

**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**

РАЗИКОВА ГУЛМИРА РУСТАМОВНА

**АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ КЛИНИК-ИММУНОГЕНЕТИК
ХАРАКТЕРИСТИКАСИ ВА ТАШХИСНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of Dissertation Abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Разикова Гулмира Рустамовна

Атопик дерматитнинг клиник-иммуногенетик характеристикаси ва таъхисни
такомиллаштириш.....3

Разикова Гулмира Рустамовна

Клинико-иммуногенетическая характеристика атопического дерматита и
совершенствование методы
диагностики.....21

Razikova Gulmira Rustamovna

Clinical and immunogenetic characteristics of atopic dermatitis and improvement
of diagnostic methods39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....42

**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**

РАЗИКОВА ГУЛМИРА РУСТАМОВНА

**АТОПИК ДЕРМАТИТНИНГ КЛИНИК-ИММУНОГЕНЕТИК
ХАРАКТЕРИСТИКАСИ ВА ТАШХИСНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.4.PhD/Tib2258 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Мавлянова Шахноза Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Маннанов Абдушукур Маликович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Юлдашев Музаффар Акрамович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 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. Хайтов

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

Д.И. Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда атопик дерматит (АД) билан аҳоли ўртасида, айниқса болалар ва катталар орасида, касалланишининг намоён бўлиши ва оғишмай ўсиб бориши XXI – асрнинг глобал муаммоси бўлиб ҳисобланади. Жаҳон статистикасига кўра, касаллик билан таҳминан 7,1 дан 27,4% гача аҳоли азият чекади, бунда касалликни ўсиб бориши ҳам ички, ҳам ташқи тавсифдаги турли омилларга боғлиқ ҳолда кузатилиб борилмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) статистик маълумотларига кўра «...сўнгги йилларда болаларда респиратор аллергик касалликлар ва АД «дерматореспиратор синдром» билан бирга учраш ҳолатлари кўп кузатилмоқда...»¹. Касалликнинг бундай кечиши катталарда дерматознинг асоратли шакллари ривожланишига олиб келувчи энг жадал, оғир кечувчи - «атопик триада» ёки «оғир атопик синдром» кўринишида намоён бўлиб, АДни эрта ташҳислаш, профилактика ва даволаш усуллари самарадорлигини такомиллаштиришни тақозо этмоқда.

Жаҳонда АДни ташҳислаш ва даволашни самарали усуллари ишлаб чиқишга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, сўнгги ўн йилликларда АД ривожланиши негизида ётувчи ирсий механизмларнинг аҳамияти, прогностик хавф омилларини аниқлаш, беморлар қонида атопияга номзод-генлар(Arg753Gln, T-1237C, T-330G)нинг функционал полиморфизми ҳолатини баҳолаш, патологик жараён ривожланишида триггер–аллергенлар таъсирини аниқлаш, оғир кечишга мойил шакллари эрта ташҳислаш, самарали даволаш ва профилактика усуллари ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, болалар ва катталар орасида юзага келадиган турли тери касалликларининг олдини олиш борасида кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чораларда «...аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, ҳамда тиббий стандартизация тизими, ташҳислаш ва даволашнинг юқори технологик услубларини яратиш, соғлом ҳаёт тарзи ва касалликлар олдини олиш диспансеризациясининг самарали усуллари яратиш...»² каби қатор устувор вазифалар белгиланган. Бу борада тери аллергик касалликларини эрта ташҳислаш, даволашнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш, оғир шакллари ривожланишини профилактика қилиш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябридаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб

¹ <http://www.who.int/meiacentre>

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

борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 10 ноябридаги ПФ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 12 ноябридаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда 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 йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЖССТ маълумотларига кўра, Европа, Америка, Осиё олимлари томонидан АДда FLG гени мутациясининг молекуляр-генетик хусусиятлари ўрганилган, беморни у ёки бошқа этник популяцияга тааллуқли эканлиги белгилаб берилган. Европа популяцияси учун R501X, 2282del4, R2447X, 3702delG, S3247X 5 мутациясидан аксарият ишларда 2 мутация, Осиёликлар учун эса – 3321delA, S2554X, S2889X ва S3296X мутациялари ҳослиги қайд этилган (Barker J.N.W.N., Palmer C.N.A.et all., 2007; Potaczek D.P., Nastalek M., 2011). Цитокин тармоғининг оксил генларига-тимуснинг стромал лимфопоэтин гени (TSLP), IL-25, IL-33, IL-4, IL-10, IL-13 генлари, нуклеотид кетма-кетликнинг ўзгаришлари ўрганилган, улар иммун реакциялар кечишидаги ўзгаришларга ва аллергия касалликлар, жумладан АДга мойилликни шаклланишига олиб келиши исботланган (Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К., 2012)

Ўзбекистон олимлари томонидан глутатион S-трансфераза (GSTM1 ва GSTT1) ва яллиғланиш олди цитокин гени ФНО- α нинг атопик дерматитнинг ривожланиш механизмидаги роли ўрганилган, бу ҳолат атопик дерматитнинг оғирлик даражасининг ривожланишида аҳамиятли бўлган юқори хавф маркери бўлиб ҳисобланиши тасдиқланган (Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш. ва ҳаммуаллифлар, 2020). IL-4 ва умумий IgE яллиғланиш олди цитокинлари атопиянинг иммунологик маркерлари даражаси ва касалликнинг клиник шакли, клиник кечишини ҳисобга олиш (патологик жараённинг оғирлиги) билан атопик дерматитни ривожланиш ҳавфи билан бирга келиши ҳамда текширилган генлар ассоциациясининг ўзаро алоқаси тасдиқланган. [Муминова С.Р., 2019].

Шуни таъкидлаш жоизки, АД мультифакториал, генетик мойилликка эга касаллик сифатида ривожланиш механизмидаги экзоген ҳамда эндоген омилларнинг таъсирини ўрганиш бўйича чуқур тадқиқотлар ўтказилмаган. Атопияни ривожланишига жавобгар бўлган молекуляр-генетик генларини баҳолаш дерматознинг янги механизмларини ривожланишини очиб беради, бу эса касалликни олдини олиш ва патогенетик даволашнинг янги

узулларини ишлаб чиқиш имконини беради. Клиник-функционал, биокимёвий, иммуногенетик кўрсаткичларни ўз вақтида аниқлаш ва патогенетик асосланган коррекциялаш, касалликни эрта ташхислаш, зўрайиш даражасини камайтириш ҳамда ремиссия даврини узайтиришга ёрдам беради. Юқорида таъкидланган муаммолар батафсил ўрганилиши талаб этилади, бу эса ушбу диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган дерматология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг “Кремнийли эритмалар асосидаги парафармацевтик маҳсулотларни янги авлод дориларини ишлаб чиқиш” (2021-2022 йиллар) мавзусидаги ФЗ -202004116 инновацион грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади атопик дерматит ривожланишини молекуляр-генетик ва иммунологик механизмларини эрта аниқлаш ҳамда ташхисни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

атопик дерматитли беморлар қонида атопияга (Arg753Gln, T-1237C, T-330G) номзод-генларнинг функционал полиморфизм ҳолатини аниқлаш;

атопик дерматитнинг оғирлик даражаси ва клиник шакллари ҳисобга олиш билан ген цитокинларнинг полиморф вариант аллеллари ва генотиплари сони тақсимланишининг таҳлилини баҳолаш;

атопик дерматит билан оғриган беморларда атопияга номзод-генлар аллел вариантларини ҳисобга олиш билан яллиғланиш олди (ИЛ-2) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-10) цитокинлар ҳолатини баҳолаш;

атопик дерматитнинг ривожланиш ҳавфини эрта ташхислаш алгоритми ва такомиллаштирилган патогенетик даволаш усуллари ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказида кузатувда бўлган 3 ёшдан 62 ёшгача атопик дерматитнинг турли шакллари билан касалланган 160 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида периферик қон, қон зардоби олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик текширув усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

атопик дерматитни молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида клиник вариантлари ва оғирлик даражасини аниқлашда асосий рол ўйновчи толл-симон *TLR2* гени 2258G>A рецепторлари ва *TLR9* генининг T1237C интерлейкинларнинг синф генлари аллел вариантларини полиморф вариантлари билан ўзаро таъсири исботланган;

атопик дерматит билан оғриган беморларда умумий иммуноглобулин E нинг гиперпродукцияси фонида дерматоз оғирлик даражасининг ошиши билан яллиғланиш олди (ИЛ-2) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-10) цитокинлар

даражасининг 4,8 ва 1,8 мартага ошганлиги тавсифланган, бу эса цитокинларнинг декомпенсатор реакция ҳолати билан исботланган;

атопик дерматитли беморларда ИЛ-2 генининг T/G ва G/G салбий аллел вариантларининг гетерозигот ва гомозиготли полиформизм генотипларида ушбу геннинг ижобий T/T генотипларига нисбатан умумий иммуноглобулин E ва яллиғланиш олди цитокини ИЛ-2 нинг кўрсаткич даражаларини 1,1-1,3 маротабага кескин равишда ошиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

TLR9 гени (rs5743836) T1237C ва *TLR2* гени 2258G>A (Arg753Gln) полиморфизми генлари генотипларини ҳисобга олиш билан атопик дерматитнинг оғир шакллари ривожланиш ҳавфи башоратлаш усулига асосланган;

атопик дерматит билан бирга келувчи аллергия ринитга мойил бўлган ирсий маркер сифатида *TLR2* (rs2069762) генининг T330G полиморфизми ва атопик дерматит билан бирга келувчи бронхиал астмага мойиллик маркери бўлиб *TLR2* (rs5743836) гени T1237C ва *TLR2* гени 2258G>A (Arg753Gln) полиморфизмига асосланган;

атопик дерматит билан касалланган беморларни клиник-иммунологик ва молекуляр-генетик текширишлар асосида *IL-2* генининг T330G ва *TLR2* генининг 2258G>A толл-симон рецепторлари генлари аллел вариантларини ҳисобга олиш билан маҳаллий ишлаб чиқарилган «Гепапрот - Нео» 0,45 г даволаш мажмуасига киритилган гепатопротектив мембранани турғунлаштирувчи, иммунитетни яхшиловчи дори воситасини буюрилиши билан тавсифланувчи индивидуаллаштирилган самарадорлиги исботланган патогенетик даволаш усули ишлаб чиқилганлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти АД кечишининг клиник вариантларини ривожланиш механизмида *TLR9* гени T1237C ва *TLR2* гени 2258G>A толл-симон рецепторлар синфи полиморфизми генлари ассоциациясини касаллик клиник кечишига салбий таъсир кўрсатиши ва оғир шакллари ривожланишини эрта ташҳислаш ва ташҳисни такомиллаштириш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти *IL-2* гени T330G ва толл-симон *TLR9* ҳамда *TLR2* рецепторлари синфи генотипларининг аниқлашини атопик дерматитнинг оғир клиник шакли – дерматореспиратор синдромни башоратлашнинг молекуляр-генетик ташҳислаш мезони сифатида қайд этилганлиги, комплекс даволаш фонида маҳаллий дори воситаси «Гепапрот-Нео»нинг буюрилиши билан тавсифланувчи патогенетик давонинг янги усули ишлаб чиқилганлиги касалликнинг рецидивлик ҳолатини 3,9 мартага

қисқариши ва даволаш самарадорлигини 64,8% га ошишига имкон берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Атопик дерматит билан хасталанган беморларга эрта ташҳис қўйиш, касаллик ривожланишининг олдини олиш, самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

атопик дерматитли беморларнинг клиник-иммуногенетик тавсифини ўрганиш ва эрта ташҳисни такомиллаштирилиш асосида ишлаб чиқилган «Атопик касалликларни молекуляр-генетик прогнозлаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 29 декабрдаги №8н-з/573-сон хулосаси). Мазкур услубий тавсиянома касалликнинг оғир шакллари эрта ташҳислаш, иқтисодий самарадорликка эришиш ва дерматознинг асоратларини камайтириш ҳамда даволашнинг молиявий ҳаражатларини камайтириш имконини берган;

атопик дерматит билан хасталанган беморларга эрта ташҳис қўйиш, касаллик ривожланишининг олдини олиш, самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика илмий ихтисослаштирилган аллергология маркази ва МЧЖ «EMBRYO SERVICE» клиникалари клиник амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 13 июндаги №08-16812-сон хулосаси). Илмий натижаларни клиник амалиётга жорий қилиниши касалликнинг кечишини эрта башорат қилиш, даволашни такомиллаштириш, асоратларни камайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифат кўрсаткичини яхшилаш натижасида даволаниш ҳаражатларини 1,4 баробарга, ҳар бир бемор учун ўртача даво нархини 3 500 000 сўмга камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманда муҳокама қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 13 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 2 та республика, 3 та хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида дерматознинг амалий соғлиқни сақлаш ва иммуногенетик аспектларида атопик дерматит касаллигини долзарблиги, ўтказилган тадқиқотларнинг талабгорлиги кўрсатилган, мақсад ва вазифалари акс эттирилган, тадқиқот объекти ва предметига тавсиф берилган, диссертация ишини республика фан ва технологияларни устивор йўналишларига мослиги намойиш этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга

жорий этиш рўйхати, диссертация тузилмаси ва нашр этилган ишлар бўйича маълумотлар келтириб ўтилган.

Диссертациянинг «**Атопик дерматитнинг этиопатогенезига замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий нашрларда сўнгги 10-15 йилда АД муаммоси бўйича илмий тадқиқотларнинг адабиётлар таҳлили баён этилган, бунда касаллик ривожланишини этиопатогенетик аспектларига замонавий қарашлар батафсил келтириб ўтилган, бунда молекуляр-генетик ва иммунологик тадқиқотларга алоҳида аҳамият қаратилди.

Диссертациянинг «**Тадқиқотнинг материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот усуллари ва клиник материалларнинг умумий тавсифи баён этилган. Тадқиқотнинг вазифалари ва қўйилган мақсадга етишиш учун 3 ёшдан 62 ёшгача бўлган атопик дерматитнинг турли шакллари билан хасталанган 160 нафар бемор Республика ихтисослаштирилган дерматология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази ва Республика ихтисослаштирилган аллергология илмий-амалий маркази кузатуви остида булди. Атопик дерматит ташхиси КХТ-10 таснифига мос ҳолда Nanifin J., Rajka G. (1980) томонидан: катта (мажбурий) ва кичик (қўшимча) атопик дерматитнинг ташхислаш мезонлари асосида қўйилди.

Клиник шакли бўйича АД нинг эритематоз-сквамоз шакли 60 нафар беморларда ташхисланди, бу 37,5% ни, экссудатив шакли – 28 (17,5%), лихенификацияли эритематоз-сквамоз шакли– 34 (21,3%), лихеноидли шакли – 24 (15%) ва пруригиноз шакли – 14 беморларни ташкил этди, бу 8,7% ҳолатни ташкил этади. Эркаклар – 85 (53,1%) ва аёллар - 75 нафарни (46,8%) ташкил этди.

Диссертация ишини бажаришда қуйидаги текшириш усуллари ўтказилди: оғирлик даражасини SCORAD индекси ёрдамида аниқланди. Яллиғланиш олди– (ИЛ-2) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-10) цитокинларини ИФТ текшириш, умумий IgEни аниқлаш, *TLR9* гени, *TLR2* гени ва T1237C полиморфизмини, шунингдек *IL2* гени T330G интерлейкинларини молекуляр-генетик текшируви ўтказилди. Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда шахсий компьютерлар учун қўлланиладиган дастур таъминоти «Statistica for Windows 7.0» жамланмасидан фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Атопик дерматитнинг клиник-иммунологик тавсифи**» деб номланган учинчи бобида 160 нафар беморларда касалликни клиник шакли, беморларнинг жинси, оғирлик даражаси, касалликни давомийлиги, тери-патологик жараёнларининг тавсифини ҳисобга олиш билан АДни клиник кечишини тавсифи батафсил баён этилган

АДли 160 нафар беморларда SCORAD индексини аниқланиши билан оғирликнинг мос ҳолдаги енгил даражаси - 38 нафар беморларда (23,7%), ўрта даражаси – 79 (49,7%) ва оғир даражаси – 43 (26,8%) аниқланди. Касалликни жинсий аспектларини ҳисобга олиш билан оғирликнинг енгил даражаси энг кўп – 57,9% (38 дан 22) аёл жинсидаги беморларда, оғирликнинг ўртача даражаси эса – эркак жинсидаги шахсларда – 69,6% (79 дан 55) ташхисланди, бизнинг ҳолатимизда оғирликнинг оғир даражаси кўпинча аёл жинсидаги шахсларда ташхисланиб, – 67,4% (43 дан 29) ташкил этган бўлса, оғирликнинг ўрта даражаси эркак жинсидаги шахсларда мос ҳолда - 69,6% ни ташкил этди.

Касалликни клиник кечишини гендерлик ўзига хослиги шу нарсани аниқладики, оғирликнинг оғир даражаси энг кўп холларда аёл жинсидаги шахсларда 67,4% (43 дан 29), оғирликнинг ўрта даражаси эса - 69,6% эркак жинсидаги шахсларда мос холда аниқланди. Эҳтимол бундай ҳолат организмнинг гормонал ўзига хослиги билан тушунтирилади, бу эса организмнинг иммунологик реактивлиги билан ўзаро боғлиқдир.

АД нинг эритематоз-сквамоз шаклида клиник шаклга боғлиқ холда энг кўп 61,6% (60 дан 37) оғирликнинг ўрта даражаси ташхисланди, лихенификацияли эритематоз-сквамоз шакли кўпинча – 38,2% оғирликнинг оғир даражаси билан кечди, бунда экссудатив шакл – 57,1% ҳолатларда (28 дан 16) оғирликнинг ўрта даражасига эга бўлди. АД нинг лихеноидли ва алвон ранг шаклларимос холда 54,2% (24 дан 13) ва 50% (14 дан 7) оғирликнинг оғир даражасига эга бўлди. Касалликни давомийлиги бўйича беморларнинг энг катта миқдорини оғирликнинг оғир даражасидаги - 62,8% ва ўрта даражаси – 45,6% ташкил этган бўлса, оғирликни енгил даражасини – 39,5% ҳолат ташкил этди.

АД нинг клиник вариантларининг таҳлилида аниқландики, АДли аллергия ринит билан йўлдош патологияли бўлган беморларда дерматоз оғирлигининг оғир даражаси энг кўп холларда ташхисланди, бу 41,4%ни ташкил этди, бронхиал астма йўлдош касаллик бўлган АДли беморларда эса мос холда оғирликнинг ўрта даражаси энг кўп ҳолатларда 45,5% учради.

Адабиёт маълумотларига мос холда атопик дерматитни клиник кечиш оғирлиги кўп холларда организмнинг иммунологик реактивлигига боғлиқ бўлади, бунда организмнинг хужайра реакциясига муҳим эътибор қаратилади.

Шу билан боғлиқ холда бизнинг тадқиқотларимизни мақсади бўлиб, АД ли беморларда ИЛ-2 ва ИЛ-10 интерлейкинлари ва умумий IgE зардобдаги даражаси билан SCORAD индексини ҳисобга олиш орқали клиник белгиларнинг ўзаро алоқасини баҳолаш ҳисобланди.

Демак, ИФТ тадқиқот натижалари кўрсатдики, АД беморларида соғлом шахслар кўрсаткичлари билан солиштириш бўйича яллиғланиш олди цитокини ИЛ-2 концентрациясини 4,8 мартага сезиларли ортиши қайд этилади ва бу ўртача $17,39 \pm 2,63$ пг/мл ни ташкил этди ($P < 0,05$). Шунингдек яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-10 нинг даражаси ҳам соғлом шахслар кўрсаткичлари билан солиштирилганда 1,8 мартага ошди ва бу статистик ишончли тавсифга эга бўлди ($P < 0,05$). Бунда умумий иммуноглобуллин Е нинг даражаси ўртача $187,6 \pm 4,7$ МЕ/мл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳидаги шахслар кўрсаткичларидан 2,7 мартага ошди ($P < 0,05$).

Дерматореспиратор синдромли АД беморларидаги умумий IgE ва цитокин статусини ИФТ текширувларининг қиёсий таҳлили дерматореспиратор синдромсиз АД ли беморлар гуруҳи билан солиштирилганда -1,2 мартага, назорат гуруҳи билан солиштирилганда эса яллиғланиш олди цитокини ИЛ-2 ни 5,8 мартага яққол намоён бўлган гиперпродукциясини кўрсатди ва у ўртача $20,9 \pm 1,0$ пг/мл ни ташкил этди ($P < 0,05$). Бунда ИЛ-10 нинг даражаси ўртача $9,7 \pm 0,07$ пг/мл ни ташкил этди, бу эса соғлом шахслар кўрсаткичларидан 19 мартага юқори бўлишини ва дерматореспиратор синдромсиз АД беморларида 1,03 марта юқори бўлишини кўрсатди ($P < 0,05$). Дерматореспиратор синдромли

АД беморларида ИЛ-2 ва ИЛ-10 даражасини ортиши организмда бактерия ёки вирус/замбуруғ инфекцияларини кўшилиши билан кузатилувчи аутоиммун жараёнини фаоллашишидан далолат беради.

Клиник-иммунологик тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатадики, АД беморларда дерматознинг оғирлик даражасини ортиши билан дерматоз оғирлигининг энгил даражаси кўрсаткичлари билан солиштириш бўйича ИЛ-2 ни 1,4 мартага ва ИЛ-10 ни 1,07 мартага пасайиши ва соғлом шахслар кўрсаткичлари билан мос холда қийсанганда ИЛ-2 ва ИЛ-10 даражасини 4,8 ва 1,8 мартага ортиши билан тавсифланувчи умумий иммуноглобулин Е гиперпродукцияси фонида яллиғланишга қарши ва яллиғланиш олди цитокинлари кўрсаткичларини декомпенсатор реакцияси қайд этилди. Олинган маълумотлар атопик дерматитли беморларда иммункоррекциялашнинг оптимал усулларини ишлаб чиқариш тўғрисида гувоҳлик беради.

Диссертациянинг «Атопик дерматитнинг молекуляр-генетик тавсифи» деб номланган тўртинчи бобида 2 рецептор толл-симон гени 2258G>A (Arg753Gln) полиморфизми (*TLR2* – rs5743708 полиморфизмининг референс сиквенс рақами), 9 толл-симон рецептор гени T1237C полиморфизми (*TLR9* – rs574383 полиморфизмининг референс сиквенс рақами) ва интерлейкин – 2 гени T330G полиморфизми (*IL2* – rs2069762 полиморфизмининг референс сиквенс рақами) ларини молекуляр-генетик текширишларни тавсифловчи атопик касалликларни ривожланишида иммун реакциялар омилларида генетик полиморфизм ролини баҳолаш баён этилган.

Ўрганилаётган генларнинг алелл вариантлари ва генотипларини аниқлланилишини баҳолаш учун беморлар 3 кичик гуруҳларга ажратилди:

1) 1.1 кичик гуруҳ – фақат атопик дерматитли беморлар (АД, n=53), 2) 1.2 кичик гуруҳ – АД ва аллергия ринитли беморлар (АД+АР, n=30), 3) 1.3 кичик гуруҳ–АД ва бронхиал астмали беморлар (АД+БА, n=17). Кўрсатилган гуруҳлар ва кичик гуруҳларда номзод-генлар генотиплари ва полиморф алелларнинг учраш сонини қийсий таҳлили ўтказилди.

1-жадвал

Назорат ва атопияли беморлар гуруҳида *TLR2* гени rs5743708 (Arg753Gln) полдиморфизм генотиплари ва алелларининг учраш сони.

№	Гуруҳ	Алеллар сони				Генотиплар сони					
		G (Arg)		A (Gln)		G/G (Arg/Arg)		G/A (Arg/Gln)		A/A (Gln/Gln)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ, n=100	186	93,00	14	7,00	86	86,00	14	14,00	0	0
1.1	Атопик дерматит, n=53	97	91,51	9	8,49	44	83,02	9	16,98	0	0
1.2	Атопик дерматит + аллергия ринит, n=30	59	98,33	1	1,67	29	96,67	1	3,33	0	0
1.3	Атопик дерматит + бронхиал астма, n=17	30	88,24	4	11,76	13	76,47	4	23,53	0	0
2	Назорат гуруҳи, n=98	189	96,43	7	3,57	91	92,86	7	7,14	0	0

Популяция танловда (назорат) ва асосий гуруҳ беморлари танловида *TLR2* гени rs5743708 полиморфизми (2258G/A ёки Arg753Gln) алелларини тақсимланиш сонини бизлар томонимиздан ўтказилган текширишлари

кўрсатдики, “А” аллел мутанти назорат гуруҳига нисбатан атопияли беморларда ишончсиз равишда кўп учради (мос холда 7,0% ва 3,6%; $\chi^2=2,32$; $p<0,2$; OR=2,03; 95% CI 0,816-5,065); «G» “ёввойи” аллел сони эса беморлар гуруҳи устидан назорат гуруҳини аҳамиятсиз устунлик кўрсаткичларига эга бўлди (мос холда, 96,4% ва 93,0%; $\chi^2=3,32$; $p<0,2$; OR=0,49; 95% CI 1,226-0,198). Бизнинг тадқиқотларимизда олинган маълумотлар муносабатлар имкониятини юқори аҳамиятлилигига қарамасдан (OR=2,03), атопик патология ва *TLR2* гени *rs5743708* (Arg753Gln) полиморфизми алллари ўртасида ассоциациянинг мавжуд эмаслигини кўрсатади.

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотларимизда олинган маълумотлар беморларда атопик дерматит мавжуд бўлганида бронхиал астмани ривожланиши билан 753 аминокислотанинг кетма кетлик ҳолатида Arg ни Gln га ўрин алмашинувиغا олиб келувчи *TLR2* гени *rs5743708* полиморфизми “А” аллели ноҳуш вариантлари билан алоқасини кўрсатди. Бизлар томонимиздан аниқландики, геномда аллел полиморфизм вариантнинг мавжудлик ҳолатида ушбу иккиламчи атопик патологияни ривожланиш ҳавфи 3,6 мартага ошди (OR=3,6). Шунингдек олинган натижалар шуни кўрсатадики, *TLR2* гени *rs5743708* полиморфизми гетерозигот генотиплари атопик дерматит фонида бронхиал астмани юзага келишини, G/A генотипини ташувчилик эса – мазкур патологияни юзага келиш ҳавфини 4 мартага оширувчи мойиллик омилини белгилаб берувчи генетик детерминант бўлиб ҳисобланади (OR=4,0).

Бунда популяцион танловда (назорат) ва асосий гуруҳ беморларини танлаб олишда *TLR9* гени T1237C (*rs5743836*) полиморфизм аллларини тақсимланиш сонини тадқиқ қилиш кўрсатдики, асосий гуруҳдаги атопияли беморларда «С» мутант аллели худди назорат гуруҳидаги беморлари каби учрайди (9,5% ва 10,2%, мос холда; $\chi^2=0,06$; $p<0,9$; OR=0,924; 95% CI 0,477-1,789); «ёввойи» аллел «Т» сони шунингдек кўрсаткичларга яқин белгиларга эга бўлди (мос холда, 90,5% ва 89,8%; $\chi^2=0,06$; $p<0,9$; OR=1,083; 95% CI 2,096-0,559). Бизнинг тадқиқотларимизда олинган маълумотлар *TLR9* гени T1237C (*rs5743836*) полиморфизми «С» аллел вариантлари ва атопик патология ўртасида ассоциация мавжуд эмаслигини кўрсатади (2-жадвал).

2-жадвал

Атопияли ва назорат гуруҳ беморларини текширишда *TLR9* гени T1237C (*rs5743836*) полиморфизмининг гетерозиготлигини кутилаётган ва кузатилаётган сонини қиёсий баҳолаш

Гуруҳлар	N_0	N_e	D *
1. Асосий гуруҳ	0,19	0,17	0,105
1.1. АД	0,19	0,17	0,104
1.2. АД + АР	0,03	0,03	0,017
1.3. АД + БА	0,47	0,36	0,308
2. Назорат гуруҳи	0,18	0,18	0,002

Изоҳ: $D=(N_0-N_e)/N_e$, бу ерда D – кутилаётган гетерозиготликни кузатилишидан нисбий силжиши, N_0 – кузатилаётган гетерозиготлик, N_e – кутилаётган гетерозиготлик.

TLR9 гени T1237C (*rs5743836*) полиморфизми T/T гомозигот генотипининг назарий кутилаётган сонининг популяцион назорат гуруҳида ХВни

тенглаштириш билан ҳисоблаш 0,81ни, Т/С гетерозигот генотипда эса -0,18ни, С/С генотипнинг мутант алелл бўйича гомозиготлиги -0,01ни ташкил этди. Полиморфизмлар генотипининг кутилаётган сонининг аҳамияти мос холда Т/Т учун 0,81, Т/С учун 0,18 ва С/С учун 0,01ни ташкил тэтди ($p=0,982$).

Кейинчалик бизлар томонимиздан АД беморларида *IL2* гени(Т330G) генотиплар ассоциациясининг полиморфизми ва алелл вариантларнинг аниқланиш сони ҳамда йўлдош аллергик касалликлар билан унинг клиник вариантлари (АР ва БА) (3-жадвал).

3-жадвал

Назорат ва атопияли беморлар гуруҳларида *IL2* гени rs2069762 (Т330G) полиморфизмининг алелл ва генотипларини учраш сони

№	Гуруҳ	Алеллар сони				Генотиплар сони					
		Т		G		Т/Т		Т/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ n=100	122	61,00	78	39,00	41	41,00	40	40,00	19	19,00
1.1	Атопик дерматит, n=53	60	56,60	46	43,40	17	32,08	26	49,06	10	18,87
1.2	Атопик дерматит + Аллергик ринит, n=30	36	60,00	24	40,00	14	46,67	8	26,67	8	26,67
1.3	Атопик дерматит + Бронхиал астма, n=17	26	76,47	8	23,53	10	58,82	6	35,29	1	5,88
2	Назорат гуруҳи, n=98	136	69,39	60	30,61	54	55,10	28	28,57	16	16,33

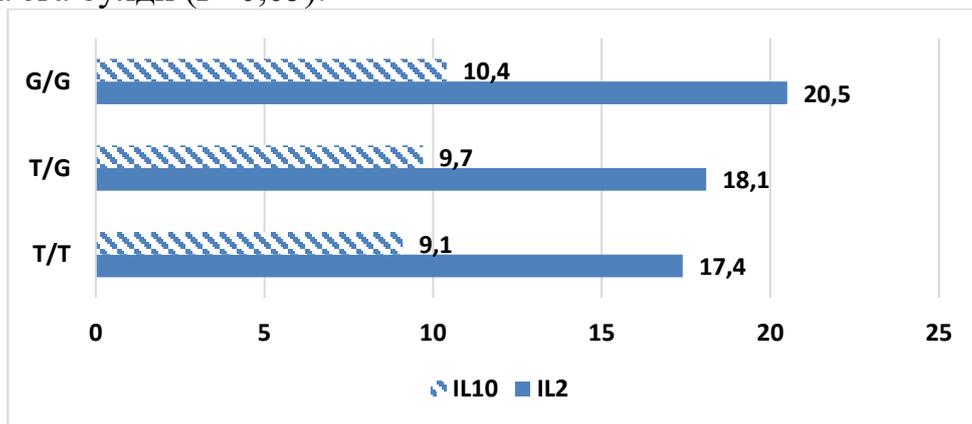
Популяцион танловда (назорат) ва асосий гуруҳ беморлари танловида *IL2* гени rs2069762 (Т330G) алелл полиморфизмларини тақсимланиш сонини бизлар томонимиздан ўтказилган текширишлари кўрсатдики, «G» мутант алелли назорат гуруҳга нисбатан атопияли беморларда кўпроқ учради (мос холда 39,0% ва 30,6%; $\chi^2=3,07$; $p<0,1$; OR=1,45; 95% CI 0,957-2,195), бунда «Т» нинг «ёввойи» алеллар сони назорат гуруҳида юқори бўлди (61,0% – асосий гуруҳ; 69,4% – назорат гуруҳи; $\chi^2=3,07$; $p<0,1$; OR=0,69; 95% CI 0,45-0,456). Бизнинг тадқиқотларимизда олинган маълумотлар атопик патология ва *IL2* генининг rs2069762 (Т330G) полиморфизм «G» алеллари ўртасидаги кучсиз ассоциацияни кўрсатади, буни ривожланиш имконияти мазкур ирсий детерминант мавжудлигида 1,45 мартага ортади (OR=1,45) (№3 жадвал).

Беморларнинг кичик гуруҳида фақат АД(1.1) ва АД+АР (1.2) ларда «G» вариантыдаги алелл популяцион назорат гуруҳига нисбатан шунингдек кўпроқ учради (назорат: 30,6%; АД: 43,4% - $\chi^2=4,94$; $p<0,05$; OR=1,74; 95% CI 1,067-2,830; АД+АР: 40,0% - $\chi^2=1,84$; $p<0,2$; OR=1,51; 95% CI 0,832-6,0), бунда фақат АДли беморлар танловида мутант алеллдаги сонлар фарқигина ишончли бўлиб чиқди. АДни кечиши бронхиал астма билан асоратланган беморларнинг кичик гуруҳида (1,3 кичик гуруҳ) «G» алеллар сони аксинча назорат гуруҳига нисбатан паст бўлди (назорат: 30,6%; АД+БА: 23,5% - $\chi^2=0,70$; $p<0,5$; OR=0,70; 95% CI 1,624-0,299), аммо назорат билан кўрсатилган фарқни статистик тасдиқланишини мавжуд бўлмаслиги БА билан боғланган АД патогенези билан вариантли алелларнинг паст сонини боғлаб олишга имкон беради.

Шундай қилиб, бизлар олиб борган тадқиқот материаллари патология ҳавфини 2,4 мартага оширган холда АДни ривожланиши ва *IL2* гени

rs2069762 (T330G) полиморфизми T/G генотипларининг гетерозиготлиги ўртасида ассоциатив алоқа мавжудлигини кўрсатди. Бироқ АД беморлари геномида мазкур генотипнинг мавжудлиги уларда келгусида мантиққа зид ҳолда аллергия ринитни юзага келиш ҳавфини 2,6 мартага пасайтириб, касалликни юзага келишини олдини олади. Олинган натижалар аллергия ринитни ривожланишига нисбатан протектив таъсирга эга бўлган ва АД ривожланишига ўз хиссасини қўшган T/G атопия генотиби патогенезига таъсирнинг бир хилда бўлмаслиги ҳамда ассоциацияси тўғрисида сўз юритишга имкон беради.

Тадқиқот ўтказиш давомида бизлар томондан дерматореспиратор синдромли АД билан оғриган беморлар гуруҳида *IL2* гени rs2069762 (T330G) алелл вариантларини ҳисобга олиш билан умумий IgE ва яллиғланиш олди - (ИЛ2) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-10) цитокинларининг ҳолати таҳлил қилинди. Бунда, нохуш алелл вариантли T/G ва G/G гетерозигот ва гомозигот вариантда бўлган беморларда умумий иммуноглобулин E нинг даражаси *IL2* генининг T/T (T330G) ижобий генотибидаги беморлар кўрсаткичларидан 1,05 ва 1,3 мартага ортиқ бўлади. Олинган натижалар статистик ишончли тавсифга эга бўлди ($P < 0,05$).



1-расм. *IL-2* гени rs2069762 (T330G) ген вариантлари полиморфизмини ҳисобга олиш билан АДли беморларда про-(ИЛ-2) ва яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-10) (пг/мл).

IL-2 гени (T330G) генининг алелл вариантларини ҳисобга олиш билан ИЛ2 яллиғланиш олди цитокинларини тадқиқ қилинганда статистик ишончли тавсифга эга бўлган *IL-2* гени T/T функционал генотиби билан солиштириш бўйича *IL-2* генининг нохуш генотипли гени (T330G) бўлган беморларда кўрсаткичларни 1,04 ва 1,2 мартага ортиши аниқланди ($P < 0,05$).

Шундай қилиб, адабиётларда нашр этилган ва бизлар томонимиздан ўтказилган шахсий текшириш натижалари шундан гувоҳлик берадики, яллиғланиш олди цитокини *IL-2* атопик патология ривожланишида муҳим рол ўйнайди. Т-хелперлар юзасидаги *IL-2* рецепторлар орқали амалга оширилувчи *IL-2* нинг таъсири сигналлар узатилишини фаоллашишига ва яллиғланиш ҳамда иммун реакцияларни ривожланишига олиб келади. Олинган маълумотлар АД беморларида патогенетик даволашга янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш заруриятини таъкидлайди.

Диссертациянинг «Атопик дерматитли беморларни патогенетик даволаш» деб номланган бешинчи бобида 0,3 г куруқ зарчава илдизпояси экстракти ва 0,15 г куруқ илдизмия илдизининг бойитилган экстрактдан ташкил топган, Ўзбекистон Республикаси «Navkar Group» фирмаси томонидан ишлаб чиқарилган иммунитетни коррекцияловчи ва аллергияга қарши дори воситаси «Гепапрот Нео» – дори воситасини қўллашни тавсифловчи билан ишлаб чиқилган патогенетик даволаш баён этилган, у ўзининг махсус танлаб олинган таркиби туфайли яллиғланишга қарши, антиоксидант, гепатопротектив, иммуностимулловчи таъсир кўрсатиш хусусиятига эга. Бунда қизилмия илдизи экстрактининг асосий таъсир кўрсатувчи моддаси бўлиб глицирланган кислота ҳисобланади, у яллиғланишга қарши, гепатопротектив, вирусларга қарши, аллергияга қарши хусусиятларга эга, улар оқ каламушларда ўтказилган тажриба тадқиқотларида исботланган.

«Гепопрот нео» дори воситаси 10 кундан 30 кунгача бўлган муддатда кунига 3 марта 2 капсуладан буюрилди. Бемор болаларни ёшига боғлиқ холда 10 кун давомида овқатдан кейин кунига 3 марта битта капсуладан «Гепопрот Нео» 0,5г буюрилди. Катталар учун эса 10-30 кун давомида кунига 3 марта 2 капсуладан буюрилди.

IL2гени T-330G (rs2069762) полиморфизм ассоциацияси алелл вариантларини ва АДли беморларда цитокинли статус ҳолатини ҳисобга олиб даволаш мажмуасига шахсий ёндошув усули қўлланилди.

Демак, IL2гени T-330G (rs2069762) генлари полиморфизмини ассоциациясининг ижобий алелл вариантлари бўлган беморлар учун гепатопротектив, мембранани стабилловчи, иммунокоррегирловчи бўлган препарат «гепапрот нео» ни 10 кун давомида кунига 3 марта 2 капсуладан, ҳам гетерозигот, ҳам гомозигот тавсифидаги нохуш G алелл варианты эса 30 кун давомида кунда 2 марта овқатдан кейин буюрилди.

Сиртки даволаш кунига 2 марта яллиғланишга қарши топик кортикостероидлардан яллиғланишга қарши фойдаланиш билан стандарт даволашга мос холда буюрилди. Шунингдек стандартга мос холда беморларга физиотерапевтик муолажалар (УБН, УВБ, ПУВА) буюрилди.

АД ли беморлари патогенетик даволаш самарадорлигини ўрганиш учун 3 гуруҳга бўлинди ва уларда факториал дизайн тадқиқотлари ўтказилди: I -гуруҳ (назорат) – стандарт даволаш (гипосенсибилизация, антигистаминли) ва сиртки-топик яллиғланишга қарши (кортикостероидли) ҳамда физиотерапевтик муолажалар (УБН даволаш) қабул қилган АДли 22 нафар беморлар.

II- гуруҳ – АДли 30 нафар беморлар стандарт даволашга мос холда (гипосенсибилизацияланувчи, антигистаминли) иммунитетни коррекцияловчи гепатопротекторлар билан бирга (10 кундан 30 кунгача кунига 3 марта овқатдан 1 таблеткадан «Феррокамед») ва сиртга топик яллиғланишга қарши (кортикостероидлар) ҳамда намловчи воситалар ва физиотерапевтик муолажалар (УБН даволаш) қабул қилдилар. Гепапрот -нео гепатопротектив ва иммунитетни коррекцияловчи восита эканлигини ҳисобга олиб, шунинг уни тажриба тадқиқотларида гипосенсибилизацияловчи таъсирини намойиш этганлиги учун қиёсий самарадорликни баҳоловчи сифатида бизлар

томонимиздан Ўзбекистонда ишлаб чиқарилган «феррокамед» танлаб олинди, у 10 кун давомида кунига 3 марта овқатдан кейин 1 таблеткадан буюрилди. «Феррокамед» – Ўзбекистонда ишлаб чиқарилган, «А.В.-ВЮКОМ» фирмасининг махсулоти бўлиб, у клиник самараси бўйича бир бирини тўлдирувчи, ҳаёт учун муҳим бўлган учта биологик мажмуадан ташкил топган, улар: глутамед (глутамин кислота билан мис (II)), глутафер (глутамин кислота билан темир (III)), кобавит (глутамин кислота билан кобальт ва витамином U). «Феррокамед», танлаб олинган махсус таркиби туфайли махсус таъсир механизмига – камқонликка қарши, гепатопротектив ва иммуномодулирловчи хусусиятларига эга. У оқсиллар синтезини кучайтиради ва оқсилларни бузилган бўғинларини самарали тиклайди ҳамда дис- ва гипопропротеинемик ҳолатни олдини олади. Шунингдек таркибидаги витамин U туфайли липотроп ва антигистамин таъсирга эга шу билан боғлиқ ҳолда эса жигарни яллиғланиш жараёнлардан ҳимоя қилган ҳолда аллергия белгилари пасаяди.

III гуруҳдаги – 30 нафар АДли беморлар кунига 3 марта овқатдан кейин 2 таблеткадан «Гепарот нео» дори воситасини ва физиотерапевтик муолажаларни (УБН даволаш) қабул қилдилар ва уларда сиртга топик кортикостероидлар қўлланилди.

АД беморларида *TLR2* (rs5743708) ген полиморфизми ассоциациясидаги аллел вариантларни ҳисобга олиб улардаги даволаш мажмуасига шахсий ёндошув усуллари қўлланилди.

Демак, *TLR2* (rs5743708) G/G полиморфизм гени ассоциациясининг ижобий аллел вариантлари бўлган беморларда 14 кун давомида кунига 2x3 марта гепарот нео буюрилган бўлса, G/A *TLR2* (rs5743708) ген полиморфизмларининг ассоциациясида нохуш аллел вариантлари бўлган беморларда мазкур дори воситаси 28 кун давомида кунига 2x3 марта буюрилди.

Барча беморларда ўтказилган патогенетик даволашгача ва ундан кейин клиник (SCORAD) ва иммунологик текширишлар ўтказилди.

4-жадвал

АД беморларида патогенетик даволашнинг клиник самарадорлигини қиёсий тавсифи (Abs., %)

Даволаш натижалари	I гуруҳ n=22		II – гуруҳ n=31		III – гуруҳ n=30	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Клиник соғайиш	4	18,2	6	19,4	9	30
Сезиларли яхшиланиш	3	13,6	11	35,5	13	43,3
Яхшиланиш	5	22,7	12	38,7	7	23,3
Самарасиз	10	45,5	3	9,7	1	3,3
Йил давомидаги қайталанишлар сони	12	54,5	4	12,9	1	3,3

1 йил давомидаги клиник кузатишлар кўрсатдики, стандартга мос ҳолда даволаш қабул қилган I гуруҳ беморлари орасида 22 нафаридан 4 нафариди клиник соғайиш қайд этилди, бу 18,2% ни ташкил этади, 3 (13,6%) нафариди сезиларли яхшиланиш ва 5 (22,7%) нафариди эса ахволини яхшиланиши кузатилди. 10 нафар беморларда даволаш самараси қайд этилмади, бу 45,5%ни ташкил этди.

Даволаш мажмуасида «феррокамед» қабул қилган II гуруҳ беморларидан 6 (19,4%) нафар беморлар клиник соғайишни, ахволини сезиларли яхшиланиши – 11 (35,5%), яхшиланиши – 12 (38,7%), самарасиз бўлиши – 3 (9,7%) ҳолатларда қайд этилди.

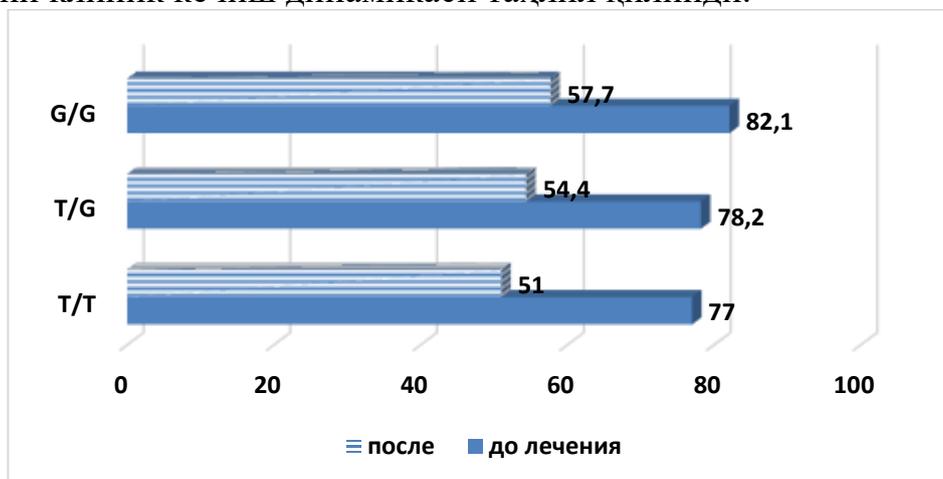
Гепапрот – неони қўллаш билан ўтказилган даволаш фонидаги учинчи гуруҳда, субъектив хиссларни сезиларли пасайиши, тери-патологик жараёнларини сўрилиши билан тавсифланувчи клиник жихатдан соғайиш 9 ҳолатда кузатилди, бу 30%ни ташкил этди, ахволини сезиларли яхшиланиши - 13 (43,3%), яхшиланиши – 7 (23,3%) самарасиз бўлиши – 1 (3,3%) ҳолатда аниқланди.

Ўрганилган гуруҳларда қайталанишлар сони қизиқарли маълумотларни кўрсатди. Демак, анъанавий даволаниш қабул қилган беморлар гуруҳида қайталанишлар миқдори 54,5% ҳолатни ташкил этди (22 нафардан 12 нафариди), бунда II – гуруҳда қайталанишлар миқдори – 12,9% ни ташкил этди (31 нафардан 4 нафариди), III – гуруҳ беморларида эса - қайталанишлар 3,3% ни ташкил этди (30 нафардан 1), бу мос ҳолда I ва II гуруҳ беморлари билан солиштирилганда 16,5 ва 3,9 марта кам демакдир.

Олинган натижалдар таҳлили шундан гувоҳлик берадики, гепапрот-неони киритиш билан ўтказилган мажмуавий даволаш АДли беморларни янада самарали даволашга олиб келди. Бизнинг қарашларимизча, «гепапрот –нео» дори воситасининг даволашдаги бундай ижобий самараси унинг таркибий қисми- қуруқ зарчўва илдизпоясининг экстракти ва қуруқ қизилмия илдизининг бойитилган экстракти билан боғлиқ бўлиб, бу унинг махсус ўзига хос таркибини белгилайди, бу эса препарат аннотациясини нафақат гепатопротективлигини, балки яллиғланишга қарши ва аллергияга қарши хусусиятларини ҳам тавсифлайди.

Шуни таъкидлаш зарурки, патогенетик даволаш АД беморларида тери-патологик жараёнларининг ижобий динамикасига сабаб бўлди, бу уни даволашгача бўлган муддат билан солиштирилганда 1,4 мартага пасайиши билан тавсифланувчи SCORAD индекси кўрсаткичларида акс этди ($p < 0,05$).

Шунингдек бизлар томонимиздан IL-2 интерлейкин генининг T330G ген полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олиш билан АДли беморларда касалликни клиник кечиш динамикаси таҳлил қилинди.



2-расм. IL-2 интерлейкин T330G ген полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олиш билан АД беморларида SCORAD индекси кўрсаткичлари (Гепапрот-Нео дори воситаси фонида, балл)

Расмдан келиб чиқсак, *IL2* интерлейкин Т/Т Т330G ижобий генотипли беморларда SCORAD индекси 1,5 мартага, Т/Ггетерозигот генотипли – 1,4 мартага, G/Gгомозигот ижобий генотипли - 1,4 мартага мос холда пасайди ($P < 0,05$).

TLR2 (rs5743708) генининг алелл вариантларини ҳисобга олиш билан АДли беморларни даволашга шахсий ёндошув умумий IgE кўрсаткичларини динамикадаги ижобий натижасини кўрсатди. Яъни, G/G ижобий беморларда ва G/Анинг ижобий бўлмаган алелл вариантларида IgE нинг умумий даражаси *TLR2* (rs5743708) ген генотипларига мос холда 1,5 мартага пасайди ($P < 0,05$).

Олинган натижалар таҳлили шундан гувоҳлик берадики, даволашга «Гепопрот -Нео» киритилиши, *IL2* гени Т330G ва *TLR2* гени 2258G>А толл-симон рецепторлар генлар полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олиш билан даволаш самарадорлигини янада яққол намоён бўлишига сабаб бўлади, бу эса даволаш мажмуасида «феррокамед» дори воситасини қабул қилаётган беморларни АДли беморлар билан солиштириш бўйича умумий иммуноглобулин Е нинг даражасини сезиларли равишда 1,5 мартага пасайишига олиб келади, бу ерда Т/Тли ижобий генотипли умумий IgE даражаси мос холда 1,1 мартага, Т/Г – генотипли 1,2 мартага ва G/G – генотипли 1,4 мартага пасайди. ($P < 0,05$)

Шундай қилиб, ўз таркибига «гепепрот нео» дори воситасини қамраб олган, атопик дерматитли беморларни даволашнинг ишлаб чиқилган усули умумий IgE ни 1,5 мартага камайтириш билан тавсифланувчи, ижобий даволаш самарасини кўрсатди. Ушбу дори воситасини буюрилиши анъанавий даволаш олган беморлар гуруҳи билан солиштириш бўйича яллиғланиш олди цитокини ИЛ-2 ва яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-10 ишлаб чиқарилишида аниқланган бузилишларни тиклашга, тери-патологик жараёнларини янада эрта регрессияланишига олиб келади.

ХУЛОСА

«Атопик дерматитнинг клиник-иммуногенетик характеристикаси ва ташхисни такомиллаштириш» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. SCORAD индекси бўйича АДнинг оғирлик даражасини 160 нафар беморларда клиник текшириш оғирликни энгил даражасини - 23,7%, оғирликни ўрта даражасини - 49,7% ва оғир даражасини – 26,8% ҳолатларда аниқлади. Бунда оғирликнинг энгил даражаси энг кўп ҳолатларда - 57,9% аёл жинсидаги шахсларда, ўртача даражаси эса –эркак жинсидаги шахсларда – 69,6% ташхисланди ва бизнинг ҳолатимизда оғирликнинг оғир даражаси аёл жинсидаги шахсларда ташхисланди, у 67,4% ташкил этди.

2. АДли беморларда 39,1% ҳолатда мос холдаги аллергик ринит билан – 18,1% ва бронхиал астма билан -20,6% кузатиловчи дерматореспиратор синдром аниқланди. Оғирлик даражасини ҳисобга олиш билан аллергик

ренитли 41,4% ҳолатда АД беморларида дерматоз оғирлигининг оғир даражаси ташхисланган бўлса, бронхиал астмали 45,5% ҳолатда АД беморларида мос ҳолдаги оғирликнинг ўрта даражаси ташхисланди.

3. Молекуляр-генетик тадқиқот натижалари кўрсатдики, дерматореспиратор синдромни биргаликда намоён бўлиши ва атопик дерматитни ривожланиш механизмларида касалликни клиник вариантларини аниқлашда асосий рол ўйновчи толлсимон рецепторлар синфларининг TLR2 гени 2258G>A ва TLR9 гени T1237C полиморф вариантлари, шунингдек IL2 генининг T330G интерлейкинлари билан ассоциацияланиши қайд этилади.

4. Илк бор Ўзбекистонда TLR2 генининг *rs5743708* полиморфизмининг гетерозигот генотипи атопик дерматит фонида бронхиал астмани шаклланишини белгилаб берувчи генетик детерминантли бўлиши аниқланди, унинг ташувчилиги эса – ушбу патологияни ривожланишига мойиллик омили бўлиб, уни ривожланиши ҳавфини 4 мартага оширди (OR=4,0).

5. Молекуляр-генетик тадқиқотлари асосида атопияга жавоб берадиган ирсий маркерлар орасида T330G (*rs2069762*) *IL-2* генининг атопик дерматит касаллигининг рифожланиш ҳавф мезони бўлишлигидан далолат берди.

6. Клиник-иммунологик тадқиқотлар натижасида аниқландики, АД ли беморларда дерматознинг оғирлик даражасини ортиши билан E умумий иммуноглобулинининг гиперпродукцияси фонида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар кўрсаткичларининг декомпенсатор реакцияси қайд этилади, у мос ҳолдаги соғлом шахслар кўрсаткичлари билан солиштирилганда ИЛ-2 ва ИЛ-10 даражасини 4,8 ва 1,8 мартага ортиши ва дерматоз оғирлигининг енгил даражаси кўрсаткичлари билан солиштириш бўйича ИЛ-2 ни -1,4 мартага ва ИЛ10ни -1,07 мартага ишлаб чиқарилишини аста секин пасайиши билан тавсифланади.

7. АД ли беморларда ўтказилган клиник-иммунологик ва молекуляр-генетик текширишлар асосида даволаш мажмуасига TLR2 гени 2258G>Aрецептори ва IL-2 гени T330Gтолл симон рецепторлари генларининг аллел вариантларини ҳисобга олиш билан гепатопротектив, мембранани турғунлаштирувчи, иммунитетни мустаҳкамловчи, маҳаллий ишлаб чиқарилган «Гепапурт-Нео» 0,45 г буюриш билан тавсифланувчи шахсийлаштирилган патогенетик даволаш ишлаб чиқилди.

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

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

РАЗИКОВА ГУЛМИРА РУСТАМОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ**

14.00.11 – Дерматология и венерология

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

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2021.4.PhD/Tib2258.

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

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Мавлянова Шахноза Закировна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Маннанов Абдушукур Маликович доктор медицинских наук, профессор Юсупов Музаффар Акрамович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022г. 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.)

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

Д.И. Ахмедова

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире атопический дерматит (АД) до сих пор является глобальной проблемой XXI – века, ввиду неуклонного роста среди населения, особенно среди детского возраста и пациентов взрослого контингента. Согласно данным мировой статистики, заболеванием страдает примерно от 7,1 до 27,4% населения, причем рост заболеваемости прослеживается в зависимости от различных факторов как внешнего, так и внутреннего характера. По данным ВОЗ, «... в последние годы среди детей участились случаи сочетанных форм респираторных аллергических заболеваний и АД «дерматореспираторный синдром»¹. Течение заболевания таким образом у взрослых, выражается наиболее упорным тяжелым течением заболевания, способствующим развитию осложненных форм дерматоза- «атопическая триада», или «тяжелый атопический синдром», тем самым требует совершенствования эффективности ранней диагностики, профилактики и методов лечения АД.

В мире уделяется особое внимание научным исследованиям, посвященным разработке эффективных методов диагностики и лечения атопического дерматита. В связи с этим, в последние десятилетия особое внимание уделяется роли наследственных механизмов, которые лежат в основе развития АД, определению прогностических факторов риска, оценке состояния функционального полиморфизма генов-кандидатов (Arg753Gln, T-1237C, T-330G) к атопии, выявлению воздействия триггер–аллергенов на развитие патологического процесса, ранней диагностике склонных к тяжелому течению форм, разработке и совершенствованию эффективных методов лечения и профилактики.

В нашей стране проводятся комплексные реформы по развитию и приведению системы медицины в соответствие с мировыми стандартами, в частности, по профилактике различных кожных заболеваний, возникающих у детей и взрослых. В комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения указаны задачи «...по повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также созданию системы медицинской стандартизации, высокотехнологических методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей диспансеризации...»². В этой связи, приоритетным направлением остается ранняя диагностика, разработка эффективных методов лечения, профилактика развития осложненных форм аллергических заболеваний кожи.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, определенным в Указах Президента Республики Узбекистан УП № 6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению

¹ <http://www.who.int/meiacentre>

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

принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», ПП № 4887 от 10 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения», ПП № 3071 от 20 июня 2017 г. «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», ПП № 4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. По данным ВОЗ, учеными Европы, Азии, Америки изучены молекулярно-генетические аспекты мутации гена FLG при АД, что определяет принадлежность больного к той или другой этнической популяции. Так, для европейской популяции из 5 мутаций R501X, 2282del4, R2447X, 3702delG, S3247X в большинстве работ типичны 2 мутации R501X и 2282del4, для азиатской популяции – 3321delA, S2554X, S2889X и S3296X [Barker J.N.W.N., Palmer C.N.A.et all.2007; Potaczek D.P., Nastalek M., 2011]. Изучены гены белков цитокиновой сети - ген тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) гены IL-25, IL-33, IL-4, IL-10, IL13, изменения последовательности нуклеотидов, а также доказано, что они вызывают изменение течения иммунных реакций и формирование предрасположенности к аллергическим заболеваниям, в том числе АД (Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К., 2012).

Учеными Узбекистана изучена роль аллельных вариантов глутатион S-трансфераз (GSTM1 и GSTT1) и гена провоспалительного цитокина ФНО- α в механизме развития atopического дерматита, что является значимыми маркерами повышенного риска развития тяжелой степени atopического дерматита. (Мавлянова Ш.З., Гулямова Г.Ш., с соавт., 2020). Доказана взаимосвязь ассоциаций исследованных генов и возможных их сочетаний с риском развития atopического дерматита с учетом клинического течения (тяжесть патологического процесса), клинической формы заболевания и уровнем иммунологических маркеров atopии (провоспалительного цитокина IL-4 и общего IgE). [Муминова С.Р., 2019].

Следует отметить, что углубленных исследований по изучению влияния экзогенных и эндогенных факторов на механизм развития АД как мультифакториального, генетически предрасположенного заболевания не проводилось.

Оценка молекулярно-генетических параметров генов, ответственных за развитие atopии раскроет новые механизмы развития дерматоза, что даст возможность разработки новых способов патогенетической терапии и профилактики заболевания. Своевременное выявление и патогенетически

обоснованная коррекция клинико-функциональных, биохимических, иммуногенетических показателей, ранняя диагностика заболевания, снижение тяжести и удлинение периода ремиссии. Вышеперечисленные проблемы требуют детального изучения, что обосновывает актуальность данной темы диссертации.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз в рамках инновационного гранта ФЗ -202004116 «Разработка лекарств нового поколения парафармацевтических продуктов на основе кремнистых растворов» (2021-2022гг.).

Целью исследования явилось раннее выявление молекулярно-генетических и иммунологических механизмов развития атопического дерматита и улучшение диагностики.

Задачи исследования заключаются в следующем:

определение статуса функционального полиморфизма генов-кандидатов атопии (Arg753Gln, T-1237C, T-330G) в крови больных атопическим дерматитом;

оценка анализа распределения количества полиморфных вариантных аллелей и генотипов генов цитокинов с учетом тяжести течения и клинических форм атопического дерматита;

оценка провоспалительных (ИЛ-2) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов у больных атопическим дерматитом с учетом аллельных вариантов генов-кандидатов в атопию;

разработка алгоритма ранней диагностики риска развития атопического дерматита и совершенствование методов патогенетического лечения.

Объектом исследования явились 160 больных с различными формами атопического дерматита в возрасте от 3 до 62 лет, находившихся под наблюдением в Республиканском специализированном центре дерматовенерологии и косметологии.

Предметом исследования были использованы периферическая кровь, сыворотка крови.

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на основе молекулярно-генетических исследований атопического дерматита установлено взаимодействие с полиморфными вариантами толл-подобного рецептора 2258G>A гена TLR2 и аллельными вариантами гена класса интерлейкинов T1237S, которые играют ключевую роль в определении клинических вариантов и степени тяжести атопического дерматита ;

у больных атопическим дерматитом уровень провоспалительных (ИЛ-2) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов повышался в 4,8 и 1,8 раза при

нарастании тяжести дерматоза на фоне гиперпродукции общего иммуноглобулина Е, что является подтверждено декомпенсаторной реакцией цитокинов;

доказано, что при гетерозиготном и гомозиготном полиморфизме генотипов Т/Г и Г/Г негативных аллельных вариантов гена ИЛ-2 у больных atopическим дерматитом по сравнению с положительными Т/Т генотипами этого гена, уровни индекса общего иммуноглобулина Е и провоспалительного цитокина ИЛ-2 резко возрастали до 1,1-1,3 раза.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

на основании метода прогнозирования риска развития тяжелых форм atopического дерматита с учетом генотипов полиморфизма гена TLR9 (rs5743836) T1237S и гена TLR2 2258G>A (Arg753Gln);

обоснован в качестве генетического маркера предрасположенности к аллергическому риниту, сочетающемуся с atopическим дерматитом полиморфизм T330G гена *IL-2* (rs2069762), и маркеров предрасположенности к бронхиальной астме, сочетающейся с atopическим дерматитом – полиморфизмы 2258G>A (Arg753Gln) гена *TLR2* и T1237C гена *TLR9* (rs5743836);

на основании клинко-иммунологического и молекулярно-генетического обследования больных atopическим дерматитом в отечественный «Гепепрот-Нео» 0,45 включены T330G гена *IL-2* и 2258G>A генов толл-подобных рецепторов гена TLR2 для комплексного лечения с учетом аллельных вариантов, основанного на том, что разработана индивидуализированная патогенетическая методика лечения, которая характеризуется назначением препарата, стабилизирующего гепатопротекторную мембрану и повышающего иммунитет.

Достоверность результатов исследования основывается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, методологически правильных практических исследований, достаточным количеством больных, статистической обработкой полученных данных, а также, сравнением результатов исследования с международными и местными данными, подтверждением со стороны уполномоченных структур заключения и полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в механизме развития клинических вариантов течения АД установлена роль ассоциации полиморфизма генов класса толл-подобных рецепторов 2258G>A гена *TLR2* и T1237C гена *TLR9*, а также интерлейкинов T330G гена *IL2*, играющих ключевую роль в определении степени тяжести;

Практическая значимость результатов исследования заключается разработкой молекулярно-генетического способа прогнозирования тяжелых клинических форм – дерматореспираторного синдрома у больных atopическим дерматитом с учетом определения генотипов класса толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR9 и интерлейкина T330G гена *IL2*, разработкой нового способа патогенетической терапии, характеризующегося назначением отечественного препарата «Гепепрот-Нео» на фоне комплексной терапии способствовала

повышению терапевтической эффективности в 64,8% и сокращению количества рецидивов в 3,9 раза.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов для ранней диагностики больных атопическим дерматитом, профилактики развития заболевания, разработки эффективных методов лечения:

утверждены методические рекомендации «Молекулярно-генетическое прогнозирование атопических заболеваний», разработанные на основе изучения клинико-иммуногенетической характеристики больных атопическим дерматитом и совершенствования ранней диагностики (заключение Минздрава № 8н-з/573 от 29 декабря 2021 г.). Данные методические рекомендации позволили своевременно диагностировать тяжелые формы заболевания, добиться экономической эффективности и снижения осложнений дерматозов, а также снизить финансовые затраты на лечение;

полученные научные результаты по ранней диагностике больных атопическим дерматитом, профилактике развития заболевания и разработке эффективных методов лечения внедрены в практику здравоохранения, в том числе в клиническую практику Республиканского научно-специализированного центра аллергологии и в клинику ООО «EMBRYO SERVICE». (Заключение Минздрава № 08-16812 от 13 июня 2022 г.). Внедрение научных результатов в клиническую практику позволило снизить стоимость лечения в 1,4 раза и среднюю стоимость лечения каждого больного на 3 500 000 сумов в результате раннего прогнозирования течения заболевания, улучшения лечения, снижения осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Основные положения данного исследования были обсуждены на 4-х научных конференциях, в том числе на 2-х международных и 2-х республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 журнальных статей, в том числе 2 в республиканских и 3 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** показана актуальность заболеваемости атопического дерматита в практическом здравоохранении и иммуногенетические аспекты дерматоза, востребованность проведенного исследования, отражены цель и задачи, даны характеристики объекту и предмету исследования, продемонстрировано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и

практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрывается их научная и практическая значимость, список внедрений в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современные взгляды к этиопатогенезу атопического дерматита**» излагается литературный обзор научных исследований по проблеме АД за последних 10-15 лет отечественных и зарубежных изданий, где подробно описывается современные взгляды этиопатогенетических аспектов развития заболеваемости, особую упор прилагается молекулярно-генетическим и иммунологическим исследованиям

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» излагается общая характеристика клинического материала и методов исследования. Для достижения поставленной цели и задач исследования обследовано 160 больных с атопическим дерматитом в возрасте от 3 до 62 лет. Набор больных с АД для обследования проводились на базе РСНПМЦДВиК МЗ РУз и Республиканском научно-специализированном аллергологическом центре МЗ РУз. Диагноз атопического дерматита ставился согласно международной классификации МКБ-10 и на основании диагностических критериев, предложенной Hanifin J., Rajka G. (1980): большие (обязательные) и малые (дополнительные) атопического дерматита.

По клинической форме АД эритематозно-сквамозная форма диагностировалось у 60 больных, что составило 37,5%, экссудативная форма – у 28 (17,5%), эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией – у 34 (21,3%), лихеноидная форма – у 24 (15%) и пруригинозная форма – у 14, что составило 8,7% случаев. Лица мужского пола составили – 85 (53,1%) пациентов и женского – 75, что составило 46,8%.

В диссертационной работе проводились следующие методы исследования: клинические – определение степени тяжести по индексу SCORAD. ИФА исследования про – (ИЛ-2) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, определение общего IgE, молекулярно-генетические исследования полиморфизма генов *TLR2* и *T1237C* гена *TLR9*, а также интерлейкинов *T330G* гена *IL2*. При статистической обработке результатов исследования использовали пакет программного обеспечения «Statistica for Windows 7.0» для персонального компьютера.

В третьей главе диссертации «**Клинико-иммунологическая характеристика атопического дерматита**» подробно описана характеристика клинического течения АД у 160 больных с учетом клинической формы, пола больных, степени тяжести, давности заболевания, характера кожно-патологического процесса.

Определение индекса SCORAD у 160 больных АД выявило легкую степень тяжести - у 38 больных (23,7%), среднюю степень - у 79 (49,7%) и тяжелая степень – у 43 (26,8%) соответственно. С учетом половых аспектов заболеваемости легкая степень тяжести наиболее часто диагностировалась у больных женского пола - 57,9% (22 из 38), средняя степень тяжести – у лиц мужского пола – 69,6% (55 из 79) , а тогда тяжелая степень тяжести в наших

случаях часто диагностировался у лиц женского пола, что составило 67,4% (29 из 43) соответственно. Гендерная особенность клинического течения заболеваемости выявляет тот факт, что тяжелая степень тяжести наиболее часто встречается у лиц женского пола - 67,4% (29 из 43), а средняя степень тяжести - у лиц мужского пола - 69,6% соответственно. Такое явление возможно объясняется с гормональной особенностью организма, что взаимосвязано с иммунологической реактивности организма.

В зависимости от клинической формы при эритематозно-сквамозной формы АД наиболее часто диагностировали среднюю степень тяжести 61,6% (37 из 60), при эритематозно-сквамозной формой с лихенификацией часто протекала с тяжелой степенью тяжести – 38,2%, тогда как экссудативная форма – в 57,1% случаев (16 из 28) имела среднюю степень тяжести. Лихеноидная и пруригинозная формы АД в 54,2% (13 из 24) и 50% (7 из 14) имели тяжелую степень тяжести соответственно. По давности заболевания наибольшее количество больных составили с тяжелой степени тяжести – 62,8% и средней степени – 45,6% , а легкая степень тяжести составило – 39,5% случаев.

Анализ клинических вариантов АД выявило, что у больных АД сопутствующей аллергическим ринитом наиболее часто диагностировали тяжелую степень тяжести дерматоза , что составило 41,4%, у больных АД с сопутствующей бронхиальной астмой наиболее часто встречали среднюю степень тяжести в 45,5% случаев соответственно.

Согласно литературным данным, тяжесть клинического течения atopического дерматоза во многом зависит от иммунологической реактивности организма, где важное значение придается клеточной реакции организма.

В связи с этим целью наших исследований явилось оценка взаимосвязи клинических проявлений с учетом индекса SCORAD у больных АД с сывороточными уровнями ИЛ-2 и ИЛ-10 интерлейкинов и общего IgE.

Так, результаты ИФА исследования показали, что у больных АД отмечается значительное повышение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-2 в 4,8 раз по сравнению с показателями здоровых лиц, и в среднем составило $17,39 \pm 2.63$ пг/мл ($P < 0,05$). Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 также повышался в 1,8 раз по сравнению с показателями здоровых лиц и мел статистически достоверный характер ($P < 0,05$). Тогда как уровень общего иммуноглобулина Е составил в среднем $187,6 \pm 4.7$ МЕ/мл , что в 2,7 раз превышал показателей контрольных лиц ($P < 0,05$).

Сравнительный анализ ИФА исследования цитокинового статуса и общего IgE у больных АД с дерматореспираторным синдромом показал выраженную гиперпродукция провоспалительного цитокина ИЛ-2 в 5,8 раз по сравнению с контрольной группой , а по сравнению с группой больных АД без дерматореспираторного синдрома - в 1,2 раза и в среднем составил $20,9 \pm 1,0$ пг/мл. ($P < 0,05$). Тогда как уровень ИЛ-10 в среднем составил $9,7 \pm 0,07$ пг/мл, что в 1,03 раза превышал показателей больных АД без дерматореспираторного синдрома и в 1,9 раз превышал показателей здоровых лиц. ($P < 0,05$). Повышение уровня ИЛ-2 и ИЛ-10 у больных АД с дерматореспираторным синдромом свидетельствует об активизации

аутоиммунного процесса, сопровождающиеся присоединением бактериальной или грибковой /вирусной инфекции в организме.

Анализ клинико-иммунологических исследований показал, что у больных АД с увеличением степени тяжести дерматоза отмечается декомпенсаторная реакция показателей про-и противовоспалительных цитокинов на фоне гиперпродукции общего иммуноглобулина Е, характеризующегося повышением уровня ИЛ-2 и ИЛ-10 в 4,8 и 1,8 раз по сравнению с показателями здоровых лиц соответственно, и постепенным снижением выработки ИЛ-2 - в 1,4 раза и ИЛ-10 - в 1,07 раз по сравнению с показателями легкой степени тяжести дерматоза. Полученные данные свидетельствует о разработки оптимальных методов иммунокоррекции у больных атопическим дерматитом.

В четвертой главе диссертации «Молекулярно-генетические характеристика атопического дерматита» описывается оценка роли генетического полиморфизма факторов иммунных реакций в развитии атопических заболеваний, характеризующиеся молекулярно-генетическими исследованиями полиморфизма 2258G>A (Arg753Gln) в гене толл-подобного рецептора 2 (номер референсного сиквенса полиморфизма *TLR2* – rs5743708), полиморфизма T1237C в гене толл-подобного рецептора 9 (номер референсного сиквенса полиморфизма *TLR9* – rs574383) и полиморфизма T330G в гене интерлейкина-2 (номер референсного сиквенса полиморфизма *IL2* – rs2069762).

Для оценки выявляемости аллельных вариантов и генотипов изучаемых генов больные были разделены на 3 подгруппы:

1) подгруппа 1.1 – больные только с атопическим дерматитом (АД, n=53), 2) подгруппа 1.2 – больные с АД и аллергическим ринитом (АД+АР, n=30), 3) подгруппа 1.3 – больные с АД и бронхиальной астмой (АД+БА, n=17). В указанных группах и подгруппах проведен сравнительный анализ частоты встречаемости полиморфных аллелей и генотипов генов-кандидатов.

Таблица 1
Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs5743708 (Arg753Gln) гена *TLR2* в группах пациентов с атопией и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		G (Arg)		A (Gln)		G/G (Arg/Arg)		G/A (Arg/Gln)		A/A (Gln/Gln)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа, n=100	186	93,00	14	7,00	86	86,00	14	14,00	0	0
1.1	Атопический дерматит n=53	97	91,51	9	8,49	44	83,02	9	16,98	0	0
1.2	Атопический дерматит + аллергический ринит, n=30	59	98,33	1	1,67	29	96,67	1	3,33	0	0
1.3	Атопический дерматит + бронхиальная астма n=17	30	88,24	4	11,76	13	76,47	4	23,53	0	0
2	Контр. группа, n=98	189	96,43	7	3,57	91	92,86	7	7,14	0	0

Проведенное нами исследование частоты распределения аллелей полиморфизма *rs5743708* гена *TLR2* (2258G/A или Arg753Gln) в выборке больных основной группы и в популяционной выборке (контроль) показало, что мутантный аллель «А» недостоверно чаще встречался у больных с атопией, чем в контроле (7,0% и 3,6%, соответственно; $\chi^2=2,32$; $p<0,2$; OR=2,03; 95% CI 0,816-5,065); частота «дикого» аллеля «G» имела показатели без значимого преобладания группы контроля над группой больных (соответственно, 96,4% и 93,0%; $\chi^2=3,32$; $p<0,2$; OR=0,49; 95% CI 1,226-0,198). Данные, полученные в нашем исследовании, несмотря на высокое значение отношения шансов (OR=2,03), указывают на отсутствие ассоциации между аллелем «А» полиморфизма *rs5743708* (Arg753Gln) гена *TLR2* и атопической патологией.

Таким образом, данные нашего исследования показали связь неблагоприятного вариантного аллеля «А» полиморфизма *rs5743708* гена *TLR2*, приводящего к замене Arg на Gln в положении 753 аминокислотной последовательности, с развитием бронхиальной астмы при наличии у больного атопического дерматита. Нами было установлено, что риск развития данной вторичной атопической патологии в случае наличия в геноме вариантного аллеля полиморфизма увеличен в 3,6 раза (OR=3,6). Полученный результат также указывает на то, что гетерозиготный генотип полиморфизма *rs5743708* гена *TLR2* является генетической детерминантой, определяющей формирование бронхиальной астмы на фоне атопического дерматита, а носительство генотипа G/A – фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 4 раза (OR=4,0).

Тогда как, исследование частоты распределения аллелей полиморфизма T1237C (*rs5743836*) гена *TLR9* в выборке больных основной группы и в популяционной выборке (контроль) показало, что мутантный аллель «С» встречался у больных с атопией в основной группе практически с той же частотой, что и в контрольной (9,5% и 10,2%, соответственно; $\chi^2=0,06$; $p<0,9$; OR=0,924; 95% CI 0,477-1,789); частота «дикого» аллеля «Т» также имела близкие значения показателя (соответственно, 90,5% и 89,8%; $\chi^2=0,06$; $p<0,9$; OR=1,083; 95% CI 2,096-0,559). Данные, полученные в нашем исследовании, указывают на отсутствие ассоциации между вариантным аллелем «С» полиморфизма T1237C (*rs5743836*) гена *TLR9* и атопической патологией. (таблица 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности полиморфизма T1237C (*rs5743836*) гена *TLR9* в исследованных группах пациентов с атопией и контроля

Группы	H_o	H_e	D *
1. Основная группа	0,19	0,17	0,105
1.1. АД	0,19	0,17	0,104
1.2. АД + АР	0,03	0,03	0,017
1.3. АД + БА	0,47	0,36	0,308
2. Контрольная группа	0,18	0,18	0,002

Примечание: $D=(H_o-H_e)/H_e$, где D – относительное отклонение ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой, H_o – наблюдаемая гетерозиготность, H_e – ожидаемая гетерозиготность.

Из расчета уравнением ХВ, в группе популяционного контроля теоретически ожидаемая частота гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма T1237C (rs5743836) гена *TLR9* составила 0,81, гетерозиготного генотипа Т/С – 0,18, а гомозиготного по мутантному аллелю генотипа С/С – 0,01. Значения наблюдаемой частоты генотипов полиморфизма составили, соответственно, 0,81 для Т/Т, 0,18 для Т/С и 0,01 для С/С ($p=0,982$).

Далее нами изучено частота выявляемости аллельных вариантов и полиморфизма ассоциации генотипов (Т330G) гена *IL2* у больных АД и ее клинических вариантах сопутствующей аллергическими заболеваниями (АР и БА). (таблица 3).

Таблица 3

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs2069762 (Т330G) гена *IL2* в группах пациентов с атопией и контроля

№	Группа	Частота аллелей				Частота генотипов					
		Т		G		Т/Т		Т/G		G/G	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1	Основная группа n=100	122	61,00	78	39,00	41	41,00	40	40,00	19	19,00
1.1	Атопический дерматит n=53	60	56,60	46	43,40	17	32,08	26	49,06	10	18,87
1.2	Атопический дерматит + Аллергический ринит n=30	36	60,00	24	40,00	14	46,67	8	26,67	8	26,67
1.3	Атопический дерматит + Бронхиальная астма n=17	26	76,47	8	23,53	10	58,82	6	35,29	1	5,88
2	Контр. группа n=98	136	69,39	60	30,61	54	55,10	28	28,57	16	16,33

Проведенное нами исследование частоты распределения аллелей полиморфизма **rs2069762 (Т330G) гена *IL2*** в выборке больных основной группы и в популяционной выборке (контроль) показало, что мутантный аллель «G» чаще встречался у больных с атопией, чем в контроле (39,0% и 30,6%, соответственно; $\chi^2=3,07$; $p<0,1$; OR=1,45; 95%CI 0,957-2,195), тогда как частота «дикого» аллеля «Т» была выше в группе контроля (61,0% – основная группа; 69,4% – контрольная группа; $\chi^2=3,07$; $p<0,1$; OR=0,69; 95%CI 0,045-0,456). Данные, полученные в нашем исследовании, указывают на слабую ассоциацию между аллелем «G» полиморфизма rs2069762 (Т330G) гена *IL2* и атопической патологией, шанс развития которой при наличии данной генетической детерминанты повышается в 1,45 раза (OR=1,45) (Таблица 3).

В подгруппах больных только с АД(1.1) и с АД+АР (1.2) вариантный аллель «G» также встречался чаще, чем в группе популяционного контроля (контроль: 30,6%; АД: 43,4% - $\chi^2=4,94$; $p<0,05$; OR=1,74; 95%CI 1,067-2,830; АД+АР: 40,0% - $\chi^2=1,84$; $p<0,2$; OR=1,51; 95%CI 0,832-6,0), при этом достоверной оказалась лишь разница частоты мутантного аллеля в выборке больных только с АД. В подгруппе больных, у которых течение АД было осложнено бронхиальной астмой (подгруппа 1.3) частота аллеля «G»,

напротив, была ниже, чем в контрольной группе (контроль: 30,6%; АД+БА: 23,5% - $\chi^2=0,70$; $p<0,5$; $OR=0,70$; 95%CI 1,624-0.299), однако отсутствие статистического подтверждения указанного различия с контролем не позволяет связать низкую частоту вариантного аллеля с патогенезом АД, связанного с БА.

Таким образом, данные нашего исследования показали наличие ассоциативной связи между гетерозиготным генотипом Т/Г полиморфизма rs2069762 (Т330G) гена *IL2* и развитием АД, повышая риск патологии в 2,4 раза. Однако, присутствие этого генотипа в геноме больных АД парадоксальным образом предохраняет от развития у них в дальнейшем аллергического ринита, снижая риск его возникновения в 2,6 раза. Полученные данные говорят об ассоциации и неоднозначности влияния на патогенез атопиигенотипа Т/Г, вносящего вклада в развитие АД и имеющего протективное действие в отношении развития аллергического ринита.

В ходе исследования нами была проанализирована состояние про-(ИЛ2) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов и общего IgE с учетом аллельных вариантов rs2069762 (Т330G) гена *IL2* в группе больных АД с дерматореспираторным синдромом. Так, у больных с гетерозиготными и гомозиготными вариантами неблагоприятных аллельных вариантов Т/Г и G/G уровень общего иммуноглобулина Е в 1,05 и 1,3 раз превышал показателей больных с благоприятными генотипами Т/Т(Т330G) гена *IL2*. Полученные результаты имели статистически достоверный характер. ($P<0,05$)

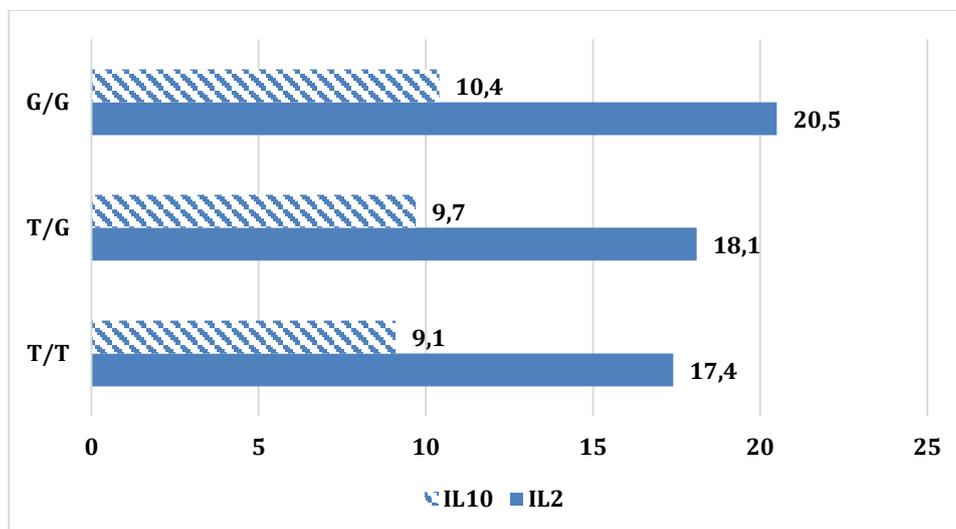


Рис.1. Показатели про-(ИЛ-2) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов у больных АД с учетом полиморфизма гена вариантов rs2069762 (Т330G) гена *IL2* (ng/мл).

В исследованиях противовоспалительного цитокина ИЛ-2 с учетом аллельных вариантов гена (Т330G) гена *IL2* выявило увеличение показателей в 1,04 и 1,2 раза у больных с неблагоприятными генотипами гена (Т330G) гена *IL2* по сравнению с функциональными генотипами Т/Т гена *IL2*, который имел статистически достоверный характер. ($P <0,05$)

Таким образом, результаты опубликованных в литературе и проведенных нами собственных исследований свидетельствуют о том, что провоспалительный цитокин IL-2 играет важную роль в развитии atopической патологии. Действие IL-2, реализуемое через рецептор IL-2R на поверхности Т-хелперов, приводит к активации передачи сигналов и развитию воспалительных и иммунных реакций. Полученные данные диктуют о разработки новых подходов к патогенетической терапии у больных АД.

В пятой главе диссертации «**Патогенетическая терапия больных с atopическим дерматитом**» излагается разработка патогенетической терапии, характеризующаяся применением иммунокорректирующего и антиаллергического препарата «Гепапрот-Нео» – препарат узбекского производства фирмы «Navkar Group», состоящий из экстракта корневищ куркумы сухой – 0,3 г и обогащенный экстракт корней солодки сухой – 0,15 г, благодаря специально подобранному составу, обладает противовоспалительным, антиоксидантным, гепатопротективным, иммуностимулирующим действием. Причем, основным действующим веществом экстракта корней солодки является глицирризиновая кислота, которая обладает противовоспалительным, гепатопротективным, противовирусным, противоаллергическим свойствами, которая была доказана в ходе экспериментальных исследований на белых крыс.

Препарат «Гепапрот-Нео» назначали по 2 капсуле 3 раза в день в течение от 10 до 30 дней. В зависимости от возраста больным детям «Гепапрот-Нео» 0,5г назначался по 1 капсуле 3 раза в день после еды в течение 10 дней. Взрослым – по 2 капсуле 3 раза в день в течение 10-30 дней.

Учитывая аллельные варианты ассоциации полиморфизма T-330G (rs2069762) гена *IL2* и состояние цитокинового статуса у больных АД применялся персонализированный подход к комплексной терапии.

Так, больным с благоприятными аллельными вариантами ассоциации полиморфизмов генов T-330G (rs2069762) гена *IL2* гепатопротективный, мембраностабилизирующий, иммунокорректирующий препарат «Гепапрот - Нео» назначали по 2 капсуле 3 раза в день в течение 10 дней, а с неблагоприятными аллельными вариантами G как гетерозиготного, так и гомозиготного характера данный препарат назначался по 1 капсуле 2 раз в день после еды в течение 30 дней.

Наружная терапия назначалась согласно стандартам терапии с использованием противовоспалительных топических кортикостероидов 2 раза в день. Также больным согласно стандарта назначались физиотерапевтические процедуры (УФО, УВБ, ПУВА).

Для изучения эффективности патогенетической терапии больные АД были разделены на 3 группы и у них проведен факториальный дизайн исследования: I -группа (контрольная) – 22 больных АД, получавших согласно стандарту терапию (гипосенсибилизирующая, антигистаминная) и наружно-топические противовоспалительные (кортикостероиды) и физиотерапевтические процедуры (УФО терапия).

II- группа – 30 больных АД, получавший согласно стандарту терапию (гипосенсибилизирующая, антигистаминная) совместно с иммунокорректирующим препаратом гепатопротектором («Феррокамед» по 1 таблетки 3 р/д после еды в течение от 10 до 30 дней) и наружно-топические противовоспалительные (кортикостероиды) и увлажняющие средства и физиотерапевтические процедуры (УФО терапия). Учитывая то, что Гепарот -Нео является гепатопротективным и иммунокорректирующим, а также экспериментальными исследованиями продемонстрировала гипосенсибилизирующее действие, в качестве оценки сравнительной эффективности, нами выбран препарат узбекского производства «феррокамед», который назначался по 1 таблетки 3 р/д после еды в течение 10 дней. «Феррокамед» – препарат узбекского производства фирмы «А.В.-ВЮКОМ», состоящий из трех взаимодополняющих по клиническому эффекту биоконплексов жизненно важных элементов: глутамед (медь (II) с глутаминовой кислотой), глутафер (железо (III) с глутаминовой кислотой), кобавит (кобальт с глутаминовой кислотой и витамином U). «Феррокамед», благодаря специально подобранному составу, обладает специфическим механизмом действия – противоанемичным, гепатопротективным и иммуномодулирующим действием. Он усиливает синтез белков и эффективно восстанавливает нарушенные звенья белкового звена, предупреждает дис- и гипопропротеинемические состояния. А также благодаря составляющему витамина U обладает липотропным и антигистаминным действием, в связи с чем снижаются симптомы аллергии, защищая печень от воспалительных процессов.

III группа – 30 больных АД, получавших комплексную терапию с препаратом «Гепарот-Нео» по 2 таб. 3 раза в день после еды и физиотерапевтические процедуры (УФО терапия) и наружно применяли топические кортикостероиды.

Учитывая аллельные варианты ассоциации полиморфизма гена *TLR2* (rs5743708) больным АД применяли персонафицированный подход к комплексной терапии.

Так, больным с благоприятными аллельными вариантами ассоциации полиморфизма гена *TLR2* (rs5743708) G/G «Гепарот-Нео» назначался по 2 х3 раза в день в течение 14 дней, тогда как с неблагоприятными аллельными вариантами ассоциации полиморфизмов генов G/A *TLR2* (rs5743708) препарат назначался по 2 х 3 раза в день в течение 28 дней.

У всех больных проводились клинические (SCORAD) и иммунологические исследования крови до и после патогенетической терапии.

Клинические наблюдения в течение 1 года лет показали, что у больных I группы, получавших лечение согласно по стандарту среди 22 человек у 4 отмечали клиническую выздоровление, что составило 18,2%, у 3 (13,6%) – значительное улучшение и у 5 (22,7%) – улучшение. У 10 больных эффекта от лечения не отмечали, что составило 45,5%.

Во II – группе больных, получавшие в комплексной терапии препарат «Феррокамед» у 6 (19,4%) больных отмечали клиническое выздоровление, значительное улучшение отмечали – у 11 (35,5%), улучшение – у 12 (38,7%), а без эффекта – у 3 (9,7%) случаев.

Таблица 4

Сравнительная характеристика клинической эффективности патогенетической терапии больных АД (абс, %)

Результаты лечения	I группа n=22		II – группа n=31		III – группа n=30	
	абс	%	абс	%	абс	%
Клиническое выздоровление	4	18,2	6	19,4	9	30
Значительное улучшение	3	13,6	11	35,5	13	43,3
Улучшение	5	22,7	12	38,7	7	23,3
Без эффекта	10	45,5	3	9,7	1	3,3
Количество рецидивов в году	12	54,5	4	12,9	1	3,3

В третьей группе больных, где была назначена патогенетическая терапия с применением гепапрот – нео в комплексной терапии клиническое выздоровление наблюдали у 9, характеризующееся рассасыванием кожно-патологического процесса, значительным снижением субъективных ощущений, что составило 30%, значительное улучшение - у 13 (43,3%), улучшение – у 7 (23,3%) без эффекта – у 1 (3,3%) случаев.

Интересные данные показали количество рецидивов в изучаемых группах. Так, в группе больных, получавшие традиционную терапию количество рецидивов составило 54,5% случаев (у 12 из 22), тогда как во II – группе количество рецидивов составило – 12,9% (у 4 из 31), а у больных III – группы - составило 3,3% (1 из 30), что в 16,5 и 3,9 раза меньше было по сравнению с I и II группами больных соответственно.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что комплексная терапия с применением гепапрот – нео включением способствовало более эффективному лечению больных с АД. На наш взгляд, такой положительный эффект терапии с препаратом «Гепапрот-Нео » обуславливался с его составляющим компонентом – экстракта корневищ куркумы сухой и обогащенный экстракт корней солодки сухой, благодаря специально подобранному составу, что характеризовало не только гепатопротективное согласно аннотации препарата, но и противовоспалительное и антиаллергическое свойство.

Необходимо отметить, что патогенетическая терапия способствовала положительной динамике кожно-патологического процесса у больных АД, что отразилось в показателях индекса SCORAD, характеризующиеся снижением его в 1,4 раза по сравнению до лечения ($p < 0,05$).

Нами также проанализирована динамика клинического течения у больных АД с учетом ассоциации полиморфизма гена T330G гена интерлейкина IL2.

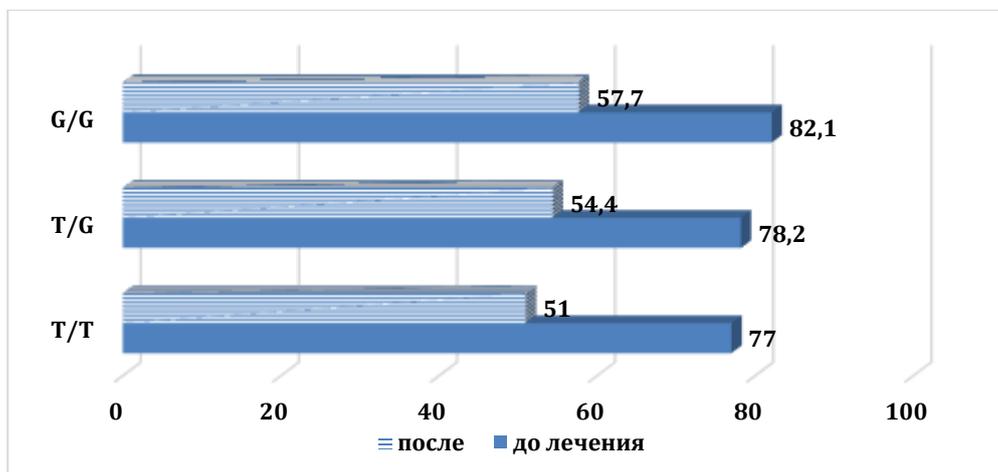


Рис.2. Показатель индекса SCORAD у больных с АД с учетом ассоциации полиморфизма гена T330G гена интерлейкина IL2. (На фоне препарата Гепропрот-Нео, балл)

Как следует из рисунка, у больных с благоприятными генотипами T/T T330G гена интерлейкина IL2 индекс SCORAD снижался в 1,5 раза, с гетерозиготными генотипами T/G – в 1,4, а с гомозиготными неблагоприятными генотипами G/G - в 1,4 раза соответственно. (P<0,05).

Персонализированный подход к лечению больных АД с учетом аллельных вариантов гена TLR2 (rs5743708) показало положительные результаты в динамике показателей общего IgE. Так, уровень общего IgE у больных с благоприятными G/G и неблагоприятными аллельными вариантами G/A генотипами гена TLR2 (rs5743708) снижался в 1,5 раза соответственно. (P<0,05).

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что включение препарат «гепропрот нео» способствует более выраженному терапевтическому эффекту с учетом ассоциации полиморфизмов генов толл-подобного рецепторов 2258G>A гена TLR2 и T330G гена IL2, что способствовало значительному снижению уровня общего иммуноглобулина E в 1,5 раза по сравнению с больными АД, получавшими в комплексной терапии препарат «феррокамед», где уровень общего IgE с благоприятными генотипами T/T снижался в 1,1, с генотипами T/G – 1,2 раза и с генотипами G/G – 1,4 раза соответственно. (P<0,05)

Таким образом, разработанный метод лечения больных с атопическим дерматитом, включающий в комплекс терапии препарат «гепропрот нео» оказал положительный терапевтический эффект, характеризующиеся снижением общего IgE в 1,5 раза. Назначение данного препарата способствует более раннему регрессу кожно-патологического процесса, приводит к восстановлению выявленных нарушений в выработке про- ИЛ-2и противовоспалительных ИЛ-10 цитокинов по сравнению с группой больных, получавших традиционную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты клинических исследований степени тяжести АД по индексу SCORAD у 160 больных вывели легкую степень тяжести - в 23,7%,

средняя степень тяжести - в 49,7% и тяжелая степень – в 26,8% случаях. Причем легкая степень тяжести наиболее часто диагностировалась у лиц женского пола - 57,9%, а средняя степень тяжести – у лиц мужского пола – 69,6% и тяжелая степень тяжести в наших случаях часто диагностировался у лиц женского пола, что составило 67,4%.

2. У больных АД в 39,1% случаев выявлено дерматореспираторный синдром, сопровождающиеся с аллергическим ринитом – в 18,1% и бронхиальной астмой – в 20,6% соответственно. С учетом степени тяжести по индексу SCORAD у больных АД с аллергическим ринитом в 41,4% случаях диагностировали тяжелую степень тяжести дерматоза, а у больных АД с бронхиальной астмой в 45,5% случаях среднюю степень тяжести соответственно.

3. Результаты молекулярно-генетических исследований показали, что в механизме развития атопического дерматита и сочетанных проявлений дерматореспираторного синдрома отмечается ассоциированность с полиморфными вариантами генов класса толл-подобных рецепторов 2258G>A гена *TLR2* и T1237C гена *TLR9*, а также интерлейкинов T330G гена *IL2*, играющих ключевую роль в определении клинических вариантов заболеваемости.

4. Впервые в Узбекистане определено, что гетерозиготный генотип полиморфизма *rs5743708* гена *TLR2* является генетической детерминантой, определяющей формирование бронхиальной астмы на фоне атопического дерматита, а его носительство – фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 4 раза (OR=4,0).

5. Результаты молекулярно-генетических исследований генов ответственных к атопии показали, что среди изучаемых генов T330G ген (*rs2069762*) *IL2* является наиболее прогностическим критерием риска развития атопического дерматита среди населения узбекской популяции.

6. Клинико-иммунологическими исследованиями выявлено, что у больных АД с увеличением степени тяжести дерматоза отмечается декомпенсаторная реакция показателей про-и противовоспалительных цитокинов на фоне гиперпродукции общего иммуноглобулина E, характеризующегося повышением уровня ИЛ-2 и ИЛ-10 в 4,8 и 1,8 раз по сравнению с показателями здоровых лиц соответственно, и постепенным снижением выработки ИЛ-2 в 1,4 раза и ИЛ-10 - в 1,07 раз по сравнению с показателями легкой степени тяжести дерматоза.

7. На основании клинико-иммунологических и молекулярно-генетических исследований у больных АД разработана персонализированная патогенетическая терапия, характеризующаяся назначением в комплексную терапию гепатопротективного, мембраностабилизирующего, иммунокорректирующего препарата, отечественного производства «Гепапрот-Нео» 0,45 г с учетом аллельных вариантов генов толл-подобных рецепторов 2258G>A гена *TLR2* и T330G гена *IL2*.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019. Tib.29.01 ON
AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF DERMATOVENEREOLOGY AND COSMETOLOGY**

RAZIKOVA GULMIRA RUSTAMOVNA

**CLINICAL AND IMMUNOGENETIC CHARACTERISTICS OF ATOPIC
DERMATITIS AND IMPROVEMENT OF DIAGNOSTICS**

14.00.11 - Dermatology and venereology

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2022

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2021.4.PhD/Tib2258.

Doctor of philosophy (PhD) dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of "ZiyoNet" Informational and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor:	Mavlyanova Shakhnoza Zakirovna Doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Mannanov Abdushukur Malikovich Doctor of medical sciences, professor Yusupov Muzaffar Akramovich Doctor of medical sciences, professor
Leading organization:	Tashkent medical academy

The defence of the dissertation will be held on «_____» _____ 2022, at _____ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: info@tashpmi.uz).

The doctor of philosophy (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No._____) Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent city. Phone/fax: (+998) 71-262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2022 year
(mailing report _____ on «_____» _____ 2022 year)

A.B. Alimov
Chairman of the Scientific Council on Award of
Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

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

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research was to study the molecular genetic and immunological mechanisms of atopic dermatitis development and to improve the methods of early diagnosis and therapy.

The object of the research were 160 patients with different forms of atopic dermatitis aged 3 to 62 years.

The scientific novelty of the research is as follows:

based on molecular genetic studies of atopic dermatitis, an interaction with polymorphic variants of the toll-like receptor 2258G>A of the TLR2 gene and allelic variants of the T1237S interleukin class gene, which play a key role in determining the clinical variants and severity of atopic dermatitis, was established;

in patients with atopic dermatitis, the level of pro-inflammatory (IL-2) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines increased by 4.8 and 1.8 times with an increase in the severity of dermatosis against the background of hyperproduction of total immunoglobulin E, which was confirmed by the decompensatory reaction of cytokines;

It has been proven that with heterozygous and homozygous polymorphism of the T/G and G/G genotypes of negative allelic variants of the IL-2 gene in patients with atopic dermatitis compared with positive T/T genotypes of this gene, the levels of the total immunoglobulin E index and the pro-inflammatory cytokine IL-2 sharply increased up to 1.1-1.3 times.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results for early diagnosis of patients with atopic dermatitis, prevention of the development of the disease, development of effective methods of treatment:

the methodological recommendations "Molecular genetic prediction of atopic diseases" were approved, developed on the basis of studying the clinical and immunogenetic characteristics of patients with atopic dermatitis and improving early diagnosis (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z / 573 of December 29, 2021). These methodological recommendations made it possible to timely diagnose severe forms of the disease, achieve economic efficiency and reduce the complications of dermatoses, as well as reduce the financial costs of treatment;

the obtained scientific results on the early diagnosis of patients with atopic dermatitis, prevention of the development of the disease and the development of effective methods of treatment have been introduced into healthcare practice, including the clinical practice of the Republican Scientific and Specialized Center of Allergology and the clinic of EMBRYO SERVICE LLC. (Conclusion of the Ministry of Health No. 08-16812 dated June 13, 2022). The introduction of scientific results into clinical practice has reduced the cost of treatment by 1.4 times and the average cost of treating each patient by 3 500 000 soums as a result of early prediction of the course of the disease, improved treatment, reduced complications and improved quality of life for patients.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, conclusions and practical recommendations, a list of references. The volume of the dissertation is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Мавлянова Ш.З., Колдарова Э.В., Разикова Г.Р. Молекулярно-генетические аспекты в патогенезе атопического дерматита // Журнал Дерматовенерология и Эстетическая Медицина. Ташкент, 2021, № 1-2. – С. 61–67 (14.00.00; № 1).

2. Razikova G.R., Mavlyanova Sh.Z., Boboev K.T. Assessment of the significance of the T-330G (rs2069762) polymorphism of the IL2 gene in the development of atopic dermatitis // Philosophical Readings. 2021, № XIII.4. – pp. 484–493 (14.00.00; (3) Scopus).

3. Разикова И.С., Разикова Г.Р., Айдарова Н.П., Байбекова В.Ф., Каюмова С.Ш. Распространенность аллергических заболеваний среди возрастной группы 0-18 лет населения Республики Узбекистан // Терапевтический Вестник Узбекистана. Ташкент, 2020, № 2. – С. 174–180 (14.00.00; № 7).

4. Razikova I.S., Razikova G.R., Aidarova N.P., Baybekova V.F., Akhmedov H.S. Prevalence of allergic diseases among the age group 0-18 years of the population of the republic of Uzbekistan. // European journal of pharmaceutical and medical research. 2020, № 7(3). – С. 5–10 (14.00.00; (23) SJIF 6.222).

5. Мавлянова Ш.З., Капралова Я.А., Юнусова З.С., Муллахонов Ж.Б., Максудов М.Р., Гулямова Г.Ш., Разикова Г.Р. Microbiological and molecular genetic aspects in the clinical course of allergic dermatosis in Uzbekistan // International Journal of Current Research and Academic Review, September 2019 – pp. 7179–7183 (14.00.00; (12) Index Copernicus).

II бўлим (II часть; Part II)

6. Разикова Г.Р., Разикова И.С., Мавлянова Ш.З., Бобоев К.Т. Молекулярно-генетическое прогнозирование атопических заболеваний // Методические рекомендации. Ташкент, 2021. – 60 с.

7. Разикова И.С., Байбекова В.Ф., Разикова Г.Р., Низомов К.Ф., Айдарова Н.П. Патч диагностика в практике аллерголога // Учебно-методическое пособие для студентов 5-6 курсов медицинских ВОУ. Ташкент, 2020. – 60 с.

8. Разикова И.С., Разикова Г.Р. Особенности инновационной диагностики хронических аллергодерматозов у лиц подросткового и молодого возраста в Узбекистане // Международный Конгресс Аллергологов и клинических иммунологов. Сборник научных тезисов: 27-28 Сентябрь. Ташкент, 2019. – С. 92-93.

9. Разикова И.С., Разикова Г.Р., Байбекова В.Ф., Таджиева З.А. Опыт применения Левосетила в лечении хронических крапивниц //

Международный Конгресс Аллергологов и клинических иммунологов. Сборник научных тезисов: 27-28 Сентябрь. Ташкент, 2019. – С. 90-91.

10. Муллахонов Ж.Б., Мавлянова З.Н., Разикова Г.Р. Особенности клинического течения крапивницы в условиях Узбекистана // Научно-Практический Журнал «Дерматовенерология и Эстетическая Медицина». Ташкент, 2019. №3. – С. 43.

11. Мавлянова Ш.З., Муллаханов Ж.Б., Муминова С.Р., Разикова Г.Р., Закиров Б.Х., Исмогилов 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». г. Санкт-Петербург. 23-24 апреля 2019 года. – С.169.

12. Мавлянова Ш.З., Разикова Г.Р., Алимухамедова Ю.А., Разикова И.С. Новые подходы к терапии атопического дерматита // Научно-Практический Журнал «Дерматовенерология и Эстетическая Медицина». Ташкент, 2021. – №3. – С. 51.

13. Мавлянова Ш.З., Есионова Е.А., Разикова Г.Р. Особенности течения атопического дерматита с моновалентной сенсibilизацией к грибам рода *Candida*. // Сборник тезисов Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения», Санкт-Петербург, 2020г. – С. 166.