

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

---

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

**МУЛЛАХАНОВ ЖАВЛОН БАХТИЯРОВИЧ**

**ТЕРИ АЛЛЕРГИК КАСАЛЛИКЛАРИНИ ТАШХИСЛАШДА  
ИММУНОГЕНЕТИК, БИОКИМЁВИЙ ВА МИКРОБИОЛОГИК  
МАРКЕРЛАРИ ҲАМДА УЛАРНИ ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКА  
УСУЛЛАРИ**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

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

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

**Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)**

**Муллаханов Жавлон Бахтиярович**

Тери алергик касалликларини ташхислашда иммуногенетик, биокимёвий,  
ва микробиологик маркерлари ҳамда уларни  
даволаш ва профилактика усуллари ..... 5

**Муллаханов Жавлон Бахтиярович**

Иммуногенетические, биохимические и микробиологические  
маркеры диагностики аллергических заболеваний кожи и  
методы их терапии и профилактики ..... 34

**Mullakhanov Javlon Bakhtiyarovich**

Immunogenetic, biochemical and microbiological markers  
for the diagnosis of allergic skin diseases and methods of their  
therapy and prevention..... 62

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works .....66

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

---

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

**МУЛЛАХАНОВ ЖАВЛОН БАХТИЯРОВИЧ**

**ТЕРИ АЛЛЕРГИК КАССАЛИКЛАРИНИ ТАШХИСЛАШДА  
ИММУНОГЕНЕТИК, БИОКИМЁВИЙ ВА МИКРОБИОЛОГИК  
МАРКЕРЛАРИ ҲАМДА УЛАРНИ ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКА  
УСУЛЛАРИ**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.DSc/Tib513 рақам билан рўйхатга олинган.**

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий Кенгаш веб-саҳифасида ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) ва “ZiyoNet” Ахборот таълим тармоғида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

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

**Расмий оппонентлар:**

**Вайсов Адхамжон Шавкатович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

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

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

**Етақчи ташкилот:**

**Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлиги**  
**“Омск давлат тиббиёт университети” федерал**  
**давлат бюджет таълим муассасаси**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент ш., 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 ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: (+99871) 262–33-14).

Диссертация автореферати 2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2022 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 тери аллергик касалликлари аҳоли орасида, айниқса болаларда кўпайиши билан XXI асрда глобал муаммо бўлиб турибди. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра “...тарқалиши бўйича аллергия дунёда юрак-қон томир ва онкологик касалликлардан кейин 3 ўринда туради ва 2050 йилга бориб турли хил аллергозлардан сайёрамиздаги аҳолининг аксарияти азият чекади, бунда аллергенга ҳар қандай модда кириши мумкин, XXI аср эса аллергиялар даври бўлади...”<sup>1</sup>. Теридаги касалликни ҳудудларнинг иқлимий хусусиятини ҳисобга олган ҳолда тарқалиши, мультиомиллиги, клиник намоён бўлишининг полиморфизми, тез-тез қайталаниши, сурункали кечиши, асоратли шаклларининг ривожланиши ушбу муаммоларни ўрганиш ўта долзарб бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда тери аллергик касалликларини ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларига бағишланган бир қатор илмий тадқиқотлар алоҳида эътибор қасб этмоқда. Касалликнинг юқори суръатда ўсишининг давом этиши авваламбор инсон организмга замонавий тараққиётнинг иммунодепрессив таъсири билан боғлиқ. Атроф-муҳитнинг ифлосланиши, юқори радиация фонида иммунодепрессантларни, кенг таъсир доирага эга антибиотикларни тиббиётда қўллаш ва шу каби омиллар одамда табиий ҳимоя механизмларини заифлаштириб, терида аллергик касалликлар ривожланишига олиб келмоқда. Аллергодерматозларни патогенезида аллергияга ирсий мойиллик муҳим роль ўйнайди. Касалликни сурункали, тез-тез қайталаниб кечиши, амалдаги профилактика ва даволаш усулларининг тўлиқ самара бермаслиги, унинг кечишини оғирлашиши замонавий тиббиётда аллергодерматозларни энг долзарб муаммолардан бири бўлиб ҳисобланади. Шунга боғлиқ равишда аллергодерматозларни ташхислаш ва сабабларини аниқлаш бўйича замонавий, юқори технологик усулларни қўллашга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Мамлакатимизда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш, соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, аллергодерматоз билан касалланган беморларда ташхислаш, даволаш ва олдини олишни такомиллаштиришнинг самарали усулларини ишлаб чиқиш борасида кенг қамровли ислохотлар амалга ошириш мақсадида “...ўзига хос хусусиятларга эга маълум бир касалликдан келиб чиққан ва алоҳида гуруҳга мансуб беморларни даврий тиббий скрининг текшируви...”<sup>2</sup> каби устувор бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Бу борада тери аллергик касалликларига чалинган беморларни ташхислаш ва даволашнинг замонавий юқори технологик усулларини ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш каби тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

<sup>1</sup> <https://www.who.int/ru/news-rooms/fact-sheets/detail/infertility>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги 6110-сон “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида” ги Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида” ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга дори қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон “Ўзбекистон Республикаси аҳолисиغا 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида” ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

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

Тери аллергия касалликларини ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштиришга йўналтирилган тадқиқотлар жаҳондаги етакчи тадқиқот 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 (Таиланд), 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)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда аллергия дерматозларни ташхислаш, даволаш ва профилактикасини мукамаллаштириш бўйича бир қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда: жумладан, аллергия касалликларнинг, айниқса уларнинг асоратли шакллари юқори даражада тарқалишини сабабларига ҳам ҳудуднинг географик-иклимий хусусиятлари, ҳам аҳоли генофондининг этник хусусиятлари кириши исботланган (National Skin Centre, Singapore, Dept. of Dermatology (Сингапур)); турли хил аллергия касалликларнинг (ринит, бронхиал астма, атопик дерматит) яққол вакиллари бўлган мультиомил касалликларнинг ривожланишида RANTES, TNF-альфа, GSTT1, GSTM1 ва CTLA4 генларининг бир қатор полиморф вариантлари ассоциацияланади (Temple University School of Medicine, Department of Dermatology, Philadelphia (США); 20 дан ортиқ тўлиқ геном скрининглари натижаларига кўра бронхиал астмани касалликка номзод генлар жойлашган

---

<sup>3</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: [www.Pubmed](http://www.Pubmed); [www.Hindawi](http://www.Hindawi); [www.BMJOpen](http://www.BMJOpen); [www.LibDex](http://www.LibDex) – Library Index; [www.The British Library](http://www.The British Library), сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

локуслар билан мос тушиши тасдиқланган (5q31.1-33,6p12-21.2,11q12-13,12q14-24.1,16p12.1-11.2, Xq28/Yq12) (Skin Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences., Dermatology, Tehran (Эрон)); бу жараёнларда яллиғланишни индукцияси ва қўллаб-қувватлашга жавобгар интерлейкин молекулаларининг роли исботланган (Faculty of Medicine-Fayoum University-Egypt, Dermatology (Миср)); бронхиал астмадаги яллиғланишда бош иштирокчи Ил-4 ҳисобланиб, В-лимфоцитларни иммуноглобулин Е ни ишлаб чиқаришга ўтказиб бериши ва бу цитокин Ил-4 генини кодлайди, атопик касалликларнинг полиморфизми ассоциацияси дунёдаги кўпгина популяцияларда кузатилган ва исботланган; (Institute of Dermatology, Bangkok (Таиланд)); астма ва атопияда юқоридаги медиаторларнинг генлари полиморфизмининг ассоциацияси борлиги исботланган (Diskapi Education and Research Hospital, Dermatology, Ankara (Туркия)); атопия ривожланишида ИЛ4 рецептори генининг Arg551 аллели роли исботланган (University of Athens, Dermatology, Athens (Греция)).

Дунёда аллергодерматозлар билан касалланган беморларда замонавий ташҳислаш, даволаш, олдина олиш усуллари такомиллаштириш ҳамда илмий асослаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: жумладан, аллергодерматоз ривожланишида патогенетик механизмларни ишлаб чиқиш; юзага келадиган ва хавф омилларнинг даражасини асослаш; клиник ва иммунно-генетик хусусиятларни аниқлаш; иммун ва цитокин ҳолатини баҳолаш; иммункоррегирловчи препаратларни қўллаш орқали аллергодерматозларни дифференциал даволаш усуллари такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти мутахассисларининг маълумотларига кўра ер юзидаги аҳолининг 25-33%и аллергик касалликлардан азият чекади. Аллергик касалликларнинг ўсиши бутун дунёда, биринчи навбатда ривожланган давлатларда қайд этилган. Аллергодерматозларнинг сонини ўсишига таъсир қиладиган омилларнинг йиғиндиси инсоният турмуш тарзидаги замонавий шарт-шароитлар пайдо бўлишидан келиб чиқади. Аллергик касалликларнинг ривожланишини иммунологик механизмлари тўғрисидаги адабиётлардаги кўп сонли маълумотлар бир-бирига қарама-қаршидир ва улар асосан атопик дерматитга бағишланган (Dawe R.S., 2013; Voguniewicz M.). Экземада регенератив жараёнларнинг сусайиши кўпинча терида пролифератив жараёнларни тўхтатиш қобилятига эга липидларнинг эркин радикал оксидланиш оралик маҳсулотларини тўпланиши билан боғлиқлигини кўрсатилган (Morar N., 2019). W. Cookson ва ҳаммуал. (2017) IgE учун юқори аффинли рецепторни р-суббирликда кодлашни амалга оширувчи ген борлигини маълум қилишди, ушбу ген 11q хромосомада жойлашган. Атопик дерматитга чалинган Хитой популяциясидаги 174 нафар болада филаггринни ноли мутацияси исботланган (G.K. Ching, K-L. Hon, P-C. Ng, T-F. Leung, 2017). Хориждаги олимларнинг илмий ишларида атопик дерматит

ривожланишининг иммунологик томонлари очилган (Birch K.E., 2012; Avgerinou G., 2017; Nakajima H., 2012; Routava S., 2019).

МДХ давлатлари ва хориждаги тиббий адабиётларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, аллергик касалликларнинг этиологияси ва патогенези тафсилотларини очиш, бу жараёнлардаги яллиғланишнинг индукцияси ва кўллаб-қувватлашига жавобгар интерлейкинлар молекулаларини муҳим ролини тушунишга олиб келди. Демак, Кунгуров Н.В. маълумотларига кўра АЛда яллиғланишнинг бош иштирокчиси ИЛ-4 ҳисобланиб, В-лимфоцитларни Е иммуноглобулини ишлаб чиқаришга ўтказиб беради. Бу цитокин ИЛ-4 генини кодлайди, унинг полиморфизми ассоциацияси дунёнинг кўпгина популяцияларидаги тери аллергик касалликларида кузатилади. Кўп сонли тадқиқотлардаги маълумотлар организмнинг ксенобиотикларга, жумладан дори воситалар таъсирига индивидуал жавоб беришини аниқлайдиган асосий биокимёвий жараёнлардан бирига цитохром Р-450, оксилларнинг конъюгация ферментлари ва транспорт оксилларининг кўп сонли оиласининг иштирок этиши биотрансформация ҳисобланишини тасдиқлайди (Лазарашвили, Н.А., 2012; Селицкий Г.Д. ва ҳаммуаф., 2013). Бир қатор олимлар экземаларнинг патогенетик механизмлари орасидан липидлар алмашинувининг бузилиши, уларнинг эркин радикали оксидланишидан жараёнларнинг жадаллашиши ва лизосома гидролазаларининг фаоллашишини муҳим аҳамиятга эга деб ҳисоблашишади (Маркова О. Н., 2007; Мачарадзе Д.Ш., 2018). Ксенобиотиклар биотрансформацияси генлари тизимининг (СYP 1A1, СYP3A4, EPHX1, GSTM1 и GSTT1) учта полиморф вариантларини кўшилиб келишида касбий тери патологияси нисбатан эрта ривожланиши, оғир кечиши ва нохуш оқибатлари бўлиши билан ифодаланди (Л.П. Кузьмина, 2017).

Ўзбекистонда олимлар томонидан атопик дерматитнинг патогенезида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 – цитокинларига баҳо беришган (Ш.З. Мавлянова, 2009, 2012). Атопик дерматитда сезиларли иммунологик бузилишларга Т-хужайраларнинг Th1 ва Th2 кичик синфларининг мувозанати бузилиши, IgE гиперпродукцияси фонида семиз хужайралар дегрануляцияси ва Лангерганс хужайраларининг антигенпрезентирланувчи фаоллигининг ошиши киради (Шодиев Х.К., Ибрагимов У.К., Шахобиддинов Т.Т., 1996, Хаитов К.Н., 2001). Бундан ташқари, бизнинг олимлар ўзбек миллатига мансуб атопик дерматитга чалинган беморлар ва соғлом шахсларда IL-4гени 590 С>Т полиморфизмининг клиник ва иммунологик текширув маълумотларига асосланиб (IL-4 ва IgEни) аниқлашган (К.Т. Бобоев, С.Р. Мўминова, 2012). Тўқима антигенига антигенни боғловчи лимфоцитларни аниқлаш усулида патологик жараёнга ички аъзоларнинг жалб этилганлиги, кўп аъзоларнинг зарарланиши аниқланди (М.А. Юлдашев, 2009). Туғилгандан сўнг ингичка ичакнинг структур-функционал тизими, иммун тизими такомиллашмаганлиги, индиген ва патоген ичак ҳамда тери микрофлораси вакиллариининг турлича иммуногенлиги ва морфогенлиги аниқланди (Ф.Х. Азизова, Х.Ю. Ахмедова,

М.А. Юлдашев, 2001; А.Ю. Юлдашев, З.А. Қаххоров ҳаммуал. 2006, Ш.З. Мавлянова, Д.А. Тешабоева, 2009, Н.А.Боймирзаев, 2010). Лекин, бу бузилишларнинг сабаби ҳалигача ноаниқ бўлиб қолмоқда, олинган маълумотлар нотўлиқ ва бир-бирига зид бўлиб чиқди, бу бузилишларни коррекция қилишга йўналтирилган терапия эса кам самарали бўлди. Ҳозирги кунда аллергодерматозларни ташхислаш муаммоси долзарб бўлиб турибди. Иммунологик кўрсаткичлар маълумотларини бир вақтнинг ўзида касалликнинг оғирлиги мезонлари сифатида шарҳлаб бўлмайди, шунинг учун уларни бошқа клиник-лаборатор текширувлар билан бирга комплекс олиб бориш мақсадга мувофиқ.

Шунга боғлиқ равишда Ўзбекистоннинг иссиқ иқлими шароитида тери аллергик касалликлари ривожланиш механизмини ўрганиш, шунингдек организмнинг клиник-микробиологик, молекуляр-генетик кўрсаткичларини тадқиқ қилиш касалликнинг замонавий юқори технологик профилактика, ташхислаш ва даволаш усулларини ишлаб чиқишга олиб келади. Шу нуқтаи назардан, аллергодерматоз билан чалинган беморларда ташхислаш усуллари ва ҳавф омиллари, даволаш тадқиқотларини ишлаб чиқиш замонавий тиббиётнинг амалий жиҳатдан энг муҳим ва долзарб муаммоси бўлиб хисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг ССВ-Ф-003 “Аллергодерматозлар билан хасталанган беморларда оппортунистик инфекциянинг шаклланишининг молекуляр-генетик ва биокимёвий механизмини тадқиқот қилиш ва Ўзбекистон табиий ресурсларидан фойдаланиш асосида янги даво услубларини ишлаб чиқиш” мавзусидаги фундаментал илмий-тадқиқот лойиҳаси ва АДСС-15.19.3 “Аллергодерматозларнинг ривожланишида иммуногенетик, метаболик ва микробиологик маркерлари ва уларнинг ташхислаш ҳамда даволаш усулларини такомиллаштириш йўллари” мавзусидаги амалий илмий-тадқиқот лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** теридаги аллергик касалликларнинг ривожланиш механизмини молекуляр-генетик, иммунологик, биокимёвий ва микробиологик маркерларини ҳамда клиник кечишини баҳолаш, эрта ташхислашнинг янги технологик усулларини ишлаб чиқиш, даволаш ва профилактик чора-тадбирларини мукамаллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

тери аллергик касалликларининг клиник кечиши ва ҳавф омиллари тарқалганлиги, хусусиятларини аниқлаш;

тери аллергик касалликларига чалинган беморларнинг терисидаги микробиотларнинг ҳолатини баҳолаш;

аллергик дерматозларга чалинган беморларда ксенобиотиклар биотрансформацияси ферментлари генларини биринчи ва иккинчи даврларда генотиплар полиморфизми ассоциациясини аниқлаш;

аллергик дерматозлар ривожланиши механизмида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар ҳужайра реакциясини баҳолаш;

терисида турли аллергия касалликлари бор беморларда С-реактив оксигени ва умумий IgE ҳолатини баҳолаш;

аллергик дерматозларга чалинган беморларда ксенобиотиклар ферментлари генларини генотиплар полиморфизми ассоциациясини ва клиник шакллари ҳисобга олган ҳолда тери микробиомлари ҳолатларини аниқлаш;

молекуляр-генетик ва иммуно-микробиологик текширувлар асосида тери аллергия касалликларининг оғирлик даражасини эрта ташхислаш усулини ишлаб чиқиш;

олинган натижалар асосида аллергия дерматозларга чалинган беморларни ташхислаш, даволаш ва профилактикасида янги технологик усулларни ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти сифатида** тери аллергия касалликларига чалинган 5 ёшдан 67 ёшгача бўлган ҳар иккала жинсга мансуб 432 нафар беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** периферик қон, қон зардоби, тери тангачалари намуналари олинган.

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

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

молекуляр-генетик тадқиқотда терининг аллергия касалликлари ривожланиши механизмида глутатион S-трансфераза (GSTM1, GSTT1, GSTP1) гени полиморфизми ассоциацияси ноҳуш аллель вариантлари роли ва улар дерматознинг оғир шакллари ривожланишини юқори хавф омилли маркерлари ўрни исботланган;

терининг аллергия касалликлари сурункали кечиши ривожланиши механизмида биринчи марта шартли патоген микрофлоралар – *Staphylococcus* spp. (MRSA, MSSA, MRCoNS) генотипларининг аҳамияти исботланган;

TNF- $\alpha$  гени G/A rs1800630 гетерозигот генотиплари полиморфизми ассоциацияси поливалент сенсибилизация бўлган беморларда энг кўп ажралиши – 91,3% биринчи марта исботланган;

терисида аллергия касалликлари бор беморларнинг қон зардобида С-реактив оксигенининг юқори концентрацияси аниқланган, бу дерматоз кечишининг оғирлик даражасини исботланган;

*S. aureus*нинг метициллинга чидамли шакли аниқланган беморларнинг қон зардобида С-реактив оксигенининг концентрацияси кескин ошиб кетгани аниқланган, бу аллергия дерматозларга чалинган беморларда бактериал

инфекцияларнинг инвазив шакллари ривожланиши механизмидан исботланган;

аллергик дерматозларга чалинган беморларда GSTP1 гени генотиплари полиморфизми ассоциациясини таҳлилида функционал А/А генотиплари бўлган беморларда С-реактив оксиленинг миқдори 2,6 марта ошиши, нохуш А/Г ва G/G генотиплари бўлган беморларда эса СРО миқдори мос равишда 6 ва 5,5 марта ошиши ишончли мусбат корреляцион боғланиш исботланган;

терисида аллергия касалликлари бор беморларда GSTP1 ксенобиотиклар ферментлари гени генотиплари полиморфизми ассоциацияси ҳисобга олинган ҳолда тадқиқоти натижаларига илмий асосланган патогенетик даволаш усуллари ишлаб чиқилган, касалликнинг ремиссия даврининг узайтириши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

GSTP1 ксенобиотиклар ферментлари гени генотипларининг аллель вариантлари ҳисобга олинган ҳолда теридаги аллергия касалликларнинг оғир шакллари ривожланиш хавфини олдиндан билиш тадқиқот усули ишлаб чиқилган;

S-трансфераз (GSTP1) ксенобиотиклар ферментлари гени генотиплари полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда теридаги аллергия касалликларни патогенетик даволаш усули ишлаб чиқилган;

Ўзбекистонда ўзида кремний сақловчи табиий ресурслари асосида, дерматологик чизғичдан фойдаланган ҳолда қадамма-қадам схема бўйича сиртки даволаш инновацион усули ишлаб чиқилган ва тадбиқ этилган дифференциаллашган даволаш усуллари асосланган бўлиб амалиётга тадбиқ этилиши орқали даволаш усуллари такомиллаштирилган.

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

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти теридаги аллергия касалликлар патогенезида S-трансфераза ксенобиотиклар ферментлари генлари полиморфизми ассоциацияси, С-реактив оксиди ролининг аниқланиши дерматозларнинг оғир кечиши хавфини олдиндан тавсифланади ва Республикада чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратади. Олинган маълумотлар аллергодерматозларнинг ривожланиш хавфи мезонларини асослайди ва соғлиқни сақлаш амалиёти учун илмий тадқиқотларнинг такомиллашиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, аллергодерматоз билан касалланган беморларни олиб бориш ва даволаш учун ишлаб чиқилган

ва таклиф қилинган қадамма-қадам сиртки даволаш усули ёрдамида клиник ҳолатни барқарорлаштиришга, иммуногенетик кўрсаткичларига ижобий таъсир қилиб, касалликнинг ремиссия даврининг узайишига ва салбий оқибатларини олдини олишига, иктисодий сарф-харажатларни қисқартирилиши ва беморларнинг ҳаёт тарзи яхшиланиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Тери аллергия касалликларини иммуногенетик, биохимик, микробиологик ташхисотининг маркерларини аниқлаш, касалликни даволаш, профилактика усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

аллергия тери касалликларни даволашда “Фатидерм” дерматологик чизғичини қўллаш билан қадамма-қадам сиртки терапияни янги усулни тавсия этиш асосида ишлаб чиқилган “Аллергия дерматозларни даволашда инновацион дерматологик чизғич” номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 4 ноябрдаги 8н-з/400-сон маълумотномаси). Илмий натижаларининг жорий қилиниши сиртки даволашнинг ушбу усули теридаги патологик жараёни инфилтратсия даражаси, гиперемия ва жадал қичишишни камайишига олиб келган ҳамда уни сиртки намлантирувчи таянч даволаш сифатида тавсия этиш имконини берган;

тери аллергия касалликлари клиник кечишини эрта аниқлаш асосида “Тери аллергия касалликлари клиник кечишини аниқлаш усули” номли ихтирога патент тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 4 ноябрдаги 8н-з/400-сон). Аллергодерматозларнинг оғирлик даражасини эрта ташхислаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

аллергия дерматозларни ташхислаш, даволаш ва олдини олишни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Қорақалпоғистон Республикаси ҳудудий филиали, Республика тери-таносил касалликлари шифохонаси амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 12 апрелдаги 08-09597-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётига жорий этилиши ташхислашни такомиллаштириш, даволаш самарадорлигини 72,8% га ошириш, атопик дерматит бўлган беморларда SCORAD индексини 2,1 марта, аллергиядерматит бўлган беморларда эса СШДИни 4,3 марта сезиларли даражада камайиши, даволаш муддатини қисқартириши ҳисобига иктисодий самардорликни оширишга имкон яратган.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 35 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий

натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 19 та мақола, жумладан 8 таси республика ва 11 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, еттита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 237 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида мавзунинг долзарблиги ва талабгорлиги, тадқиқот мақсади, объекти ва предмети, тадқиқотнинг республикадаги фан ва технология ривожланишининг асосий устивор йўналиши билан ўзаро боғлиқлиги, илмий янгиликлар ва амалий натижалар келтирилиши, олинган тадқиқот натижалари ва уларни жорий қилинишининг назарий ва амалий аҳамиятини тушунтирилиши, диссертация натижалари, структураси ва ҳажмининг нашр қилиниши ёритиб берилган.

Диссертациянинг биринчи боби “**Адабиётлар шарҳи**” учта кичик боблардан иборат бўлиб, биринчи кичик боби “Тери аллергия дерматозлари: эпидемиология ва клиник кўринишлари ҳақида умумий маълумотлар”да дерматоз ривожланишининг эпидемиологияси, этиологияси, патогенетик жиҳатлари, тери аллергия касалликларининг клиник кечиши тўғрисида сўнги 5-10 йилда ўзимизда ва хорижда нашр қилинган илмий адабиётларнинг шарҳлари келтирилган. Адабиётлар шарҳининг иккинчи кичик боби “Аллергия дерматозларнинг шаклланиш омиллари ва патогенетик жиҳатлари”да атопия патогенезининг молекуляр-генетик ва иммунологик асосларини ўрганиш бўйича адабиётлардаги маълумотлар таҳлил қилинган. Адабиётлар шарҳининг учинчи кичик боби “Тери аллергия дерматозларини даволаш ва профилактикасида замонавий концепция”да эса аллергиядерматозларни даволашда тизимли ва сиртқи таъсир қилиш усуллари тавсифланган. Бу кичик бобда тери аллергия касалликларини даволаш ва профилактикаси бўйича долзарб муаммоларнинг адабиётлардаги манбалари таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи боби “**Тадқиқот материаллари ва усули**”да тадқиқот материаллари ва усуллари: клиник, иммунологик, молекуляр-генетик, биокимёвий, ва статистик усуллар кенг ёритилган.

Мақсадга эришиш ва қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун ёши 5 дан 67 гача бўлган аллергия дерматозларга чалинган 432 нафар бемор комплекс текширувдан ўтказилди. Эркаклар 203 нафарни (46,9%), аёллар 249 нафарни (57,6%) ташкил қилди. Улардан шаҳарда яшовчилар 254 нафар (58,8%), қишлоқда яшовчилар 178 нафарни (41,2%) ташкил қилди.

Илмий ишда қуйидаги тадқиқот усуллари қўлланилди:

- клиник тадқиқот усуллари – атопик дерматитни оғирлик даражасини SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) индекси бўйича ва клиник намоён бўлишини СШДИ (симптомлар шкаласининг дерматологик индекси) индекси бўйича аниқланди;

- молекуляр-генетик – текширилувчи намунани жорий вақт режимда полимераза занжир реакцияси ёрдамида  $\alpha$ -ЎНО, GSTT1, GSTM1 полиморфизмини генотиплаш;

- иммунологик – Арипова Т.У. ва ҳаммуал. усули бўйича цитокинларни аниқлаш (2005);

- ИФА текшируви – С-реактив оқсилни аниқлаш;

- терини микробиологик текшируви.

Тадқиқот давомида олинган натижаларга Pentium-IV шахсий компьютерининг Microsoft Office Excel-2010 дастури пакети ёрдамида статистик ишлов бердик. Ўрганилган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадрат оғиши ( $\sigma$ ), ўртача стандарт хатолик (m), нисбий катталикларни (частота, %) ҳисобга олган ҳолда статистиканинг вариацион параметрик ва нопараметрик усулларида фойдаландик. Олинган ўлчовларнинг статистик қиймати меъёрида тақсимланиш (эксцесс мезони бўйича) ва генерал дисперсия тенглигини (F – Фишер мезони) текшириб, хатоликлар эҳтимоллигини ҳисоблаш (p) билан Стьюдент мезони (t) бўйича аниқладик.

Диссертациянинг учинчи боби “Ўзбекистоннинг бир қатор ҳудудларида тери аллергия касалликларининг клиник-микробиологик тавсифи”да Ўзбекистон Республикаси бўйлаб илмий командировкалар натижалари (2017-2020 йиллар) тақдим қилинган. Ўзбекистон Республикасининг бир қатор ҳудудларида тери аллергия касалликларининг тарқалиши, касалликнинг давомийлигини ҳисобга олган ҳолда клиник кечишини хусусиятлари ўрганилган. Кўзғатувчи омилларга тавсиф берилиб, республиканинг иссиқ иқлими шароитида шартли патоген микроорганизмларни намоён бўлиши ўрганилган. 1 дан 78 ёшгача бўлган, турли хил тери касалликларига чалинган 1260 нафар бемор текширилган. Улар орасида эркаклар 485 нафар (38,5%), аёллар 775 нафарни (61,5%) ташкил қилган. Текширилган 1260 нафар дерматологик бемор орасидан 816 тасида тери аллергия касалликлари ташхисланиб, 64,7%ни ташкил қилди. Улар орасида эркаклар 366 нафар (44,8%), аёллар 450 нафарни (55,1%) ташкил қилди. Клиник шакли бўйича аллергодерматозлар аниқланган 816 нафар бемордан 318 тасида атопик дерматит аниқланиб, 38,9%ни ташкил қилди, аллергодерматитлар – 361 нафар (44,2%), эшакем – 74 та (9,1%) ва токсикодермия – 63 тани (7,7%) ташкил қилди.

Юртимиз ҳудудларини ҳисобга олган ҳолда Тошкент ш. ва Тошкент вилоятида 221 нафар текширилган беморлар орасидан 114 нафарида аллергодерматозлар аниқланди. Бу ҳолат Қорақалпоғистон Республикасида 112 та беморда (69,3%), Самарқанд вилоятида 98 та беморда (44,25%), Хоразм вилоятида 131 тасида (72,7%), Наманган вилоятида 134 та (66,6%), Бухоро вилоятида 96 та (59,3%) ҳамда Фарғона вилоятида 121 та беморда (72,9%) аниқланди.

Тери аллергия касалликлари ривожланишида кўзғатувчи омилларни ўрганишдан маълум бўлдики, 314 нафар (38,5%) беморлар касаллик

бошланишини алиментар омилларга, 200 нафар (24,5%) беморлар дори воситаларини қабул қилишига (асосан антибиотиклар – 83 та (41,5%) бемор, оғриқ қолдирувчи дори воситалари – 67 та (33,5%) беморлар, витаминлар олиш – 68 та (43,2%) бемор, 108 нафар (12,9%) бемор – асабга ва 52 нафар (6,4%) бемор – кимёвий омилларга боғлашган. Қолган 142 нафар (17,4%) беморларда эса кўзғатувчи омиллар идиопатик хусусиятга эга бўлган. Клиник тадқиқот таҳлили шуни кўрсатдики, Ўзбекистоннинг иссиқ иқлими шароитида тери аллергия касалликлари ўртача оғир даражаси энг кўп қайд қилинган (49,6%), оғир даражаси 30,3% ҳолатда, енгил даражаси 20,2% ҳолатда учраган.

Микробиологик текширув натижалари шуни кўрсатдики, Ўзбекистоннинг иссиқ иқлими шароитида АлДга чалинган беморлар терисининг зарарланиш ўчоқларида *Mycrococcaceae – Staphylococcus spp.* оиласига кирувчи грамм+ хемоорганотроп факультатив-анаэроб бактерияларнинг аниқланиши 81,04%ни ташкил қилди.

Тури бўйича идентификация қилинганда энг кўп патоген шакл *S. Aureus* –46,8%, *S. Saprophyticus* – 27,7% ва *S. Haemolyticus* – 16,3% юқори колонизация бериб униб чиқди. Клиник шакли бўйича *Staphylococcus spp.* атопик дерматитга чалинган беморларда энг кўп – 73,7% ҳолатда, аллергиядерматитга чалинган беморларда эса 26,3% ҳолатда униб чиқди.

Клиник тадқиқот таҳлили шуни кўрсатдики, Ўзбекистоннинг иссиқ иқлими шароитида аллергия дерматозларга чалинган беморлар орасида энг кўп аллергиядерматитлар – 44,1% ва атопик дерматит – 38,9% қайд этилган. Ирсий омил энг кўп атопик дерматитга чалинган беморлар гуруҳида кузатилган бўлиб (83,9%), касаллик генетик-детерминирлашган хусусиятдалигини кўрсатди.

Тери аллергия дерматозларининг клиник шакллари – аллергиядерматит ва атопик дерматитнинг юқори частотада учрагани сабабли, организмни клиник-микробиологик, молекуляр-генетик ва иммунологик тадқиқ қилишни ҳисобга олган ҳолда бу дерматозларни патогенетик ривожланиш механизмини чуқурроқ ўрганишга асос бўлади.

Учта кичкина боблардан ташкил топган диссертациянинг тўртинчи боби **“Оғирлик даражаси ва *Staphylococcus spp.* генотипларини ҳисобга олган ҳолда аллергия дерматозларнинг клиник-микробиологик тавсифи”**нинг биринчи кичик бобида атопик дерматитнинг клиник кечиши тўлиқ ёритилган. Ушбу касалликка чалинган 238 нафар бемордан 78 тасида (32,7%) касалликнинг эритематоз-сквамоз шакли, 31 тасида (13,02%) экссудатив шакли, 57 тасида (23,9%) лихенификацияли эритематоз-сквамоз шакли, 34 тасида (14,3%) лихеноид ва 38 тасида (15,9%) пруритиноз шакллари ташхисланган.

Аллергиядерматитларга чалинган 194 нафар беморни клиник-лаборатор текширувдан ўтказганимизда қуйидаги клиник шаклларни аниқладик: моновалент сенсibiliзацияли аллергиядерматит 41 нафар беморда аниқланиб, 21,1%ни ташкил қилди, поливалент сенсibiliзацияли

аллергодерматит 153 нафар беморда аниқланиб, у 78,8%ни ташкил қилди. Моновалент сенсibiliзацияли аллергодерматит бир аллергенга юқори сезгирлиги билан ифодаланса, поливалентли сенсibiliзацияда ҳам озик-овқат, ҳам маиший хусусиятга эга бўлган бир қанча аллергенларга гиперсезгирлик кузатилади. Енгил даража 24 нафар (12,4%) беморда ташхисланган, ўрта даража 72 та (37,1%) беморда ва оғир даража 98 та (50,5%) беморда ташхисланган. Сенсibiliзацияни ҳисобга олган ҳолда моновалент сенсibiliзацияли аллергодерматитга чалинган беморлар гуруҳида СШДИ индекси бўйича енгил даража 15 нафар (36,6%) беморда, ўрта даража 17 та беморда (41,5%) ва оғир даража 9 та (21,9%) беморда ташхисланган.

Поливалент сенсibiliзацияли аллергодерматитга чалинган беморлар гуруҳида эса оғир даража 89 нафар (58,2%) беморда, ўрта даража 55 та беморда (35,9%) ва енгил даража 9 та (5,8%) беморда ташхисланган.

Теридаги зарарланиш ўчоқларида микробиологик текширув натижалари шуни кўрсатдики, 432 нафар бемордан 312 тасида *Mycrococcaceae - Staphylococcus spp.* оиласига мансуб грамм+ хемоорганотроп факультатив-анаэроб бактериялар униб чиқиб, бу 72,2% ҳолатни ташкил қилди. Ушбу 312 нафар бемор орасидан АлД га чалинганлари 82 тани (26,3%) ва АД га чалинганлар – 230 тани (73,7%) ташкил қилди. Аллергодерматозларга чалинган беморларда микроорганизмларни турига оидлиги бўйича энг кўп *S.aureus* – 50,6% ва *S. epidermidis* – 27,2%, кейинги ўринларда эса *S. haemolyticus* – 13,8%, *S. saprophyticus* ва *Enterobacter* – 3,8% униб чиқди.

Касалликнинг ривожланиш механизмида муҳим роллардан бирини тилларанг стафилококк – *S. Aureus* ўйнайди. Тадқиқотлардан аниқландики, АлДнинг хуружи ва уларнинг оғир кечишидаги бир қатор ҳолатларни *S. Aureus*ни теридаги колонизацияси, унинг ажратиб чиқарувчи токсинлари – суперантигенларни Т-лимфоцитлар ва макрофагларни поликлонал фаоллаштириши, яллиғланиш олди цитокинларини ишлаб чиқариши ҳамда иммун жавоб ривожланишини модуляциялаши билан тушунтирилади.

Шунга боғлиқ равишда теридаги аллергик касалликларни клиник кечишида стафилококкли флоранинг ролини баҳолаш учун биз аллергодерматозларга чалинган беморларнинг терисидан ажратиб олинган стафилококкларнинг геном комплексининг тусланишини молекуляр-генетик тадқиқотини ўтказдик.

*S. aureus*ни метициллингга сезгир ва метициллингга чидамли, *Staphylococcus spp.*ни коагулонегатив метициллингга чидамли ДНКларининг миқдорини биологик материалдан (тери аллергик касалликларига чалинган 312 нафар беморнинг зарарланиш ўчоқларидаги тери тангачаларидан) аниқлаш учун полимеразали занжир реакциясини (ПЗР) «АмплиСенс\* MRSA –скрин – титр - FL» гибридизацион-флуоресцент детекцияси билан бирга қўлладик.

Микробиологик ва генетик тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, аллергодерматозларга чалинган 312 нафар бемордан (137 таси АлД, 175 таси

АДга чалинган) 142 тасида *Staphylococcus* spp. генотиплари аниқланиб, у 45,5%ни ташкил қилди.

#### 1-жадвал

### Аллергодерматозларга чалинган беморлар биосубстратларидан ажратиб олинган *S. aureus* генотипларининг кўрсаткичлари

<b><i>S. aureus</i> культураси</b>	<b>MRSA</b>	<b>MSSA</b>	<b>MRCoNS</b>
Жами культурулар n=142	58	61	23
%	40,8	42,9	16,2

Жадвалдан кўришиб турибдики, метициллинга чидамли стафилококк (MRSA) 142 та ДНК намунасида 58 тасида аниқланиб, 40,8%ни ташкил қилди. Метициллинга сезгир стафилококк (MSSA) 61 нафар (42,9%) беморда, метициллинга чидамли коагулонегатив *Staphylococcus* spp. (MRCoNS) эса 23 нафар (16,2%) беморда аниқланди.

Дерматозларни клиник шакллари хисобга олган ҳолда молекуляр-генетик текширув натижалари қуйидагича таҳлил қилинди (2-жадвал).

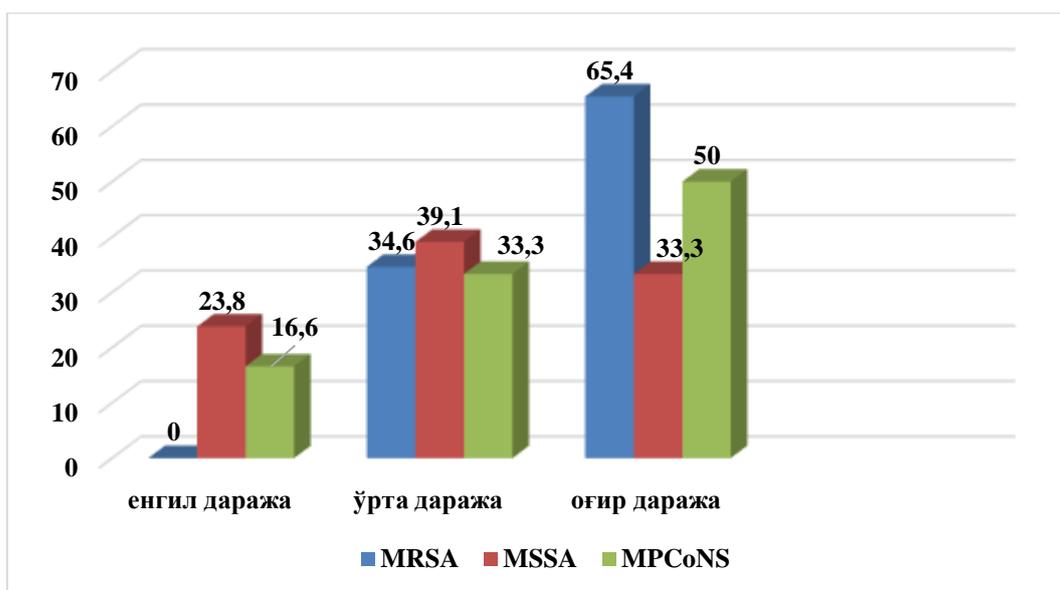
#### 2-жадвал

### Клиник шакллари хисобга олган ҳолда аллергия дерматозларга чалинган беморларда *S. aureus* генотипларини аниқланиш кўрсаткичлари

<b>Нозология</b>	<b>MRSA</b>	<b>MSSA</b>	<b>MRCoNS</b>
АД n=86	41 (47,7%)	28 (33,5%)	17 (19,7%)
АлД n=56	17(30,4%)	33(58,9%)	6 (10,7%)

Жадвалдан кўришиб турибдики, клиник шакли хисобга олганда атопик дерматитларга чалинган беморлар гуруҳида MRSA 41 нафар (47,7%) бемордан, MSSA 28 нафар (33,5%) ва MRCoNS 17 нафар (19,7%) бемордан ажратиб олинган. Аллергодерматитларга чалинган беморлар гуруҳида эса биринчи ўринда метициллинга сезгир стафилококклар (MSSA) генотиплари энг кўп ажратиб олинган 33 (58,9%), кейинги ўринларда MRSA 16 (30,4%) ва MRCoNS 6 (10,7%) аниқланган.

Олинган натижалар аллергия дерматозларнинг оғирлик даражасига қараб ҳам таҳлил қилинган (1-расм).



**1-расм. Касалликнинг оғирлик даражасига қараб, SCORAD индекси бўйича *S. aureus* генотипларини аниқланиш кўрсаткичлари (%)**

Диаграммадан кўришиб турибдики, метициллинга чидамли стафилококк (MRSA) касалликнинг ўрта ва оғир даражасида кўп ажралган – мос равишда 34,6% ва 65,4%, метициллинга сезгир стафилококк (MSSA) касалликнинг ўрта даражасида – 39,1%, коагулазонегатив (коагулазоманфий) стафилококк (MRCoNS) эса касалликнинг оғир даражасида – 50% ва ўрта даражасида – 33,3% ажралган. MSSA ва MRCoNS бўлган беморларда теридаги патологик жараёнда яна лихенификацияли эритематоз-сквамоз, пруригиноз тошмалар ифодаланган. Аллергодерматитларга чалинган беморлар гуруҳида эса теридаги патологик жараён гиперемия фонида майда тугунчали тошмалар билан ифодаланди. Субъектив томондан беморларни даврий қичишиш безовта қилган.

Диссертациянинг бешинчи боби “Ўзбекистонда аллергия дерматозларнинг молекуляр-генетик жиҳатлари” иккита кичик боблардан ташкил топган бўлиб, биринчи кичик боби “Терисида аллергия касалликлари бор беморларда ксенобиотиклар биотрансформацияси ферментлари GSTM1 (1p13.3), GSTT1 (22q11.2) генларининг аллель вариантлари ва полиморфизмининг таҳлили”да аллергия дерматозларга чалинган беморларда GSTM1 ва GSTT1 генларини полиморфизмининг аниқланиш хусусиятлари ўрганилди.

АлДга чалинган беморларда ксенобиотиклар ферментлари генларининг полиморфизмини молекуляр-генетик тадқиқоти натижаларида GSTM1 ва GSTT1 полиморфизмини алоҳида делецион хусусиятларини аниқладик (3-жадвал).

**Беморлар ва назорат гуруҳидагиларнинг GSTM1 ва GSTT1 del/del  
генлари полиморфизмини аллеллари ва генотипларини тақсимланиш  
частотаси**

№	Гуруҳлар	Генотипларнинг тақсимланиш частотаси							
		GSTM1 «+»		GSTM1 (0/0)		GSTT1 «+»		GSTT1 (0/0)	
		*n	%	*n	%	*n	%	*n	%
1.	Асосий гуруҳ n=88	55	62,5	33	37,5	65	73,9	23	26,1
2.	Назорат гуруҳи n=72	46	64,0	26	36,1	54	75,0	18	25,5

n – текширилган беморлар сони;

\*n – тадқиқ қилинган хромосомалар сони

Жадвалдан кўришиб турибдики, асосий гуруҳдаги беморларда назорат гуруҳига солиштирганда (36,1%га қарши 37,5%) нофункционал GSTM1 (0/0) генотиби частотасини бир оз ошишга мойиллиги кузатилди. GSTM1 (0/0) делецион генотипини ташувчиларда АлД ривожланиш хавфи функционал GSTM1 «+» генотиби бўлган индивидларга солиштирганда 1,1 марта юқори бўлди (OR=1.1; 95%CI 0.55-2.02). Лекин АлДга чалинган беморлар ва назорат гуруҳидагилар орасида GSTM1 генининг ноль генотипларини тақсимланиши ҳисоби шуни кўрсатдики, фарқлардаги статистик аҳамият катта бўлмади ( $\chi^2=0.3$ ; P=0.1).

Текширилаётган гуруҳларда энг кенг тарқалгани GSTM1 (0/0) бўлди (37,5%). Назорат ва асосий беморлар гуруҳи орасида ушбу полиморфизмнинг аллеллар ва генотиплар частоталари бўйича фарқ йўқлигини ҳисобга олиб, генетик полиморфизм маълумотларининг ўзи мустақил терида аллергик касалликлар ривожланишига таъсир қилмайди деган фаразни илгари суришимиз мумкин. Демак, тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, аллергодерматозларга чалинган беморларда популяцион танлов билан солиштирганда биргаликда келган нолли генотипларнинг (GSTM1(0/0)+GSTT1(0/0)) юқори частотаси кузатилди (мос равишда 4,1% ва 6,8%). Олинган маълумотлар Ўзбекистонда GSTM1 ва GSTT1 ксенобиотиклар ферментлари генларининг кўшилиб келган нолли генотиплари бўлган шахсларда аллергодерматозларнинг оғир даражаси ривожланиши хавфига мойиллик борлигидан далолат беради.

Иккинчи кичик боб “Ўзбекистонда аллергодерматозлар ривожланишида GSTP1 гени Пе 105Val полиморфизми аҳамиятининг таҳлили”да ЎзР ССВ РИДВваКИАТМ клиника базасида кузатувдаги 7дан 64 ёшгача бўлган тери аллергик касалликларига чалинган 115 нафар беморда GSTP1 гени Пе 105Val полиморфизми ассоциацияси молекуляр-генетик тадқиқоти ўтказилди.

Улардан 53 таси аёллар ва 62 таси эркеклар бўлди. Аллергодерматозларнинг клиник шакллари бўйича 115 нафар бемордан 50 тасида (43,5%) атопик дерматит ва 65 тасида (56,5%) аллергик дерматит ташхиси қўйилди.

#### 4-жадвал

### Беморлар ва назорат гуруҳидаги GSTP1 Pe 105 Val гени полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини учраш частотасидаги фарқлар

Аллеллар ва генотиплар	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони		Статистик фарқлар
	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи	
Аллель А	142	128	$\chi^2=32.52$ ; $P<0.002$ ; $OR=4.96$ ; 95% CI 2.77- 8.89
Аллель G	88	16	
Генотип A/A	43	57	$\chi^2=32.2$ ; $P<0.002$ ; $OR=0.16$ ; 95% CI 0.08- 0.31
Генотип A/G	56	14	$\chi^2=32.2$ ; $P<0.002$ ; $OR=3.93$ ; 95% CI 1.9- 7.83
Генотип G/G	16	1	$\chi^2=32.1$ ; $P<0.002$ ; $OR=11.47$ ; 95% CI 1.49- 88.53

Ушбу полиморфизмининг генотиплари частотасини тақсимланиш таҳлилида ҳам умумий танловда асосий ва назорат гуруҳи орасидаги ишончли фарқ аниқланди ( $P<0,05$ ). “Функционал нохуш” генотиплар ассоциациясининг ошганлиги кузатилди, яъни A/G – 48,7% ва G/G – 13,9% бўлган. Имкониятлар коэффицентининг ўзаро нисбатларига мувофиқ полиморфизм бўлганида асосий гуруҳда АлДнинг ривожланиш хавфи A/G ( $OR=3.93$ ; 95% CI 1.97-7.83) ва G/G ( $OR=11.5$ ; 95% CI 1.49- 88.53) бўлиб, соғлом назорат гуруҳига солиштирганда 2,5 ва 16 баравар юқори бўлди. Тадқиқот гуруҳларидаги бундай кўрсаткичлар статистик жиҳатдан ишончли хусусиятга эга бўлди ( $\chi^2=6.8$ ;  $P<0.05$ ;  $\chi^2=8.0$ ;  $P<0.05$ ).

Олинган натижаларнинг таҳлилидан маълум бўлдики, беморлар ва назорат гуруҳида GSTP1Pe 105 Val гени полиморфизмининг ҳамма генотипларини тақсимланиши популяциянинг генетик структурасини ўзгартиришга қодир тизимли ёки тасодифий омилларнинг таъсири йўқлигидан далолат берадиган ХВМга мос келади. Ушбу маркернинг генетик структурасини ўрганишда назорат гуруҳига нисбатан асосий беморлар гуруҳида кутиладиган гетерозиготаликнинг анча юқори даражаси аниқланди (мос равишда 47,2% ва 19,7%). Иккала гуруҳда D кўрсаткичи 0 дан чапда, яъни манфий бўлди ( $D<0$ ). Аниқланган далил ҳисоблаб чиқилган ҳақиқатдаги

гетерозиготалар эмас, балки кутиладиган гетерозиготаларнинг нисбатан юқори бўлишидан далолат берди.

Ушбу полиморфизм генотиплари частоталарининг тақсимланиши яна умумий танловдаги асосий ва солиштирма гуруҳ орасидаги ишончли фарқни аниқлаб берди ( $P < 0,05$ ). Аллергик дерматозлар ривожланиши билан “функционал нохуш” A/G ( $\chi^2 = 6.9; P < 0.05; OR = 2.6; 95\% CI 1.264-5.382$ ) ва G/G ( $\chi^2 = 8.0; P < 0.05; OR = 11.2; 95\% CI 1.421- 88.43$ ) генотиплар ассоциацияси аниқланди.

Шундай қилиб, GSTP1Pe 105 Val гени полиморфизмининг аллель G ва гетеро/гомозигот генотиплари Ўзбекистонда тери аллергик касалликлари ривожланишининг сезиларли юқори хавф маркерлари ҳисобланишади ( $P < 0,05$ ). Аллель A ва функционал ижобий A/A генотипи патология ривожланишига нисбатан ишончли протектив маркерлар ҳисобланишади ( $\chi^2 = 16.5; P < 0.05; OR = 0.2; 95\% CI 0.1186-0.4868$ ). Ушбу тадқиқот бўйича “Тери аллергик касалликларининг клиник кечишини прогнозлаш усули” IAP 06442 ихтиросига патент олинган.

Учинчи кичик боб “Аллергик дерматозлар ривожланишида TNF- $\alpha$  гени полиморф вариантлари ролининг таҳлили”да 100 нафар бемордаги аллергодерматозлар шаклланишида TNF- $\alpha$  гени 308G>A (rs1800630)нинг молекуляр-генетик тадқиқоти натижалари ёритилган.

#### 5-жадвал

#### Атопик дерматитга чалинган беморлар ва назорат гуруҳидагиларда TNF- $\alpha$ гени (rs1800630) 308G>A полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини тақсимланиш частотаси

Гуруҳ	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тақсимланиш частотаси					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
Асосий беморлар гуруҳи n=100* (200 **)	177	88,5	23	11,5*	77	77	23	23,0*	-	0,0
Назорат гуруҳи n=79* (158**)	150	94,9	8	5,06	71	89,8	8	10,1	-	0

Изоҳ: n\*- тадқиқ қилинган шахслар ва генотиплар сони;

n\*\* - тадқиқ қилинган аллеллар сони

Жадвалдан кўришиб турибдики, АлДга чалинган 100 нафар беморда 200 та ДНК намуналаридан TNF- $\alpha$  гени 308G>A полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини тақсимланиш частотаси солиштирма таҳлилида 88,5% ҳолатда меъёрдаги аллеллар борлиги ва 11,5% ҳолатда мутант А аллели борлиги аниқланди. Назорат гуруҳида эса TNF- $\alpha$  гени 308G>A мутант

аллелининг учраш частотаси 5,06% ни ташкил қилиб, асосий гуруҳга солиштирганда 2,3 баравар кам бўлди ( $P < 0,05$ ).

TNF- $\alpha$  гени 308G>A функционал G/G генотипларининг полиморфизми ассоциацияси асосий гуруҳда 77% ҳолатда, назорат гуруҳида эса 89,8% ҳолатда учраб, аллергодерматозларга чалинган беморлар гуруҳидаги кўрсаткичлардан 1,2 баравар юқори бўлди. TNF- $\alpha$  гени 308G>A гетерозигот G/A вариантынинг ассоциацияси беморларда 23%, назорат гуруҳида эса 11% ҳолатда аниқланди. Имкониятлар ўзаро нисбати коэффициентига мувофиқ A/G полиморфизми бўлганида ( $\chi^2=5.11$   $P < 0.08$ ; OR=2.65; 95%CI 1.11-6.31) асосий гуруҳда АлДнинг ривожланиш хавфи назорат соғлом гуруҳи кўрсаткичларига қараганда 2,3 баравар ошди.

TNF- $\alpha$  гени 308G>A нофункционал гомозигот A/A генотипининг полиморфизми ассоциацияси бизнинг тадқиқотимиздаги иккала гуруҳда кузатилмади.

6-жадвал

**АД ва АлДга чалинган беморлар гуруҳида TNF- $\alpha$  гени 308G>A rs1800630 полиморфизмининг аллеллари ва генотипларини тақсимланиш частотаси**

№	Гуруҳ	Аллеллар частотаси				Генотипларнинг тақсимланиш частотаси					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	АлДга чалинган беморлар n=46 (92)	82	89,1*	10	10,8*	36	78,3*	10	21,7*	-	-
2	АлДга чалинган беморлар n=54 (98)	85	86,7	13	13,3*	41	75,9*	13	24,1*	-	-
3	Назорат гуруҳи n=79 (158)	150	94,9	8	5,06	71	89,8	8	10,1	-	0

n – текширилган беморлар сони;

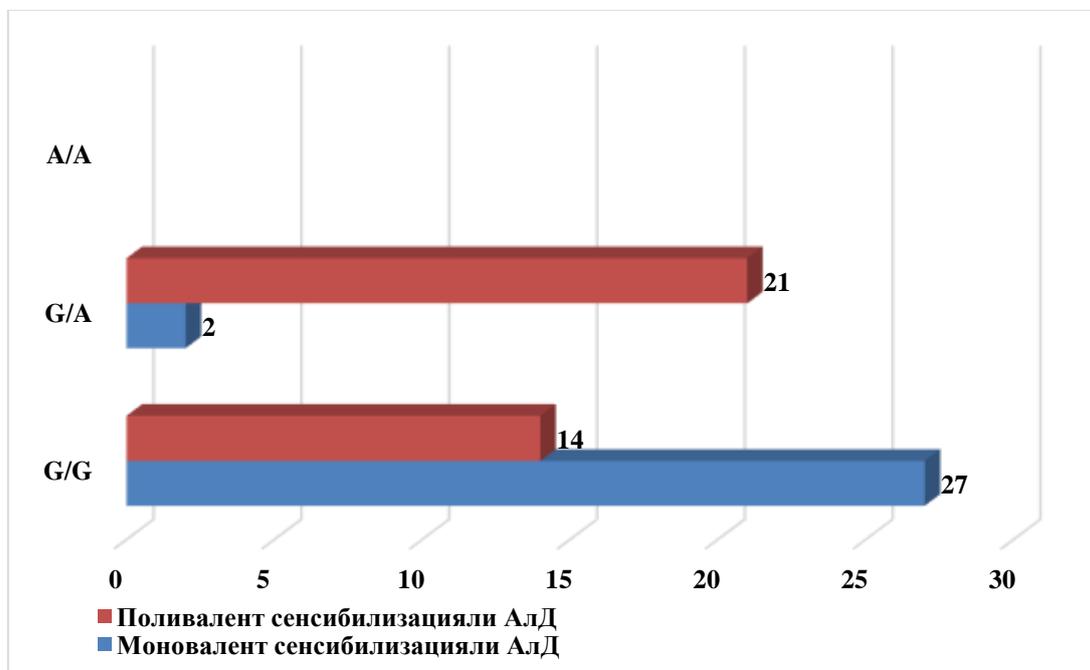
\*n – тадқиқ қилинган хромосомалар сони;

- - назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик кўрсаткичи ( $P < 0,05$ )

Жадвалдан кўришиб турибдики, АлДга чалинган беморлар гуруҳида аллель G вариантынинг аниқланиши 89,1% (82/92), нофункционал аллель A варианты эса – 10,8%ни (10/92) ташкил қилди ( $\chi^2=2.93$ ;  $P < 0.09$ ; OR=2.29; 95%CI 0.87- 6.02). АлДга чалинган беморлар гуруҳида эса аллель G 13,3% ҳолатда (13/98) аниқланиб, АД гуруҳидаги кўрсаткичдан 1,1 марта юқори

бўлди ва статистик жиҳатдан ишончли хусусиятга эга бўлди ( $\chi^2=4.29$ ;  $P<0.04$ ;  $OR=2.57$ ; 95%CI 1.03- 6.42). Бу гуруҳда аллель А 86,7% ҳолатда (85/98) аниқланди.

Аллергодерматитга чалинган беморлар гуруҳида сенсбилизация хусусиятига қараб TNF- $\alpha$  гени 308G>А полиморфизми ассоциациясининг аниқланишини ўрганишда қизиқарли маълумотлар олинди.



**2-расм. Сенсбилизацияга боғлиқ равишда аллергодерматитга чалинган беморларда TNF- $\alpha$  гени rs1800630 генотиплари полиморфизми ассоциациясининг аниқланиш хусусияти (абс)**

Расмдаги диаграммадан кўриниб турибдики, TNF- $\alpha$  гени rs1800630 функционал G/G генотиплари полиморфизми ассоциацияси моновалент сенсбилизацияли беморларнинг 27 нафарида ажралиб, 65,8%ни ташкил қилди. Поливалент сенсбилизацияли беморлар гуруҳида эса ушбу кўрсаткич мос равишда 34,1%ни (14) ташкил қилди.

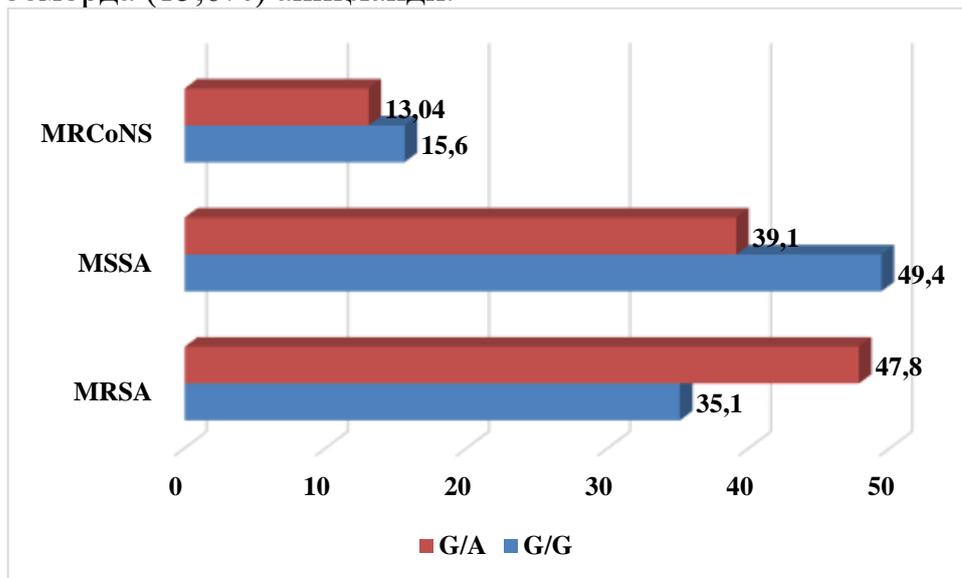
TNF- $\alpha$  гени rs1800630 гетерозигот G/A генотипларининг ассоциацияси энг кўп поливалент сенсбилизацияли беморларда ажралди – 91,3% (23 нафар бемордан 21 тасида). Моновалент сенсбилизацияли беморларда эса 8,7% ҳолатда (23 тадан 2 та) ажралди.

Аллергик дерматозларнинг ҳар бир клиник шаклида TNF- $\alpha$  гени 308G>А rs1800630ни молекуляр-генетик тадқиқотининг таҳлилида ген генотипларини полиморфизми ассоциацияси кўрсаткичларида сезиларсиз фарқлар аниқланди. Демак, АДга чалинган беморлар гуруҳида функционал G/G генотиплар ассоциацияси 79,3% ҳолатларда (36/46) ( $\chi^2=3.18$ ;  $P<0.2$ ;  $OR=0.41$ ; 95%CI 0.15-1.12), гетерозигот G/A генотиплари эса 21,7% ҳолатларда (10/46) аниқланди ( $\chi^2=3.18$   $P<0.2$ ;  $OR=2.47$ ; 95%CI 0.90-6.79).

TNF- $\alpha$  гени билан стафилококklar генотипланишини аниқланиш таҳлилларини солиштирганда TNF- $\alpha$  гени rs1800630G/A нохуш аллель

вариантлари бўлган беморларда метициллинга чидамли стафилококлар шакли – MRSAнинг аниқланиши 23 нафар бемордан 11 тасида кузатилиб, 47,8%ни ташкил қилди. Метициллинга таъсирчан стафилококлар (MSSA) генотиплари эса 9 нафар беморда (39,1%) ва метициллинга чидамли коагулонегатив Staphylococcus spp шакли (MRCoNS) 3 та беморда аниқланиб, 13,04%ни ташкил қилди.

TNF- $\alpha$  гени rs1800630 ижобий G/G генотиби бўлганида биринчи ўринда метициллинга таъсирчан стафилококлар (MSSA) 38 нафар беморда (49,4%), кейинги ўринларда эса MRSA 27 нафар беморда (35,1%) ва MRCoNS 12 та беморда (15,6%) аниқланди.



**3-расм. Стафилококклари генотипланган аллергодерматитларга чалинган беморларда TNF- $\alpha$  гени rs1800630 генотиплари полиморфизми ассоциациясининг аниқланиш хусусияти (%)**

Олинган маълумотлар шундан далолат берадики, аллель А вариантлар ва TNF- $\alpha$  гени 308G>Arsl800630 генотиплари ассоциацияси тери аллергик касалликлари, айниқса аллергодерматитлар ривожланиш хавфининг муҳим мезонлари бўлади. Бироқ, ушбу маркернинг ўзи ҳам атопик дерматитнинг оғир шакллари ривожланиш хавфида муҳим маркер бўлиб ҳисобланади.

Диссертациянинг олтинчи боби «**Аллергик дерматозларнинг клиник-иммунологик тавсифи**»да аллергик дерматозларга чалинган беморларда цитокинли статус ва С-реактив оқсилнинг ҳолати ўрганилиб, улар иккита кичик боблар “Аллергик дерматозларга чалинган беморларда цитокинли статуснинг ҳолати” ва “Аллергик дерматозларга чалинган беморларда С-реактив оқсилнинг ҳолати”да тавсифланган. Бунда 180 нафар бемордаги яллиғланиш олди (TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6) ва яллиғланишга қарши (IL-10) цитокинларнинг ҳолати ҳамда умумий IgE миқдори таърифлаб ўтилган.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, аллергодерматозларга чалинган беморларнинг периферик қон зардобидида  $\alpha$ -ЎНО, IL-2 ва IL-6 концентрацияларининг ишончли тарзда ошиши аниқланди. Демак, аллергодерматозларга чалинган беморлар гуруҳида  $\alpha$ -ЎНОнинг миқдори

назорат гуруҳидаги қийматга нисбатан ишончли тарзда ошган.  $\alpha$ -ЎНО миқдори  $22,9 \pm 1,32$  пг/мл ни ташкил қилиб, назорат гуруҳидаги қийматдан 9,2 баравар юқори бўлди ( $p < 0,001$ ). Шунга мувофиқ биз аллергодерматозларга чалинган беморларда  $\alpha$ -ЎНО миқдорини назорат гуруҳидаги қийматга нисбатан ишончли тарзда ошганини қайд қилдик. Олинган натижалар 7-жадвалда келтирилган.

#### 7-жадвал

#### АлДга чалинган беморларда яллиғланиш олди, яллиғланишга қарши цитокинлар ва умумий IgE миқдори кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=39	Беморлар гуруҳи n=180
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	2,5 + 0,1	22,9 ± 1,32 *
IL-2 (пг/мл)	6,3 ± 0,8	29,6 ± 0,53*
IL-6 (пг/мл)	4,6 ± 0,8	20,2 ± 0,44*
IL-10 (пг/мл)	5,5 ± 2,13	4,7 ± 0,05
IgE (МЕ/л)	53,2+ 0,1	191,8 ± 5,9*

Изоҳ:\* - соғлом шахсларнинг кўрсаткичларига нисбатан ишончилилик кўрсаткичи ( $P < 0,05$ )

Олинган маълумотлар шундан далолат берадики, аллергодерматозларга чалинган беморларда касалликнинг оғирлик даражаси ва клиник шакллариغا боғлиқ бўлмаган ҳолда цитокинли статусда бузилишлар аниқланади.

Шуни таъкидлаш керакки, циркуляция бўлаётган қонга бактерияларнинг оқсил маҳсулотлари – пептидогликанларнинг мўл миқдорда тушиши оқибатида бўлганидек цитокинларнинг гиперпродукцияси эндотоксик шокка олиб келиши мумкин. Одатда шокни грамусбат ва грамманфий бактериялар бўлганида эндотоксин – ЛПС чақиради. Бу жиҳатдан шартли патоген микроорганизмларнинг генотиплари, мос равишда 40,8% ва 42,9% ҳолатларда аниқланган *S. aureus*нинг метициллинга чидамли – MRSA ва метициллинга таъсирчан – MSSA турлари кўпроқ роль ўйнайди.

Иммун жавобнинг ривожланишида лимфоцитлар ажратган антителалар ва цитокинлар билан бир қаторда ўткир даврли оқсиллар ҳам иштирок этиб, уларнинг концентрацияси инфекция жараёнда тез ошиб кетади. Шуниси маълумки, ҳар қандай яллиғланиш жараёни, кечиши ва хусусияти организмнинг реактивлигига, иммун, асаб ва эндокрини тизими ҳолатига боғлиқ бўлган, ўз ичига умумий ва маҳаллий реакцияларни олган ягона тизим бўйича кечади. Аллергик дерматозларга чалинган беморларда С-реактив оқсилни аниқлайдиган ИФА текширувидан шу нарса маълум бўлдики, 95 нафар бемордан 56 тасининг қон зардобиди С-реактив оқсилнинг миқдори ошгани аниқланиб, бу 58,9% ҳолатни ташкил қилди ва организмда яллиғланиш жараёнининг яққол ифодаланганидан далолат берди.

АДга чалинган беморлар орасида текширилган 39 та шахслардан 24 тасида клиник шаклларига қараб С-реактив оксилнинг (СРО) юқори миқдори аниқланди ва бу 61,5%ни ташкил қилди. Аллергодерматитларга чалинган беморлар гуруҳида эса 56 нафар бемордан 32 тасида СРОнинг юқори концентрацияси аниқланиб, бу 57,1%ни ташкил қилди.

Ушбу кўрсаткич клиник шаклларига қараб АДга чалинган беморларда ўртача 16,7+1,2 мг/мл ни, АлДга чалинган беморларда эса – 19,1+0,7 мг/мл ни ташкил қилиб, соғлом шахсларнинг кўрсаткичларига нисбатан 4,4 ва 5,02 баравар ошди ( $P < 0,05$ ) (8-жадвал).

#### 8-жадвал

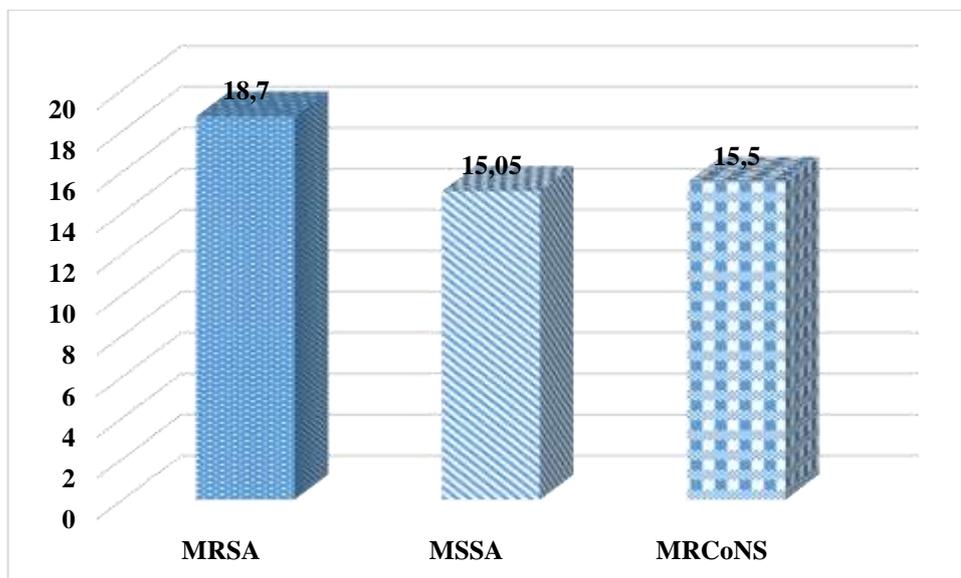
#### Аллергик дерматозларнинг клиник шаклларига боғлиқ равишда С-реактив оксилнинг кўрсаткичлари (мг/мл)

Кўрсаткич	Соғлом шахслар n=29	АДга чалинган беморлар n=39	АлДга чалинган беморлар n=56
С-реактив оксил (мг/мл)	3,8+ 0,3	16,7+ 1,2*	19,1+ 0,7* **

Изоҳ: \* соғлом шахсларга нисбатан ишончилилик кўрсаткичи ( $P < 0,05$ );  
\*\* - АДга чалинган беморлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончилилик кўрсаткичи ( $P < 0,05$ )

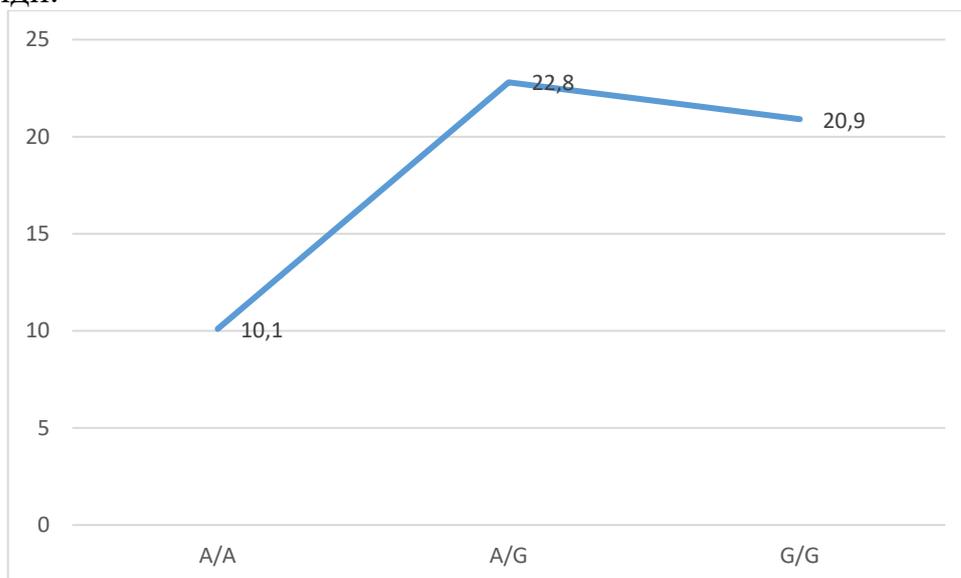
Шуни таъкидлаш керакки, аллергодерматитларга чалинган беморлар гуруҳидаги С-реактив оксилнинг миқдори АДга чалинган беморлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1,1 марта ошган ва ўртача 19,1+0,7 мг/мл ни ташкил қилди ( $P < 0,05$ ).

Бизнинг нуқтаи назаримизда аллергия дерматозларга чалинган беморларда С-реактив оксил концентрациясининг бундай даражада ошиши, эҳтимол шартли патоген микрофлоралар – стафилококкларнинг узоқ муддатли персистенцияси, уларнинг генотипларида аниқланган юқори вирулентлик билан боғлиқдир.



**4-расм. Стафилококклар генотиплари аниқланишини ҳисобга олган ҳолда аллергодерматозларга чалинган беморларда СРО миқдорининг кўрсаткичлари (абс)**

Олинган маълумотларни яна аллергодерматозларга чалинган беморларда GSTP1 гени полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олиб таҳлил қилинди.



**5-расм. GSTP1 гени 105 Val полиморфизми ассоциациясига боғлиқ равишда С-реактив оқсилнинг кўрсаткичлари (мг/мл) ( $P < 0,05$ )**

Расмдаги диаграммадан кўришиб турибдики, функционал А/А генотиплари бўлган беморларда GSTP1 гени полиморфизми ассоциациясида С-реактив оқсилнинг миқдори соғлом назорат гуруҳига солиштирганда 2,6 марта ошди. Нохуш А/Г ва G/G генотиплари бўлган беморлар гуруҳида эса СРО миқдори GSTP1 генли функционал А/А генотиплари бўлган беморларнинг кўрсаткичларига солиштирганда мос равишда 6 ва 5,5 марта

ошди. Олинган маълумотлар статистик жиҳатдан ишончли хусусиятга эга бўлди.

Диссертациянинг еттинчи боби “**Терисида аллергия касалликлари бўлган беморларда патогенетик терапия**”да алергодерматозларга чалинган беморларда патогенетик даволаш ишлаб чиқилгани ёритилган бўлиб, бунда таркибида глициризин 20 мг + глицин 200 мг + L – цистеин 10 мг кўринишидаги моноаммонийглициризинат бўлган иммуномодуловчи, антиоксидант препарат – Гепановони тайинланиши тавсифланган. Қизилмия ўсимлигидан олинган препарат иммуномодуловчи, вирусга, яллиғланишга, қичишишга ва аллергияга қарши хусусиятларга эга. 10 мл ли Гепаново препарати 0,9%ли 100мл физиологик эритмада в/и га томчилаб ёшни ҳисобга олган ҳолда 5-10 кун юборилади. Катталар учун 10 кун, 7 ёшдан ошган болаларга эса 5та кун оралатиб қилинади. Бундан ташқари “Фатидерм” дерматологик чизғичли кадамма-кадам инновацион сиртки даволаш усули ҳам ишлаб чиқилган.

Клиник кузатишлардан маълум бўлдики, комплекс терапияда Гепановони ўз ичига олган иммуномодуловчи ва яллиғланишга қарши даволанган беморлар гуруҳида самарадорлик анъанавий усулда даволанган беморлар гуруҳига солиштирганда 1,2 марта юқори бўлди.

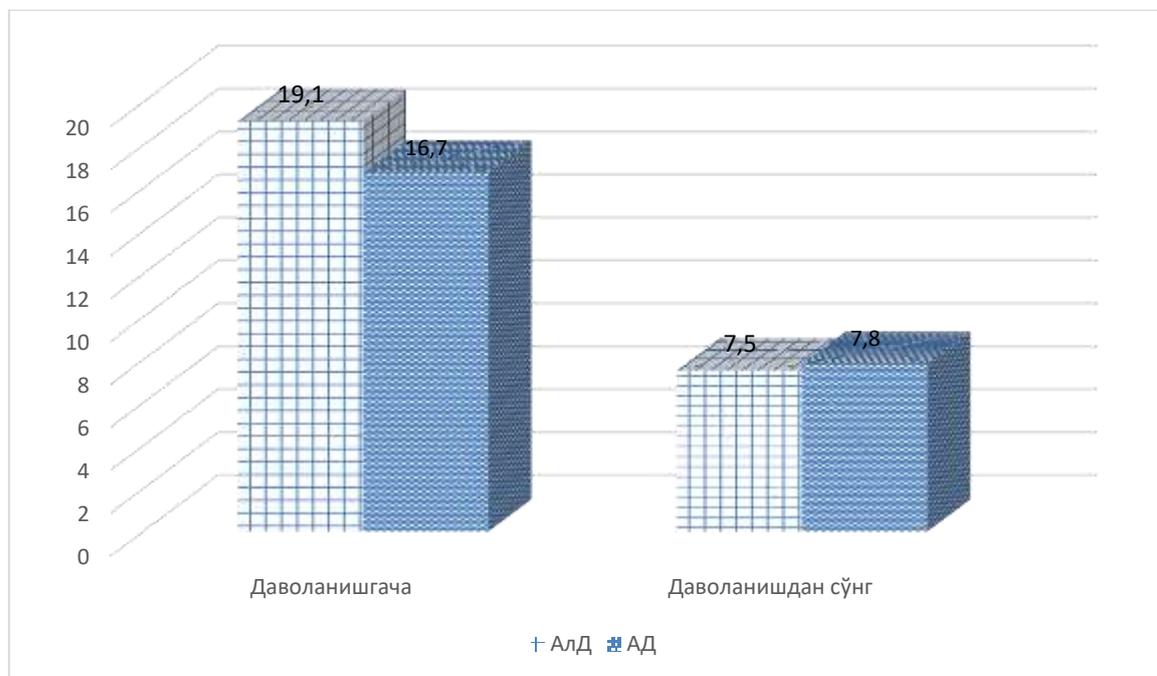
2 йил давомидаги клиник кузатишда шу нарса аниқландики, патогенетик ва инновацион сиртки терапияни олган I-гуруҳдаги 51 нафар бемордан 23 тасида клиник ремиссия қайд этилиб, у 45,1%ни ташкил қилди. 19 нафар (37,3%) бемор аҳолида сезиларли яхшиланиш ва 7 нафар (13,7%) беморда яхшиланиш кузатилган.

#### 9-жадвал

#### Аллергия дерматозларга чалинган беморларда инновацион даволаш усулининг клиник самарадорлигини солиштирма тавсифи (абс, %)

	Клиник соғайиш	Сезиларли яхшиланиш	Яхшиланиш	Самара йўқ	Ножўя таъсирлар
I гуруҳ (асосий) n=51	23 (45,1%)	19 (37,3%)	7 (13,7%)	2(3,9%)	-
II гуруҳ (назорат) n=45	17 (37,7%)	13 (28,8%)	11 (24,4%)	4 (8,8%)	-

Патогенетик даволаш алергодерматозларга чалинган беморларда яллиғланиш жараёни фаоллигини пасайишига олиб келиб, бу даволашнинг 10-чи кунда С-реактив оқсил концентрациясини пасайишида кўринди (6-расм).



**6-расм. Клиник шаклларни ҳисобга олиб, С-реактив оксили кўрсаткичлари (Гепаново билан комплекс даволаганда) (мг/мл)**

Расмдаги диаграммадан кўриниб турибдики, Гепаново қўлланилиб патогенетик терапия олаётган аллергодерматозларга чалинган беморлар гуруҳида СРО миқдори даволанишнинг 10-чи куниди мос равишда 2,5 ва 2,1га камайди ҳамда АлДга чалинган беморлар гуруҳида ўртача 7,5±0,3 мг/мл ва АДга чалинган беморлар гуруҳида – 7,8±0,2 мг/мл ни ташкил қилди ( $P < 0,05$ ).

Биз аллергодерматозларга чалинган беморларда GSTP1 гени аллель вариантларини ҳисобга олган ҳолда таҳлил қилдик (6-расм). Гепановони тайинланиши яна организмдаги яллиғланиш ҳолати кўрсаткичларини ишончли тарзда пасайишига олиб келиб, СРО GSTP1 гени функциональ А/А генотиплари бўлган беморлар гуруҳида 1,6 марта пасайган, гетерозигот А/Г генотиплари бўлганларда 3 марта ва гомозиготали нохуш G/G генотиплари бўлганларда 2,6 марта пасайган ( $P < 0,05$ ).

Шундай қилиб, аллергодерматозларга чалинган беморларда комплекс терапияда ўз ичига иммуномодуловчи ва антиоксидант “Гепаново” препаратини олувчи ишлаб чиқилган патогенетик даволаш усули ижобий даволаш самарасини кўрсатади, яъни цитокинли статусни коррекция қилиши, умумий IgE ва С-реактив оксил миқдорини пасайтириши билан организмдаги яллиғланиш реакцияларини камайишига олиб келади.

Даволашни такомиллаштириш мақсадида аллергик дерматозларга чалинган беморларда стандартга мувофиқ сиртки терапияни қадамма-қадам усули ишлаб чиқилди. Бунда ўзимизда ишлаб чиқарилган “Фатидерм” дерматологик чизғичи қўлланилиб, дастлаб “Фатидерм+” тоник спрейи, кейин зарарланиш ўчоғига “Фатидерм-М” балчикли ниқоби суртилади ва шундан сўнг намлантирувчи, яллиғланишга қарши “Дисдерм” кремини тайинладик.

*Биринчи қадам: “Фатидерм+” тоник спрейи; иккинчи қадам: “Фатидерм-М” балчиқли ниқоби; учинчи қадам: “Дисдерм” намлантирувчи креми.*

“Фатидерм-М” дерматологик чизғичли инновацион сиртки терапиянинг қадамма-қадам схемаси атопик дерматитга чалинган беморлар гуруҳида SCORAD индексини сезиларли 2,1 баравар пасайишига ва аллергодерматитга чалинган беморлар гуруҳида ДИШСни 4,3 баравар камайишига олиб келиб, теридаги патологик жараённи сўрилиши, инфильтрация, гиперемия ва жадал қичишиш даражасини пасайтириши билан тавсифланди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Клиник тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатдики, Ўзбекистоннинг иссиқ иқлими шароитида тери аллергик касалликлари 64,7%ни ташкил қилади. Ўзбекистон ҳудудлари бўйича аллергодерматозлар энг кўп Фарғона ва Хоразм вилоятларида – 72,9% ва 72,7%, кейинги ўринларда эса Қорақалпоғистон Республикасида – 69,3%, Наманган вилоятида – 66,6%, Тошкент вилоятида – 51,5% ҳамда Самарқанд вилоятида – 44,25% ҳолатларда аниқланди.

2. Клиник шакллари бўйича энг кўп аллергодерматитлар– 44,2% ва атопик дерматит – 38,9% ҳолатда ташхисланди. АДнинг клиник шакллари бўйича эритематоз-сквамоз шакли – 32,7%, лихенификацияли эритематоз-сквамоз шакли – 23,9% ва пруригиноз шакли – 15,9% ҳолатда ташхисланган. Аллергодерматитга чалинган беморлар орасида поливалент сенсibiliзациялиси 78,8%ни, моновалент сенсibiliзациялиси эса 21,1%ни ташкил қилди.

3. АДга чалинган беморлар гуруҳидаги касаллик хуружини кўзғатувчи омиллар орасида алиментар ва стресс омиллари энг кўп бўлиб (мос равишда 60,1% ва 32,7%), аллергодерматитга чалинган беморлар гуруҳида эса етакчи кўзғатувчи омилларга алиментар (50,5%) ва ятроген (35,1%) омиллар киради.

4. Микробиологик текширув натижалари шуни кўрсатдики, Ўзбекистоннинг иссиқ иқлими шароитида АДга чалинган беморлар терисининг зарарланиш ўчоқларида *Mycrococcaceae – Staphylococcus. spp.* оиласига кировчи грамм+ хемоорганотроп факультатив-анаэроб бактерияларнинг аниқланиши 81,04%ни ташкил қилди. Тури бўйича идентификация қилинганда энг кўп патоген шакл *S. Aureus* –46,8%, *S. Saprophyticus* – 27,7% ва *S. Haemolyticus* – 16,3% юқори колонизация бериб униб чиқди. Клиник шакли бўйича *Staphylococcus spp.* атопик дерматитга чалинган беморларда энг кўп – 73,7% ҳолатда, аллергодерматитга чалинган беморларда эса 26,3% ҳолатда униб чиқди. 40,5% ҳолатда *S. Aureus*нинг MRSA генотиби, 42,9% ҳолатда MSSA ва 16,2% ҳолатда *Staphylococcus spp.*нинг MRCoNS генотиплари аниқланди (non –aureus).

5. Клиник шаклини ҳисобга олганда атопик дерматитларга чалинган беморлар гуруҳида MRSA 47,7% бемордан, MSSA 33,5% ва MRCoNS 19,7%

бемордан ажратиб олинган. Аллергодерматитларга чалинган беморлар гуруҳида эса биринчи ўринда метициллинга сезгир стафилококклар (MSSA) генотиплари энг кўп ажратиб олинган – 58,9%, кейинги ўринларда эса MRSA – 30,4% ва MRCoNS – 10,7% ҳолатда аниқланган. Бу эса аллергодерматозларни метициллинга чидамли шакллари ривожланганидан далолат бериб, даволашнинг хусусан сиртқи терапиянинг янги усуллари ишлаб чиқишни талаб этади.

6. GST ксенобиотиклар ферментлари генларининг аллель вариантларини молекуляр-генетик текширганда атопик дерматитга чалинган беморларда нохуш аллеллар кўп аниқланди, яъни GSTM1 (0/0) 34,1% ва GSTT1(0/0) 37,3% бўлиб, назорат гуруҳидаги кўрсаткичларидан 1,2 ва 1,6 марта юқори бўлди ( $P<0,05$ ). АД ва АлДга чалинган беморларда GSTP1 ксенобиотиклар ферменти Ile105 Val гени полиморфизмининг аллеллари ва генотиплари тақсимланиш частотасининг солиштирма таҳлилида мутант G аллели ва A/G гетерозигот варианты борлигини кўп қайд қилдик. Бу назорат гуруҳидаги соғлом шахсларнинг кўрсаткичларидан 3,4 барабар юқори бўлиб, Ўзбекистонда тери аллергия касалликларининг ривожланишини юқори хавф маркери ҳисобланди ( $P<0,05$ ). Ушбу тадқиқот бўйича “Тери аллергия касалликлари клиник кечишини прогнозлаш усули” IAP 06442 ихтиросига патент олинди.

7. TNF- $\alpha$  гени rs1800630 функционал G/G генотиплари полиморфизми ассоциацияси моновалент сенсibiliзацияли беморларда кўп ажралиб, у 65,8%ни ташкил қилди. TNF- $\alpha$  rs1800630 гени гетерозигот G/A генотипи эса поливалент сенсibiliзацияли беморларда кўп ажралди – 91,3%.

8. Стафилококклар генотипланишини аниқланишидаги солиштирма таҳлилда шу нарса маълум бўлдики, TNF- $\alpha$  гени rs1800630G/A нохуш аллель вариантлари бўлган беморларда MRSA кўп аниқланиб (47,8%), MSSA генотипи эса TNF- $\alpha$  функционал G/G генотипи полиморфизми ассоциациясида энг кўп ажралди (49,4%).

9. Аллергодерматозларга чалинган беморларда цитокинли статуснинг функционал фаолиятида бузилишлар кузатилиб, қон зардобида яллиғланиш олди цитокинлари  $\alpha$ -ЎНО, ИЛ-2 ва ИЛ-6 лар мос равишда 9,1, 4,7 ва 4,4 марта кўп ишлаб чиқарилади. Яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-10 миқдори эса 1,2 марта кам ишлаб чиқарилади.

10. Аллергия дерматозларга чалинган беморларнинг қон зардобида 58,9% ҳолатларда С-реактив оксиленинг юқори миқдори кузатилиб, организмда яллиғланиш жараёни яққол ифодаланганидан далолат беради. GSTP1 гени генотиплари полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олиб тадқиқот натижаларини таҳлил қилганда шу нарса маълум бўлдики, функционал A/A бўлган беморларда С-реактив оксиленинг миқдори соғлом назорат гуруҳига солиштирганда 2,6 марта ошди. Нохуш A/G ва G/G генотиплари бўлган беморлар гуруҳида эса СРО миқдори мос равишда 6 ва 5,5 марта камайди.

11. Аллергик дерматозларга чалинган беморларни клиник-иммунологик, микробиологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида, ўзимизда ишлаб чиқарилган иммуномодуллашчи ва яллиғланишга қарши “Гепаново” 10,0 мл ли препарати ва “Фатидерм-М” дерматологик чизғичли инновацион сиртки терапиянинг қадамма-қадам патогенетик терапия схемаси ишлаб чиқилди. Бунда ксенобиотиклар биотрансформацияси ферментларининг (КБФ) генлари – GSTP1 генотиплари полиморфизми ассоциацияси ҳисобга олинган. Бундай даволаш усулида атопик дерматитга чалинган беморлар гуруҳида SCORAD индексини сезиларли 2,1 баравар пасайишига ва аллергодерматитга чалинган беморлар гуруҳида СШДИни 4,3 баравар камайишига олиб келиб, теридаги патологик жараёни сўрилиши, инфильтрация, гиперемия ва жадал қичишиш даражасини пасайтириши билан тавсифланди.

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

---

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

**МУЛЛАХАНОВ ЖАВЛОН БАХТИЕРОВИЧ**

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И  
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИАГНОСТИКИ  
АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ И МЕТОДЫ ИХ  
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ**

**14.00.11 – Дерматология и венерология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ–2022**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2021.1.DSc/Tib513.**

Докторская 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 научного совета ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net))

**Научный консультант:**

**Мавлянова Шахноза Закировна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Вайсов Адхамжон Шавкатович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Арифов Саидкасим Саидазимович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Гильдиева Маргарита Сабировна**  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Федеральное Государственное Бюджетное  
Образовательное Учреждение высшего  
образования «Омский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. 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. (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 «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года.  
(Реестр протокола рассылки №\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 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 диссертации доктора наук (DSc))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире аллергические заболевания кожи представляют собой глобальную проблему XXI века, ввиду своим продолжающимся ростом среди населения, особенно среди детского населения. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), «... по распространенности аллергия занимает 3 место в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и к 2050 г. от различных аллергозов будет страдать большинство населения планеты, при этом аллергеном может выступать любое вещество, а XXI век станет эпохой аллергии...»<sup>1</sup>. Распространенность с учетом климатических особенностей региона, мультифакториальность, полиморфизм клинического проявления заболевания на коже, частые рецидивы, упорное течение, развитие осложненных форм обуславливает высокую актуальность изучения данной проблемы.

Во всем мире проводится ряд научных исследований посвященных совершенствованию методов диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний кожи. Продолжающийся высокий рост заболеваемости связан, прежде всего, с иммунодепрессивными воздействиями современной цивилизации на организм человека. Загрязнение окружающей среды, повышение радиационного фона, использование в медицине иммунодепрессантов, антибиотиков широкого спектра действия и др. – вот далеко не полный перечень факторов, ослабляющих естественные защитные механизмы человека и способствующие развитию аллергических заболеваний кожи. В связи с этим пристальное внимание придается применению современных, высокотехнологичных методов по диагностике и выявлению причин аллергодерматозов.

В нашей стране в результате комплексных реформ на основе технологий, связанных с инновационными разработками, наблюдается повышение качества оказываемых медицинских услуг, а также разработка новых эффективных методов диагностики и лечения на уровне мировых стандартов. В настоящее время в стране определены приоритетные задачи по «...периодическим медицинским скрининговым обследованиям по определенным заболеваниям исходя из своеобразных особенностей и принадлежности больных к определенной группе...»<sup>2</sup>. В связи с этим намечено проведение исследований по разработке новых, оптимизированных методов диагностики и лечения пациентов с аллергическими заболеваниями кожи.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики

---

<sup>1</sup> <https://www.who.int/ru/news-rooms/fact-sheets/detail/infertility>

<sup>2</sup> №Указ Президента Республики Узбекистан ПФ-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения»

Узбекистан УП-5590 «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» от 25 мая 2021 года, ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.**

Исследования, направленные на совершенствование диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний кожи проводятся в ведущих мировых исследовательских центрах и высших учебных заведениях, в том числе: 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 (Египет), Institute of Dermatology, Bangkok (Таиланд), Diskapi Education and Research Hospital, Dermatology, Ankara (Турция), University of Athens, Dermatology, Athens (Греция), Cairo University, Dermatology, Cairo (Египет), Russian National Research Medical University (Россия) и в ряде других стран.

Во всем мире проводятся ряд исследований по совершенствованию диагностики, лечения и профилактики аллергических дерматозов: в том числе, доказано, что среди причин высокой распространенности аллергических заболеваний, особенно их осложненных форм могут быть как климато-географические особенности региона, так и этнические особенности генофонда населения (National Skin Centre, Singapore, Dept. of Dermatology (Сингапур)); установлено, что с развитием различных мультифакториальных заболеваний, типичным представителем которых являются аллергические заболевания (ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит), ассоциированы некоторые полиморфные варианты генов RANTES, TNF-альфа, GSTT1, GSTM1, CTLA4 (Temple University School of Medicine, Department of Dermatology, Philadelphia (США)); по результатам более 20 полногеномных скринингов подтверждено сцепление бронхиальной астмы с локусами, в которых локализованы гены-кандидаты заболевания (5q31.1-33,6p12-21.2,11q12-13,12q14-24.1,16p12.1-11.2, Xq28/Yq12) (Skin Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences., Dermatology, Tehran (Иран)); доказана роль молекул

---

<sup>3</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: [www.Pubmed](http://www.Pubmed); [www.Hindawi](http://www.Hindawi); [www.VMJOpen](http://www.VMJOpen); [www.LibDex](http://www.LibDex) – Library Index; [www.The British Library](http://www.The British Library) и других источников.

интерлейкинов, ответственных за индукцию и поддержанию воспаления в этих процессах (Faculty of Medicine-Fayoum University-Egypt, Dermatology (Египет); доказано, что ведущим участником воспаления при бронхиальной астме является ИЛ4, переключающий В-лимфоциты на производство иммуноглобулина Е, кодирующий ген ИЛ4, ассоциации полиморфизмов которого с атопическими заболеваниями отмечаются во многих популяции мира (Institute of Dermatology, Bangkok (Таиланд); доказано наличие ассоциаций полиморфизма генов данных медиаторов с астмой и атопией (Diskapi Education and Research Hospital, Dermatology, Ankara (Турция); доказана роль аллеля Arg551 гена рецептора ИЛ4 в развитии атопии (University of Athens, Dermatology, Athens (Греция).

Во всем мире проводятся изучения генетических маркеров, ассоциированных с развитием аллергодерматозов, в том числе по следующим приоритетным направлениям: поиск пускового механизма патогенеза аллергодерматозов; обоснование уровня риска и этиологии; изучение клинических и иммунно-генетических особенностей; оценка иммунного и цитокинового статуса; совершенствование дифференцированных методов терапии аллергодерматозов с применением иммуннокорректирующих препаратов.

**Степень изученности проблемы.** По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения 25–33% населения земного шара страдают аллергическими заболеваниями. Рост числа аллергических заболеваний отмечен во всем мире, в первую очередь – в высокоразвитых странах. Совокупность факторов, влияющих на увеличение числа аллергодерматозов, относится к типичным проявлениям современных условий существования человека. В литературе имеются многочисленные противоречивые данные об иммунологических механизмах развития аллергических заболеваний, которые в основном посвящены атопическому дерматиту (Dawe R.S., 2013; Boguniewicz M.). Исследованиями показано, что снижение активности регенеративных процессов при экземе нередко связано с накоплением промежуточных продуктов свободнорадикального окисления липидов, обладающих способностью угнетать пролиферативные процессы в коже (Morar N., 2019). W. Cookson и соавт. (2017) сообщили о наличии гена, осуществляющего кодирование р-субъединицы высокоаффинного рецептора для IgE, этот ген расположен в хромосоме 11q. Китайскими учеными были исследованы нулевые мутации филагтрина у 174 детей китайской популяции, страдающих атопическим дерматитом (G.K. Ching, K-L. Hon, P-C. Ng, T-F. Leung, 2017). Имеющиеся многочисленные литературные сведения об генетических механизмах развития аллергических заболеваний весьма противоречивы (Birch K.E., 2012; Avgerinou G., 2017; Nakajima H., 2012; Routava S., 2019).

Анализ медицинской литературы стран СНГ и зарубежья показал, что раскрытие деталей этиологии и патогенеза аллергических заболеваний приводит к пониманию важной роли молекул интерлейкинов, ответственных

за индукцию и поддержанию воспаления в этих процессах. Так, по данным Кунгурова Н.В., ведущим участником воспаления при аллергодерматозах является ИЛ-4, переключающий В-лимфоциты на производство иммуноглобулина Е. Этот цитокин кодирует ген ИЛ-4, ассоциации полиморфизмов которого с аллергическими заболеваниями кожи отмечаются во многих популяциях мира. Данные многочисленных исследований, позволяют утверждать, что одним из основных биохимических процессов, определяющих индивидуальный ответ организма на воздействие ксенобиотиков, в том числе и лекарственных веществ, является биотрансформация с преимущественным участием многочисленного семейства цитохромов Р-450, ферментов конъюгации и транспортных белков (Лазарашвили Н.А., 2012; Селицкий Г.Д. и соавт., 2013). Ряд авторов среди патогенетических механизмов экземы важное значение отводят нарушению обмена липидов, интенсификации процессов их свободнорадикального окисления и активации гидролаз лизосом (Маркова О.Н., 2007; Мачарадзе Д.Ш., 2018). Сочетание трех полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков (СYP 1A1, СYP3A4, EPHX1, GSTM1 и GSTT1) характеризовалось более ранним развитием, тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом профессиональной патологии кожи (Кузьмина Л.П., 2017).

В Узбекистане учеными дана оценка роли про- и противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 в патогенезе atopического дерматита (Мавлянова Ш.З., 2009, 2012). Результаты изучения отечественной литературы показали, что к наиболее значимым иммунологическим нарушениям при atopическом дерматите относят дисбаланс Th1 и Th2 субклассов Т-клеток, повышенную дегрануляцию тучных клеток и антигенпрезентирующую активность клеток Лангерганса на фоне гиперпродукции IgE (Шадиев Х.К., Ибрагимов У.К., Шахабиддинов Т.Т., 1996, Хайтов К.Н., 2001). Также отечественными учеными определён полиморфизм 590С>Т гена IL-4 у больных atopическим дерматитом и у здоровых лиц узбекской национальности, с учётом данных клинического и иммунологического обследования (IL-4 и IgE) (Бобоев К.Т., Муминова С.Р., 2012). Методом определения антигенсвязывающих лимфоцитов к тканевым антигенам установлена вовлеченность внутренних органов в патологический процесс, полиорганность поражения (Юлдашев М.А., 2009), экспериментально выявлено структурно-функциональное несовершенство тонкой кишки, ее иммунной системы после рождения, различная иммуногенность и морфогенность представителей индигенной и патогенной кишечной и кожной микрофлоры (Азизова Ф.Х., Ахмедова Х.Ю., Юлдашев М.А., 2001; Юлдашев А.Ю., Каххаров З.А. с соавт. 2006, Мавлянова Ш.З., Тешабаева Д.А., 2009, Боймирзаев Н.А., 2010). Однако, причина этих нарушений все еще остается неясной, данные оказались неполными и противоречивыми, а терапия, направленная на коррекцию этих нарушений малоэффективной. На сегодняшний день остро стоит проблема диагностики

аллергодерматозов. Методы лабораторного определения общего IgE не могут быть основными критериями диагностики аллергодерматозов. Невозможно однозначно интерпретировать данные иммунологических показателей как критерии тяжести заболевания, поэтому они должны применяться в комплексе другими клинико-лабораторными исследованиями.

В связи с этим комплексный подход к изучению механизма развития аллергических заболеваний кожи с учетом оценки клинического течения аллергических заболеваний кожи в условиях жаркого климата Узбекистана, а также исследования клинико-микробиологических, молекулярно-генетических параметров организма будет способствовать разработке современных высоко-технологических методов профилактики, диагностики и созданию технологии лечения заболевания.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии, фундаментального гранта ССВ-Ф-003 «Исследование молекулярно-генетических и биохимических механизмов формирования оппортунистических инфекций у больных аллергодерматозами и разработка новых способов терапии на основе использования природных ресурсов Узбекистана» и прикладного гранта АДСС-15.19.3 «Иммуногенетические, метаболические и микробиологические маркеры в развитии аллергодерматозов и пути усовершенствования методов их диагностики и терапии».

**Цель исследования** заключается в оценке молекулярно-генетических, иммунологических, биохимических и микробиологических маркеров механизма развития и тяжести клинического течения аллергических заболеваний кожи и разработке новых технологий методов ранней диагностики и совершенствовании лечебных и профилактических мероприятий.

**Задачи исследования:**

установить распространенность, особенности клинического течения и факторы риска аллергических заболеваний кожи в некоторых регионах республики Узбекистан;

оценить состояние микробиоты кожи у больных аллергических заболеваний кожи с учетом регионов республики Узбекистан;

установить выявляемость ассоциации полиморфизма генотипов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков первой и второй фазы у больных аллергическими дерматозами;

оценить состояние про- и противовоспалительных цитокинов клеточной реакции в механизме развития аллергических дерматозов;

оценить состояние С-реактивного белка и общего IgE у больных различными аллергическими заболеваниями кожи;

установить состояние микробиомы кожи с учетом клинических форм и ассоциации полиморфизма генотипов гена фермента ксенобиотиков у больных аллергическими дерматозами;

разработать раннюю диагностику степени тяжести аллергических заболеваний кожи на основе молекулярно-генетических и иммуно-микробиологических исследований;

разработать новые технологии методов диагностики, лечения и профилактики у больных аллергическими дерматозами на основе полученных результатов.

**Объект исследования** были 432 больных с аллергическими заболеваниями кожи в возрасте от 5 до 67 лет обоего пола.

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

**Методы исследования.** В исследовании использовались иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

выявлена роль неблагоприятных аллельных вариантов ассоциации полиморфизма гена глутатион S-трансфераз (GSTM1, GSTT1, GSTP1) в механизме развития аллергических заболеваний кожи, которые являются значимыми маркерами повышенного риска развития тяжелой формы дерматоза;

выявлена значимость генотипов условно-патогенной микрофлоры – *staphylococcus spp.* (MRSA, MSSA, MRCoNS) в механизме развития хронического течения аллергических заболеваний кожи;

выявлено, что ассоциация полиморфизма гетерозиготных генотипов G/A rs1800630 гена TNF- $\alpha$  наиболее часто выделялась с поливалентной сенсибилизацией – 91,3%;

выявлена высокая концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови у больных аллергическими заболеваниями кожи, что характеризует выраженность степени тяжести течения дерматоза;

выявлено резкое повышение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови у больных с выявленной метициллин-резистентной формой *S. aureus*, что обусловило механизм развития инвазивной формы бактериальной инфекции у больных аллергическими дерматозами;

выявлено, что при анализе результатов исследований с учетом ассоциации полиморфизма генотипов гена GSTP1, у больных с функциональными A/A генотипами уровень С-реактивного белка увеличивался в 2,6 раза, тогда как с неблагоприятными генотипами A/G и G/G уровень СРБ в 6 и 5,5 раз соответственно;

разработаны методы патогенетической терапии у больных с аллергическими заболеваниями кожи с учетом ассоциации полиморфизма генотипов гена фермента ксенобиотиков GSTP1, выявлено удлинение ремиссии заболевания.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:  
разработан способ прогнозирования риска развития тяжелых форм аллергических заболеваний кожи с учетом аллельных вариантов генотипов гена ферментов ксенобиотиков GSTP1;

разработана патогенетическая терапия аллергических дерматозов с учетом ассоциации полиморфизма генотипов гена ферментов ксенобиотиков S-трансфераз (GSTP1);

разработан инновационный способ пошаговой наружной терапии с использованием дерматологической линейки на основе природных кремнесодержащих ресурсов Узбекистана и за счет внедренных в практику дифференцированных методов лечения усовершенствованы методы лечебных и профилактических мероприятий.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается методологическим подходом и методом, совместимостью теоретических данных с полученными результатами, правильным планированием исследований, достаточным числом больных, результаты обработаны с помощью современных, апробированных, корректных методов медицинской статистики, а также объективным сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением полученных выводов и результатов исследования уполномоченными структурами.

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

Научная значимость результатов исследования заключается в установлении роли ассоциации полиморфизма генов ферментов ксенобиотиков S-трансфераз, С-реактивного белка в патогенезе аллергических заболеваний кожи, что прогнозирует риск тяжелого течения дерматозов и могут быть основой для продолжения более глубоких исследований в Республике.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработанный и предложенный пошаговый метод наружной терапии, приводит к стабилизации клинического состояния, нормализации иммуногенетических показателей, удлинению периода ремиссии заболевания, значительному снижению риска развития осложнений, снижению экономических затрат и улучшению качества жизни.

**Внедрение результатов исследования:** на основании результатов полученных по определению диагностических иммуногенетических, биохимических, микробиологических маркеров алергодерматозов, совершенствованию терапевтических и профилактических методов:

разработаны на основе внедрения метода пошаговой наружной терапии с применением отечественной дерматологической линии «Фатидерм» методические рекомендации «Инновационная дерматологическая линейка в лечении аллергических дерматозов» (Заключение Министерства здравоохранения стан №8н-з/400 от 4 ноября 2021 года). Внедрение научных результатов способствует быстрому рассасыванию кожно-патологического процесса, снижению степени инфильтрации, гиперемии и интенсивности

зуда и рекомендуется в качестве поддерживающей увлажняющей наружной терапии;

разработан на основе раннего прогнозирования клинического течения аллергических заболеваний кожи патент на изобретение «Способ прогнозирования клинического течения аллергических заболеваний кожи». (Заключение Министерства здравоохранения №8н-з/400 от 4 ноября 2021 года). Данный способ способствует ранней диагностике тяжелой степени тяжести атопического дерматита;

Полученные результаты исследования по совершенствованию диагностики, лечения и профилактики алергодерматозов внедрены в практическое здравоохранение, в частности в практику Каракалпакстанского Республиканского территориального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии, Республиканской кожно-венерологической больницы (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №08-09597 от 12 апреля 2022 года). Внедрение результатов исследования позволило повысить диагностическую и терапевтическую эффективность на 72,8%, способствовало значительному снижению индекса SCORAD в 2,1 раза в группе больных атопическим дерматитом и ДИШС в 4,3 раза в группе больных алергодерматитами, повышению экономической эффективности за счет сокращения сроков лечения.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были обсуждены на 4 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 35 научных работ, из них 19 журнальных статей, в том числе 8 в национальных и 11 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Содержание диссертации состоит из введения, семи глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации 237 страниц.

## **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.

В первой главе диссертации «**Обзор литературы**», который состоит из трех подглав, в первой подглаве «Современное представление об этиологии, патогенезе и клиническом течении аллергических заболеваний кожи» дается обзор литературы последних 5-10 летних отечественных и зарубежных изданий об эпидемиологии, этиологии, патогенетических аспектов развития дерматоза, клиническом течении аллергических заболеваний кожи. Во второй подглаве обзора литературы «Факторы формирования и патогенетические аспекты аллергических дерматозов кожи» анализированы литературные данные по изучению молекулярно-генетических и иммунологических основ патогенеза атопии. В третьей подглаве обзора литературы «Современная концепция лечения и профилактики аллергических дерматозов кожи» характеризуются методы как системного и наружного действия при лечении алергодерматозов. Приводится анализ литературных источников, актуальность проблем по методам лечения и профилактики аллергических заболеваний кожи.

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

Для достижения цели и поставленных задач исследования проведено комплексное обследование 432 больных аллергическими дерматозами в возрасте от 5 до 67 лет. Лица мужского пола составили – 203 (46,9%), женщин – 249 (57,6%). Из них городских жителей было 254 (58,8%), сельских – 178 (41,2%).

В работе проводились следующие методы исследования:

- клинические методы исследования – определение степени тяжести атопического дерматита по индексу SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) и определение выраженности клинических проявлений 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);
- ИФА исследования – определение С-реактивного белка;
- микробиологические исследования кожи.

Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-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 определялось 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 **«Клинико-микробиологическая характеристика аллергических заболеваний кожи в некоторых регионах Узбекистана»** представлены результаты научных командировок по Республике Узбекистан (за период 2017-2020 г.г.), было изучено распространение аллергических заболеваний кожи в некоторых регионах Республики Узбекистан, особенности клинического течения с учетом давности заболевания, даны характеристики провоцирующих факторов, выявляемость условно-патогенных микроорганизмов на коже с учетом жаркого климата республики. Всего обследовано 1260 больных с различными кожными заболеваниями в возрасте от 1 года до 78 лет. Среди них лица мужского пола составили – 485 (38,5%) и женского – 775 (61,5%) больных. Среди 1260 обследованных дерматологических больных у 816 были диагностированы аллергические заболевания кожи, что составило 64,7% случаев. Среди них лица мужского пола составили 366 (44,8%) и женского – 450, что составило 55,1%. По клинической форме среди 816 выявленных алергодерматозов у 318 был выявлен атопический дерматит, что составило 38,9%, алергодерматиты – у 361 (44,2%), крапивница – у 74 (9,1%) и токсикодермия – у 63, что составило 7,7% случаев.

С учетом регионов Узбекистана в г. Ташкенте и Ташкентской области среди 221 обследованных больных алергодерматозы выявлены у 114 (51,5%), в Республике Каракалпакстан у 122 (69,3%) больных, в Самаркандской области у 98 (44,25), в Хорезмской области у 131 (72,7%), в Наманганской у 134 (66,6%), в Бухарской у 96 (59,3%) и Ферганской у 121, что составило 72,9% случаев аллергических заболеваний кожи.

Изучение провоцирующих факторов развития аллергических заболеваний кожи выявило, что 314 больных начало заболевания связывали с алиментарным фактором, что составило 38,5%, 200 (24,5%) больных связывали с приемом лекарственных препаратов (в основном антибиотиков – 83 (41,5%), болеутоляющих средств – 67 (33,5%), витаминов – 68 (43,2%) и др.), 106 (12,9%) – с нервным фактором, 52 (6,4%) – химическими фактором и у остальных больных 142 (17,4%) – провоцирующий фактор имел идиопатический характер. Анализ клинических исследований показывает, что в условиях жаркого климата Узбекистана аллергические заболевания кожи наиболее часто регистрируются со средне-тяжелой – 49,6% и тяжелой степенью тяжести – 30,3% случаев, а легкая степень тяжести встречалась в 20,2% случаев соответственно.

Результаты микробиологических исследований показали, что в условиях жаркого климата Республики Узбекистан у больных АД на коже в очагах поражения выявляемость грамм+ хемоорганотропных факультативно-

анаэробных бактерий из семейства *Mycrococcaceae* – *Staphylococcus* spp. составила 81,04%.

По видовой идентификации наиболее часто культивировалась патогенная форма *S. aureus* – 46,8%, *S. saprophyticus* – 27,7% и *S. Haemolyticus* – 16,3% соответственно с повышенной колонизацией. По клинической форме *Staphylococcus* spp. наиболее часто высевался в группе больных атопическим дерматитом – 73,7%, а у больных аллергодерматитом 26,3% соответственно.

Анализ клинических исследований показывает, что среди аллергических дерматозов в условиях жаркого климата Узбекистана наиболее часто регистрируются аллергодерматиты – 44,1% и атопический дерматит – 38,9% соответственно. Наследственный фактор наиболее часто выявлен в группе больных атопическим дерматитом – 83,9%, что обуславливает генетически-детерминированный характер заболеваемости.

Повышенная выявляемость клинических форм аллергических дерматозов – аллергодерматита и атопического дерматита явилась основанием более углубленного изучения патогенетических механизмов развития этих дерматозов, с учетом исследования клинкомикробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических показателей организма.

Четвертая глава диссертации «**Клинико-микробиологическая характеристика аллергических дерматозов с учетом степени тяжести и генотипов *Staphylococcus* spp.**» состоит из трех подглав. В первой подглаве, подробно описывается клиническое течение атопического дерматита у 238 больных, среди них у 78 (32,7%) больных диагностирована эритематозно-сквамозная форма, экссудативная форма – у 31 (13,02%), эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – у 57 (23,9%), лихеноидная – у 34 (14,3%) и пруригинозная – у 38 (15,9%) соответственно.

Клинико-лабораторные исследования 194 больных с аллергодерматитами выявили следующие клинические формы: аллергодерматиты с моновалентной сенсibilизацией были выявлены у 41 пациента, что составило 21,1% и у 153 больных аллергодерматиты с поливалентной сенсibilизацией, что составило 78,8% соответственно. Аллергодерматиты с моновалентной сенсibilизацией, характеризовались повышенной чувствительностью к одному аллергену, тогда как поливалентная сенсibilизация – гиперчувствительностью на несколько аллергенов как пищевого, так бытового характера. Легкая степень тяжести диагностирована у 24 (12,4%), средняя степень тяжести у 72 (37,1%) и тяжелая степень у 98, что составило 50,5%. С учетом сенсibilизации, в группе больных с аллергодерматитами с моновалентной сенсibilизацией легкая степень тяжести по индексу ДИШС выявлена у 15 (36,6%), средняя степень тяжести у 17 (41,5%) и тяжелая степень тяжести у 9 больных, что составило 21,9% соответственно.

Тогда как в группе больных с аллергодерматитами с поливалентной сенсibilизацией наибольшее количество больных диагностированы с тяжелой степенью тяжести – 89 больных (58,2%) и средней степенью тяжести – 55 (35,9%). Тогда как с легкой степенью тяжести составили – 5,8% (9) пациентов.

Результаты микробиологических исследований кожи очагов поражения показали, что среди 432 больных у 312 были высеяны грамм+ хемоорганотропные факультативно-анаэробные бактерии из семейства *Mycrococcaceae - Staphylococcus spp.*, что составило 72,2% случаев. Среди 312 больных АД составили 82 (26,3%) и АД – 230 случая, что составило 73,7%. По видовой принадлежности микроорганизмов у больных с аллергодерматозами наиболее часто высеивались *S. aureus* – 50,6% и *S. epidermidis* – 27,2% , тогда как *S. haemolyticus* – 13,8%, *S. saprophyticus* и *Enterobacter* – 3,8% соответственно.

Одним из ключевых ролей в механизме развития заболевания отводится золотистому стафилококку – *S. aureus*. Исследованиями установлено, что развитие обострений АД и тяжелое их течение в ряде случаев объясняется колонизацией на коже *S. aureus*, секретирующим токсины – суперантигены, которые вызывают поликлональную активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины и модулирующих развитие иммунного ответа.

В связи с этим для оценки роли стафилококковой флоры в клиническом течении аллергических заболеваний кожи нами проведены молекулярно-генетические исследования вариабельности геномных комплексов стафилококков, выделенных с кожи у больных аллергодерматозами.

Количественное определение ДНК метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного *S. aureus*, метициллин-резистентных коагулонегативных *Staphylococcus spp.* в биологическом материале – кожные чешуйки, очагов поражения у 312 больных аллергическими заболеваниями кожи определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс\* MRSA –скрин – титр - FL».

Результаты микробиологических и генетических исследований показали, что среди 312 больных аллергодерматозами (137 – АД и 175 – АД) у 142 больных выявлены генотипы *Staphylococcus spp.*, что составило 45,5%.

**Таблица 1**

**Показатели генотипов *S. aureus*, выделенных из биосубстратов у больных аллергодерматозами**

Культура <i>S. aureus</i>	MRSA	MSSA	MRCoNS
Всего культур n=142	58	61	23
%	40,8	42,9	16,2

Как видно из таблицы, метициллинрезистентный стафилококк (MRSA) был обнаружен у 58 из 142 образцов ДНК, что составило 40,8 % случаев. Тогда как генотипы метициллин-чувствительного стафилококка (MSSA) выявлен у 61 (42,9%) образцов, а метициллин-резистентный коагулонегативный *Staphylococcus spp* (MRCoNS) у 23, что составило 16,2% случаев соответственно.

Результаты молекулярно-генетических исследований проанализированы с учетом клинической формы дерматозов (таблица 2).

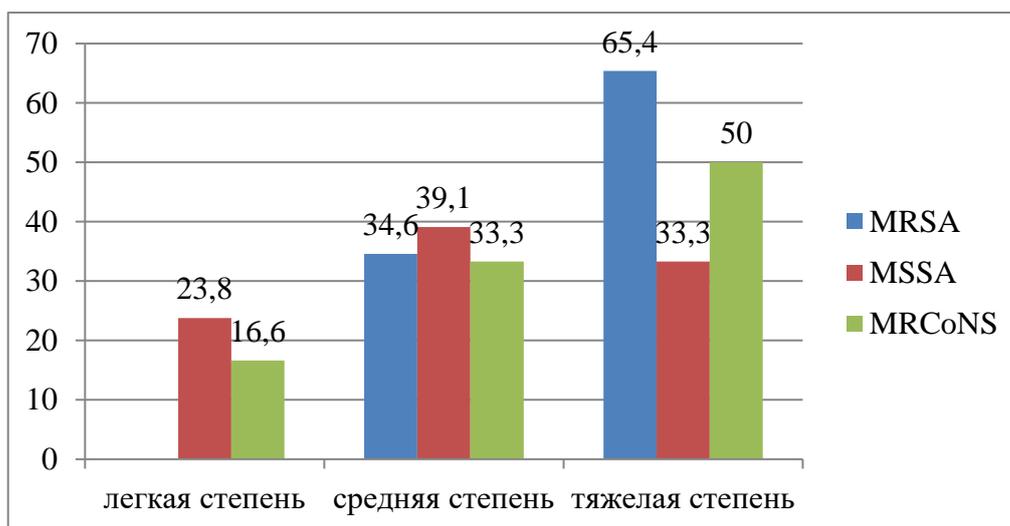
**Таблица 2**

**Показатели выявляемости генотипов *S. aureus* у больных аллергических дерматозов с учетом клинической формы**

Нозология	MRSA	MSSA	MRCoNS
АД n=86	41 (47,7%)	28 (33,5%)	17 (19,7%)
АлД n=56	17(30,4%)	33(58,9%)	6 (10,7%)

Как следует из таблицы, с учетом клинической формы у больных атопическим дерматитом MRSA выделен у 41 (47,7%), MSSA у 28 (33,5%) и MRCoNS у 17, что составило 19,7% случаев. Тогда как в группе больных аллергодерматитами наибольшее количество составили генотипы метициллин-чувствительного стафилококка (MSSA) – 33 (58,9%), MRSA – 17 (30,4%) и MRCoNS у 6, что составило 10,7% случаев соответственно.

Полученные результаты также проанализированы в зависимости от степени тяжести аллергических дерматозов (рис. 1).



**Рис. 1. Показатель выявляемости генотипов *S. aureus* в зависимости от степени тяжести индекса SCORAD (%)**

Как следует из диаграммы, метициллинрезистентный стафилококк (MRSA) наиболее часто выделялся у больных со средней и тяжелой степенью тяжести – 34,6% и 65,4% соответственно, тогда как

метициллинчувствительный стафилококк (MSSA) при средней степени тяжести – 39,1%, а коагулазонегативные (коагулазоотрицательные) стафилококки (MRCoNS) при тяжелой – 50% и средней степени тяжести – 33,3% случаев соответственно. У больных с MSSA и MRCoNS кожно-патологический процесс характеризовался также эритематозно-сквамозными, пруригинозными высыпаниями с лихенификацией. Тогда как в группе больных аллергодерматитами кожно-патологический процесс характеризовался мелкими папулезными высыпаниями на фоне гиперемии. Субъективно больных беспокоил периодический зуд.

В пятой главе диссертации «Молекулярно-генетические аспекты аллергических дерматозов в Узбекистане», которая состоит из трех подглав, в первой подглаве «Анализ аллельных вариантов и полиморфизма генов GSTM1 (1p13.3), GSTT1 (22q11.2) ферментов биотрансформации ксенобиотиков у больных с аллергическими заболеваниями кожи» изучены особенности выявляемости ассоциации полиморфизма генов GSTM1 и GSTT1 у больных аллергическими дерматозами.

Результаты молекулярно-генетических исследований полиморфизма генов ферментов ксенобиотиков у больных АД выявили значимые отличительные особенности делеционного полиморфизма GSTM1 и GSTT1 (таблица 3).

Таблица 3

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма del/del генов GSTM1 и GSTT1 в группах больных и контроля**

№	Группы	Частота распределения генотипов							
		GSTM1 «+»		GSTM1 (0/0)		GSTT1 «+»		GSTT1 (0/0)	
		*n	%	*n	%	*n	%	*n	%
1.	Основная группа n=88	55	62,5	33	37,5	65	73,9	23	26,1
2.	Контрольная группа n=72	46	64,0	26	36,1	54	75,0	18	25,5

n – число обследованных пациентов; \*n – число исследованных хромосом

Как видно из таблицы, в основной группе больных наблюдалась тенденция к незначительному увеличению частоты нефункционального генотипа GSTM1 (0/0) по сравнению с контролем (37,5% против 36,1%) соответственно. Риск развития АД у носителей делеционного генотипа GSTM1 (0/0) оказался в 1,1 раз выше по сравнению с индивидами, имеющими функциональный GSTM1 «+» генотип (OR=1.1; 95% CI 0.55-2.02). Однако расчет частот распределения нулевых генотипов гена GSTM1 между

больными АД (основная группа) и контролем показал, статистически не значимые различия ( $\chi^2=0.3$ ;  $P=0.1$ ).

Наиболее распространенным в исследуемых группах оказался GSTM10/0 (37,5%). Учитывая отсутствие различий по частотам аллелей и генотипов данного полиморфизма между контрольной группой и основной группой больных, можно выдвинуть предположение о том, что данные генетические полиморфизмы самостоятельно не влияют на развитие аллергических заболеваний кожи. Результаты исследования показали, что у больных аллергодерматозами отмечается повышенная частота сочетанных нулевых генотипов (GSTM10/0 + GSTT10/0) по сравнению с популяционной выборкой (6,8% и 4,1% соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что в Узбекистане у индивидуумов с сочетанными нулевыми генотипами генов ферментов ксенобиотиков GSTM1 и GSTT1 имеется тенденция к риску развития аллергодерматозов тяжелой степени тяжести.

Во второй подглаве «Анализ значимости полиморфизма Пе 105Val гена GSTP1 в развитии аллергодерматозов в Узбекистане» приводится молекулярно-генетическое исследование ассоциации полиморфизма гена Пе 105Val гена GSTP1 у 115 больных аллергическими заболеваниями кожи в возрасте от 7 до 64 лет, наблюдавшихся на базе клиники РСНПМЦДВиК МЗ РУз. Из них 53 – женщин, 62 – мужчин. По клинической форме аллергодерматозов среди 115 больных у 50 (43,5%) диагностирован атопический дерматит и у 65 (56,5%) аллергический дерматит соответственно.

**Таблица 4**

**Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Пе 105 Val гена GSTP1 в основной и контрольной группах**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа	Контроль	
Аллель А	142	128	$\chi^2=32.52$ ; $P<0.002$ ; $OR=4.96$ ; 95% CI 2.77- 8.89
Аллель G	88	16	
Генотип А/А	43	57	$\chi^2=32.2$ ; $P<0.002$ ; $OR=0.16$ ; 95% CI 0.08-0.31
Генотип А/G	56	14	$\chi^2=32.2$ ; $P<0.002$ ; $OR=3.93$ ; 95% CI 1.9-7.83
Генотип G/G	16	1	$\chi^2=32.1$ ; $P<0.002$ ; $OR=11.47$ ; 95% CI 1.49- 88.53

Анализ распределение частот генотипов данного полиморфизма также выявило достоверные отличия между основной и контрольной группой сравнения в общей выборке ( $P<0,05$ ). Отмечены повышенные ассоциации

«функционально неблагоприятных» генотипов A/G и G/G –48,7% и 13,9% соответственно. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития АлД в основной группе при наличии полиморфизма A/G (OR=3.93;95%CI 1.97-7.83) и G/G (OR=11.5;95%CI 1.49- 88.53) в 2,5 и 16 раз выше по сравнению с контрольной здоровой группой. Такие показатели в исследуемых группах имели статистически достоверный характер ( $\chi^2=6.8;P<0.05$ ;  $\chi^2=8.0;P<0.05$ ).

Анализ полученных результатов показывает, что распределение всех генотипов полиморфизма Pe 105 Val гена GSTP1 в группе больных и контроля соответствует РХВ, свидетельствующие об отсутствии влияния систематических или случайных факторов, способных изменить генетическую структуру популяций. Изучение генетической структуры данного маркера, выявило сравнительно высокий уровень ожидаемой гетерозиготности в основной группе больных по отношению группе контроля (47,2% и 19,7% соответственно.). В обеих группах показатель D находится левее 0, то есть является отрицательным ( $D<0$ ). Выявленный факт свидетельствует о более высоких частотах ожидаемых гетерозигот, а не рассчитанных фактически гетерозигот.

Распределение частот генотипов данного полиморфизма также выявило достоверные отличия между основной группой и группой сравнения в общей выборке ( $P<0.05$ ). Выявлены ассоциации «функционально неблагоприятных» генотипов A/G ( $\chi^2=6.9;P<0.05;OR=2.6;95\%CI 1.264-5.382$ ) и G/G ( $\chi^2=8.0;P<0.05;OR=11.2;95\%CI 1.421- 88.43$ ) с развитием аллергических дерматозов.

Таким образом, аллель G и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма Pe 105 Val гена GSTP1 являются значимыми маркерами повышенного риска развития аллергических заболеваний кожи в Узбекистане ( $P<0.05$ ). Аллель A и функционально благоприятный генотип A/A являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ( $\chi^2=16.5;P<0.05;OR=0.2;95\%CI 0.1186-0.4868$ ). По данным этих исследований получен патент на изобретение IAP 06442 «Способ прогнозирования клинического течения аллергических заболеваний кожи».

В третьей подглаве «Анализ роли полиморфного варианта гена TNF- $\alpha$  в развитии аллергических дерматозов» описываются результаты молекулярно-генетических исследований гена 308G>A гена TNF- $\alpha$  (rs1800630) в формировании аллергодерматозов у 100 больных.

**Таблица 5**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма 308G>A гена TNF- $\alpha$  (rs1800630) в группах больных с аллергическими заболеваниями кожи и контроля**

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа больных n=100* (200**)	177	88,5	23	11,5*	77	77	23	23,0*	-	0,0
Контрольная группа n=79* (158**)	150	94,9	8	5,06	71	89,8	8	10,1	-	0

Примечание: n\* - число исследованных лиц и генотипов;  
n\*\* - число исследованных аллелей

Как видно из таблицы, сравнительный анализ частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма 308G>A гена TNF- $\alpha$  среди 200 образцов ДНК у 100 больных АД в 88,5% случаев выявило наличие нормального аллеля G и в 11,5% случаев – мутантного аллеля A соответственно. Тогда как, в контрольной группе частота встречаемости мутантного аллеля 308G>A гена TNF- $\alpha$  составило 5,06%, что в 2,3 раз было ниже по сравнению с основной группой (P<0,05).

Тогда как ассоциация полиморфизма функциональных G/G генотипов 308G>A гена TNF- $\alpha$  в основной группе встречалась в 77% случаев, а в контрольной группе в 89,8% случаев, что в 1,2 раза превышало показатели группы больных с алергодерматозами. Ассоциация гетерозиготного варианта G/A 308G>A гена TNF- $\alpha$  у больных выявлялась в 23% случаев, тогда как в контрольной группе – в 11% случаев. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития АД в основной группе при наличии полиморфизма A/G ( $\chi^2=5.11$  P<0.08; OR=2.65; 95%CI 1.11-6.31), что в 2.3 раза превышало показатели контрольной здоровой группы.

Ассоциация полиморфизма нефункционального гомозиготного генотипа A/A 308G>A гена TNF- $\alpha$  в наших случаях в обеих исследуемых группах не выявлялась.

Таблица 6

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма 308G>A rs1800630 гена TNF- $\alpha$  в группах больных АД и АлД**

№	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G\G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1.	Больные АД n=46 (92)	82	89,1*	10	10,8*	36	78,3*	10	21,7*	-	-
2	Больные АлД n=54 (98)	85	86,7	13	13,3*	41	75,9*	13	24,1*	-	-
3	Контрольная группа n=79 (158)	150	94,9	8	5,06	71	89,8	8	10,1	-	0

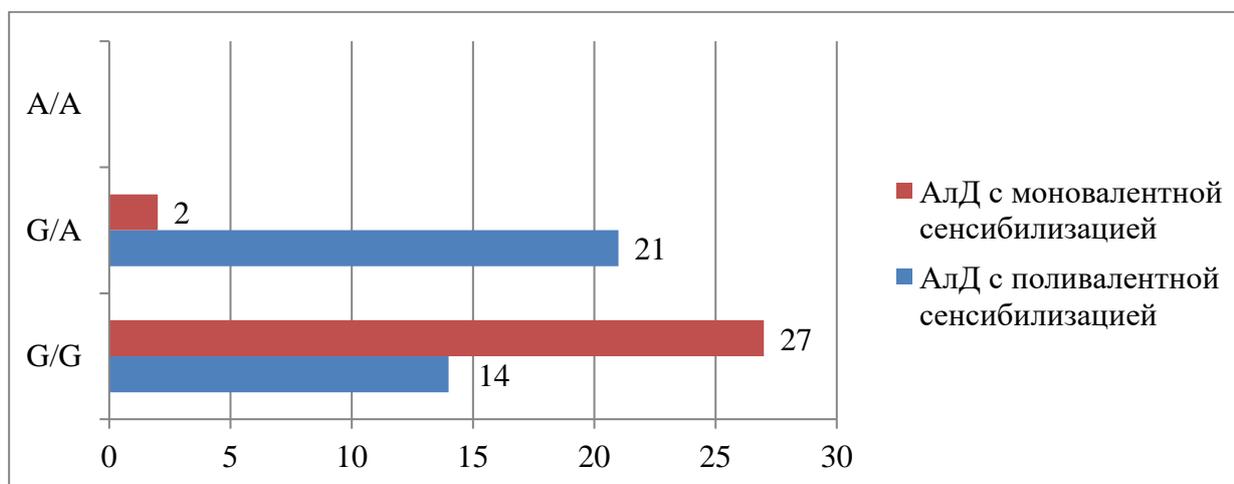
n – число обследованных пациентов;

\*n - число исследованных хромосом\$

\*- показатель достоверности по отношению к здоровым контрольной группы (P<0,05)

Как следует из таблицы, в группе больных АД выявляемость аллельного варианта G составила 89,1% (82/92), а нефункционального аллельного варианта A – 10,8% (10/92) соответственно ( $\chi^2=2.93$ ; P<0.09; OR=2.29; 95%CI 0.87- 6.02). Тогда как в группе больных АлД аллель G выявлялся в 13,3% случаев (13/98), что в 1,1 раза превышало показатели группы АД и имел статистически достоверный характер ( $\chi^2=4.29$ ; P<0.04; OR=2.57; 95%CI 1.03- 6.42). Тогда как аллель A выявлялся в 86,7% (85/98).

Интересные данные были получены при изучении выявляемости ассоциации полиморфизма 308G>A гена TNF- $\alpha$  в зависимости от характера сенсibilизации в группе больных с аллергодерматитами.



**Рис. 2 Характер выявляемости ассоциации полиморфизма генотипов rs1800630 гена TNF- $\alpha$  у больных аллергодерматитами с учетом сенсibilизации (абс)**

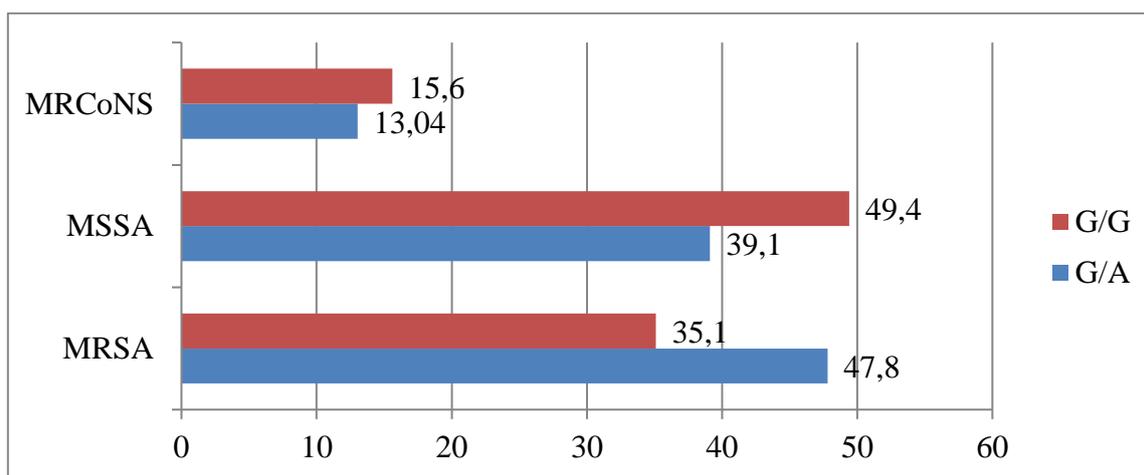
Как следует из рисунка, ассоциация полиморфизма функциональных генотипов G/G rs1800630 гена TNF- $\alpha$  наиболее часто выделялась у больных с моновалентной сенсibilизацией – 27 больных, что составило 65,8%, тогда как в группе больных с поливалентной сенсibilизацией данный показатель составлял – 34,1% (14) соответственно.

Ассоциация гетерозиготных генотипов G/A rs1800630 гена TNF- $\alpha$  наиболее часто выделялась с поливалентной сенсibilизацией в 91,3% (21 из 23), а с моновалентной сенсibilизацией в 8,7% (2 из 23) случаев соответственно.

Анализ молекулярно-генетических исследований 308G>A rs1800630 гена TNF- $\alpha$  в каждой клинической форме аллергических дерматозов выявил незначительное отличие в показателях ассоциации полиморфизмов генотипов гена. Так, в группе больных АД ассоциации функциональных генотипов G/G выявлялись в 79,3% случаях (36/46) ( $\chi^2=3.18; P<0.2; OR=0.41; 95\%CI 0.15-1.12$ ), тогда как гетерозиготные генотипы G/A в 21,7% (10/46) соответственно ( $\chi^2=3.18 P<0.2; OR=2.47; 95\%CI 0.90-6.79$ ).

Сопоставление анализов выявляемости генотипирования стафилококков выявило частую выявляемость метициллинрезистентной формы стафилококков MRSA у больных с неблагоприятными аллельными вариантами G/A rs1800630 гена TNF- $\alpha$  у 11 из 23 больных, что составило 47,8%, тогда как генотипы метициллин-чувствительного стафилококка (MSSA) выявлены у 9 (39,1%) и метициллин-резистентная коагулонегативная форма *Staphylococcus spp* (MRCoNS) у 3, что составило 13,04%.

При благоприятном генотипе G/G rs1800630 гена TNF- $\alpha$  наиболее часто выделяли метициллин-чувствительный стафилококк (MSSA) у 38 больных (49,4%), MRSA у 27 (35,1%) и MRCoNS у 12, что составило 15,6% соответственно.



**Рис. 3. Характер выявляемости ассоциации полиморфизма генотипов rs1800630 гена TNF- $\alpha$  с генотипированием стафилококков у больных аллергодерматитами (%).**

Полученные данные свидетельствуют о том, что аллельные варианты А и ассоциации генотипов 308G>A rs1800630 гена TNF- $\alpha$  являются значимыми критериями риска развития аллергических заболеваний кожи, особенно

аллергодерматитов. Однако, в риске развития наследственно-детерминированного заболевания – атопического дерматита, данный показатель тоже может явиться значимым маркером риска развития тяжелых форм дерматоза.

В шестой главе диссертации «Клинико-иммунологическая характеристика аллергических дерматозов» изучено состояние цитокинового статуса у больных аллергическими дерматозами и С-реактивного белка, которые охарактеризованы в двух подглавах «К состоянию цитокинового статуса у больных аллергическими дерматозами» и «Состояние С-реактивного белка у больных аллергическими дерматозами», где представлено подробное описание про- (TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов и уровня общего IgE у 180 больных.

Результаты исследования показали, что у пациентов с аллергодерматозами выявлено достоверное повышение концентрации ФНО- $\alpha$ , IL-2 и IL-6 в сыворотке периферической крови. Так, уровень ФНО- $\alpha$  был достоверно повышен в группе больных с аллергодерматозами по отношению к значениям контрольной группы. Уровень ФНО- $\alpha$  составил  $22,9 \pm 1,32$  пг/мл, что было в 9,2 раза выше контрольных значений ( $P < 0,001$ ). Полученные результаты представлены в таблице 7.

**Таблица 7**

**Показатели про- и противовоспалительных цитокинов и общего IgE у больных АД.**

Показатели	Контроль n=39	Больные n=180
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	$2,5 + 0,1$	$22,9 \pm 1,32$ *
IL-2 (пг/мл)	$6,3 \pm 0,8$	$29,6 \pm 0,53$ *
IL-6 (пг/мл)	$4,6 \pm 0,8$	$20,2 \pm 0,44$ *
IL-10 (пг/мл)	$5,5 \pm 2,13$	$4,7 \pm 0,05$
IgE (МЕ/л)	$53,2 + 0,1$	$191,8 \pm 5,9$ *

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

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных аллергодерматозами выявляется нарушение цитокинового статуса, не зависящее от степени тяжести и клинической формы заболевания.

Следует отметить, что гиперпродукция цитокинов может привести к эндотоксическому шоку и, как следствие вызванному бактериальными продуктами обильному поступлению в циркуляцию крови белковых продуктов пептидогликанов. Как правило, шок вызывает эндотоксин – ЛПС при грамположительных и грамотрицательных бактериях. В этом аспекте важную роль играют генотипы условно-патогенных микроорганизмов, в частности *S. aureus* – метициллинрезистентный стафилококк - (MRSA) и

метициллинчувствительные - MSSA, которые были обнаружены в 40,8% 42,9% случаев соответственно.

В развитии иммунного ответа наряду с антителами и цитокинами, выделяемыми лимфоцитами, также участвуют острофазные белки сыворотки, концентрация которых быстро нарастает при инфекционном процессе. Известно, что любой воспалительный процесс протекает по единой системе с участием общих и местных реакций, течение и характер которых зависит от реактивности организма, состояния иммунной, нервной и эндокринной систем. Результаты ИФА-исследования по выявляемости С-реактивного белка у больных аллергическими дерматозами показали, что среди 95 больных у 56 больных в сыворотке крови отмечалось возрастание уровня С-реактивного белка, что составило 58,9% случаев, что свидетельствовало о выраженности воспалительного процесса в организме.

В зависимости от клинической формы, у больных АД среди 39 обследованных лиц у 24 был выявлен высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), что составило 61,5% случаев, а в группе больных аллергодерматитами среди 56 больных у 32 была обнаружена высокая концентрация СРБ, что составило 57,1% случаев.

С учетом клинической формы у больных АД данный показатель в среднем составил 16,7+1,2 мг/мл, а у больных АлД – 19,1+0,7 мг/мл, что в 4,4 и 5,02 раза превышало показатели здоровых лиц ( $P < 0,05$ ) (таблица 8).

**Таблица 8**

**Показатель С-реактивного белка в зависимости от клинической формы аллергических дерматозов (мг/мл)**

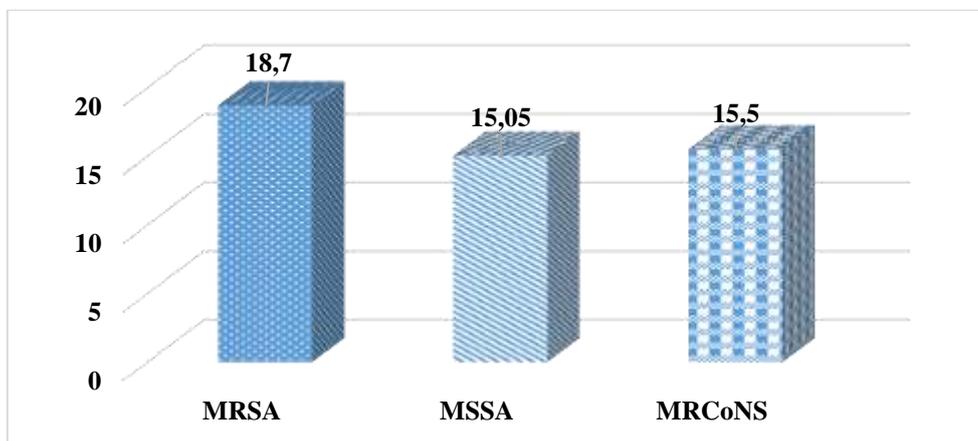
Показатель	Здоровые n=29	Больные АД n=39	Больные АлД n=56
С-реактивный белок (мг/мл)	3,8+0,3	16,7+1,2*	19,1+ 0,7* **

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

\*\* - показатель достоверности по отношению к показателям группы больных АД ( $P < 0,05$ )

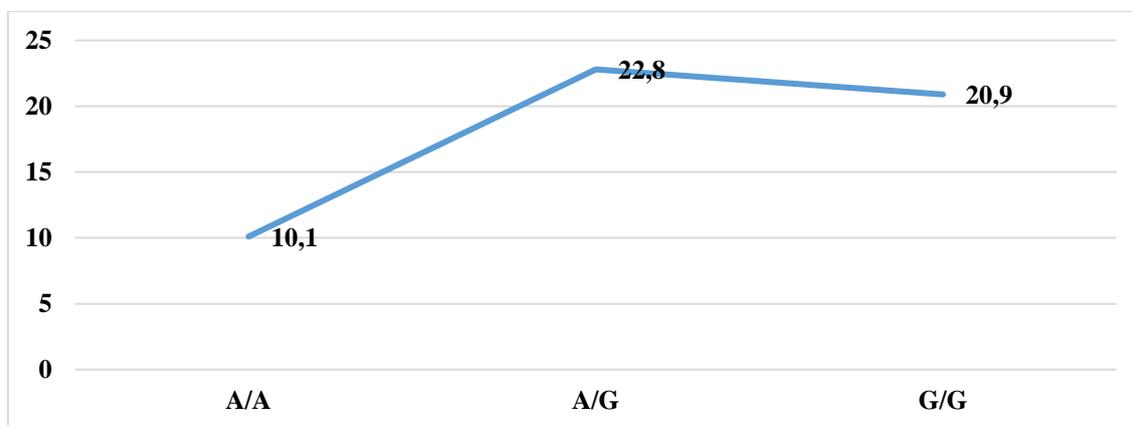
Следует отметить, что уровень С-реактивного белка в группе больных аллергодерматитами в 1,1 раза превышал показатель больных АД и в среднем составил 19,1+0,7 мг/мл ( $P < 0,05$ ).

На наш взгляд такое повышение концентрации С-реактивного белка у больных аллергическими дерматозами возможно связано с длительной персистенцией условно-патогенной микрофлоры – стафилококков, повышенной вирулентностью, что обусловлено обнаружением генотипов стафилококков.



**Рис. 4. Показатель уровня СРБ у больных аллергодерматозами с учетом выявляемости генотипов стафилококков (абс).**

Полученные данные также проанализированы с учетом с ассоциацией полиморфизма гена GSTP1 у больных аллергодерматозами.



**Рис. 5. Показатель С-реактивного белка в зависимости от ассоциации полиморфизма Ile 105 Val гена GSTP1 (мг/мл) (P<0,05).**

Как следует из рисунка, у больных с функциональными А/А генотипами ассоциации полиморфизма гена GSTP1 уровень С-реактивного белка также увеличивался в 2,6 раза по сравнению с контрольной здоровой группой, тогда как с неблагоприятными генотипами А/Г и G/G уровень СРБ в 6 и 5,5 раз превышал показатели по сравнению с больными с функциональными А/А генотипами гена GSTP1. Полученные данные имели статистически достоверный характер.

В седьмой главе диссертации «**Патогенетическая терапия больных с аллергическими заболеваниями кожи**» представлена разработка патогенетической терапии больных с аллергодерматозами, характеризующаяся назначением иммуномодулирующего, антиоксидантного препарата – Гепанова, в составе которого имеется моноаммоний глициризинат в виде глициризина 20 мг + глицин 200 мг + L – цистеин 10 мг. Препарат, получаемый из солодки, обладает иммуномодулирующим, противовирусным, противовоспалительным, противозудным и антиаллергическим действием. Препарат Гепанова 10,0 мл назначался с 0,9% физиологическим раствором 100 мл в/в капельно №5-10 с

учетом возрастных показателей. Для взрослых курс лечения составлял №10 ежедневно, а для детей с 7 лет курсом №5 через день. Также разработан инновационный метод пошаговой наружной терапии дерматологической линейкой «Фатидерм».

Клинические наблюдения показали, что в группе больных получавших иммуномодулирующее и противовоспалительное лечение с назначением Гепаново в комплексной терапии терапевтическая эффективность повышалась в 1,2 раза соответственно по сравнению с группой больных, получавших традиционную терапию.

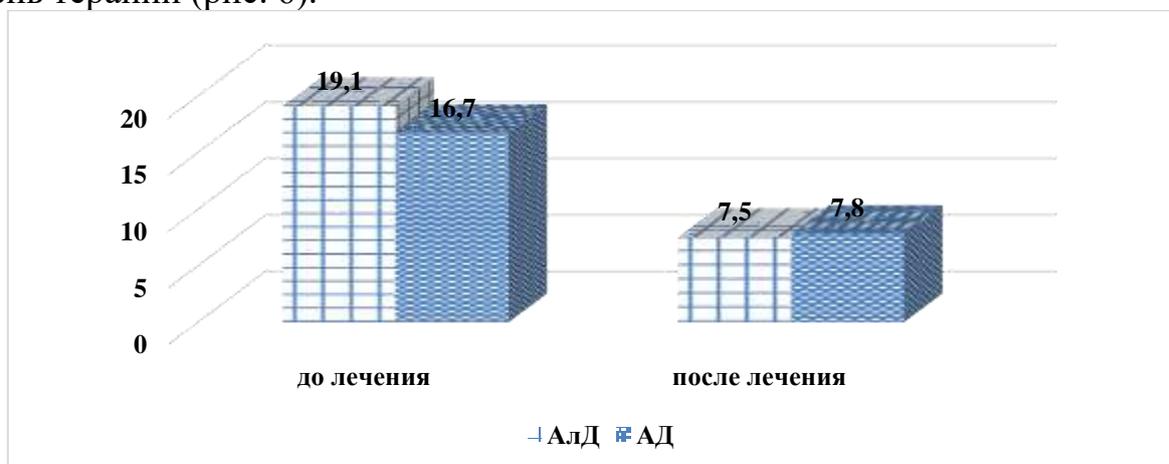
Клинические наблюдения в течение 2 лет показали, что из 51 больного I группы, получавших патогенетическую и инновационную наружную терапию у 23 больных отмечалась клиническая ремиссия, что составило 45,1%, у 19 (37,3%) – значительное улучшение и у 7 (13,7%) – улучшение.

**Таблица 9**

**Сравнительная характеристика клинической эффективности инновационной терапии у больных аллергическими дерматозами (абс, %)**

	<b>Клиническое выздоровление</b>	<b>Значительное улучшение</b>	<b>Улучшение</b>	<b>Без эффекта</b>	<b>Побочные эффекты</b>
I группа (основная) n=51	23 (45,1%)	19 (37,3%)	7 (13,7%)	2 (3,9%)	-
II группа (контрольная) n=45	17 (37,7%)	13 (28,8%)	11 (24,4%)	4 (8,8%)	-

Патогенетическая терапия способствовала снижению активности воспалительного процесса у больных аллергодерматозами, характеризующаяся снижением концентрации С-реактивного белка на 10-й день терапии (рис. 6).



**Рис. 6. Показатели С-реактивного белка у больных основной группы с учетом клинической формы (группа, получавшая Гепанова) (мг/мл)**

Как следует из рисунка, в группе больных аллергодерматозами, получавших патогенетическую терапию с применением Гепанова уровень СРБ на 10-й день терапии заметно снижался в 2,5 и 2,1 раза соответственно, что в среднем составило в группе больных АД –  $7,5 \pm 0,3$  мг/мл и у больных АД –  $7,8 \pm 0,2$  мг/мл соответственно ( $P < 0,05$ ).

Нами проанализировано состояние С-реактивного белка с учетом аллельных вариантов гена GSTP1 у больных аллергодерматозами (рис.6). Назначение Гепанова также способствовало достоверному снижению показателей воспалительных состояний организма, характеризующиеся снижением СРБ в 1,6 раза в группе больных с функциональными генотипами А/А гена GSTP1, с гетерозиготными генотипами А/Г – в 3 раза и неблагоприятными гомозиготными генотипами G/G в 2,6 раз соответственно ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, разработанный патогенетический метод лечения больных с аллергодерматозами, включающий в комплекс терапии иммуномодулирующий и антиоксидантный препарат «Гепанова» оказывает положительный терапевтический эффект, характеризуется коррекцией цитокинового статуса, снижением уровня общего IgE и С-реактивного белка, который обуславливает снижение воспалительной реакции организма.

С целью совершенствования терапии согласно стандартам лечения и диагностики больных аллергическими дерматозами разработан инновационный пошаговый способ наружной терапии с применением отечественной дерматологической линейки «Фатидерм», который характеризовался назначением первоначально тоник-спрея «Фатидерм+», затем нанесением на очаги поражения грязевой маски «Фатидерм-М» и после чего увлажняющим противовоспалительным кремом «Дисдерм».

*Первый шаг: спрей тоник «Фатидерм+»; второй шаг: грязевая маска «Фатидерм-М»; третий шаг: увлажняющий крем «Дисдерм».*

Пошаговая схема инновационной наружной терапии дерматологической линейкой «Фатидерм» способствовала значительному снижению индекса SCORAD в 2,1 раза в группе больных атопическим дерматитом и ДИШС в 4,3 раза в группе больных аллергодерматитами, характеризующиеся рассасыванием кожно-патологического процесса, снижением степени инфильтрации, гиперемии и интенсивности зуда.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Анализ клинических исследований показывает, что аллергические заболевания кожи в условиях жаркого климата Узбекистана составляют 64,7% случаев. С учетом регионов Узбекистана аллергодерматозы наиболее часто выявлялись в Ферганской и Хорезмской – 72,9% и 72,7%, Республике Каракалпакстан – 69,3% и Наманганской области – 66,6%, тогда как в Ташкентской области – 51,5% и Самаркандской – 44,25% соответственно.

2. Среди клинических форм наиболее часто диагностировались аллергодерматиты – 44,2% и атопический дерматит – 38,9% соответственно. С учетом клинической формы при АД наиболее часто диагностировали эритематозно-сквамозную форму – 32,7%, эритематозно-сквамозную форму с лихенификацией – 23,9% и пруригинозную форму – 15,9%. А при аллергодерматитах наибольшее количество составили больные с поливалентной сенсibilизацией – 78,8%, а с моновалентной сенсibilизацией – 21,1% соответственно.

3. Среди провоцирующих факторов обострения заболевания в группе больных АД наибольшее количество составили алиментарный – 60,1% и стрессовый факторы – 32,7% , тогда как в группе больных аллергодерматитами ведущими провоцирующими факторами были также алиментарный – 50,5% и ятрогенный фактор - 35,1% соответственно.

4. Результаты микробиологических исследований показали, что в условиях жаркого климата Узбекистан у больных АД на коже в очагах поражения чаще высевались грамм+ хемоорганотропные факультативно-анаэробные бактерии из семейства *Mycrococcaceae* – *Staphylococcus* spp. - 81,04%. По видовой идентификации наиболее часто культивировалась патогенная форма *S. aureus* – 46,8% и *S. Saprophyticus* – 27,7% и *S. haemolyticus* – 16,3% соответственно с повышенной колонизацией. По клиническим формам *Staphylococcus* spp. наиболее часто высевался в группе больных с атопическим дерматитом – 73,7%, а у больных аллергодерматитом – 26,3% соответственно. Причем в 40,5% случаев выявлялся генотип MRSA *S. aureus*, в 42,9% - MSSA и в 16,2% случаев – генотипы MRCoNS *Staphylococcus* spp. (non –aureus).

5. С учетом клинической формы MRSA наиболее часто выделялся у больных атопическим дерматитом в 47,7%, а MSSA в 33,5% и MRCoNS в 19,7% случаев. Тогда как у больных аллергодерматитами наибольшее количество составили генотипы MSSA – 58,9%, а MRSA – 30,4% и MRCoNS – 10,7% случаев соответственно, что свидетельствует о развитии метициллинрезистентных форм аллергодерматитозов.

6. Молекулярно-генетические исследования аллельных вариантов генов ферментов ксенобиотиков GST выявили, что у больных атопическим дерматитом 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 ( $P < 0,05$ ). Сравнительный анализ частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма *Pe 105 Val* гена фермента ксенобиотиков GSTP1 показал, что у больных с АД и АлД наиболее часто регистрировали наличие мутантного аллельного G и гетерозиготного варианта A /G варианта, что в 3,4 раза превышал показатели контрольных здоровых лиц ( $P < 0,05$ ), что явилось значимыми маркерами повышенного риска развития аллергических заболеваний кожи в Узбекистане ( $P < 0,05$ ). По данным исследований получен патент на изобретение IAP 06442 «Способ прогнозирования клинического течения аллергических заболеваний кожи».

7. Ассоциация полиморфизма функциональных генотипов G/G rs1800630 гена TNF- $\alpha$  наиболее часто выделяли у больных с моновалентной сенсбилизацией –65,8%, тогда как гетерозиготный генотип G/A rs1800630 гена TNF- $\alpha$  наиболее часто выделялся с поливалентной сенсбилизацией – 91,3% соответственно.

8. Сопоставление анализов выявляемости генотипирования стафилококков выявило частую выявляемость MRSA у больных с неблагоприятными аллельными вариантами G/A rs1800630 гена TNF- $\alpha$  – 47,8%, тогда как генотип MSSA наиболее часто выделялся при ассоциации полиморфизма функциональных генотипах G/G гена TNF- $\alpha$  – 49,4% соответственно.

9. У больных аллергодерматозами отмечаются нарушения функциональной деятельности цитокинового статуса, характеризующиеся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-2 и ИЛ-6 в сыворотке крови в 9,1, 4,7 и 4,4 раза соответственно и снижением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в 1,2 раза.

10. У больных с аллергическими дерматозами в сыворотке крови в 58,9% случаев отмечается высокий уровень С-реактивного белка, свидетельствующий о выраженности воспалительного процесса в организме. С учетом ассоциации полиморфизма генотипов гена GSTP1 показал, что у больных с функциональными A/A генотипами уровень С-реактивного белка также увеличивался в 2,6 раза, тогда как с неблагоприятными генотипами A/G и G/G уровень СРБ в 6 и 5,5 раз соответственно.

11. На основании клинико-иммунологических, микробиологических и молекулярно-генетических исследований больных аллергическими дерматозами разработана патогенетическая терапия, характеризующаяся назначением в комплексной терапии противовоспалительного и иммуномодулирующего препарата отечественного производства «Гепоново» 10,0 мл и инновационного пошагового наружного лечения дерматологической линией «Фатидерм» с учетом ассоциации полиморфизма генотипов гена фермента ксенобиотиков ФБК - GSTP1, которая способствовала значительному снижению индекса SCORAD в 2,1 раза в группе больных атопическим дерматитом и ДИШС в 4,3 раза в группе больных аллергодерматитами, характеризующиеся рассасыванием кожно-патологического процесса, снижением степени инфильтрации, гиперемии и интенсивности зуда.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01  
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES  
AT THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

---

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

**MULLAKHANOV JAVLON BAKHTIYAROVICH**

**IMMUNOGENETIC, BIOCHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL  
MARKERS FOR THE DIAGNOSIS OF ALLERGIC SKIN DISEASES AND  
METHODS OF THEIR THERAPY AND PREVENTION**

**14.00.11-Dermatology and venerology**

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

**Tashkent – 2022**

**The theme of the doctoral (DSc) dissertation on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2021.1.DSc/Tib513.**

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 is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) and on the website of "ZiyoNet" information and educational portal ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Scientific consultant:** **Mavlyanova Shakhnoza Zakirovna**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Official opponents:** **Vaisov Adkhamjon Shavkatovich**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Arifov Saidkasim Saidazimovich**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Gildieva Margarita Sabirovna**  
Doctor of Biological Sciences, professor

**Leading organization:** **Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation**

The defense of the dissertation will take place on "\_\_\_" \_\_\_\_\_2022 year, at \_\_\_\_ at the meeting of the scientific council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent Pediatric Medical Institute. (Address: 100104, Tashkent city, Yunusabad district, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: +99871-262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

The dissertation can be found of the Information Resource Center of the Tashkent Pediatric Medical Institute (registered for № \_\_\_\_). (Address: 100104, Tashkent city, Yunusabad district, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: +99871-262-33-14).

Abstract of the dissertation was distributed on "\_\_\_" \_\_\_\_\_2022 year.  
(mailing report \_\_\_ on "\_\_\_" \_\_\_\_\_2022 year).

**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, Docent

**D. I. Akhmedova**  
Chairperson 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** assessment of molecular genetic, immunological, biochemical and microbiological markers of the mechanism of development and severity of the clinical course of allergic skin diseases and the development of new technologies for early diagnosis and improvement of therapeutic and preventive measures.

**The object of the research** there were 432 patients with allergic skin diseases at the age from 5 to 67 years old.

**The scientific novelty of the research** consists of the following:

the role of unfavorable allelic association variants of the glutathione S-transferase gene polymorphism (GSTM1, GSTT1, GSTP1) in the mechanism of development of allergic skin diseases, which are significant markers of an increased risk of developing severe dermatosis, was revealed;

the significance of genotypes of opportunistic microflora – staphylococcus spp. (MRSA, MSSA, MRCoNS) in the mechanism of development of the chronic course of allergic skin diseases;

it was found that the association of polymorphism of heterozygous genotypes G/A rs1800630 of the TNF- $\alpha$  gene was most often identified with polyvalent sensitization - 91.3%;

a high concentration of C-reactive protein in the blood serum of patients with allergic skin diseases was revealed, which characterizes the severity of the severity of the course of dermatosis;

a sharp increase in the concentration of C-reactive protein in the blood serum of patients with identified methicillin-resistant form of *S. aureus* was revealed, which determined the mechanism for the development of an invasive form of a bacterial infection in patients with allergic dermatosis;

it was found that when analyzing the results of studies taking into account the association of polymorphism of the genotypes of the GSTP1 gene, in patients with functional A/A genotypes, the level of C-reactive protein increased by 2.6 times, while in patients with unfavorable A/G and G/G genotypes, the level of CRP in 6 and 5.5 times, respectively;

methods of pathogenetic therapy in patients with allergic skin diseases were developed taking into account the association of polymorphism of the genotypes of the GSTP1 xenobiotic enzyme gene, and a prolongation of the disease remission was revealed.

**Implementation of research results.** on the basis of the results obtained by determining the diagnostic immunogenetic, biochemical, microbiological markers of allergic dermatoses to improve therapeutic and preventive methods:

developed on the basis of the implementation of the method of step-by-step external therapy using the domestic dermatological line "Fatiderm" methodological recommendations "Innovative dermatological line in the treatment of allergic dermatoses" (Conclusion of the Ministry of Health stan No. 8n-z / 400 dated November 4, 2021). The introduction of scientific results contributes to the rapid resorption of the skin pathological process, reducing the degree of infiltration,

hyperemia and itching intensity and is recommended as a supporting moisturizing external therapy;

developed on the basis of early prediction of the clinical course of allergic skin diseases patent for the invention "Method for predicting the clinical course of allergic skin diseases". (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z / 400 of November 4, 2021). This method contributes to the early diagnosis of severe severity of atopic dermatitis;

The results of the study on improving the diagnosis, treatment and prevention of allergic dermatoses have been introduced into practical healthcare, in particular, into the practice of the Karakalpakstan Republican Territorial Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, the Republican Dermatovenerologic Hospital (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 08-09597 April 12, 2022). Implementation of the results of the study made it possible to increase diagnostic and therapeutic efficiency by 72.8%, contributed to a significant decrease in the SCORAD index by 2.1 times in the group of patients with atopic dermatitis and DISH by 4.3 times in the group of patients with allergic dermatitis, increased economic efficiency by reducing the duration of treatment .

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 7 chapters, conclusions and practical recommendations and a list of references and applications. The volume of the dissertation is 237 pages.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Сабилов У.Ю., Алимова С.М. Бобоев К.Т. Способ прогнозирования клинического течения аллергических заболеваний кожи. // Патент на изобретение Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан. №IAP 06442 от 25.02.2021 г.

2. Мавлянова Ш.З. Исмагилов А.И., Муллаханов Ж.Б. Аллергические дерматозы. // Монография, 2020 г., 272 с.

3. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Алимухамедова Ю.А., Маматкулов У.А., Муминова С.Р. Иммуно-биохимические показатели организма у больных атопическим дерматитом. // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», №2, 2013 г., с. 52-55. (14.00.11, №1).

4. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Ещанов М.К., Боймурзаев Н.И. Клиническая и микробиологическая характеристика аллергодерматозов (на примере Республики Каракалпакстан). // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», №4, 2015 г., с. 77-79. (14.00.11, №1).

5. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Ещанов М.К. Шаженова З.Ж. Динамика клинического течения аллергодерматозов в Республике Каракалпакстан. // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», №4, 2015 г., с. 48-51. (14.00.11, №1).

6. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Ибрагимов М.С., Исмогилов А.И., Алимухамедова Ю.А., Муминова С.Р. К результатам инновационного внедрения комплексного метода терапии атопического дерматита в Хорезмской области. // Научно-практический журнал «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья», №1, 2017 г., с. 87-89. (14.00.11, №2).

7. Исмагилов А.И., Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Гулямова Г.Ш. Бурханов А.У. Новые подходы к наружной терапии у больных аллергодерматозами. Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», №4, 2019 г., с. 40-44. (14.00.11, №1).

8. Мавлянова Ш.З., Шукуров И.Б., Махсудов М.Р. Муллаханов Ж.Б., Яхшиева М.Ф., Кодирова М.А., Мутавалиев М.С. Клинико-микробиологическая характеристика больных с аллергическими заболеваниями кожи, проживающих в Бухарской области. Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», №1-2, 2020 г., с. 49-51. (14.00.11, №1).

9. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б. Роль полиморфного варианта гена TNF- $\alpha$  в развитии аллергических дерматозов. // Научно-практический журнал

«Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья», №3, 2021 г., с. 87-90. (14.00.11, №2).

10. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б. Роль генов ферментов ксенобиотиков в клиническом течении аллергических дерматозов. // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», №1-2, 2021 г., с.148-153. (14.00.11, №1).

11. Mavlyanova Sh.Z., Mullakhanov J.B., Ismogilov A.I. The role of skin microbiota in the clinical course of allergic dermatoses. // Annals of the Romanian Society for cell biology, Vol. 25, Issue 4, 2021, p. 1970-1975

12. Mavlyanova Sh.Z., Mullakhanov J.B., Ismogilov A.I. Assessment of the dermatological index of the scale of symptoms in patients with allergic dermatoses with opportunistic infection based on the use of natural silicon oxide. Annals of the Romanian Society for cell biology, Vol. 25, Issue 4, 2021, p. 1829-1837.

13. Mavlyanova Sh.Z., Mullakhanov J.B., Muminova S.R., Alimukhamedova Yu.A., Madrakhimova N.Ya., Nazarova B.U. Role of genotypes of Staphylococcus spp. in the clinical course of allergic dermatoses. Journal of Hunan University (Natural Science), Vol. 48. No. 8. August 2021.

14. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Исмагилов А.И. Современные методы диагностики аллергических заболеваний кожи. Научно-практический журнал «Juvenis scientia», №3, том 6, 2020 г., с. 28-34, Санкт-Петербург.

15. Муллаханов Ж.Б. Оценка состояния микробиома кожи больных с аллергодерматозами. // Научно-практический журнал «Juvenis scientia», №6, том 6, 2020 г., с. 33-40, Санкт-Петербург, Россия.

16. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Исмагилов А.И. Новый пошаговый метод терапии аллергических дерматозов. // Научно-практический журнал «Juvenis scientia», №2, том 7, 2021 г., с. 18-26, Санкт-Петербург, Россия.

17. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Алимухамедова Ю.А., Исмогилов А.И., Юнусова З.С. Состояние цитокинового статуса у пациентов с аллергодерматозами. «Дерматовенерология. Косметология», Республика Беларусь, 2020, том 6, № 1–2, с. 26-34.

## **II бўлим (II часть; part II)**

18. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Муминова С.Р., Исмагилов А.И. Инновационная дерматологическая линейка в лечении аллергических дерматозов. // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2021. – 32 с.

19. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Иноятов А.Ш., Рахматов А.Б., Исмогилов А.И., Мирзакулова Ш.Н. Способ пелоидотерпии с применением грязевой маски («Фатидерм-М») у дерматологических больных. // Информационное письмо, №0458 от 31.05.2021 г.

20. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Ещанов М.К., Боймурзаев Н.И. Клинико-микробиологическая характеристика аллергодерматозов (на примере Республики Каракалпакстан). // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина», №3, 2015 г., Тезисы

международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины», г. Ташкент, 21-21 ноября 2015 г., с.137.

21. Муллаханов Ж.Б., Алланазарова Б., Жаббаров М.М., Атаджанов Ш.Ю., Мавлянова З.Н. Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в развитии аллергодерматозов. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения», 12 декабря 2016 г., с. 185

22. Mavlyanova Sh.Z., Mullakhanov J.B., Boboev K. T., Jabbarov M. The significance of a polymorphic variant Ile 105Val of the gene GSTP1 of the enzyme biotransformation of xenobiotics in the mechanism of allergic skin diseases in Uzbekistan. // Abstracts of the 26<sup>th</sup> European Academy of Dermatology and Venereology congress, 13-17 september, 2017 y., Geneva, Switzerland.

23. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Капралова Ю.А., Юнусова З.С. Оппортунистические бактериальные инфекции у больных аллергодерматозами. // Материалы 2-й научно-практической конференции «Дерматология в России», г. Москва, 2018 г., S. 2.

24. Mavlyanova Sh.Z., Mullakhanov J.B., Ubaydullaeva Z., Fayzullaeva N., Jabborov M. Experience in the use of a new line of antiallergic phytoointment in patients with pruritic dermatoses. // E-poster International Aesthetic Dermatology Symposium of the Association of Korean Dermatologists, 28-31 March, 2019, Seoul, Korea.

25. Исмагилов А.И., Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Гулямова Г.Ш. К результатам наружного применения крема «Фатидерм» у больных аллергодерматозами. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Профилактик тиббиет: бугун ва эртага», г. Андижан, 2019 г., с. 654.

26. Мавлянова Ш.З., Исмагилов А.И., Муллаханов Ж.Б., Бурханов А.У., Мавлянова З.Н. Кремнийсодержащие наружные увлажняющие средства в лечении аллергических заболеваний кожи. // XIV научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов «Санкт-Петербургские дерматологические чтения», 22-24 октября 2020 г., с. 63-64.

27. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Алимухамедова Ю.А., Юнусова З.С. Состояние про- и протвоспалительных цитокинов у больных аллергодерматозами. // Сборник материалов I-ой научно-практической конференции «Инновации в здравоохранении: тенденции и перспективы», г. Ташкент, 27-28 марта 2020 г., с. 387-395.

28. Mavlyanova Sh.Z., Mullakhanov J.B., Mavlyanov P.N, Maxsudov M.R., Sobirkulov Sh.U., Atadjanov Sh.Yu. Experimental Studies of Silicon in the Fight Against Pathogenic Microorganisms (Experimental and Clinical Studies). // Academic Journal of Microbiology & Immunology, June 25, 2020.

29. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Убайдуллаева З.А., Файзуллаева Н.С., Хонходжаев Ш.Ш., Исмагилов А.И., Максудов М. Фитотерапия при

аллергическом дерматите, осложненном пиодермией. // Научно-практический журнал «Терапевт», Москва, Россия, №4, 2020 г., с. 59-64.

30. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Мавлянов П.Н., Исмагилов А.И. Кремний в борьбе с оппортунистическими инфекциями (экспериментальные и клинические исследования). // Научно-практический журнал «Терапевт», Москва, Россия, №6, 2020 г., с. 7-13.

31. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Исмагилов А.И., Алимухамедова Ю.А. Состояние С-реактивного белка у больных аллергическими дерматозами. // Научно-практический журнал «Терапевт», Москва, Россия, №2, 2021 г., с. 7-13.

32. Мавлянова Ш.З., Муминова С.Р., Муллаханов Ж.Б., Разикова Г.Р., Закиров Б.Х., Исмагилов А.И. Оценка дерматологического индекса шкалы симптомов у больных атопическим дерматитом на фоне наружного применения 5% кремнистого крема. // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения», 23-24.04.2021 г., г. Санкт-Петербург, с. 169.

33. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Алимухамедова Ю.А. Значимость показателей С-реактивного белка в диагностике аллергодерматозов. // Международная научно-практическая конференция «Лазеры в медицине и биологии», 30 апреля 2021 г., г. Самарканд, с. 153-154.

34. Муллаханов Ж.Б. Состояние некоторых межклеточных медиаторов иммунокомпетентных клеток у больных аллергодерматозами. // 2-я научно-практическая онлайн конференция с международным участием «Перспективы развития дерматовенерологии в детском возрасте», 15 июня 2021 г., г. Ташкент, с. 84-85.

35. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Муминова С.Р., Исмагилов А.И., Мирзакулова Ш. Новые подходы к наружной терапии аллергических дерматозов. // Сборник тезисов Международной научной конференции «Здравоохранение, образование и спорт в эпоху могущества и счастья», 10 октября 2021 г., г. Ашхабад, Туркменистан, с. 463-464.

Автореферат « \_\_\_\_\_ » журналі  
тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги  
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**Босмахона лицензияси:**



**9338**

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табоғи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 1/22.

Гувоҳнома № 851684.  
«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.