисперсия тенглигини ( $F$ –Фишер мезони) ҳисоблаб аниқлаш орқали қўлланилди.

Диссертациянинг “Ўзбекистон ҳудудларида атопик дерматитни тарқалиши ва клиник хусусиятларини ўрганиш” деб номланган учинчи бобида атопик дерматитнинг аниқланиши, беморларда унинг клиник кечиши ўрганилган.

Статистик маълумот натижаларининг кўрсатишича, Ўзбекистон Республикасида АД интенсив кўрсаткичи 100 минг аҳолига нисбатан 25,2ни ташкил этди. Жинс жиҳатдан АД билан касалланиш эркаклар орасида 49,0%, аёллар орасида эса – 51,0% учради. Республика ҳудудларини ҳисобга олганда, 100 минг аҳолига нисбатан касаллик энг кўп Хоразм – 52,5, Тошкент – 49,7, Навоий – 38,7, Бухоро – 30,2 вилоятларида қайд этилди. Тошкент шаҳрида атопик дерматитнинг интенсив кўрсаткичи – 30,8ни ташкил этди. АДнинг клиник шаклини баҳолаш шуни кўрсатдики, 643

нафар бемор орасида мос равишда касалликнинг экссудатив - 28,8%, эритематоз-сквамоз – 16,9%, лихенификация билан эритематоз-сквамоз – 15,4%, лихеноид – 22,4% ва пруригиноз – 16,5% шакллари энг кўп учради. Республика худудларини ҳисобга олган ҳолда қуйидагилар аниқланди: АДнинг экссудатив шакли мос равишда энг кўп Тошкент шаҳри (35,1) ва Наманган вилояти – 35,1%, Самарканд – 34,4% ва Бухоро – 32,1% вилоятларида яшовчи беморлар орасида ташҳисланди. Эритематоз-сквамоз шакли мос равишда энг кўп Андижон – 20,5% ва Фарғона – 19,4% вилоятларида учради. Лихенификация билан эритематоз-сквамозная шакли Фарғона - 19,4%, Наманган вилояти ва Тошкент шаҳрида – 17,6% дан қайд этилди. Касалликнинг лихеноид шакли деярли барча ўрганилган худудларда аниқланди, бироқ Ташкент ш. – 23,0%, Наманган – 23,0%, Андижон ва Самарканд - 22,9% вилоятларида, пруригиноз шакли эса мос равишда Хоразм - 22,9% ва Андижон – 21,7% вилоятларида ташҳисланди. 465 беморда ирсий омил аниқланиб, ушбу кўрсаткич 72,3%га тенг бўлди.

SCORAD индекси бўйича оғирлик даражасини ҳисобга олган ҳолда беморларнинг аксарият қисмини мос равишда касалликнинг ўрта оғирлик даражаси – 53,6% (643 дан 345), оғир даражаси - 31,3% (201)га эга беморлар ташкил этди, энгил даражали АД эса – 15,1% (97 бемор) ҳолатда ташҳисланди.

Қайд этиш жоизки, касалликнинг клиник шакллари ҳамма вақт ҳам атопик дерматитнинг оғирлик даражасини оқламайди, чунки унинг асосида касаллик ривожланишининг мураккаб иммунгенетик механизми ётади, бу эса ўз навбатида дерматознинг клиник кечишида ўз аксини топади.

Диссертациянинг **“Атопик дерматитнинг ривожланишида ксенобиотиклар биотрасформацияси ферментлари генларининг роли таҳлили”** деб номланган икки бобчадан иборат тўртинчи бобининг “Атопик дерматитга чалинган беморларда GST генининг делецион полиморфизми ассоциацияси таҳлили” деб номланган биринчи бобчасида 126 нафар беморда атопик дерматитнинг ривожланишида ксенобиотиклар биотрасформацияси ферментлари генларининг родини молекуляр-генетик текширув натижалари тақдим этилган.

GST ксенобиотиклар ферментлари генларининг аллел вариантларини молекуляр-генетик текшируви натижалари шуни кўрсатдики, АДга чалинган беморларда аксарият ҳолларда салбий аллел GSTM1 (0/0) - 34,1% ( $\chi^2=0,6$ ;  $P=0,4$ ;  $OR=1,3$ ;  $RR=1,1$ ;  $95\%CI=0,6-2,3$ ) ва GSTT1(0/0) - 37,3% ( $\chi^2=4,1$ ;  $P=0,04$ ;  $OR=1,9$ ;  $RR=1,7$ ;  $95\%CI=1,01-3,58$ ) аниқланди ва назорат гуруҳига нисбатан – 28,7 % ва 23,7%ни ташкил этиб, соғлом назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 1,2 ва 1,6 марта юқори бўлди ( $P<0,05$ ). АДнинг оғирлик даражасини ҳисобга олган ҳолда ФБК генларининг салбий аллеллари кўпинча касалликнинг энгил даражаси GSTM1(0/0) ва GSTT1 (0/0) – 36,1% ва 44,4 % ( $\chi^2=0,6$ ;  $P=0,4$ ;  $OR=1,4$ ;  $RR=1,3$ ;  $95\%CI=0,60-3,22$ ) ва ( $\chi^2=5,0$ ;  $P=0,02$ ;  $OR=2,6$ ;  $RR=2,1$ ;  $95\%CI=1,1-5,92$ ) ва оғир даражадаги - 42,9% ( $\chi^2=1,9$ ;  $P=0,2$ ;  $OR=1,9$ ;  $RR=1,6$ ;  $95\%CI=0,76-4,53$ ) ва 53,6% ( $\chi^2=8,5$ ;  $P=0,003$ ;  $OR=3,7$ ;  $RR=2,5$ ;  $95\%CI=1,5-9,14$ ) беморларда аниқланди. Ўрта

оғирлик даражасидаги беморларда эса GSTM1(0/0) - 29,0% ( $\chi^2=0,00$ ; P=0,9; OR=1,0; RR=0,9; 95%CI=0,48-2,10) ва GSTT1(0/0) - 25,8% ( $\chi^2=0,07$ ; P=0,7; OR=1,1; RR=0,7; 95%CI=0,51- 2,40)ни ташкил этди.

**Атопик дерматитга чалинган беморлар ва назорат гуруҳларида GSTM1 ва GSTT1 генлари полиморфизми нол генотипларининг тақсимланиши частотаси**

Генетик маркерлар	Асосий гуруҳ		Енгил шакл		Ўрта-оғир шакл		Оғир шакл		Назорат гуруҳи	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
GSTM1(+)+GSTT1(+)	48	38,1	11	30,5	33	53,2	4	14,3	41	51,2
GSTM1(0/0)+GSTT1(+)	31	24,6	9	25,0	13	21,0	9	32,1	20	25,0
GSTM1(+)+GSTT1(0/0)	35	27,8	12	33,3	11	17,7	12	42,9	16	20,0
GSTM1(0/0)+GSTT1(0/0)	12	9,5	4	11,1	5	8,1	3	10,7	3	3,7
Всего	126	100	36	100	62	100	28	100	80	100

Изоҳ: n\*- текширилган шахслар ва генотиплар сони

n\*\*- текширилган аллеллар сони

GSTM1(+) + GSTT1(0/0) генларининг гетерозигота генотиплари полиморфизми ассоциациясини ўрганиш натижалари ушбу кўрсаткичнинг соғлом назорат гуруҳидаги 20,0%га қарши юқори даражада аниқланиши – 27,8%ни кўрсатди ва бу соғлом шахслар кўрсаткичларига нисбатан 1,4 марта юқори бўлди, GSTM1(0/0) + GSTT1(0/0) салбий генотиплари полиморфизми ассоциацияси эса назорат гуруҳига нисбатан 2,6 марта кўпроқ аниқланди ( $\chi^2=2,4$ ;  $P=0,1$ ;  $OR=2,7$ ;  $RR=2,3$ ;  $95\%CI=0,73-9,89$ ). GSTM1(0/0) + GSTT1(0/0) генетик маркернинг популяцион-генетик тавсифини ўрганиш шуни кўрсатдики, беморлар гуруҳларида кузатилаётган гетерозиготалилик даражаси ( $H_0=0,52$ ) назарий жиҳатдан кутилган кийматдан ( $H_e=0,46$ ) юқори бўлди ва РХВ ( $\chi^2=1,1$ ;  $p=0,1$ ) га нисбатан генотиплар частотасининг статистик аҳамиятли силжиши қайд этилди, бу эса касалликнинг оғирлик даражасини ташхислашнинг башорат мезони ҳисобланади.

“Атопик дерматитнинг ривожланишида TNF- $\alpha$  гени полиморф вариантнинг роли таҳлили” деб номланган иккинчи бўлимида TNF- $\alpha$  гени полиморф вариантнинг атопик дерматитни ривожланишидаги аҳамияти баён этилган.

TNF- $\alpha$  (rs1800629) гени 308G>A гени полиморфизмлари ассоциациясини молекуляр-генетик ўрганиш АДга чалинган беморларда гетерозигота G/A генотиплари 23,0% ҳолатда (соғлом шахсларда – 13,7%) аниқланиб, соғлом шахслар кўрсаткичларидан 1,7 марта юқори эканлигини кўрсатди ( $\chi^2=2,7$ ;  $P=0,1$ ;  $OR=1,9$ ;  $RR=1,7$ ;  $95\%CI=0,87- 4,0$ ).

**Атопик дерматитга чалинган беморлар ва назорат гуруҳларида TNF- $\alpha$  (rs1800629) гени 308G>A полиморфизми генотиплари ва аллелларининг тақсимланиши частотаси**

Гуруҳ	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тақсимланиши частотаси					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Асосий беморлар гуруҳи n= 126* (252**)	221	87,7	31	12,3	96	76,2	29	23,0	1	0,8
Енгил шакли n= 36* (72**)	62	86,1	10	13,8	27	75,0	8	22,2	1	2,7
Ўртағир шакли n=62* (124**)	111	89,5	13	10,8	49	79,0	13	21,0	0	0
Оғир шакли n=28* (56**)	48	85,7	8	14,3	20	71,4	8	28,6	0	0
Назорат гуруҳи n=80* (160**)	149	93,1	11	6,9	69	86,2	11	13,7	-	0

Изоҳ: n\*- текширилган шахслар ва генотиплар сони

n\*\*- текширилган аллеллар сони

Олинган натижалар таҳлили 308G/A гетерозигота генотибида касалликнинг ривожланиш хавфи ошишдан далолат беради ва бу атопик дерматит ривожланиши хавфининг генетик маркери ҳисобланади, G/G генотиби эса протектив функцияни таъминлайди. Олинган маълумотлардан АД ривожланишини башоратлашда ва мазкур касалликни даволашга индивидуал ёндошувни ишлаб чиқишда фойдаланиш мумкин.

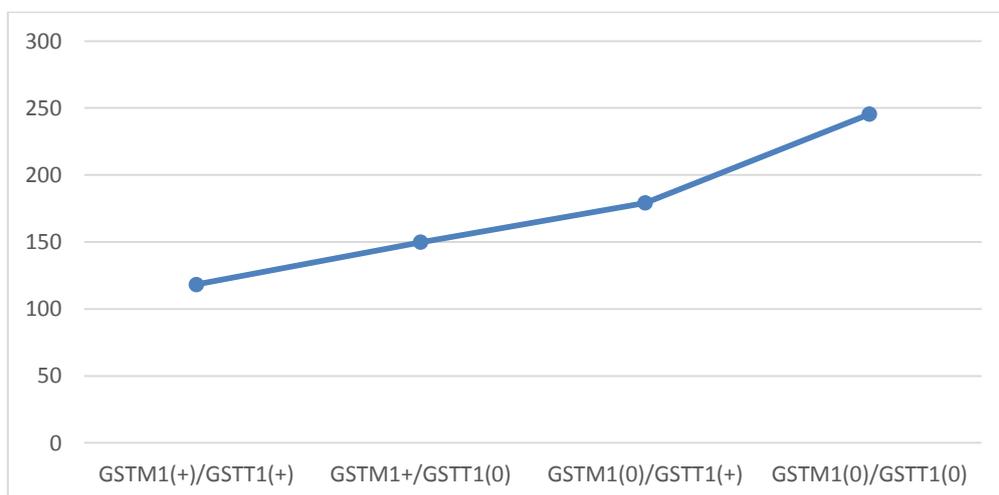
Диссертациянинг “Атопик дерматитга чалинган беморларда IgG субкласслари ва айрим цитокинлар ҳолатини ҳисобга олган ҳолда оғирлик даражасини баҳолаш” деб номланган икки кичик бўлимдан иборат бешинчи бобининг “Атопик дерматитга чалинган беморларда IgG субкласслари ва умумий иммуноглобулин Ени текшириш” деб аталувчи биринчи бобчасида IgG субклассларини ҳисобга олган ҳолда АДнинг оғирлик даражаси ўрганилган. IgG субклассларини ҳисобга олган ҳолда АДнинг оғирлик даражасини ўрганиш SCORAD индекси ва атопик дерматитнинг клиник шаклига мос равишда амалга оширилди.

АДга чалинган беморлар қон зардобида IgG субклассларини ИФА ўрганиш натижалари кўрсаткичлар даражасининг касаллик муддати ва теридаги патологик жараённинг тарқалишига боғлиқ бўлмаган равишда соғлом назорат гуруҳига нисбатан ошишини кўрсатди, бу организм иммун тизимининг зўриқишдан далолат беради. Бунда IgG1, IgG2, IgG3 ва IgG4 субклассларининг юқори концентрацияси, асосан IgG1 концентрациясининг 2,5 дан 4,9 мг/мл гача ошиши касалликнинг енгил даражасини, IgG1 кўрсаткичларининг 5,0 дан 7,1 мг/мл гача ошиши касалликнинг ўрта даражасини ва IgG1 кўрсаткичларининг

7,1 мг/мл ва ундан ошиши касалликнинг оғир даражасини белгилайди. Олинган натижалар патогенетик даволаш тактикасини белгилашда муҳим аҳамиятга эга.

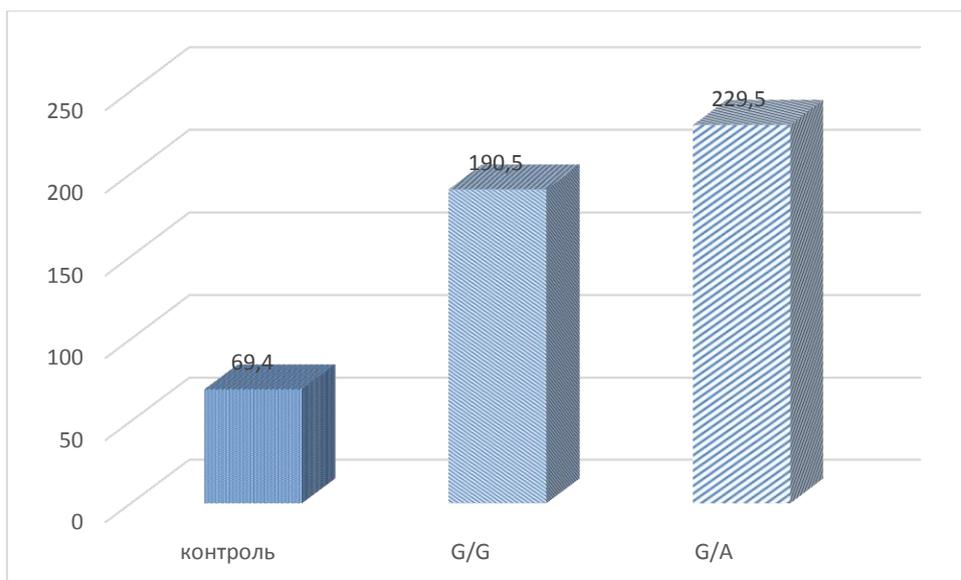
АДга чалинган беморларда цитокинлар ҳолатини ўрганиш шуни кўрсатдики, атопик дерматит билан оғриган умумий гуруҳдаги беморлар қон зардобда умумий IgEни ҳаддан зиёд ишлаб чиқарилиши фонида ИЛ-6 ва ФНО- $\alpha$  кўрсаткичларининг назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 1,5 ва 6,2 марта ишончли ошиши қайд этилди, ушбу кўрсаткичлар ИЛ-4 ( $r=+0,5$ ) билан тўғри корреляцион алоқада бўлган бўлса, ИЛ-6 яллиғланишолди цитокини тескари, бироқ ФНО-альфа -  $r=-0,44$  билан статистик ишончли корреляцияланди ( $P<0,05$ ). Қайд этиш жоизки, умумий IgE миқдори ИЛ-4 ( $r=+0,5$ ) билан тўғри корреляцион алоқада, ИЛ-6 яллиғланишолди цитокини эса тескари, бироқ ФНО-альфа -  $r=-0,44$  ( $P<0,05$ ) билан статистик ишончли ўрта корреляцияда бўлди, шунингдек, умумий IgE ҳам ФНО-альфа ( $r=-0,4$ ) ( $P<0,05$ ) билан тескари корреляцион алоқада эканлиги аниқланди.

Ксенобиотиклар ферментлари генларининг салбий генотиплари мавжуд беморларда ФБК генлари аллел вариантларининг аниқланишини ҳисобга олган ҳолда цитокин ҳолат функциясининг кучли пасайиши аниқланди, бу ҳолат GSTM1(+) +GSTT1(+) ижобий генотипи кўрсаткичларига нисбатан ИЛ-4 яллиғланишолди цитокини концентрациясининг 4,6 марта сезиларли пасайиши, ИЛ-6 миқдорининг 1,1 марта ошиши билан тавсифланди. Бунда, ФНО-альфа яллиғланишолди цитокинининг миқдори соғлом шахслар кўрсаткичларига нисбатан 4,7 марта ва GSTM1(+) +GSTT1(+) ижобий генотипли беморлар кўрсаткичларига нисбатан 1,2 марта юқори бўлди ва ўртача  $24,45 \pm 0,1$  пг/мл ни ташкил этди ( $P < 0,05$ ). Умумий IgE миқдори ксенобиотиклар ферментлари генларининг салбий генотипларига эга беморларда GST ижобий генотипли беморлар кўрсаткичларига нисбатан 2,1 марта сезиларли ошди ( $P < 0,05$ ).



**Расм 1.** ФБК генлари полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда умумий иммуноглобулин E кўрсаткичи (МЕ/мл)

ФНО-альфа генининг салбий G/G генотипларига эга беморларда ИЛ-4 яллиғланишолди цитокини миқдори ушбу генининг ижобий G/G генотиплари мавжуд беморларга нисбатан 1,3 марта паст бўлди, ИЛ-6 яллиғланишолди цитокинлари ва ФНО-альфа миқдори ижобий G/G генотипли беморлар кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 1,2 ва 1,05 марта юқори бўлди ва ўртача  $7,2 \pm 0,1$  пг/мл ва  $24,2 \pm 0,14$  пг/мл ни ташкил этди ( $P < 0,05$ ).



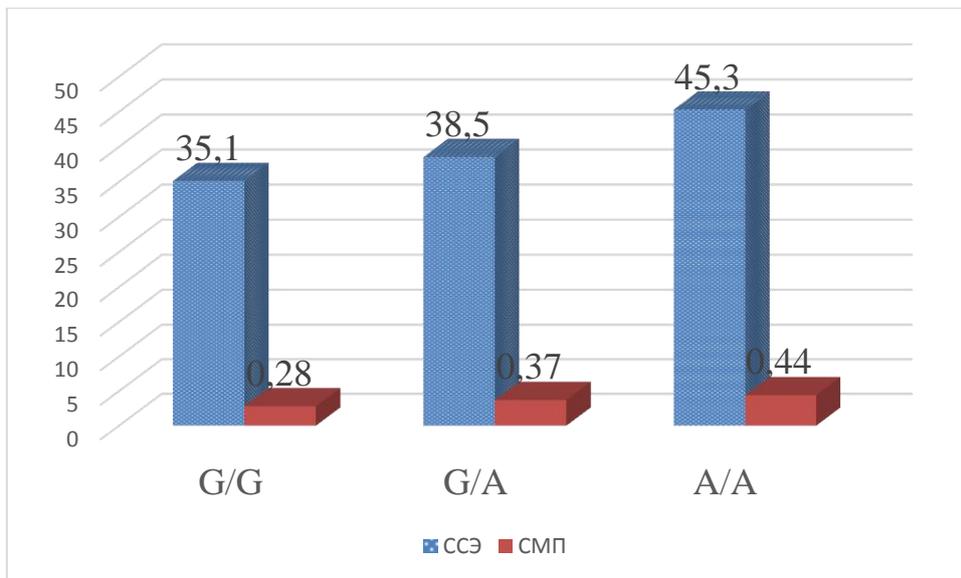
**Расм 2.** ФНО-альфа гени полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда умумий иммуноглобулин Е кўрсаткичи (МЕ/мл)

Яллиғланишолди цитокини ФНО-альфа генининг ҳам ижобий, ҳам салбий генотиплари билан беморларда умумий IgE миқдори кескин ошди, бу атопик дерматитни шаклланишида мазкур геннинг муҳим аҳамиятга эга эканлигидан далолат беради.

Диссертациянинг “Атопик дерматитга чалинган беморларда эндоген интоксикация ва липид спектрини клиник-биокимёвий тавсифи” деб номланган олтинчи бобида атопик дерматит билан оғриган беморлар қонида эндоген интоксикация ва липид спектри ҳолати ўрганилди.

Биокимёвий текширув натижалари АДга чалинган беморларда дерматознинг оғирлик даражасига мос равишда эритроцитларнинг сорбцион кўрсаткичлари ва ўрта молекуляр пептидлар миқдорининг ошиши билан ифодаланувчи организмнинг эндоген интоксикацияси ривожланишини кўрсатди. Бунда АДга чалинган беморлар қон зарбида ЭСХ ва ЎМП миқдорлари назорат гуруҳига нисбатан мос равишда 1,3 ва 1,6 марта ишончли ошди ва тўғри корреляцион алоқада бўлди –  $r=+0,57$ . Дерматознинг оғирлик даражасини ошиши билан ЭСХ ва ЎМП кўрсаткичлари мос равишда 1,2 ва 1,4 марта ошди ва умумий IgE билан статистик ишончли корреляцион алоқада бўлди ( $P<0,05$ ).

ФБК ва ФНО-альфа генлари генотиплари полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда GSTM1(+) +GSTT1(+) функционал генотиплар ва ФНО-альфа гени G/G генотиплари билан АДга чалинган беморлар қон зарбида ЭСХ ва ЎМП миқдорлари 1,3 марта ошди, GSTM1(0/0) + GSTT1(0/0) нофункционал генотиплар полиморфизми ассоциациясида эса – 1,5 марта ва ФНО-альфа гени G/A генотиплари ошди, бу эндоген интоксикациянинг оғир даражасини ривожланишидан далолат беради.



**Расм 3.** ФНО-альфа гени полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда эндогенной интоксикация кўрсаткичи (% , ЕЭ).

Жигарнинг липид спектри ҳолатини ўрганиш АДга чалинган беморларда дислипидемия ривожланишини кўрсатди, бу юкори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП)нинг кўп миқдорда ишланиши фонида холестерин ва триглицеридлар умумий миқдорининг 1,8 марта ҳамда ўта паст зичликдаги липопротеидлар (ЎПЗЛП) концентрациясининг 1,5 марта пасайиши билан тавсифланиб, яллиғланишолди цитокини ИЛ6 -  $r=+0,59$  ва ФНО-альфа -  $r=+0,4$  ( $P<0,05$ ) билан тўғри корреляцион алоқада бўлган яллиғланишнинг ўткир фазаси оксилларининг жигарда ҳосил бўлишини кучайишини таъминлайди. АДга чалинган беморларни функционал текширувларида гепатобилиар тизимда ўт пуфагининг турли ҳаракат бузилишлари (Одди сфинктери, ўт пуфагининг гипертонусли дискинезияси) кўринишидаги патологиялар аниқланди ва бу адабиётлардан олинган маълумотлар билан мос келади.

Қайд этиш жоизки, адабиётлар маълумотларига кўра, жигар функциясининг бузилиши кўп миқдорда цитокинлар ва биологик фаол моддаларнинг ажралиши билан эндотелийнинг кенг жароҳатланиши орқали мезенхимал шишнинг пайдо бўлишига сабаб бўлади, бу эса липидларнинг перекисли оксидланиши, митохондриял цитопатия, гепатоцеллюляр апоптоз жараёнларини рағбатлантиради [Беляева Л.М., 2006]. Мазкур ҳолат хужайралараро зич бирикишларнинг ўтказувчанлигини ошишига олиб келади ва ўт суюқлигининг тескари синусоидларга томон қайта оқишини таъминлайди. Ўт суюқлиги таркибига кирувчи моддалар (ўт кислотаси, холестерин, билирубин) концентрациясининг ошиши натижасида эса турли интенсивликдаги тери кичималари кўпаяди ва бу АДнинг кечишини ёмонлаштиради. Шунинг учун, дерматознинг оғир шакллари ривожланишини олдини олиш мақсадида АДда гепатопротекторларни қўлланилиши мазкур касалликни комплекс даволашнинг таркибий қисмларидан бири бўлиши лозим.

Диссертациянинг “Атопик дерматитга чалинган беморларни патогенетик даволаш усулини ишлаб чиқиш” деб номланган еттинчи бобида АДга чалинган беморларда клиник-иммунологик, молекуляр-генетик ва биокимёвий текширувларни ҳисобга олган ҳолда индивидуал патогенетик даволаш усули баён этилган, мазкур беморларда даволаш комплексига ФБК ксенобиотиклари ферментлари генлари ва ФНО-альфа генининг аллель вариантларини ҳисобга олган ҳолда гепатопротектив, мембранани барқарорлаштирувчи, иммункорригирловчи хусусиятга эга маҳаллий ишлаб чиқарилган «Феррокамед» - 0,035 г ва инновацион ташқи қўлланиладиган намлантириш, тиклаш хусусиятига эга «Фатидерм» кремани тайинлаш билан тавсифланувчи персоналлаштирилган патогенетик терапия усули ишлаб чиқилган.

ФБК GSTM1(+) +GSTT1(+) генлари полиморфизми ассоциацияси ва ФНО-альфа гени G/G функционал генотиби билан беморларда комплекс даволаш таркибига Феррокамед 0,035г дори воситаси 10 кун давомида овқатдан сўнг кунига 1x3 марта тайинланди, GSTM1(0) +GSTT1(0) ва ФНО-альфа гени G/A генотибли беморларда эса феррокамед 0,035г дори воситаси 30 кун давомида овқатдан сўнг кунига 1x3 марта берилди.

АДга чалинган беморларни ФБК ксенобиотиклари ферментлари генларининг полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда феррокамед дори воситаси билан комплекс даволаш умумий иммуноглобулин Е миқдорининг 1,4 марта марта ва эндоген интоксикациянинг 1,3 марта сезиларли пасайишини таъминлади, бу SCORAD индексининг 1,7 марта сезиларли пасайиши билан тавсифланди ( $P < 0,05$ ).

АДга чалинган беморларга касалликни ташқи даволаш сифатида таркибида кремний тутувчи намлантириш, тиклаш хусусиятига эга «Фатидерм» креми тайинланди, бу 3-4 кунга келиб тери патологик жараёнининг резорбцияси, инфильтрация, гиперемия ва қичима интенсивлигининг камайиши билан тавсифланувчи ДИШС индексининг 4,3 марта сезиларли пасайишини таъминлади.

Ўзининг ноёб таркибга эга эканлиги билан “Фатидерм” креми атопик дерматит билан оғриган беморларда қўллаб-қувватловчи ташқи даволаш воситаси сифатида кенг фойдаланиш учун тавсия этилади.

Даволаш самарадорлигини ўрганиш учун АДга чалинган беморлар 3 та гуруҳга ажратилди ва уларда факториал тадқиқот дизайни ўтказилди. I-гуруҳ (назорат) – АДга чалинган 122 бемор, стандарт бўйича терапия (гипосенсибилизацияловчи, гистаминга қарши), ташқи-топик яллиғланишга қарши (кортикостероидлар), намовчи (бепантен) воситалар ва физиотерапевтик муолажа (УБН терапияси)лар олган; II-гуруҳ – АД билан оғриган 71 бемор, стандарт бўйича – Антраль гепатопротектори (10 дан 30 кунгача овқатдан сўнг 1та таблеткадан кунига 3 марта) билан биргаликда (гипосенсибилизирловчи, гистаминга қарши терапия) ва ташқи: топик яллиғланишга қарши (кортикостероидлар), намловчи воситалар ва физиотерапевтик муолажа (УБН терапияси)лар тайинланган, III-гуруҳ – АДга чалинган 103 бемор, ушбу беморлар овқатдан сўнг кунига 1x3 марта

Феррокамед дори воситаси, физиотерапевтик муолажа (УБН терапияси)лар ва ташки кўлланилувчи Фатидерм креми билан комплекс даволанган.

Барча беморларда патогенетик терапиягача ва ундан сўнг клиник (SCORAD, ДИШС, жигар ва ўт пуфагининг функционал текширувлари), иммунологик ва қоннинг биокимёвий текширувлари ўтказилган.

**Жадвал 3**

**Феррокамед дори воситаси билан комплекс даволанган АДга чалинган III-гурух беморларида тавсия этилган терапиянинг клиник самарадорлиги (абс, %)**

Даволаш натижаси	Оғирлик даражаси			Жами беморлар
	Енгил	Ўрта	Оғир	
Клиник ремиссия	11	3	4	18 (17,5%)
Сезиларли яхшиланиш	13	14	17	44(42,7%)
Яхшиланиш	4	14	15	33 (32,03%)
Самарасиз	1	4	3	8 (7,7%)
Жами	n=29	n=35	n=39	n= 103

Шунингдек, биз 1 йил давомида рецидивланиш частотаси кўрсаткичларини ҳам таҳлил қилдик. Текширув натижаларининг кўрсатишича, рецидивланиш частотаси I-гурух беморларида 122 бемордан 79 нафарида кузатилиб, 64,7%ни ташкил қилди, II-гурухда – 38,02% (71 дан 27 нафар), III-гурухда эса – 20,4% (103 дан 21) беморда кузатилиб, I ва II гуруҳларга нисбатан 3,2 ва 1,8 марта камайди (жадвал 4).

**Жадвал 4**

**Атопик дерматитга чалинган беморларда рецидивланиш частотаси кўрсаткичи (1 йил давомида)**

Рецидивланиш частотаси	I – гуруҳ N= 122	II – гуруҳ N=71	III – гуруҳ N=103
Абс	79	27	21
%	64,7	38,02*	20,4* **

Изоҳ: \* - I-гурухга нисбатан ишончлилик кўрсаткичи (P<0,05);

\*\* - II-гурухга нисбатан ишончлилик кўрсаткичи (P<0,05).

Қайд этиш жоизки, патогенетик терапия АДга чалинган беморларда теридаги патологик жараённинг ижобий динамикасини таъминлади ва бу SCORAD индекси ва ДИШС кўрсаткичларида ўз ифодасини топди (жадвал 5).

**Жадвал 5**

**Ўтказилган терапия фониди АДга чалинган беморларда SCORAD ва ДИШС индекслари кўрсаткичлари (M±m)**

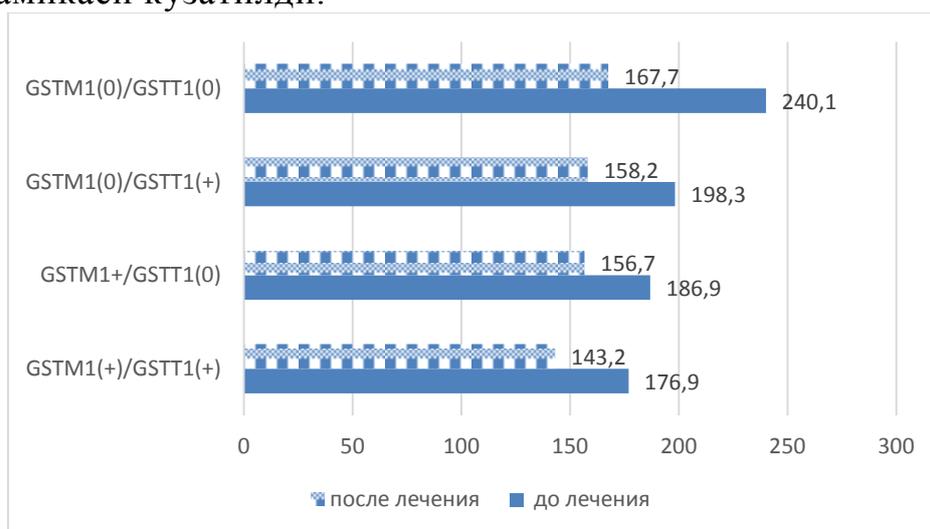
АДга чалинган беморлар N=296	SCORAD индекси		ДИШС индекси	
	Даволашгача	Даволашдан сўнг	Даволашгача	Даволашдан сўнг

I - гуруҳ N=122	81,5±5,1	69,7±3,3*	17,8±1,8	11,2±0,2*
II - гуруҳ N=71	84,9± 1,9	68,3±3,6*	17,9±1,6	9,5± 0,3*
III - гуруҳ N= 103	90,1± 0,8	52,6±3,1*	18,6±1,4	5,7± 0,4*

\* - АДга чалинган беморларнинг даволашгача бўлган кўрсаткичларига нисбатан ишончлилик ( $p < 0,05$ ).

Жадвалдан кўриниб турибдики, патогенетик даволанган беморлар гуруҳида SCORAD индекси даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан 1,7 марта пасайди ( $p < 0,05$ ), ДИШС индекси эса 3,3 марта камайди. Антраль дори воситаси билан комплекс даволанган беморларда ҳам ўхшаш тенденция қайд этилди, бироқ SCORAD индекси III-гуруҳга нисбатан камроқ пасайди (мос равишда SCORAD - 1,2 марта ва ДИШС – 3,2 марта ( $p < 0,05$ )). «Феррокамед»дан фойдаланиб, беморларни даволаш вақтида ушбу дори воситасининг ножўя таъсири кузатилмади.

Қайд этиш жоизки, АДга чалинган беморлар қонида лаборатория текширувларида биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларнинг ижобий динамикаси кузатилди.



**Расм 4.**ФБК генотипларини ҳисобга олган ҳолда Феррокамед дори воситаси билан даволашгача ва даволашдан сўнг умумий иммуноглобулин Е кўрсаткичи (МЕ/мл) ( $P < 0,05$ ).

Тадқиқот натижаларининг кўрсатишичи, АДга чалинган беморларни ФБК ксенобиотиклари ферментлари генларининг полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда Феррокамед дори воситаси билан комплекс даволаш сезиларли терапевтик самара берди, натижада даволаш комплексида Антраль дори воситасини олган АД билан оғриган беморларга нисбатан умумий иммуноглобулин Е миқдорининг 1,4 марта ва эндоген интоксикациянинг – 1,3 марта пасайишига эришилди.

Шундай қилиб, АДга чалинган беморларни даволаш комплексига «Феррокамед» дори воситасини киритиш билан ишлаб чиқилган янги даволаш усули ижобий терапевтик самарага эга. Ушбу усул анъанавий даволанган беморлар гуруҳига нисбатан патологик симптомларнинг эрта

регрессияланишини таъминлайди, IgG субклассларининг ишланишида аниқланган бузилишларни тикланиши, цитокинлар ва эндоген интоксикация кўрсаткичларининг яхшиланишига олиб келади.

«Фатилюкс» МЧЖ кўмагида “Аллергодерматозларни ташқи даволаш учун Ўзбекистоннинг табиий хом-ашёси асосида тайёрланган янги дори воситаларини ишлаб чиқиш” ПЗ-20170922154 амалий лойиҳаси доирасида “Фатидерм” - намловчи, тонус берувчи ва тикловчи хусусиятга эга бўлган ташқи таъсир этувчи янги, маҳаллий даво-косметик дори воситаси ишлаб чиқарилган.

Фатидерм – ҳар қандай тери турлари, ҳар қандай ёш учун намловчи, тонус берувчи, тикловчи хусусиятга эга кремдир. У теридаги сув балансини мукамал даражада ушлаб туради, таркибида даволовчи кремний минералларини тутиши ҳисобига тери тонусини оширади, уни фаол озиклантиради ва ёшартиради, терини майин ва силлиқ қилиб, тери ҳужайраларининг фаол регенерациясини таъминлайди.

Крем осон шимилади ва ёғли излар қолдирмайди. Таркиби фақатгина табиий моддалардан иборат: кремнийли сув, ўсимлик мойи, ланолин. Кремнийли сув таъсир этувчи фаол модда – “биофаол кремний” ( $\text{SiO}_2$  – 0,10- 0,12мг/дм<sup>2</sup>) тутуди, организмнинг иммун ҳолатини меъёрлашувида иштирок этади, ҳужайраларнинг энергетик заҳираларини тўлдиради. Кремний турли бирикмалар шаклида липидлар алмашинуви, коллаген ва суяк тўқимасининг ҳосил бўлиши жараёнида иштирок этувчи, бириктирувчи тўқиманинг таркибий қисми сифатида ишловчи биоэлементлар оиласига мансубдир.

Шундай қилиб, “Фатидерм” кремини қўлланилиши 3-4 кунга келиб тери патологик жараёнининг резорбцияси, инфильтрация даражаси, гиперемия ва қичима интенсивлигининг камайиши билан тавсифланувчи ДИШС индексининг 4,3 марта сезиларли пасайишини таъминлади. Ўзининг ноёб таркиби билан “Фатидерм” креми атопик дерматит билан оғриган беморларда қўллаб-қувватловчи ташқи даволаш воситаси сифатида кенг фойдаланиш учун тавсия этилади.

## ХУЛОСА

1. Статистик маълумотлар таҳлилини кўрсатишича, ҳозирги вақтда (охирги 5 йилда) Ўзбекистон Республикасида АДнинг интенсив кўрсаткичи 100 минг аҳолига нисбатан 25,2ни ташкил этди. Республика ҳудудларини ҳисобга олганда, 100 минг аҳолига нисбатан касаллик энг кўп Хоразм – 52,5, Тошкент – 49,7, Навоий – 38,7, Бухоро – 30,2 вилоятларида қайд этилди. Тошкент шаҳрида атопик дерматитнинг интенсив кўрсаткичи – 30,8ни ташкил этди. Клиник шакли бўйича АДнинг кўпинча экссудатив - 28,8% ва лихеноид – 22,4% шакллари ташхисланди, касалликнинг эритематоз-сквамоз, лихенификация билан эритематоз-сквамоз ва пруригиноз шакллари эса мос равишда 16,9%, 15,4% ва 16,5% ҳолатларда аниқланди.

2. SCORAD индекси бўйича касалликнинг оғирлик даражасини ҳисобга олган ҳолда ўрта оғирлик даражасидаги беморлар аксарият кўпчилиқни ташкил этди – 53,6% (643 дан 345), АДнинг оғир даражаси -

31,3% (201) ва энгил даражаси – 15,1% (97 бемор) беморда ташхисланди. Ирсий омил 72,3% ҳолатда аниқланди.

3. GST ксенобиотиклар ферментлари генларининг аллел вариантларини молекуляр-генетик текширувларида АДга чалинган беморларда аксарият ҳолларда GSTM1 (0/0) - 34,1% ва GSTT1(0/0) - 37,3% салбий аллели аниқланиб, уларнинг миқдори соғлом назорат гуруҳи кўрсаткичларидан 1,2 ва 1,6 марта юқори бўлди ( $P < 0,05$ ).

4. GSTM1(0/0) + GSTT1(0/0) салбий генотиплари полиморфизми ассоциациясини аниқланишини ўрганиш натижаларига кўра ушбу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 2,6 марта кўпроқ аниқланди ( $P < 0,05$ ). GSTM1(0/0) + GSTT1(0/0) генетик маркерининг популяцион-генетик тавсифини ўрганиш шуни кўрсатдики, беморлар гуруҳларида кузатилаётган гетерозиготалилик даражаси ( $H_0=0,52$ ) назарий жиҳатдан кутилган қийматдан ( $H_e=0,46$ ) юқори бўлди ва РХВ ( $\chi^2=1,1$ ;  $p=0,1$ )га нисбатан генотиплар частотасининг статистик аҳамиятли силжиши қайд этилди, бу эса касалликнинг оғирлик даражасини ташхислашнинг башорат мезони ҳисобланади.

5. TNF- $\alpha$  (rs1800629) гени 308G>A гени аллель вариантларини молекуляр-генетик ўрганиш А мутант аллель частотасининг соғлом назорат гуруҳига нисбатан 1,8 марта ошишини аниқлади ( $P < 0,05$ ). G/A гетерозигота генотиплари полиморфизми ассоциациясининг аниқланиши 13,7%га қарши 23,0%ни ташкил этиб, соғлом шахслар кўрсаткичларидан 1,7 марта юқори бўлди, бу атопик дерматит ривожланиши хавфининг генетик маркери эканлигидан далолат беради, G/G генотипи эса протектив функцияни таъминлайди.

6. АДга чалинган беморлар қон зардобида IgG субклассларини ИФА ўрганиш натижалари кўрсаткичлар даражасининг касаллик муддати ва теридаги патологик жараённинг тарқалишига боғлиқ бўлмаган равишда соғлом назорат гуруҳига нисбатан ошишини кўрсатди, бу организм иммун тизимининг зўриқишидан далолат беради. Бунда IgG1, IgG2, IgG3 ва IgG4 субклассларининг юқори концентрацияси, асосан IgG1 концентрациясининг 2,5 дан 4,9 мг/мл гача ошиши касалликнинг энгил даражасини, IgG1 кўрсаткичларининг 5,0 дан 7,1 мг/мл гача ошиши касалликнинг ўрта даражасини ва IgG1 кўрсаткичларининг 7,1 мг/мл ва ундан ошиши касалликнинг оғир даражасини белгилайди.

7. ФБК ксенобиотиклари ферментлари генларининг GSTM1(0) + GSTT1(0) салбий генотиплари ва ФНО-альфа гени G/A салбий генотипларига эга беморларда цитокин статус функциясининг кучли пасайиши қайд этилиб, бу GSTM1(+) + GSTT1(+) ижобий генотиплари кўрсаткичларига нисбатан ИЛ-4 яллиғланишолди цитокини концентрациясининг мос равишда 4,6 ва 1,3 марта сезиларли пасайиши ва ИЛ-6 миқдорининг 1,1 марта ҳамда ФНО-альфа миқдорининг – 4,7 марта ошиши билан тавсифланади. Умумий IgE миқдори ФБК ва ФНО-альфа генларининг салбий генотиплари билан беморларда GST ва ФНО-альфа ижобий генотиплари кўрсаткичларига нисбатан сезиларли 2,1 марта ошди ( $P < 0,05$ ).

8. Биокимёвий текширув натижалари АДга чалинган беморларда дерматознинг оғирлик даражасига мос равишда эритроцитларнинг сорбцион кўрсаткичлари ва ўрта молекуляр пептидлар миқдорининг ошиши билан ифодаланувчи организмнинг эндоген интоксикацияси ривожланишини кўрсатди. ФБК ва ФНО-альфа генлари генотиплари полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда GSTM1(+) +GSTT1(+) функционал генотиплар ва ФНО-альфа гени G/G генотиплари билан АДга чалинган беморлар қон зардобида ЭСХ ва ЎМП миқдорлари 1,3 марта ошди, GSTM1(0/0) + GSTT1(0/0) нофункционал генотиплар полиморфизми ассоциациясида эса – 1,5 марта ва ФНО-альфа гени G/A генотиплари ошди, бу эндоген интоксикациянинг оғир даражасини ривожланишидан далолат беради.

9. Жигарнинг липид спектри ҳолатини ўрганиш АДга чалинган беморларда дислипидемиянинг юзага келишини кўрсатди, бу юқори зичликдаги липопротеидларнинг кўп миқдорда ишланиши фонида холестерин ва триглицеридлар умумий миқдорининг 1,8 марта ҳамда ўта паст зичликдаги липопротеидлар концентрациясининг 1,5 марта пасайиши билан тавсифланиб, яллиғланишолди цитокини ИЛ6 -  $r=+0,59$  ва ФНО-альфа -  $r=+0,4$  ( $P<0,05$ ) билан тўғри корреляцион алоқада бўлган яллиғланишнинг ўткир фазаси оқсилларининг жигарда ҳосил бўлишини кучайишини таъминлайди.

10. Клиник-иммунологик, молекуляр-генетик ва биокимёвий текширувлар асосида АДга чалинган беморларни персоналлаштирилган патогенетик даволаш усули ишлаб чиқилган бўлиб, у даволаш комплексига ФБК ксенобиотиклари ферментлари генлари ва ФНО-альфа генининг аллель вариантларини ҳисобга олган ҳолда маҳаллий ишлаб чиқарилган гепатопротектив, мембранани барқарорлаштирувчи, иммункорригирловчи хусусиятга эга «Феррокамед» - 0,035 г ва инновацион ташқи қўлланилувчи намлантириш, тиклаш хусусиятига эга бўлган «Фатидерм» кремани киритиш билан тавсифланади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

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

**ГУЛЯМОВА ГУЛЧЕХРА ШУХРАТОВНА**

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И  
ПРОФИЛАКТИКИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (КЛИНИЧЕСКИЕ,  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

**14.00.11 – Дерматология и венерология  
АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ-2021**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.1.DSc/Tib77**

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу: [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Научный консультант:**

Мавлянова Шахноза Закировна,  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

Арифов Саидкасим Саидазимович  
доктор медицинских наук, профессор

Мананов Абдушукур Маликович  
доктор медицинских наук, профессор

Гельдиева Маргарита Сабировна  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:**

Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021г. в \_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул.Богишамол, дом 223. Ташкентского педиатрического медицинского института (Тел/факс: +99871 262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

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

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года  
(Реестр протокола рассылки №\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года)

**А.В.Алимов,**  
Председатель Научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**К. Н. Хаитов,**  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Д.И.Ахмедова,**  
Председатель научного семинара при  
Научном совете по присуждению учёных  
степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Атопический дерматит (АД) является одной из актуальных проблем современной медицины. Значимость проблемы определяется высоким ростом заболеваемости, широким распространением среди различных возрастных групп населения, хроническим течением патологического процесса, учащением рецидивирующих и осложненных форм, сопровождающихся множеством сопутствующих патологий, ростом инвалидизирующих форм заболевания, а также развитием резистентных к традиционным методам терапии форм дерматоза<sup>4</sup>. Распространенность атопического дерматита, ежегодный рост этой патологии, начинающийся в раннем детстве и зачастую сопровождающий человека в течение всей жизни, являются глобальной медико-социальной проблемой. Так, для республик Средней Азии проблема атопического дерматита приобретает большое значение, т.к. наряду с другими восточными и европейскими странами заболевание встречается примерно от 6,8 до 18,7% населения. Заболеваемость АД среди населения разных стран составляет обычно не менее 5-10%, а в индустриально развитых государствах этот показатель достигает 20%<sup>5</sup>.

Во всем мире проводится ряд научных исследований по усовершенствованию диагностики, методов оптимальной терапии и профилактике атопического дерматита. Преимуществом данных работ является исследование генетических маркеров, ассоциированных с развитием атопического дерматита, так как становление подверженности аллергических заболеваний отводится полиморфизму генов глутатион-S-трансфераз M1 (GSTM1) и GSTT1, ферментов второй фазы биотрансформации, облегчающих экскрецию молекул ксенобиотиков и эндогенных медиаторов воспалительных реакций, участие в патогенезе различных факторов и медиаторов воспаления (нейропептидов, лейкотриенов, аутоантител и цитокинов). Изучение иммуногенетических механизмов в развитии клинических форм атопического дерматита с учетом состояния эндогенной интоксикации организма представляет важное значение. Совершенствование разработки методов диагностики, лечения и профилактики на основе клинических, генетических, иммунологических и биохимических исследований у больных с атопическим дерматитом, имеет особое значение

В нашей стране проводится работа по улучшению качества медицинской помощи населению, адаптации системы здравоохранения по мировым стандартам оценке эпидемиологического состояния и в разработке эффективных методов диагностики, лечения выполнены широко

---

<sup>1</sup>Прошутинская Д.В. Атопический дерматит у детей. Современный алгоритм лечения и контроля над заболеванием //Вестник дерматологии и венерологии. –2016–№2.–С.65-70

<sup>2</sup><http://www.who.int/meiacentre>

направленные меры. В комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения указаны задачи «...по повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также создание системы медицинской стандартизации, высокотехнологических методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей диспансеризации...»<sup>6</sup>.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан №ПФ-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», 12 ноября 2020 г., №ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», Постановление Президента Республики Узбекистан «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» от 11.11.2020

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий в республике.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** По данным ВОЗ, атопическим дерматитом разной степени тяжести страдают до 25% населения развитых стран. В основе патогенеза атопического дерматита лежит гиперактивация иммунной системы на непатогенные белки, поступающие из окружающей среды в низких концентрациях. В патогенезе заболевания отчетливо прослеживается генетическая предрасположенность (Свиршевская Е.В. и др., 2017). Об этом свидетельствует широкое распространение заболеваемости у младенцев и детей. Его дебют в большинстве случаев приходится на ранний детский возраст: 45% случаев – в течение первых 6 месяцев жизни ребенка, 60% случаев – на 1-м году жизни и до 85% случаев – до 5-летнего возраста. Приобретая хроническое течение, болезнь сохраняет свои клинические признаки на протяжении многих лет, порой всей жизни, имея тенденцию на трансформацию на лимфорпролиферативные процессы кожи (лимфома кожи) (Мавлянова Ш.З., 2014).

В патогенезе развития атопического дерматита важное значение придается иммунологическим нарушениям (Садикова Т.Е. и др., 2013, Короткий Н.Г. и др., 2016). Хотя иммунологические исследования

---

<sup>3</sup> Постановление № ПФ-6110 «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых реформ в системе здравоохранения» Постановление Президента Республики Узбекистан от 12.11.2020 г.

организма у больных АД выявили дисбаланс как клеточного, так гуморального звена иммунитета (Ларькова И. А. и др. 2014), а также цитокинового звена иммунной системы (Сормолотова И.Н. 2014, Endo Y, et al. 2015), методом определения антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам установлена вовлеченность внутренних органов в патологический процесс, полиорганность поражения (Юлдашев М.А., 2007), экспериментально выявлено структурно-функциональное несовершенство тонкой кишки, ее иммунной системы после рождения, различие иммуногенности и морфогенности представителей эндогенной и патогенной кишечной микрофлоры (Юлдашев А.Ю., 2007), изучена роль специфических (IgE-опосредованных) и неспецифических механизмов в образовании клинко-патогенетических вариантов АД (Короткий Н.Г. и др., 2016, Tsakok T. et al. 2018), однако причина этих нарушений все еще остается неясной.

Попытка объяснить клиническое течение атопического дерматита с морфофизиологической характеристикой микробиоты кожи (Мавлянова Ш.З., Есионова Е.В., 2014;) нарушениями состояния нервной системы (Шодиев Х.К. и др., 2008), пищеварительно-всасывательной деятельности желудочно-кишечного тракта (Юлдашев М.А., 2007) оказались неполными и противоречивыми, а терапия, направленная на коррекцию этих нарушений – малоэффективной. Основным ростовым фактором В-клеток является ИЛ-4. Выделена и клонирована ДНК для этого интерлейкина, который получен в рекомбинантной форме (Tsakok T., Woolf R., Smith C.H. et al., 2018). Согласно Deichmann K. et al. (1997) в этиологии и патогенезе аллергических заболеваний важное значение придается группам родственных молекул интерлейкинов (IL), ответственных за индукцию и поддержание воспаления. При этом ведущим участником воспаления является IL-4, переключающий В-лимфоциты на производство иммуноглобулина Е. Heratizadeh A. (2016) установлена роль аллеля Arg551 гена рецептора ИЛ-4 в развитии атопии. Вавилин В.А. с соавт. (2002) выявляют связь клинических особенностей течения заболевания с полиморфизмом генов GSTM1 и GSTT1. Огородова Л.М. и соавт. (2015) установили ассоциацию аллеля -703С полиморфизма -703 С/Т – гена IL-5 и сочетания генотипов -703CC/551RR с высоким риском развития бронхиальной астмы у больных атопическим дерматитом. Российскими учеными установлена ассоциация полиморфизма -589С/Т гена ИЛ-4 с атопической бронхиальной астмой и уровнем иммуноглобулина Е (Фрейдин М.Б. и др., 2015).

Учеными Узбекистана проводились молекулярно-генетические исследования полиморфизма 308G>А гена TNF-альфа у здоровых доноров и больных с аллергическим ринитом в Узбекистане (Алиева В.Ш. и др., 2012). При этом частота встречаемости полиморфизма 308G>А гена TNF-альфа среди здоровых лиц составила 11,4%, а в контрольной группе – 7,1%. Однако при сравнительном анализе между контрольной группой и подгруппами больных, выделенных с учетом формы АР, были получены результаты, свидетельствующие о наличии ассоциации данного маркера с

интермиттирующей формой АР. Роль генетических факторов в развитии atopического дерматита изучалась также с помощью других методов исследования медицинской генетики (Маннанов А.М., 2000). Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки, пределы применения. Если генеалогический метод не всегда позволяет сделать вывод о наследственном характере, то близнецовый материал даёт возможность решить вопрос о степени гено- или фенотипической обусловленности atopического дерматита. Однако исследования молекулярно-генетического механизма развития atopического дерматита в Узбекистане не проводились.

Следует отметить, что подобные исследования, относящиеся к предиктивной медицине, могут дополнить клиническую информацию и быть полезными для более обоснованного включения пациентов в группу риска аллергических заболеваний, что особенно важно при долговременных стратегиях первичной профилактики, связанных с использованием лекарственных средств. В связи с этим правомерно считать, что изучение особенностей формирования и клинического течения АД с позицией иммуногенетических параметров организма будет способствовать разработке новых методов иммунологической диагностики для определения степени тяжести заболевания и патогенетических методов терапии и разработки методов профилактики заболевания.

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.** Для понимания патогенеза АД важным является вопрос о пусковых механизмах кожного процесса. Многие авторы придают решающее значение в нем индивидуальным аллелгенам, индуцирующим IgE-зависимый ответ. При этом существенная роль принадлежит генетическим механизмам регуляции иммуногенеза. Основными характеристиками фенотипа АД оказались эозинофилия, атопия и увеличение уровня IgE (Kabashima K., 2013; Leung D. Y., Guttman Yassky E., 2014; Schneider L., 2016), как результат взаимодействия множественных генных вариантов. В настоящее время уже известно множество конкретных генов-кандидатов АД, функция белковых продуктов которых связана с развитием данного заболевания (Bunyavanich S., Shargorodsky J., Celedon J. C., 2011; Tsakok T., Woolf R., Smith C. H. et al., 2018), гены цитокинов и их рецепторов (Fang B. J. et al., 2010), ген интерферона –  $\gamma$ -IFNG (Schmitt J., 2014), ген фактора некроза опухолей- $\alpha$  (Sandford A. J. et al., 2004; Wang T. N. et al., 2004), гены хемокинов, в том числе гены семейства эотоксинов – RANTES, CCS1, CCL24, CCL26 (Murakami Y., Matsui S., Kijima A. et al., 2011), гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков – GSTM, GSTT, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, NAT2 (Yang H., Yang S., Liu J. et al., 2015), ген высокоафинного рецептора тучных клеток Fc $\epsilon$ RI (Mortz C. G., 2015) и др. Ключевым звеном патогенеза atopических заболеваний является выработка провоспалительных цитокинов и хемокинов, ответственных за формирование хронического аллергического воспаления (Endo Y. et al., 2015; Sigurgeirsson B., Boznanski A., Todd G. et al., 2015; Heratizadeh A., 2016). Это в первую очередь IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1

(Bunyavanich S., Shargorodsky J., Celedon J.C., 2016). С 90-х годов во всем мире началось активное изучение молекулярно-генетических основ атопии. Неоспоримые доказательства значимости наследственной отягощенности в формировании атопических заболеваний предоставили многочисленные клинические наблюдения, клинико-генеалогические, популяционно-статистические и близнецовые исследования (Hae-Jin L., Seung-Hun L., 2014). Данные, полученные такими методами исследования, однозначно свидетельствуют о генетической предрасположенности к атопии, а современные молекулярно-генетические работы конкретизируют, какие именно наследственные факторы имеют для этого наибольшее значение (Sigurgeirsson B., Voznanski A., Todd G. et al., 2015; Yohe S., Thyagarajan B., 2017). В этой связи для диагностики и разработки методов лечения атопического дерматита во многих странах мира функционируют центры, занимающиеся проблемой атопического дерматита. К таким могут быть отнесены следующие центры: National Skin Centre, Singapore, Dept. of Dermatology (Сингапур), Temple University School of Medicine, Department of Dermatology, Philadelphia (США), Skin Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences., Dermatology, Tehran (Иран), Faculty of Medicine-Fayoum University-Egypt, Dermatology (Египт), Institute of Dermatology, Bangkok (Тайланд), Diskapi Education and Research Hospital, Dermatology, Ankara (Турция), University of Athens, Dermatology, Athens (Греция), Cairo University, Dermatology, Cairo (Египт), Russian National Research Medical University (Россия) и в ряде других стран.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз. В рамках прикладных грантов АТСС 20.1 «Разработка профилактики обострения атопического дерматита, диагностики степени тяжести и методов терапии с учетом иммунно-биохимического статуса организма» (2012-2014 гг), ПЗ-20170922154 «Разработка новых лекарственных средств для наружной терапии при аллергодерматозах, приготовленных на основе природного сырья Узбекистана» (2018-20 гг).

**Цель исследования:** Разработка новых методов иммунодиагностики, терапии и профилактики атопического дерматита на основе изучения иммунопатогенетических параметров организма.

**Задачи исследования:** изучить распространенность и особенности клинического течения атопического дерматита среди различных возрастных контингентов населения,

изучить состояние выявляемости аллельных вариантов генов фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и генов ферментов ксенобиотиков глутатион S-трансфераз (GSTM1 и GSTT1) у больных атопическим дерматитом с учетом клинической формы;

установить иммуногенетические механизмы формирования и клинического течения атопического дерматита с учетом ассоциации полиморфизмов генов, кодирующих провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ ), и ферментов ксенобиотиков (GSTM1 и GSTT1);

дать оценку состояния про- и противовоспалительных цитокинов клеточной реакции (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в формировании тяжелых форм атопического дерматита;

изучить состояние субклассов IgG у больных атопическим дерматитом с учетом клинической формы и степени тяжести дерматоза;

дать оценку состоянию эндогенной интоксикации и липидного спектра организма у больных с атопическим дерматитом с учетом клинической формы атопического дерматита на основе полученных результатов разработать метод ранней диагностики степени тяжести, патогенетической терапии и профилактики атопического дерматита.

**Объектом исследования** явились 643 больных обоего пола с различными клиническими формами атопического дерматита в возрасте от 7 месяцев до 85 лет.

**Предметом исследования** явились периферическая кровь, сыворотка крови.

**Методы исследования.** Были использованы клинические, иммунологические, молекулярно-генетические, биохимические и статистические методы исследования.

**Научная новизна** исследования заключается в следующем:

впервые молекулярно-генетическими исследованиями в Узбекистане установлена роль аллельных вариантов глутатион S-трансфераз (GSTM1 и GSTT1) в механизме развития атопического дерматита, что является значимыми маркерами повышенного риска развития тяжелой степени атопического дерматита;

впервые выявлена значимость ассоциации полиморфных вариантов гена провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  в механизме развития атопического дерматита;

выявлена высокая концентрация субклассов IgG в сыворотке крови у больных атопическим дерматитом, что характеризует степень тяжести течения дерматоза;

установлено повышение концентрации сорбционной способности эритроцитов и уровня среднемолекулярных пептидов в крови у больных с неблагоприятными аллельными вариантами генов ферментов ксенобиотиков S-трансфераз (GSTM1 и GSTT1) и гена ФНО- $\alpha$ , что обусловило механизм развития тяжелой степени тяжести атопического дерматита;

впервые дана оценка состояния интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  у больных атопическим дерматитом с учетом аллельных вариантов генов ферментов ксенобиотиков и ФНО- $\alpha$ ;

впервые совершенствованы методы патогенетической терапии у больных с атопическим дерматитом с учетом полиморфизма генотипов

генов ферментов ксенобиотиков S-трансфераз (GSTM1 и GSTT1) и гена ФНО- $\alpha$ .

**Практические результаты исследования** заключается в следующем: – на основании показателей концентрации субклассов IgG в сыворотке крови был разработан новый иммунологический способ диагностики степени тяжести atopического дерматита;

– разработан способ прогнозирования риска развития тяжелых форм atopического дерматита с учетом аллельных вариантов генотипов генов ферментов ксенобиотиков S-трансфераз (GSTM1 и GSTT1) и гена ФНО- $\alpha$ ;

– разработана патогенетическая терапия atopического дерматита с учетом эндогенной интоксикации и ассоциации полиморфизма генотипов генов ферментов ксенобиотиков S-трансфераз (GSTM1 и GSTT1) и гена ФНО- $\alpha$ ;

– разработаны способы профилактики обострения atopического дерматита с учетом назначения наружных средств на основе природных кремнесодержащих ресурсов Узбекистана.

**Достоверность полученных результатов** обосновывается правильностью применённых в работе теоретического подхода, методов, методологической правильностью произведённых проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, а также сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями, подтверждением заключения и полученных результатов полномочными структурами.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в установлении роли полиморфизма генов ферментов ксенобиотиков S-трансфераз (GSTM1 и GSTT1) и провоспалительного гена ФНО- $\alpha$  в патогенезе atopического дерматита, что обуславливает прогноз риска развития тяжелой формы дерматоза.

У больных atopическим дерматитом с неблагоприятными аллельными вариантами генов ферментов ксенобиотиков S-трансфераз (GSTM1 и GSTT1) и гена ФНО- $\alpha$  в организме отмечается развитие тяжелой степени эндогенной интоксикации, характеризующейся повышением концентрации сорбционной способности эритроцитов и уровня среднемолекулярных пептидов в крови.

Практическая значимость результатов исследования характеризуется разработкой способа иммунологической диагностики степени тяжести с учетом концентрации субклассов IgG в сыворотке крови.

Разработан новый метод патогенетической терапии системного (Феррокамед) и наружного действия (Фатидерм крем) на основе препаратов Узбекистана с учетом аллельных вариантов генов ферментов ксенобиотиков S-трансфераз (GSTM1 и GSTT1) и гена ФНО- $\alpha$ .

#### **Внедрение результатов исследования.**

На основе полученных результатов по atopическому дерматиту:

– разработан и внедрен в практику здравоохранения способ иммунологической диагностики степени тяжести и новый способ патогенетической терапии атопического дерматита. Методическая рекомендация «Способ оценки степени тяжести атопического дерматита и методы терапии» (Заключение Министерства здравоохранения 8н-р/41 от 8 февраля 2019 года). Данный метод способствует ранней диагностике тяжелой степени тяжести атопического дерматита. Разработан и внедрен в практику здравоохранения новый метод наружной терапии с применением отечественного лечебно-косметического средства увлажняющего, регенирирующего характера – крема «Фатидерм» Методическая рекомендация «Алгоритм наружной терапии атопического дерматита» (Заключение Министерства здравоохранения 8н-р/265 от 3 августа 2020 года). Данный способ наружной терапии способствует быстрому разрешению кожно-патологического процесса, снижению субъективных ощущений и рекомендуется в качестве поддерживающей и увлажняющей наружной терапии;

– разработанный метод лечения и диагностики атопического дерматита используется в лечебной практике клинике РСНПМЦДВиК МЗ РУз, в практической работе кожно-венерологических диспансеров – в Ташкентском областном, Бухарском, Республиканской кожно-венерологической больнице, частной клиники «Касмед».

Внедрение результатов исследования позволило повысить диагностическую и терапевтическую эффективность на 72,8%.

**Апробация работы.** Результаты работы доложены на 4 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По материалам диссертационной работы опубликована 31 печатная научная работа, из них 2 методические рекомендации, 13 статей, в том числе 9 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 7 глав, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 150 страницы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации освещаются актуальность и востребованность темы, цели, объект и предмет исследования, взаимосвязь исследования с основными приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, представлены научная новизна и практические результаты, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования и их внедрения, опубликованность результатов, структура и объем диссертации.

Первая глава диссертации «Современные представления этиопатогенеза, молекулярно-генетических основ развития и лечения atopического дерматита» состоит из трех подглав. В первой подглаве «Современное представление об этиологии, патогенезе и клиническом течении atopического дерматита» дается обзор литературы последних 5-10-летних отечественных и зарубежных изданий об эпидемиологии, этиологии, патогенетических аспектах развития дерматоза, клиническом течении atopического дерматита. Во второй подглаве «молекулярно-генетические основы развития atopического дерматита» анализируются литературные данные по изучению молекулярно-генетических основ патогенеза atopии. В третьей подглаве «Современные методы лечения atopического дерматита» даны имеющиеся и используемые методы терапии atopического дерматита. Проанализированы преимущество и недостатки существующих методов лечения atopического дерматита.

Во второй главе диссертации «Материал и методы исследования» подробно изложены материалы и методы исследования: клинические, иммунологические, молекулярно-генетические, биохимические и статистические.

Для достижения цели и поставленных задач исследования проведено комплексное обследование 643 больных atopическим дерматитом в возрасте от 7 месяцев до 85 лет. Мужчин было 299 (46,5%) и женщин – 344 (53,5%). Из них городских жителей было 414 (64,4%) и сельских – 229 (35,6%).

В работе проводились следующие методы исследования:

– клинические методы исследования – определение степени тяжести atopического дерматита по индексу SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) и определение выраженности клинических проявлений atopического дерматита по индексу ДИШС (дерматологический индекс шкалы симптомов);

– молекулярно-генетические – генотипирование полиморфизма ФНО- $\alpha$ , GSTT1, GSTM1 в исследуемом образце с помощью постановки полимеразной цепной реакции в режиме реального времени;

– иммунологические – определение цитокинов по методу Ариповой Т.У. с соавт. (2005);

– биохимические – определение липидного спектра и эндогенной интоксикации (определение сорбционной способности эритроцитов (Тогайбаев А.А. и др., 1988), определение уровня средних молекул (Габриэлян Н.И. и др., 1981).

Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета MicrosoftOfficeExcel-2010, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ),

относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера).

В третьей главе диссертации «Изучение распространенности и клинических особенностей атопического дерматита в регионах Узбекистана» были изучены выявляемость, клиническое течение атопического дерматита больных. Результаты статистических данных показали, что интенсивный показатель АД в Республики Узбекистан составляет 25,2 на 100 тыс. населения. По половому аспекту заболеваемость АД у лиц мужского пола составила 49,0%, а у лиц женского пола – 51,0%. С учетом регионов республики наибольшее количество составило в Хорезмской – 52,5, в Ташкентской – 49,7, в Навоийской – 38,7, Бухарской областях – 30,2 на 100 тыс. населения. Тогда как в г.Ташкенте интенсивный показатель атопического дерматита составил – 30,8. Оценка клинической формы АД показала, что среди 643 больных наибольшее количество составило с экссудативной формой – 28,8%, эритематозно-сквамозная форма – 16,9%, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – 15,4%, лихеноидная – 22,4% и пруригинозная – 16,5% соответственно. С учетом регионов республики было выявлено следующее: экссудативная форма наиболее часто диагностировалась у больных, проживающих в г.Ташкенте (35,1%) и Наманганской области – 35,1%, Самаркандской – 34,4% и Бухарской – 32,1% соответственно. Эритематозно-сквамозная форма наиболее часто выявлялась в Андижанской – 20,5% и Ферганской областях – 19,4% соответственно. Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – в Ферганской – 19,4%, Наманганской области и г.Ташкенте – 17,6% соответственно. Лихеноидная форма выявлялось почти во всех изучаемых регионах, однако наиболее часто диагностировали в г.Ташкент – 23,0%, Наманганской – 23,0%, Андижанской и Самаркандской областях – 22,9% соответственно, а пруригинозная форма – Хорезмской – 22,9%, Андижанской – 21,7% соответственно. Наследственный фактор был выявлен у 465 пациентов, что составило 72,3% случаев.

С учетом степени тяжести по индексу SCORAD наибольшее количество составили больные со средней степенью тяжести заболеваемости – 53,6% (345 из 643) случаев, тяжелая степень выявлена в 31,3% (201), а легкая степень тяжести диагностирована в 15,1% случаев (97 больных) соответственно. Следует сказать, что клинические формы заболеваемости не всегда оправдывают тяжесть атопического дерматита, так как в основе его лежит сложный иммуногенетический механизм развития заболеваемости, что в свою очередь отражается в клиническом течении дерматоза.

В четвертой главе диссертации «Анализ роли генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в развитии атопического дерматита», который состоит из двух подглав, в первой подглаве «Анализ ассоциации делеционного полиморфизма гена GST у больных атопическим

дерматитом» представлены результаты у 126 больных молекулярно-генетических исследований роли генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в развитии atopического дерматита. Молекулярно-генетические исследования аллельных вариантов генов ферментов ксенобиотиков GST выявили, что у больных АД наиболее часто выявляли неблагоприятный аллель GSTM1 (0/0) – 34,1% ( $\chi^2=0,6$ ; P=0,4; OR=1,3; RR=1,1; 95%CI=0,6-2,3) и GSTT1(0/0) – 37,3% ( $\chi^2=4,1$ ; P=0,04; OR=1,9; RR=1,7; 95%CI=1,01-3,58) и по сравнению с контрольной группой – 28,7 % и 23,7%, что в 1,2 и 1,6 раза превышало показатели контрольной здоровой группы. (P <0,05). С учетом степени тяжести АД неблагоприятные аллели генов ФБК наиболее часто выявлялись у больных легкой степени GSTM1(0/0) и GSTT1 (0/0) – 36,1% и 44,4 % ( $\chi^2=0,6$ ; P=0,4; OR=1,4; RR=1,3; 95%CI=0,60-3,22) и ( $\chi^2=5,0$ ; P=0,02; OR=2,6; RR=2,1; 95%CI=1,1-5,92) и тяжелой степени – 42,9% ( $\chi^2=1,9$ ; P=0,2; OR=1,9; RR=1,6; 95%CI=0,76-4,53) и 53,6% ( $\chi^2=8,5$ ; P=0,003; OR=3,7; RR=2,5; 95%CI=1,5-9,14). Тогда как у больных с средней степени составило – GSTM1(0/0) – 29,0% ( $\chi^2=0,00$ ; P=0,9; OR=1,0; RR=0,9; 95%CI=0,48-2,10) и GSTT1(0/0)– 25,8% ( $\chi^2=0,07$ ; P=0,7; OR=1,1; RR=0,7; 95%CI=0,51- 2,40).

**Таблица 1**

**Частота распределения нулевых генотипов полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 в группах больных с atopическим дерматитом и контроля**

Генетические маркеры	Основная группа		Легкая форма		Средне-тяжелая форма		Тяжелая форма		Контрольная группа	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
GSTM1(+)+GSTT1(+)	48	38,1	11	30,5	33	53,2	4	14,3	41	51,2
GSTM1(0/0)+GSTT1(+)	31	24,6	9	25,0	13	21,0	9	32,1	20	25,0
GSTM1(+)+GSTT1(0/0)	35	27,8	12	33,3	11	17,7	12	42,9	16	20,0
GSTM1(0/0)+GSTT1(0/0)	12	9,5	4	11,1	5	8,1	3	10,7	3	3,7
Всего	126	100	36	100	62	100	28	100	80	100

Примечание: n\* – число исследованных лиц и генотипов,  
n\*\* – число исследованных аллелей.

Результаты исследования выявляемости ассоциации полиморфизма гетерозиготных генотипов генов GSTM1(+)+GSTT1(0/0) показали высокую выявляемость – 27,8% против контрольной здоровой группы 20,0%, что в 1,4 раза превышало показатели здоровых лиц, тогда как ассоциация полиморфизма неблагоприятных генотипов GSTM1(0/0) +GSTT1(0/0) – выявлялась в 2,6 раза больше по сравнению с группой контроля ( $\chi^2=2,4$ ; P=0,1; OR=2,7; RR=2,3; 95%CI=0,73-9,89). Изучение популяционно-генетической характеристики исследуемого генетического маркера GSTM1(0/0)+ GSTT1(0/0) показало, что в группе больных уровень

наблюдаемой гетерозиготности ( $H_0=0,52$ ) превышал теоретически ожидаемое значение ( $H_e=0,46$ ) и обнаружены статистически значимые отклонения частот генотипов от РХВ ( $\chi^2=1,1$ ;  $p=0,1$ ), что является прогностическим критерием диагностики тяжелой степени тяжести заболевания.

Во второй подглаве «Анализ роли полиморфного варианта гена TNF- $\alpha$  в развитии atopического дерматита» молекулярно-генетические исследования ассоциации полиморфизмов 308G>A гена TNF- $\alpha$  (rs1800629) показали, что у больных АД гетерозиготный генотип G/A выявлялся в 23,0% случаев против 13,7% (у здоровых), что в 1,7 раза превышал показатели здоровых лиц ( $\chi^2=2,7$ ;  $P=0,1$ ; OR=1,9; RR=1,7; 95% CI=0,87- 4,0).

**Таблица 2**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма 308G>A гена TNF- $\alpha$  (rs1800629) в группах больных с atopическим дерматитом и контроля**

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	N	%	n	%	n	%		
Основная группа больных n= 126* (252**)	221	87,7	31	12,3	96	76,2	29	23,0		,8
Легкая форма n= 36* (72**)	62	86,1	10	13,8	27	75,0	8	22,2		,7
Среднетяжелая форма n=62* (124**)	111	89,5	13	10,8	49	79,0	13	21,0		
Тяжелая форма n=28* (56**)	48	85,7	8	14,3	20	71,4	8	28,6		
Контрольная группа n=80* (160**)	149	93,1	11	6,9	69	86,2	11	13,7		

Примечание: n\* – число исследованных лиц и генотипов,  
n\*\* – число исследованных аллелей.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при наличии гетерозиготного генотипа 308G/A риск развития болезни возрастает, что является генетическим маркером повышенного риска развития atopического дерматита, тогда как генотип G/G способен выполнять протективную функцию. Полученные данные могут быть использованы при прогнозировании развития АД и разработке персонализированного подхода к лечению данного заболевания.

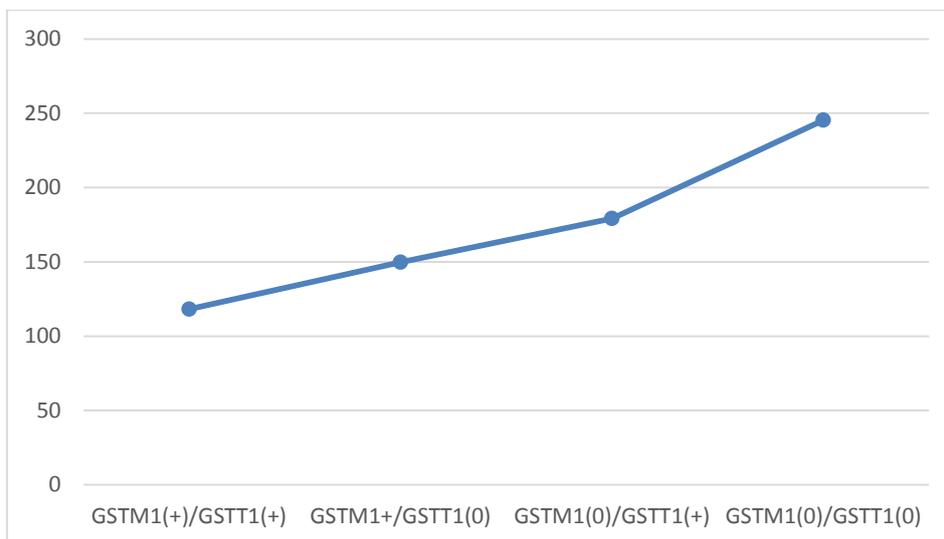
В пятой главе диссертации «Оценка степени тяжести с учетом субклассов IgG и состояния некоторых цитокинов у больных atopическим дерматитом», который состоит из двух подглав, в первой подглаве «Исследование субклассов IgG и общего иммуноглобулина E у больных с atopическим дерматитом» изучена степень тяжести заболевания АД с

учетом субклассов IgG. Исследование степени тяжести заболевания АД с учетом субклассов IgG проводили в зависимости от индекса SCORAD и клинической формы атопического дерматита.

Результаты ИФА – исследования субклассов IgG в сыворотке крови у больных АД показали повышения уровней по сравнению с контрольной здоровой группой, не зависящее от давности заболевания и распространенности кожно-патологического процесса, что свидетельствовало о напряженности иммунной системы организма. При этом высокая концентрация субклассов IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, в основном повышение концентрации IgG1 от 2,5 до 4,9 мг/мл, диагностирует легкую степень тяжести заболевания. При увеличении показателей IgG1 от 5,0 до 7,1 мг/мл диагностируют среднюю степень тяжести заболевания и при увеличении показателей IgG1 от 7,1 мг/мл и более – тяжелую степень тяжести заболевания. Полученные данные имеют важное значение при определении тактики патогенетической терапии.

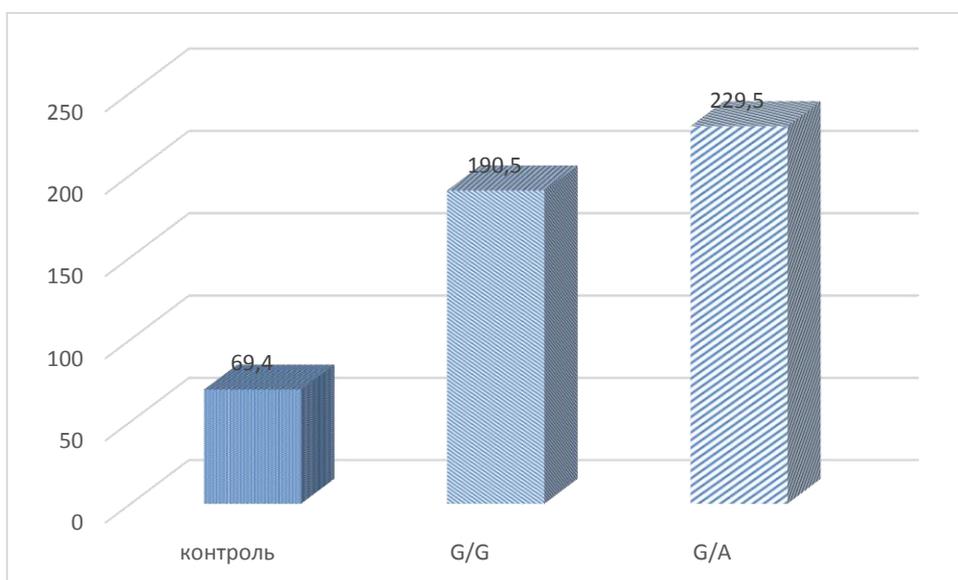
Исследование цитокинового статуса у больных АД, что в сыворотке крови больных общей группы с атопическим дерматитом отмечается достоверное повышение уровня ИЛ-6 – в 1,5 и ФНО- $\alpha$  – в 6,2 раза на фоне гиперпродукции общего IgE по сравнению с показателями контрольной группы, которые находились в прямой корреляционной связи с ИЛ-4 ( $r=+0,5$ ), тогда как провоспалительный цитокин ИЛ-6 находился в обратной, но статистически достоверной корреляции с ФНО- $\alpha$ – $r=-0,44$  ( $P<0,05$ ). Следует отметить, что уровень общего IgE находилась в прямой корреляционной связи с ИЛ-4 ( $r=+0,5$ ), тогда как провоспалительный цитокин ИЛ-6 находился в обратной, но статистически достоверной средней коррекции с с ФНО- $\alpha$  -  $r=-0,44$  ( $P<0,05$ ) и общий IgE также находился в обратной корреляции с ФНО- $\alpha$  ( $r=-0,4$ ) ( $P<0,05$ ).

С учетом выявляемости аллельных вариантов генов ФБК, у больных с неблагоприятными генотипами генов ферментов ксенобиотиков отмечается выраженное подавление функции цитокинового статуса, характеризующееся значительным снижением концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в 4,6 раза, повышением уровня ИЛ-6 в 1,1 раза повышался по сравнению с показателями с благоприятными генотипами GSTM1(+)+GSTT1(+). При этом уровень провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  в 4,7 раза превышал показатели здоровых лиц и в 1,2 раза превышал показатели больных с благоприятными генотипами GSTM1(+)+GSTT1(+) и в среднем составил  $24,45 \pm 0,1$  пг/мл ( $P<0,05$ ). Так, уровень общего IgE значительно повышался у больных с неблагоприятными генотипами генов ферментов ксенобиотиков в 2,1 раза ( $P<0,05$ ) по сравнению с показателями благоприятных генотипов GST. ( $P<0,05$ ).



**Рис.1.** Показатель общего иммуноглобулина Е с учетом ассоциации полиморфизма генов ФБК (МЕ/мл).

У больных с неблагоприятными G/G генотипами гена ФНО- $\alpha$  уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в 1,3 раза был ниже по сравнению с показателями больных с благоприятными G/G генотипами гена ФНО- $\alpha$  и уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в 1,2 и 1,05 превышал показатели больных с благоприятными генотипами G/G и в среднем составил  $7,2 \pm 0,1$  пг/мл и  $24,2 \pm 0,14$  пг/мл соответственно ( $P < 0,05$ ).



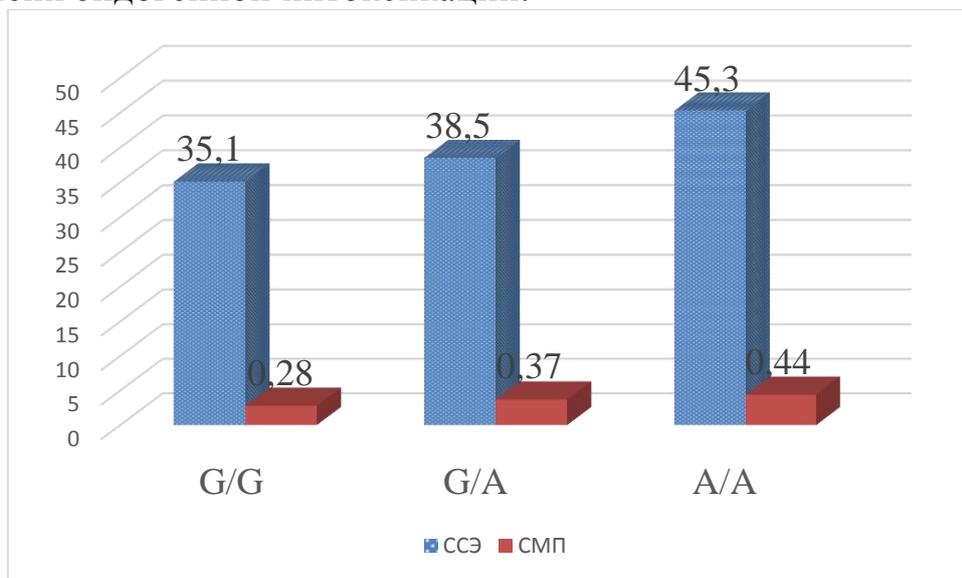
**Рис.2.** Показатель общего иммуноглобулина Е с учетом ассоциации полиморфизма гена ФНО- $\alpha$  (МЕ/мл)

Резкое повышение уровня общего IgE было у больных как с благоприятными, так и неблагоприятными генотипами гена ФНО- $\alpha$  провоспалительного цитокина, что свидетельствует о важной роли данного гена в формировании атопического дерматита.

В шестой главе диссертации «Клинико-биохимическая характеристика эндогенной интоксикации и липидного спектра у больных атопическим дерматитом» изучено состояние эндогенной интоксикации в крови и липидного спектра у больных атопическим дерматитом.

Результаты биохимических исследований показали, что у больных АД выявляется эндогенная интоксикация организма, выражающаяся повышением показателей сорбционной способности эритроцитов и уровня пептидов средних молекул, зависящая от степени тяжести дерматоза. При этом в сыворотке крови у больных АД уровни ССЭ и СМП достоверно увеличивались в 1,3 и 1,6 раза по сравнению с контрольной группой, которые находились в прямой корреляционной связи –  $r=+0,57$ . С увеличением степени тяжести дерматоза показатели ССЭ и СМП увеличивались в 1,2 и 1,4 раза соответственно и находились в статистически достоверной корреляционной связи с общим IgE ( $P<0,05$ ).

С учетом ассоциации полиморфизма генотипов генов ФБК и ФНО- $\alpha$  у больных АД с функциональными генотипами GSTM1(+)+GSTT1(+) и G/G генотипами гена ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови уровни ССЭ и СМП увеличивались в 1,3 раза, а при ассоциации полиморфизмов нефункциональных генотипов GSTM1(0/0)+GSTT1(0/0) – в 1,5 раза, и генотипами G/A гена ФНО- $\alpha$ , что свидетельствовало о развитии тяжелой степени эндогенной интоксикации.



**Рис. 3.** Показатель эндогенной интоксикации с учетом ассоциации полиморфизма гена ФНО- $\alpha$  (% ЭЭ).

Исследование состояния липидного спектра печени показало, что у больных АД отмечается дислипидемия, характеризующаяся снижением общего содержания холестерина и триглицеридов на фоне гиперпродукции липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в 1,8 раза и концентрации липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в 1,5 раза, способствующих усилению образования в печени белков острой фазы воспаления, характеризующиеся прямой корреляционной связью с провоспалительным

цитокином ИЛ-6  $r=+0,59$  и ФНО- $\alpha$   $r=+0,4$  ( $P<0,05$ ). Функциональные исследования больных АД выявили нарушение в гепатобилиарной системе в виде различных вариантов двигательных расстройств желчного пузыря (дискинезия с гипертонусом сфинктера Одди, желчного пузыря), что совпадает с данными литературы.

Следует отметить, что согласно литературным данным функциональные нарушения печени способствуют развитию мезенхимального отека за счет генерализованного повреждения эндотелия, что в свою очередь приводит к большому высвобождению количества цитокинов и биологически активных веществ и стимулирует процессы перекисного окисления липидов, гепатоцеллюлярный апоптоз и митохондриальную цитопатию (Беляева Л.М., 2006). Все эти процессы приводят к развитию высокой проницаемости межклеточных плотных контактов обратному току желчи в синусоидах. Повышение уровня веществ, которые входят в состав желчи (холестерин, билирубин, желчные кислоты) усиливают кожный зуд и ухудшают клиническое течение АД. В связи с вышеизложенным считаем целесообразным использование гепатопротекторов в комплексном лечении АД. В седьмой главе диссертации «Разработка патогенетического метода терапии больных с атопическим дерматитом» описан персонализированный патогенетический метод терапии с учетом клинко-иммунологических, молекулярно-генетических и биохимических исследований у больных АД, разработана персонализированная патогенетическая терапия, характеризующиеся назначением в комплексную терапию гепатопротективного, мембраностабилизирующего, иммунокорректирующего препарата отечественного производства «Феррокамед» – 0,035 г и инновационного наружного применения увлажняющего, регенерирующего крема «Фатидерм» с учетом аллельных вариантов генов ферментов ксенобиотиков ФБК и гена ФНО- $\alpha$ .

У больных с функциональными генотипами ассоциации полиморфизмов генов ФБК GSTM1(+)+GSTT1(+) и и G/G гена ФНО- $\alpha$  препарат «Феррокамед» 0,035 г назначался в комплексной терапии по 1х3р/д в течение 10 дней после еды, а у больных с мутантными генотипами GSTM1(0)+GSTT1(0) и G/A гена ФНО- $\alpha$  – препарат «Феррокамед» 0,035 г назначался по 1х3р/д в течение 30 дней после еды.

Комплексное лечение с препаратом «Феррокамед» у больных с АД оказывает более выраженный терапевтический эффект с учетом ассоциации полиморфизмов генов ферментов ксенобиотиков ФБК, что способствует значительному снижению уровня общего иммуноглобулина Е в 1,4 раза и эндогенной интоксикации – в 1,3 раза по сравнению с больными АД, характеризующиеся значительным снижением индекса SCORAD в 1,7 раза ( $P<0,05$ ).

В качестве наружной терапии больным АД назначался кремне-содержащий увлажняющий, регенерирующий крем «Фатидерм», что способствовало значительному снижению индекса ДИШС в 4,3 раза, характеризующееся рассасыванием кожно-патологического процесса на 3-4-й день, снижением степени инфильтрации, гиперемии и интенсивности зуда.

Благодаря уникальному составу крем «Фатидерм» рекомендуется для широкого использования в качестве поддерживающей наружной терапии у больных атопическим дерматитом.

Для изучения эффективности терапии больные АД были разделены на 3 группы и у них проведен факториальный дизайн исследования. I группа (контрольная) – 122 больных АД, получавшие согласно стандарту терапию (гипосенсибилизирующая, антигистаминная терапия) и наружно-топические противовоспалительные (кортикостероиды) и увлажняющие (бепантен) средства и физиотерапевтические процедуры (УФО терапия); II группа 71 больной АД, получавшие согласно стандарту (гипосенсибилизирующая, антигистаминная терапия) совместно с гепатопротектором «Антраль» (по 1 таблетки 3 р/д после еды в течение от 10 до 30 дней) и наружно: топические противовоспалительные (кортикостероиды), увлажняющие средства и физиотерапевтические процедуры (УФО терапия); III группа – 103 больных АД, получавшие комплексную терапию с препаратом «Феррокамед» по 1 таб. 3 раза в день после еды и физиотерапевтические процедуры (УФО терапия) и наружного назначения крем «Фатидерм».

У всех больных проводились клинические (SCORAD, ДИШС, функциональные исследования печени и желчного пузыря), иммунологические и биохимические исследования крови до и после патогенетической терапии.

**Таблица 3**

**Клиническая эффективность предлагаемой терапии у больных III группы АД, получавшие комплексную терапию с препаратом «Феррокамед», (абс,%)**

Результат лечения	Степень тяжести			Всего больных
	легкая	средняя	тяжелая	
Клиническая ремиссия	11	3	4	18 (17,5%)
Значительное улучшение	13	14	17	44(42,7%)
Улучшение	4	14	15	33 (32,03%)
Без эффекта	1	4	3	8 (7,7%)
Всего	n=29	n=35	n=39	n= 103

Нами также проанализированы показатели частоты рецидивности в течение 1 года. Так, результаты исследования показали, что у больных I группы частоту рецидивности наблюдали у 79 из 122, что составило 64,7%, II группы – 38,02% (у 27 из 71) и у больных III группы – 20,4% (21 из 103), что в 3,2 и 1,8 раза превышало показателей по сравнению I и II группами (табл. 4).

**Таблица 4**

**Показатель частоты рецидивности у больных атопическим дерматитом (в течение 1 года)**

Частота рецидивности	I группа N= 122	II группа N=71	III группа N=103
Абс	79	27	21
%	64,7	38,02*	20,4* **

Примечание: \* – показатель достоверности по отношению к I группе ( $P < 0,05$ ); \*\* – показатель достоверности по отношению ко II группы ( $P < 0,05$ ).

Следует отметить, что патогенетическая терапия способствовала положительной динамике кожно-патологического процесса у больных АД, что отразилось в показателях индекса SCORAD и ДИШС (табл.5).

Таблица 5

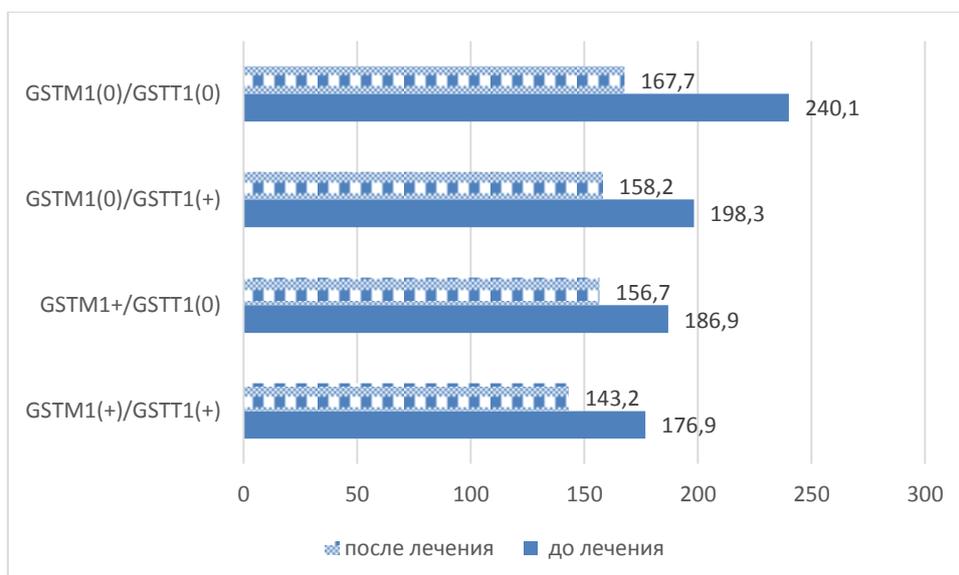
**Показатели индексов SCORAD и ДИШС у больных АД на фоне  
получаемой терапии (M±m)**

Больные АД N=296	Индекс SCORAD		Индекс ДИШС	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
I группа N=122	81,5±5,1	69,7±3,3*	17,8±1,8	11,2±0,2*
II группа N=71	84,9±1,9	68,3±3,6*	17,9±1,6	9,5±0,3*
III группа N=103	90,1±0,8	52,6±3,1*	18,6±1,4	5,7±0,4*

Примечание. \* – достоверность по отношению к показателям у больных АД до лечения ( $p < 0,05$ )

Как видно из таблицы, в группе больных, получавших патогенетическую терапию, индекс SCORAD снижался в 1,7 раза по сравнению до лечения ( $p < 0,05$ ), тогда как ДИШС снижался в 3,3 раза. Такая тенденция отмечалась в группе больных, получавших комплексную терапию с препаратом «Антраль», однако индекс SCORAD снижался меньше, чем в III группе (в 1,2 раза и ДИШС – в 3,2 раза соответственно ( $p < 0,05$ )). Во время терапии с применением препарата «Феррокамед» побочных явлений не отмечено.

Следует отметить, что положительная динамика была отмечена при лабораторных исследованиях биохимических и иммунологических показателей в крови у больных АД.



**Рис. 4.** Показатель общего иммуноглобулина Е с учетом генотипов ФБК до и после лечения с препаратом «Феррокамед» (МЕ/мл) ( $P < 0,05$ ).

Анализ результатов исследования показал, что комплексное лечение с препаратом «Феррокамед» у больных с АД оказывает более

выраженный терапевтический эффект с учетом ассоциации полиморфизмов генов ферментов ксенобиотиков ФБК, что способствует значительному снижению уровня общего иммуноглобулина Е в 1,4 раза и эндогенной интоксикации – в 1,3 раза по сравнению с больными АД, получавшими в комплексной терапии препарат «Антраль».

Таким образом, разработанный метод лечения больных с атопическим дерматитом, включающий в комплекс терапии препарат «Феррокамед» оказывает положительный терапевтический эффект, способствует более раннему регрессу патологических симптомов, приводит к восстановлению выявленных нарушений в выработке субклассов IgG, показателей цитокинов, эндогенной интоксикации по сравнению с группой больных, получавших традиционную терапию.

В рамках прикладного гранта ПЗ-20170922154 «Разработка новых лекарственных средств для наружной терапии при аллергодерматозах, приготовленных на основе природного сырья Узбекистана» при поддержке ООО «Фатилюкс» был разработан новый отечественный лечебно-косметический препарат наружного действия «Фатидерм», обладающий увлажняющим, тонизирующим и регенерирующим действиями. Крем Фатидерм – увлажняющий, тонизирующий, регенерирующий для всех типов кожи, любого возраста. Прекрасно поддерживает водный баланс кожи, повышает ее тонус благодаря содержанию в креме кремнистых лечебных минералов, активно питает и омолаживает кожу, способствует активной регенерации клеток кожи, делая кожу нежной и гладкой. Крем легко впитывается и не оставляет жирных следов. В составе только натуральные компоненты: кремниевая вода, растительное масло, ланолин. Кремниевая вода содержит действующее вещество – «биоактивный кремний» ( $\text{SiO}_2 - 0,10- 0,12\text{мг/дм}^2$ ), участвует в нормализации иммунного статуса организма, восполняет энергетические запасы в клетках организма. Кремний принадлежит к биоэлементам, которые в форме различных соединений участвуют в процессе обмена липидов, образовании коллагена и костной ткани, выступают структурным компонентом соединительной ткани и др.

Так, использование крема «Фатидерм» способствовало значительному снижению индекса ДИШС в 4,3 раза, характеризующегося рассасыванием кожно-патологического процесса на 3-4-й день, снижением степени инфильтрации, гиперемии и интенсивности зуда. Благодаря уникальному составу, крем «Фатидерм» рекомендуется для широкого использования в качестве поддерживающей наружной терапии у больных атопическим дерматитом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Анализ статистических данных показал, что на современном этапе (за последние 5 лет) интенсивный показатель АД в Республики Узбекистан составляет 25,2 на 100 тыс. населения. С учетом регионов Республики наибольшее количество составило в Хорезмской – 52,5, в Ташкентской – 49,7, в Навоийской – 38,7, Бухарской областях – 30,2 на 100 тыс. населения. Тогда как в г.Ташкенте интенсивный показатель атопического дерматита составил – 30,8. По

клинической форме АД наиболее часто диагностируются экссудативная – 28,8% и лихеноидная формы – 22,4%, а эритематозно-сквамозная форма – 16,9%, эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – 15,4% и пруригинозная – 16,5% соответственно.

2. С учетом степени тяжести по индексу SCORAD наибольшее количество составили больные со средней степенью тяжести заболеваемости – 53,6% (345 из 643) случаев, тяжелая степень выявлена в 31,3% (201), а легкая степень тяжести диагностирована в 15,1% случаев (97 больных) соответственно. Наследственный фактор был выявлен в 72,3% случаев.

3. Молекулярно-генетические исследования аллельных вариантов генов ферментов ксенобиотиков GST выявили, что у больных АД наиболее часто выявляли неблагоприятный аллель GSTM1 (0/0) – 34,1% и GSTT1(0/0) – 37,3%, что в 1,2 и 1,6 раза превышало показатели контрольной здоровой группы. ( $P < 0,05$ ).

4. Результаты исследования выявляемости ассоциации полиморфизма неблагоприятных генотипов GSTM1(0/0)+GSTT1(0/0) показали в 2,6 раза больше по сравнению с группой контроля ( $P < 0,05$ ). Изучение популяционно-генетической характеристики исследуемого генетического маркера GSTM1(0/0)+GSTT1(0/0) показало, что в группе больных уровень наблюдаемой гетерозиготности ( $H_0=0,52$ ) превышал теоретически ожидаемое значение ( $H_e=0,46$ ) и обнаружены статистически значимые отклонения частот генотипов от РХВ ( $\chi^2=1,1$ ;  $p=0,1$ ), что является прогностическим критерием диагностики тяжелой степени тяжести заболевания.

5. Молекулярно-генетические исследования аллельных вариантов гена 308G>A гена TNF- $\alpha$  (rs1800629) выявило увеличение частоты мутантного аллеля А – в 1,8 раза по сравнению с контрольной здоровой группой ( $P < 0,05$ ). Тогда как выявляемость ассоциации полиморфизмов гетерозиготных генотипов G/A составила 23,0% против 13,7%, что в 1,7 раза превышало показатели здоровых лиц, свидетельствующие о генетическом маркере повышенного риска развития атопического дерматита, тогда как генотип G/G способен выполнять протективную функцию.

6. Результаты ИФА-исследования субклассов IgG в сыворотке крови у больных АД показали повышение уровня по сравнению с контрольной здоровой группой, не зависящее от давности заболевания и распространенности кожно-патологического процесса, что свидетельствовало о напряженности иммунной системы организма. При этом высокая концентрация субклассов IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, в основном повышение концентрации IgG1 от 2,5 до 4,9 мг/мл, диагностирует легкую степень тяжести заболевания. При увеличении показателей IgG1 от 5,0 до 7,1 мг/мл диагностируют среднюю степень тяжести заболевания и при увеличении показателей IgG1 от 7,1 мг/мл и более – тяжелую степень заболевания.

7. У больных с неблагоприятными генотипами GSTM1(0)+GSTT1(0) генов ферментов ксенобиотиков ФБК и неблагоприятными генотипами G/A генотипами гена ФНО- $\alpha$  отмечается выраженное подавление функции цитокинового статуса, характеризующегося значительным снижением концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в 4,6 и 1,3 раза соответственно и повышением уровня ИЛ-6 в 1,1 раз и ФНО- $\alpha$  – в 4,7 раза по

сравнению с показателями благоприятных генотипов GSTM1(+)+GSTT1(+). Уровень общего IgE значительно повышался у больных с неблагоприятными генотипами генов ФБК и ФНО- $\alpha$  в 2,1 раза ( $P < 0,05$ ) по сравнению с показателями благоприятных генотипов GST и ФНО- $\alpha$ . ( $P < 0,05$ ).

8. Результаты биохимических исследований показали, что у больных АД выявляется эндогенная интоксикация организма, выражающаяся повышением показателей сорбционной способности эритроцитов и уровня пептидов средних молекул, зависящая от степени тяжести дерматоза. С учетом ассоциации полиморфизма генотипов генов ФБК и ФНО- $\alpha$  у больных АД с функциональными генотипами GSTM1(+)+GSTT1(+) и G/G генотипами гена ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови уровни ССЭ и СМП увеличивались в 1,3 раза, а при ассоциации полиморфизмов нефункциональных генотипов GSTM1(0/0)+GSTT1(0/0) – в 1,5 раза, и генотипами G/A гена ФНО- $\alpha$ , что свидетельствовало о развитии тяжелой степени эндогенной интоксикации.

9. Исследования состояния липидного спектра печени показали, что у больных АД отмечается дислипидемия, характеризующаяся снижением общего содержания холестерина и триглицеридов на фоне гиперпродукции липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в 1,8 раза и концентрации липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в 1,5 раза, способствующей усилению образования в печени белков острой фазы воспаления, характеризующейся прямой корреляционной связью с провоспалительным цитокином ИЛ-6  $r = +0,59$  и ФНО- $\alpha$   $r = +0,4$ . ( $P < 0,05$ ).

10. На основании клинико-иммунологических, молекулярно-генетических и биохимических исследований у больных АД разработана персонализированная патогенетическая терапия, характеризующаяся назначением в комплексную терапию гепатопротективного, мембраностабилизирующего, иммунокорректирующего препарата отечественного производства «Феррокамед» 0,035 г и инновационного наружного применения увлажняющего, регенерирующего крема «Фатидерм» с учетом аллельных вариантов генов ферментов ксенобиотиков ФБК и гена ФНО- $\alpha$ .

**ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES OF DOCTOR OF SCIENCES  
AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

---

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

**GULYAMOVA GULCHEKHRA SHUHRATOVNA**

**DEVELOPMENT OF METHODS OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND  
PREVENTION OF ATOPIC DERMATITIS (CLINICAL, GENETIC AND  
IMMUNOLOGICAL STUDIES)**

**14.00.11-Dermatology and venerology**

**ABSTRACT OF DISSERTATION OF THE DOCTOR (DSc)  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT-2021**

**The theme of the doctoral dissertation on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under \*\*\*\*\*.**

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

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) and on the website "ZiyoNet" Information-Educational portal at [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Scientific supervisor:**

Mavlyanova Shakhnoza Zakirovna  
doctor of medical science, professor

**Official consultant:**

Arifov Saidkasim Saidazimovich  
doctor of medical science, professor

Mananov Abdushukur Malikovich  
doctor of medical science, Professor

Geldieva Margareta Sabirovna  
doctor of biological science, professor

**Leading organization:**

Tashkent medical academy

Defense will take place "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2021 at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent). Tel / Fax: +998 71 262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz).

Doctoral dissertation is registered in Information - resource center of Tashkent Pediatric Medical Institute (registration № \_\_\_\_). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent, 223. Tel / Fax: (+998 71) 262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2021  
(mailing report \_\_\_\_\_ on "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2021)

**A.V. Alimov**  
Chairman of the Scientific Council  
on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of medical Sciences, Professor

**K.N. Khaitov**  
Scientific Secretary of the Scientific Council  
on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of medical Sciences

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

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the research:** Development of new methods of immunodiagnosis, therapy and prevention of atopic dermatitis based on the study of immunological, molecular-genetic, biochemical parameters of the organism.

**The object of research:** there were 643 patients of both sexes with various clinical

forms of atopic dermatitis aged from 7 months to 85 years old.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

The scientific novelty of the research is as follows:

for the first time, molecular genetic studies in Uzbekistan have established the role of allelic variants of glutathione S-transferases (GSTM1 and GSTT1) in the mechanism of development of atopic dermatitis, which are significant markers of increased risk of severe atopic dermatitis

for the first time, the significance of the Association of polymorphic variants of the PRO-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$  gene in the mechanism of development of atopic dermatitis was revealed;

a high concentration of IgG subclasses in the blood serum of patients with atopic dermatitis was revealed, which characterizes the severity of dermatosis;

an increase in the concentration of the sorption capacity of red blood cells and the level of medium-molecular peptides in the blood of patients with unfavorable allelic variants of the genes of xenobiotic S-transferases (GSTM1 and GSTT1) and the TNF- $\alpha$  gene were found, which caused the mechanism of development of severe atopic dermatitis;

the state of interleukins IL-4, IL-6, and TNF- $\alpha$  in patients with atopic dermatitis were evaluated for the first time, taking into account allelic variants of xenobiotic and TNF- $\alpha$  enzyme genes;

for the first time, pathogenetic therapy methods were improved in patients with atopic dermatitis, taking into account the genotype polymorphism of the s-transferase xenobiotic enzymes (GSTM1 and GSTT1) and the TNF- $\alpha$  gene.

**Implementation of the research results:** the Developed method of treatment of patients with atopic dermatitis is used in the inpatient unit dermatology clinic RPMCD the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, in the teaching activities of the Department of Skin and Venereal Diseases of the Tashkent Institute of Enhancement of Doctors.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation is presented on 163 pages of computer text, an introduction, consists of 7 chapters, conclusions, summaries, practical recommendations and a literary index, including 202 sources, of which 90 are foreign.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Муминова С.Р., Алимухамедова Ю.А., Есионова Е.В. Изменения некоторых иммунологических параметров у больных топическим дерматитом, получавших лечение препаратом «Гемалин» //Проблемы медицинской микологии. – Санкт-Петербург. –2011. –Т.13. –№3. – С.36-39. (14.00.11, №107).
2. Мавлянова Ш.З., Извекова О.В., Тешабаева Д.А., Гулямова Г.Ш., Тиллаббердиев Ш.А. Особенности иммунной системы у больных атопическим дерматитом на фоне иммунокорректирующей терапии //Дерматовенерология и эстетическая медицина. –Ташкент. –2011. –№1-2. –С.11-14. (14.00.11, №1).
3. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Исмагилов А.И., Мавлянова Н.Н. К вопросу неврологических аспектов больных атопическим дерматитом //Дерматовенерология и эстетическая медицина. –Ташкент. –2011. –№4. –С.87-89. (14.00.11, №1).
4. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Алимухамедова Ю.А., Муминова С.Р., Ишанкулов А.М., Саъдуллоев Ф.Т. К показателям определения степени тяжести атопического дерматита в Бухарской области //Дерматовенерология и эстетическая медицина. –Ташкент. –2014. –№2. –С.47-49. (14.00.11, №1).
5. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Гулямова Г.Ш. Современный взгляд на патогенез атопического дерматита //Дерматовенерология и эстетическая медицина. –Ташкент. –2014. –№1. –С.19-24. (14.00.11, №1)
6. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Муминова С.Р., Есионова Е.В., Тешабаева Д.А. Клинико-иммунологические и микробиологические аспекты атопического дерматита //Проблемы медицинской микологии. –Санкт-Петербург. –2015. –Т.17. –№3. –С.32-34. (14.00.11, №107).
7. Гулямова Г.Ш., Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т. Роль полиморфного варианта гена фактора некроза опухоли альфа в развитии атопического дерматита в популяции Узбекистана //Клиническая дерматология и венерология. –Москва. –2015. –Т.14. –№4. –С.79-83. (14.00.11, №65).
8. Мавлянова Ш.З., Рахимов И.Р., Гулямова Г.Ш., Муминова С.Р. Клинико-микробиологические и генетические аспекты аллергодерматозов //Медицинский журнал Узбекистана. –Ташкент. –2016. –№2. –С.74-76. (14.00.11, №8).
9. MavlyanovaShahnozaZakirovna, GulyamovaGulchechraShuhratovna, BoboevAbdukadir, YunusovaZarinaServerovna, MullahanovJavlonBohodirovich. The role of genes enzymes xenobiotics in the mechanisms of formation of heavy severity level of allergic dermatosis //European science review. –Austria, Vienna. –2016. – №11–12. –P.49-52. (14.00.11, №19).

10. Каримов Х.Я., Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т., Гулямова Г.Ш., Муллаханов Ж.Б., Юнусова З.С. Роль генов ферментов ксенобиотиков в механизмах формирования аллергодерматозов // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент. – 2017. – №2. – С.11-15. (14.00.11, №8).
11. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Маматкулов У.О. Коррекция показателей эндогенной интоксикации и липидного спектра препаратом «Феррокамед» у больных атопическим дерматитом // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент. – 2018. – №2. – С.56-60. (14.00.00, №1).
12. Mavlyanova Sh.Z., Kapralova Y.A., Yunusova Z.S., Mullahanov J.B., Mahsudov M.R., Gulyamova G.Sh. and Razikova G.R. Microbiological and molecular genetic aspects in the clinical course of allergic dermatosis I in Uzbekistan // International Journal of Current Research -2019. – №11. – P.7179-7183. (IF:7.749).
13. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Шахабудинова М.З. Клинико-эпидемиологическая характеристика атопического дерматита в Узбекистане // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент. – 2019. – №3. – С.61-64. (14.00.11, №8).

### **Пбўлим (Ичасть; Ираст)**

14. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш. Способ оценки тяжести и методы лечения больных атопическим дерматитом // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2019. – 21 с.
15. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш. Алгоритм наружной терапии атопического дерматита // Методическая рекомендация. – Ташкент. – 2020. – 54 с.
16. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Тешабаева Д.А., Тилавбердиев Ш.А., Исмагилов А.И., Иноятов А.Ш. К вопросу распространенности атопического дерматита в г. Ташкенте // Материалы Республиканской научно-практической V конференции «Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний», посвященной 100-летию аллергологии. – Ташкент. – 2006. – С.106-107.
17. Gulyamova G.Sh. Character of skin morbidity in industrial centers of the Tashkent region // 18 th Congress EADY. – Berlin. – 2009.
18. Мавлянова Ш.З., Исмагилов А.И., Иноятов А.Ш., Тешабаева Д.А., Гулямова Г.Ш., Тилавбердиев Ш.А., Гафурджанова Д.Р. К вопросу ретроспективного анализа заболеваемости атопического дерматита // Сборник научных трудов. III Международная конференция «Первичная и вторичная профилактика социально значимых заболеваний кожи и ИППП». – Алматы. – 2006. – С.81-82.
19. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Иноятов А.Ш. Превалирование симптомокомплексов у больных атопическим дерматитом при оценке качества жизни // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент. – 2010. – №1-2. – С.65-66.

20. Mavlyanova Sh., Gulyamova G., Tilavberdiev Sh., Muminova S.R. New criteria of determination of severity of atopic dermatitis //Abstract 22nd world Congress of Dermatology. –Seoul. –2011. –P.1/1.
21. Мавлянова Ш.З. Оценка дерматологического индекса качества жизни у больных атопическим дерматитом //Дерматовенерология и эстетическая медицина. –Ташкент. –2011. –№1-2. –С.140-141.
22. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Тешабаева Д.А., Муминова С.С., Есионова Е.В., Мавлянова Н.Н. К факторам, способствующим обострению атопического дерматита //Материалы VI съезда дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан. –Ташкент. –2012. –С.67.
23. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш. Состояние субклассов IgG у больных атопическим дерматитом //Материалы VI съезда дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан. –Ташкент. –2012. –С.41-42.
24. Гулямова Г.Ш., Алимухамедова Ю.А. Состояние интерлейкинов у больных атопическим дерматитом //Сборник тезисов. III Евразийский конгресс дерматологии, косметологии и эстетической медицины. IV Международная научно-практическая конференция «Возрастные аспекты дерматовенерологии и дерматокосметологии. –Астана. –2013. –С.72-73.
25. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Маматкулов У.А., Тешабаева Д.А., Муминова С.С., Муллаханов Ж.Б. Состояние эндогенной интоксикации и липидного обмена у больных атопическим дерматитом //Сборник тезисов 3 Евразийского конгресса дерматологии, косметологии и эстетической медицины IV Международной научно-практической конференции «Возрастные аспекты дерматовенерологии и дерматокосметологии. –Астана. –2013. –С.64-66.
26. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., Алимухамедова Ю.А., Иноятов Д.А. Состояние цитокинового статуса у больных атопическим дерматитом //Журнал теоретической и клинической медицины. –Ташкент. –2014. –Т.2. –№3. –С.65.
27. Гулямова Г.Ш., Мухамедов Б.Э., Ишмухамедова К.А., Турдиев А.Х., Тиллаббердиев Ш.А., Нурматова И.Б. Показатели степени тяжести атопического дерматита в г. Ташкенте (на примере РКВКБ, г. Ташкент) //Дерматология и эстетическая медицина. –Ташкент. –2014. –№2. –С.50.
28. Мавлянова Ш.З., Маматкулов У.А., Гулямова Г.Ш., Юнусова З.С. Состояние гепатобилиарной системы липидного спектра у больных атопическим дерматитом //Дерматовенерология и эстетическая медицина. –Ташкент. –2014. –№1. –С.66.
29. Gulyamova Gulchehra Shuhratovna, Mavlyanova Shahnoza Zakirovna, Boboev Abdukadir. Clarifying the function of xenobiotic biotransforming of enzymes throughout the gradual development of atopic dermatitis //European Journal of Biomedical and Life Science. –Austria, Vienna. –2016. –№4. –P.14-17.
30. Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т., Гулямова Г.Ш., Атаджанов Ш.Ю., Джаббаров М.М. Молекулярно-генетическое прогнозирование риска развития тяжелых форм аллергодерматозов //Дерматовенерология и эстетическая медицина. –Ташкент. –2017. –№2. –С.39-40.

31. Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш. Применение крема «Дексерил» в терапии больных с атопическим дерматитом //Дерматовенерология и эстетическая медицина. –Ташкент. –2018. –№3. –С.25.