

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc 02/30.12. 2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**УМУРОВ ФАРРУХ ФАХРИДДИНОВИЧ**

**КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА МИКРОБИОЛОГИК  
ХУСУСИЯТЛАРНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА ТЕРИ  
ЛЕЙШМАНИОЗИНИНГ ДАВОЛАШ УСУЛИНИ  
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

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

**Умуров Фаррух Фахриддинович**

Клиник-иммунологик ва микробиологик хусусиятларни ҳисобга олган  
ҳолда тери лейшманиозининг даволаш усулини оптималлаштириш ..... 3

**Умуров Фаррух Фахриддинович**

Оптимизация терапии кожного лейшманиоза с учетом клинико-  
иммунологических и микробиологических особенностей.....29

**Umurov Farrukh Fakhriddinovich**

Optimization of cutaneous leishmaniasis therapy taking into account clinical,  
immunological and microbiological features.....55

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works .....61

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc 02/30.12. 2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**УМУРОВ ФАРРУХ ФАХРИДДИНОВИЧ**

**КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА МИКРОБИОЛОГИК  
ХУСУСИЯТЛАРНИ ҲИСОБГА ОЛГАН ҲОЛДА ТЕРИ  
ЛЕЙШМАНИОЗИНИНГ ДАВОЛАШ УСУЛИНИ  
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.3.PhD/Tib2182 рақам билан рўйхатга олинган.**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.immuno.uz](http://www.immuno.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбарлар:**

**Исмаилова Гули Аминджановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Абидова Зура Муратходжаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, к.и.х.

**Расмий оппонентлар:**

**Файзуллаева Нигора Яхъяевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

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

**Етакчи ташкилот:**

**Астана тиббиёт университети (Қозоғистон)**

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли бир марталик Илмий кенгашнинг 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74. Тел./факс +99871-207-08-30, e-mail: [immunology@immuno.uz](mailto:immunology@immuno.uz)).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ \_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74. Тел./факс: +99871-207-08-30, e-mail: [immunology@immuno.uz](mailto:immunology@immuno.uz)).

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Т.У.Арипова**

Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

**Х.М.Хатамов**

Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

**А.А.Исмаилова**

Илмий даражаларни берувчи бир марталик илмий кенгаш қошидаги бир марталик илмий семинар раиси тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Сўнги йилларда протозойли трансмиссив касалликлари гуруҳи бўлган лейшманиоз - одамлар ва ҳайвонларнинг табиий ўчоқли, ички органлар (висцерал лейшманиоз) ёки тери ва шиллиқ пардалар (тери лейшманиози) зарарланиши билан кечувчи касаллик бўлиб қайталаниши, бемор ҳаёт сифатини пасайишига олиб келиши билан соғлиқни сақлаш тизимининг жиддий муаммоларидан бири ҳисобланади. Касалликнинг тери шакллари Марказий Осиё, Грузия, Озарбайжон, Жанубий Қозоғистон, Туркменистон, Ўзбекистон, Арманистон ва Тожикистонда спорадик равишда аниқланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, «... дунёда ҳар йили тери лейшманиозининг 700 мингдан 1,3 миллионгача янги ҳолатлари ва висцерал лейшманиознинг 200-400 минг ҳолатлари қайд этилмоқда»<sup>1</sup>. Тери лейшманиози патогенезининг мураккаблиги ва касаллик оқибатларининг оғирлиги ўз навбатида, ижтимоий-иқтисодий оқибатлари ушбу касалликни эрта клиник-иммунологик ташхислаш, даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида тери лейшманиози билан касалланган беморларнинг ортиши, айниқса уни эрта босқичда ташхислаш, олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада тери лейшманиозини ўтказган беморларда клиник-иммунологик ўзгаришларни аниқлаш, биокимёвий кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш, молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш, яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар миқдорини аниқлашга бағишланган изланишлар илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда касалликнинг турли шаклларида иммун тизим функционал ҳолатини баҳолаш, ташхислаш усулларини такомиллаштириш, дифференциал даволаш усулларини ишлаб чиқиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан тери касалликлари ва уларнинг салбий оқибатларга олиб келадиган омилларни аниқлаш, эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан холда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, тери

<sup>1</sup> World Health Organization (WHO) серия технических докладов ВОЗ №949 «Борьба с лейшманиозом», 2010, 2023 г.

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

лейшманиозини даволашнинг юқори самарали замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ–6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу 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.** Ўзбекистонда тери лейшманиози (ТЛ) энг кенг тарқалган паразитар касалликлардан бири бўлиб, эндемик зоналарда (Бухоро, Қашқадарё, Жиззах, Сурхондарё, Қорақалпоғистон) ҳар йили ушбу касалликнинг ўнлаб янги ҳолатлари қайд этилади (С.Ф.Аляви, 2000; Абдиев Ф.Т., Шамгунова Г.Ш., 2001; Абдуллаев Д.М., 2008; Н.А. Джалалова ва бошқ., 2014.; А.Б.Рахматов, 2014; Ташбаев Н.С., 2011; Абидова З.М. ва бошқ., 2017). ТЛ дўмбоқчалар шаклланиб, кейин яраланиши ва чандиқланиши кўринишида терининг шикастланиши билан тавсифланади, кўпинча сурункали кечади. Сўнгги йилларда тери лейшманиозининг даволаш қийин бўлган атипик ва асоратланган шакллари ҳолатлари учраши кўпайди. Ушбу касаллик қўзғатувчиси лейшманиялар хўжайиннинг гистиофагоцитар тизими хужайраларида тирик қолиш ва кўпайиш қобилятига эга бўлган хужайра ичидаги паразитлари эканлигини ҳисобга олсак, хўжайин организмнинг иммун реакцияси маълум хусусиятлар билан намоён бўлиши мумкин (Штаддер Г., 1996; Grevelink S. A., Lerner E. A., 1996; Hengge U. R., Marini A., 2008; Rosypal A. C. et al., 2008; Ziaei H. et al., 2008).

Лейшманияга иммун жавобни регуляциясида иммунокомпетент хужайраларнинг функционал фаоллигининг етарли эмаслиги тўғрисида бир нечта ва қарама-қарши маълумотлар мавжуд, бу уларнинг кооператив ўзаро таъсири механизмининг бузилиши, супрессив хужайравий омилларнинг фаоллиги ошиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Эрта клиник ва лаборатор диагностикаси, асоратларнинг олдини олиш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган самарали ва хавфсиз даволаш усулларини ишлаб чиқиш масалаларига алоҳида эътибор қаратилмоқда (Коновалова С.А., 1980;

Poulter L.W.,1980; Kurkcuoglu N., Tandogdu R., 1990; Scott P., 1996; Ota H. et al., 2008; Гостроверхова И.П.,2010; Абидова З.М., Извекова О.В., ва бошқ. 2014; Икрамова Н.Д. ва бошқ. 2015).

Сўнгги йилларда жаҳон амалиётида янги дори препаратлари пайдо бўлди: липосомал амфотерицин В ва мильтефозин. Липосомал шаклдаги амфотерицин В жиддий ножўя таъсирга эга эмас, аммо унинг нархи юқорилиги туфайли оммавий фойдаланишга чиқмади. Мильтефозин –фақат Колумбия, Германия ва Ҳиндистонда лицензияланган ягона перорал дори воситаси. Ушбу инфекциянинг замонавий кимётерапиясида антибиотиклар (мономицин, доксацилин, метацилин ва бошқалар), сульфаниламидлар, аминохинолинлар ва замбуруғга қарши дорилар, аллопуринол бирикмалари ва бошқалар муҳим ўрин тутди. Касалликни маҳаллий даволашда крио-, лазер, ультратовуш терапияси, жарроҳлик кесишлари, электрокоагуляция, шунингдек, ташқи терапиянинг турли воситалари қўлланилади (Harms G., Chehade A. K., Racz P et al., 1989; Koff A. B., Rosen T.,1994; Аляви С.Ф. 2000; Ваисов А.Ш. 2009; Рахматов А.Б.,2014;).

Касалланишнинг ортиши, турли хил иммунитет танқислиги ҳолатлари фонида тез-тез асоратларни қайд этилиши, даволанишга резистентлик ҳолатлари кўплиги ва самарали даволаш усуллариининг етишмаслиги стационар ва амбулатория шароитида касалликнинг турли асоратланган шаклларида иммунопатогенезни ҳисобга олган ҳолда тери лейшманиози учун самарали терапияни ишлаб чиқиш мақсадида қўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини кўрсатади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ ПЗ-214-09118183647-сонли «Тери лейшманиозини комплекс патогенетик даволашни жорий этиш» (2015–2017 йй.) амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** клиник-иммунологик ва микробиологик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда тери лейшманиозининг даволаш усулини оптималлаштириш иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Бухоро вилояти худудида тери лейшманиози кечишининг клиник-эпидемиологик хусусиятларини аниқлаш;

тери лейшманиозининг турли клиник шаклларида иммунокомпетент ҳужайралар (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) фенотипларининг, зардоб иммуноглобулинлари (IgA, IgM, IgG) ва циркуляциядаги иммун комплексларининг (ЦИК) аҳамиятини аниқлаш;

тери лейшманиозининг турли клиник шаклларида IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  ва IFN- $\gamma$  цитокинлари миқдорини аниқлаш;

даволаш жараёнида тери лейшманиози билан касалланганлар зарарланиш ўчоқларида Боровский таначаларини аниқлашда микробиологик тадқиқотлар диагностик аҳамиятини аниқлаш;

тери лейшманиози билан оғриган беморлар учун инновацион терапия усулини ишлаб чиқиш ва унинг самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2017–2022 йилларда Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро худудий филиали назоратида бўлган лейшманиозининг турли клиник шакллари таъхиси билан 1314 нафар беморлар касаллик тарихининг ретроспектив клиник-эпидемиологик таъхили ва 1 ёшдан 68 ёшгача 214 нафар беморлар проспектив таъхили ҳамда 40 нафар амалий соғлом шахслар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида беморлар вена қони ва зардоби иммунологик тадқиқотлар ҳамда яранинг таркиби микробиологик тадқиқотлар учун олинди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, микробиологик, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор тери лейшманиози билан касалланган беморларда ҳужайравий иммунитетнинг CD3+, CD4+ лимфоцитлари ва ИРИ миқдори кескин камайиши фонида гуморал иммунитетнинг CD19+, IgA, IgM, IgG ва АЮК миқдорининг ортиши сабабли патологик жараённинг кучайиши юзага келиши исботланган;

илк бор тери лейшманиози билан касалланган беморларда, иммунитетнинг яллиғланишга хос (IL-6, IL-8 ва TNF-α) цитокинлар миқдорлари кескин ортиши фонида IL-4 IFN-γ ва IFN-α цитокинлари миқдорининг камайиши яллиғланиш жараёни кечишининг оғирлашувига сабаб бўлиши аниқланган;

илк бор тери лейшманиозининг турли клиник шаклларида яллиғланишга хос IL-6, IL-8 цитокинлар миқдорининг ортиши хусусан, TNF-α миқдорининг кескин ортиши асоратланган шаклларнинг ривожланишига ва касалликнинг давомийлигига сабаб бўлиши исботланган;

инновацион даволаш усулидан фойдаланиш ҳужайравий ва гуморал иммунитет дисбалансини меъёрлаши, яллиғланишга хос ва қарши цитокинларни синтезини коррегирлаши сабабли лейшмания кўзгатувчисига нисбатан иммун жавобнинг кучайишига олиб келиши асосланган.

**Тадқиқотни амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

тери лейшманиозининг турли клиник шаклларида ҳужайравий (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) ва гуморал иммунитет (IgA, IgM, IgG) кўрсаткичлари миқдорини аниқлаш тавсия этилган;

илк бор тери лейшманиозининг турли клиник шаклларида IL-4, IL-6, IL-8, TNF-α, IFN-α ва IFN-γ цитокинлари миқдорлари аниқланган;

тери лейшманиози билан касалланганлар зарарланиш ўчоқлари бактериологик тадқиқотида модификацияланган ЭД-1 муҳити билан лейшмания колонияларининг соф культурасини аниқлаш тавсия этилган;

илк бор тери лейшманиози билан касалланган беморлар учун инновацион даволаш усули ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарли эканлиги, умумклиник, анамнестик, микробиологик, иммунологик, ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқотнинг илмий аҳамияти тери лейшманиозининг клиник-иммунологик ва микробиологик хусусиятларни аниқлашда ҳужайравий иммунитетнинг CD3+, CD4+ лимфоцитлари ва ИРИ миқдори кескин камайиши фонида гуморал иммунитетнинг CD19+, IgA, IgM, IgG ва АЮК миқдорининг ортиши исботланганлиги, иммунитетнинг яллиғланишга хос (IL-6, IL-8 ва TNF-α) цитокинлар миқдорлари кескин ортиши фонида IL-4 IFN-γ ва IFN-α цитокинлари миқдорининг камайиши аниқланганлиги, турли клиник шаклларида яллиғланишга хос цитокинлар миқдорининг ортиши хусусан, TNF-α миқдорининг кескин ортиши асоратланган шаклларнинг ривожланишига ва касалликнинг давомийлигига сабаб бўлиши исботланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тери лейшманиозининг турли клиник шаклларида ҳужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари миқдорини аниқлаш тавсия этилганлиги, иммунитетнинг яллиғланишга хос ва қарши цитокинлари миқдорлари аниқланганлиги, тери лейшманиози билан касалланганларнинг зарарланиш ўчоқлари бактериологик тадқиқотида модификацияланган ЭД-1 муҳити билан лейшмания колонияларининг соф культурасини аниқлаш тавсия этилганлиги ва тери лейшманиози билан касалланган беморлар учун инновацион даволаш усули ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Клиник-иммунологик ва микробиологик хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда тери лейшманиозининг даволаш усулини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалари асосида:

*биринчи илмий янгилиги:* илк бор тери лейшманиози билан касалланган беморларда ҳужайравий иммунитетнинг CD3+, CD4+ лимфоцитлари ва ИРИ миқдори кескин камайиши фонида гуморал иммунитетнинг CD19+, IgA, IgM, IgG ва АЮК миқдорининг ортиши сабабли патологик жараённинг кучайиши юзага келиши исботланганлиги бўйича «Тери лейшманиозини комплекс даволаш самарадорлигини баҳолашнинг клиник-иммунологик усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти эксперт Кенгашининг 2023 йил 18 ноябрдаги №23-м/133-сонли хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 22.04.2024 йилдаги №575-2-42-ТВ/2024-сонли, Республика ихтисослаштирил-

ган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Навоий ҳудудий бўлинмасининг 07.05.2024 йилдаги №57-сонли буйруғлари амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 январдаги №11/76-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши тери лейшманиози билан касалланганларни эрта ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, зарарланиш ўчоқларидан қўзғатувчини эрта элиминациясига, асоратлар ҳолатини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси ва Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Навоий ҳудудий бўлинмаси амалий фаолиятларига тери лейшманиозини комплекс даволаш самарадорлигини баҳолашнинг клиник-иммунологик усулини жорий этилиши яраларни даволаш вақтини қисқартириб, яллиғланиш инфилтратларини сўрилишини тезлаштиради ҳамда ҳар бир бемор учун бюджет маблағлардан 568000 сўм тежашга ва касалхонага ётқизиш муддатини ўртача 10 кунга қисқартишга имкон яратади; *хулоса*: тери лейшманиози билан касалланган беморларда хужайравий иммунитетнинг CD3+, CD4+ лимфоцитлари ва ИРИ миқдори кескин камайиши фонида гуморал иммунитетнинг CD19+, IgA, IgM, IgG ва АЮК миқдорининг ортиши сабабли патологик жараённинг кучайиши юзага келиши асосланган;

*иккинчи илмий янгилиги*: илк бор тери лейшманиози билан касалланган беморларда, иммунитетнинг яллиғланишга хос (IL-6, IL-8 ва TNF-α) цитокинлар миқдорлари кескин ортиши фонида IL-4, IFN-γ ва IFN-α цитокинлари миқдорининг камайиши яллиғланиш жараёни кечишининг оғирлашувига сабаб бўлиши аниқланганлиги бўйича «Тери лейшманиозини комплекс даволаш самарадорлигини баҳолашнинг клиник-иммунологик усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти эксперт Кенгашининг 2023 йил 18 ноябрдаги №23-m/133-сонли хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 22.04.2024 йилдаги №575-2-42 - ТВ/2024-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Навоий ҳудудий бўлинмасининг 07.05.2024 йилдаги №57-сонли буйруғлари амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 январдаги №11/76-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши тери лейшманиози билан касалланганларни эрта ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, зарарланиш ўчоқларидан қўзғатувчини эрта элиминациясига, асоратлар ҳолатини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси ва Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Навоий ҳудудий бўлинмаси амалий фаолиятларига тери лейшманиозини комплекс даволаш самарадорлигини баҳолашнинг клиник-

иммунологик усулини жорий этилиши яраларни даволаш вақтини қисқартириб, яллиғланиш инфилтратларини сўрилишини тезлаштиради ҳамда ҳар бир бемор учун бюджет маблағлардан 568000 сўм тежашга ва касалхонага ётқизиш муддатини ўртача 10 кунга қисқартишга имкон яратади; *хулоса*: илк бор тери лейшманиози билан касалланган беморларда, иммунитетнинг яллиғланишга хос цитокинлар миқдорлари кескин ортиши фонида IL-4, IFN- $\gamma$  ва IFN- $\alpha$  цитокинлари миқдорининг камайиши яллиғланиш жараёни кечишининг оғирлашувига сабаб бўлиши асосланган;

*учинчи илмий янгиллиги*: илк бор тери лейшманиозининг турли клиник шаклларида яллиғланишга хос IL-6, IL-8 цитокинлар миқдорининг ортиши хусусан, TNF- $\alpha$  миқдорининг кескин ортиши асоратланган шаклларнинг ривожланишига ва касалликнинг давомийлигига сабаб бўлиши исботланганлиги бўйича «Тери лейшманиозини комплекс даволаш самарадорлигини баҳолашнинг клиник-иммунологик усули» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти эксперт Кенгашининг 2023 йил 18 ноябрдаги №23-м/133-сонли хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 22.04.2024 йилдаги №575-2-42-ТВ/2024-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Навоий ҳудудий бўлинмасининг 07.05.2024 йилдаги №57-сонли буйруғлари амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 январдаги №11/76-сонли хулосаси); *иштинмой самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши тери лейшманиози билан касалланганларни эрта ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, зарарланиш ўчоқларидан кўзғатувчини эрта элиминациясига, асоратлар ҳолатини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси ва Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Навоий ҳудудий бўлинмаси амалий фаолиятларига тери лейшманиозини комплекс даволаш самарадорлигини баҳолашнинг клиник-иммунологик усулини жорий этилиши яраларни даволаш вақтини қисқартириб, яллиғланиш инфилтратларини сўрилишини тезлаштиради ҳамда ҳар бир бемор учун бюджет маблағлардан 568000 сўм тежашга ва касалхонага ётқизиш муддатини ўртача 10 кунга қисқартишга имкон яратади; *хулоса*: тери лейшманиозининг турли клиник шаклларида яллиғланишга хос IL-6, IL-8 цитокинлар миқдорининг ортиши хусусан, TNF- $\alpha$  миқдорининг кескин ортиши асоратланган шаклларнинг ривожланишига ва касалликнинг давомийлигига сабаб бўлиши асосланган;

*тўртинчи илмий янгиллиги*: инновацион терапия усулидан фойдаланиш ҳужайравий ва гуморал иммунитет дисбалансини меъёрлаши, яллиғланишга хос ва қарши цитокинларни синтезини коррегирлаши сабабли лейшмания кўзғатувчисига нисбатан иммун жавобнинг кучайишига олиб келиши асосланганлиги бўйича «Тери лейшманиозини комплекс даволаш самарадорлигини баҳолашнинг клиник-иммунологик усули» услубий

тавсияномаси ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти эксперт Кенгашининг 2023 йил 18 ноябрдаги №23-м/133-сонли хулосаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 22.04.2024 йилдаги №575-2-42-ТВ/2024-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Навоий ҳудудий бўлинмасининг 07.05.2024 йилдаги №57-сонли буйруғлари амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 15 январдаги №11/76-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши тери лейшманиози билан касалланганларни эрта ташхислаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, зарарланиш ўчоқларидан қўзғатувчини эрта элиминациясига, асоратлар ҳолатини камайтириш ва ҳаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси ва Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Навоий ҳудудий бўлинмаси амалий фаолиятларига тери лейшманиозини комплекс даволаш самарадорлигини баҳолашнинг клиник-иммунологик усулини жорий этилиши яраларни даволаш вақтини қисқартириб, яллиғланиш инфилтратларини сўрилишини тезлаштиради ҳамда ҳар бир бемор учун бюджет маблағлардан 568000 сўм тежашга ва касалхонага ётқизиш муддатини ўртача 10 кунга қисқартишга имкон яратади; *хулоса*: инновацион даволаш усулидан фойдаланиш хужайравий ва гуморал иммунитет дисбалансини меъёрлаши, яллиғланишга хос ва қарши цитокинларни синтезини коррегирлаши ва лейшмания қўзғатувчисига нисбатан иммун жавобнинг кучайишига олиб келиши асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари жами 7 та, жумладан 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг республика фан ва технологияларнинг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган,

тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тери лейшманиозининг этиологияси, патогенези, диагностикаси, клиникаси ва терапияси ҳақидаги замонавий қарашлар (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида сўнгги 5-10 йил ичида тери лейшманиози эпидемиологияси, иммунопатогенези, клиникаси, диагностикаси ва даволаш масалаларини ақс эттирувчи замонавий маҳаллий ва хорижий адабий манбаларни ўрганилган ва таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг бирламчи материали, тадқиқот объекти ва дизайни тўғрисидаги маълумотлар, шунингдек, қўлланилган тадқиқот усуллари ва даволаш усуллари тўғрисидаги маълумотлар батафсил баён этилган.

Тадқиқот мақсадига эришиш ва белгиланган вазифаларни ҳал қилиш учун 1 ёшдан 68 ёшгача бўлган ТЛ билан касалланган 214 нафар беморда проспектив кузатув ўтказилди. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро ҳудудий филиали клиникасида 2014 йилдан 2022 йилгача бўлган даврда 98 эркак (45,8%) ва 116 аёл (54,2%) стационар даволанган.

Текширилганларнинг аксарияти қишлоқ аҳолиси эди (78,6%) ва беморлар орасида 14 ёшгача бўлган болалар устунлик қилди (53,7%). Касалликнинг давомийлиги 15 кундан 3 йилгача бўлди, жумладан, 2 ойгача – 98 (45,8%), 3-4 ой – 64 (29,9%), 5-6 ой – 20 (9,35%), 7 ойдан 1 йилгача – 22 (10,3%), 1 йилдан кўп – 10 (4,7%) беморда.

ТЛ клиник шаклларига кўра, беморлар П.В. Кожевников таснифига кўра тақсимланди – дўмбоқчали шакли – 92 (43%), ярали лейшманиома – 68 (31,8%), дўмбоқчалар контаминацияси ва лимфангоитлар билан асоратланган ярали лейшманиома – 53 (24,7%) ва металеишманиоз – 1 (0,5%) беморда ташхисланди. Даволашни бошлашдан олдин беморларни тўлиқ клиник-лаборатор текшируви, шу жумладан, лейшманияни (Боровский таначаларини) аниқлашнинг бактериоскопик ва бактериологик усуллари ўтказилди.

Зарарланиш ўчоқларидан микробиологик текшириш давомида 214 беморларнинг 147 (69%) нафарида Боровский таначалари топилди.

Касалликнинг турли даврларида тери тошмаларининг элементлари папулалар, дўмбоқчалар ва яралар эди. Тадқиқот учун папулалар ва дўмбоқчалар пункция қилинди, яра бўлганда тадқиқот учун материал скальпел ёки платина лопаткача билан қириш орқали яранинг четидан олинди, шунингдек, жарроҳлик пинцети билан грануляцияни ажратиб олиш орқали материал олинди.

Культурани текшириш ва лейшмания тоза культурасини ажратиб олиш учун патологик материалнинг бир қисми Сабуро муҳитига ва модификацияланган ЭД-1 муҳитига (РИДВваКИАТМда ишлаб чиқилган), махсус озуқа муҳити бўлган пробиркаларда ва эритроцитлар билан бойитилган қаттиқ озуқа муҳити бўлган Петри косачаларида экилди. Кейин

пробиркалар ва Петри косачалари термостатда 22°C да 48-72 соатдан 10 кунгача сақланди. Материални олишда дока ёки пахта қатъиян ишлатилмади, чунки амастиготлар тампонларга ёпишиши ва буюм ойначасига тушмаслиги мумкин.

Иммунологик тадқиқот усуллариغا Залялиева М.В. (2004) усули бўйича моноклонал антителолар ёрдамида лимфоцитларнинг субпопуляцион таркибини аниқлаш, Digeon M. (1977) усулида қон зардобдаги айланиб юрувчи иммун комплекслар (АЮК) миқдорини аниқлаш, иммунофермент таҳлил (ИФТ) усулида – қон зардобдаги цитокинларни ва зардоб иммуноглобулинлари миқдорини аниқлаш (Арипова Т. У. ва бошқ., 2005) кирди.

Қабул қилинган терапия усулига қараб, барча беморлар 2 гуруҳга бўлинди. Гуруҳлар беморлар ёши, клиник шакллари ва касалликнинг давомийлиги бўйича таққосланадиган бўлиб, бу бизга объектив ва ишончли натижаларга эришишга имкон берди. Тадқиқотга 18 ёшдан ошган беморлар киритилди. 1-гуруҳ (48 бемор – назорат гуруҳи) – (анъанавий терапия) антибиотикларни мушак ичига инъекция шаклида ёки оғиз орқали 7-10 кун давомида тегишли дозаларда қабул қилди. Ташқи терапияда дезинфекциялаш ва яллиғланишга қарши малҳамлар ишлатилган.

2-гуруҳ (60 бемор - асосийси) комплекс терапия усулини олди: кунига 1 маҳал 5-7 кун давомида 1,0 дозада антибиотик канамицин сульфат билан лимфа оқишини стимуллаш воситаси сифатида 32 ЕД лидаза биргаликда билвосита лимфотроп юбориш, шунингдек, гозалидон препарати 0,1 г 2 таблеткадан кунига 3 маҳал 3 кунлик циклларда ва 3 кунлик танаффусда (терапия курси 21 кун). Ташқи терапия учун қўшимча равишда антимиқроб, яллиғланишга қарши ва яраларни даволовчи таъсирга эга фаргалс эритмаси аппликация шаклида ишлатилди. Антибиотикларни лимфотроп юбориш курслари сони яллиғланиш жараёнининг оғирлигига, яралар сонига ва касалликнинг давомийлигига (5-7) боғлиқ эди.

Самарадорлик мезонлари қуйидагилар эди: инфилтрацияни камайиш вақти, лейшманиомаларни некротик ва йирингли массалардан тозаланиши, зарарланиш ўчоқларидан кўзгатувчининг элиминацияси ва специфик элементлар ва лимфаденитни тўлиқ йўқолиши.

Тадқиқот давомида олинган маълумотлар Microsoft Office Excel-2010 дастурий таъминот пакетидан фойдаланган ҳолда Pentium-IV шахсий компютерида статистик ишлов беришдан ўтказилди, шу жумладан ўрнатилган статистик ишлов бериш функцияларидан фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Бухоро вилояти ҳудудида тери лейшманиозининг клиник-эпидемиологик хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида ретроспектив таҳлил бўйича Бухоро вилояти ҳудудида ТЛ нинг клиник-эпидемиологик хусусиятлари ва проспектив маълумотларга кўра тери лейшманиози билан оғриган беморларнинг клиник хусусиятлари келтирилган.

ЎзР ССВ РИДВваКИАТМ Бухоро филиалининг статистик маълумотларига кўра, биз ТЛ нинг 2014-2017 ва 2018-2022 йиллардаги айрим эпидемиологик ва клиник кўрсаткичларини қиёсий жиҳатдан ўрганиб чиқдик.

Бухоро вилоятида 2014-йилдан 2022-йилгача тери лейшманиози билан касалланган 1314 бемор қайд қилинган, жумладан, 2014 йилдан 2017 йилгача 344 та, 2018-2022 йилларда 970 та ТЛ ҳолатлари кузатилган. Статистик маълумотлар таҳлили Бухоро вилоятида ТЛ билан касалланишни рўйхатга олишнинг ўсиш тенденциясини аниқ кўрсатди. Шундай қилиб, сўнгги 5 йил ичида (2014-2017 йилларга нисбатан 2018-2022 йилларда) рўйхатдан ўтган беморлар сони 2,82 марта ошди. Йиллик асосда энг кўп ҳолатлар 2021 йилда, энг кам 2014-2017 йилларда қайд этилган, бу нафақат йиллик ўсишни, балки касалликни аниқлашнинг кўпайишини ҳам кўрсатади. Сўнгги 5 йил ичида (2018-2022) интенсив кўрсаткич 2018 йилда 6,1 дан 2021 йилда 17,7 га ошди, аммо 2022 йилда у сезиларли даражада камайди ва 100 минг аҳолига 9,2 ни ташкил этди. Бу йилларда Бухоро вилоятининг Караулбозор, Олот, Пешку, Ромитан ва Шофиркон туманларида ТЛ билан касалланиш даражаси энг юқори бўлган.

Ушбу йиллар давомида ўтказилган беморларнинг касаллик тарихи ва амбулатор карталарининг ретроспектив таҳлили (2014-2022) шуни кўрсатдики, шахар (антропоноз) касаллик тури 142 (10,8%), қишлоқ (зооноз) тури – 1172 (89,2%) беморларда қайд этилган, яъни ТЛ тури бўйича маълумотларни статистик таҳлил қилиш ТЛ нинг антропоноз туридан кўра зооноз тури кўп қайд қилиниши аниқланди. Шу билан бирга, барча йиллар давомида зооноз ва антропоноз ТЛ билан оғриган беморларнинг умумий сонининг нисбати 8,25 ни ташкил этди. Гарчи антропоноз ТЛ ни рўйхатга олиш ҳали ҳам амалга оширилаётгани ва таққосланган йиллар давомида деярли 2,5 марта ошгани ташвишга солади.

Касалликнинг давомийлиги 2 ойдан 1 йилгача ўзгарди. Шу билан бирга, 995 (75,7%) беморларда касалликнинг давомийлиги 2 ойгача, 287 (21,8%) – 3-4 ой ва 25 (1,9%) беморларда – 5-6 ойгача бўлди. Бухоро вилояти ТЛ учун эндемик зона бўлишига қарамай, шуни таъкидлаш керакки, касалликни эрта аниқлаш ЎзР ССВ РИДВваКИАТМ Бухоро филиали шифокорларининг ўз вақтида рўйхатга олиши ва ёрдами билан боғлиқ.

Кейинги ўринда ЎзР ССВ РИДВваКИАТМ Бухоро филиалида амбулатор ва стационар даволанган 214 беморда ТЛ нинг клиник-эпидемиологик хусусиятларини ўрганиш натижаларини тақдим этамиз. Беморларнинг касаллик тарихи ва амбулатор карталарини проспектив таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, зооноз ТЛ 161 (75,2%) ҳолатда ва антропоноз ТЛ - 53 (24,8%) ҳолатда аниқланган.

Инфекцияланиш беморларнинг яшаш жойида, кўп ҳолларда қон сўрувчи ҳашаротлар–чивинлар орқали содир бўлган. Энг кўп касалланганлар Бухоро вилоятининг Ромитан, Жондор, Пешку ва Олот қишлоқ ҳудудларида яшаган.

Клиник кузатувлар шуни кўрсатдики, тери лейшманиозининг антропоноз шакли бўлган беморлар орасида (53 бемор) 27 тасида касалликнинг дўмбоқчали босқичи, қолган 26 тасида лейшманиознинг дўмбоқчали-ярари

босқичи бўлган. Шунини таъкидлаш керакки, тери лейшманиозининг антропоноз шакли бўлган 53 бемордан фақат 12 тасида специфик лимфангоит ёки лимфаденит кузатилган. Ўчоқлар сони 1 дан максимум 3 тагача ўзгарган, бу антропоноз лейшманиоз учун хосдир. Тери лейшманиозининг қишлоқ тури билан оғриган барча беморларда тошмалар касалликнинг ярали ва асоратланган шакллари билан ифодаланган.

ТЛ нинг зооноз ва антропоноз турлари одатдаги клиник кўринишга эга эди. Баъзи беморларда патологик жараён лимфангоит, лимфаденит ва кетма-кет лейшманиома кўринишидаги асоратлар билан давом этди. Лимфаденит билан асоратланганда оёқларда лимфостаз туфайли болдир ва товонларнинг шишиши кузатилди. Баъзи ҳолларда очик яра ҳосил бўлмасдан кичик дўмбоқчали элементларнинг узок вақт сақланиши билан бирга ТЛ нинг аборттив кечиши кузатилди.

Беморларда зарарланиш ўчоқларидаги яралар сони 1 тадан 10 гача ўзгарди. Қичишиш кўринишидаги яллиғланиш ҳодисалари фониди субъектив ҳислар 78 беморда, 54 беморда оғриқ билан бирга келган, қолган 82 бемор ҳеч қандай алоҳида шикоят қилмаган. Бундан ташқари, 18 беморда оғриқ ва қичишиш кузатилди.

Ўтказилган тадқиқотлар Бухоро вилоятининг эндемик минтақаси шароитида ТЛ нинг тери-патологик жараёнининг кечиши хусусиятларини аниқлаш ва тавсифлаш имконини берди.

Диссертациянинг «**Тери лейшманиози билан оғриган беморларда иммунитет реактивлиги ҳолати**» деб номланган тўртинчи бобида иммунитетнинг хужайравий ва гуморал тизимлари бўйича, шунингдек, ТЛ нинг турли клиник шакллари бўлган беморларда баъзи цитокинларни тадқиқотлари натижалари келтирилган. Тадқиқотларга иммунитет реактивлигининг турли кўрсаткичларига таъсир қилиши мумкин бўлган бошқа органлар ва тизимларда йўлдош патологияси бўлмаган беморлар киритилди.

Тери лейшманиози билан оғриган 96 беморда иммунологик кўрсаткичлар ўрганилди. Улардан 30 беморга ТЛ нинг дўмбоқчали шакли, 42 беморга ярали лейшманиома, 24 беморга дўмбоқчалар контаминацияси ва лимфангоит билан асоратланган ярали лейшманиома ташхиси кўйилган. Назорат гуруҳини 25 ёшдан 40 ёшгача бўлган 20 нафар деярли соғлом шахсларнинг маълумотлари ташкил қилди.

Тадқиқот натижалари шунини кўрсатдики, дўмбоқчали ТЛ билан оғриган беморларнинг периферик қониди CD3+ ва CD4+фенотипли хужайраларнинг нисбий сони сезиларли даражада камайган ( $p < 0,05$ ). ИРИ назоратга нисбатан 1,14 марта камайди. CD19+ фенотипи ( $p < 0,01$ ) билан В-лимфоцитлари даражаси, IgA ( $p < 0,05$ ), IgM ( $p < 0,05$ ) ва IgG ( $p < 0,001$ ) концентрацияси сезиларли даражада ошди, АЮК назоратга нисбатан 1,9 марта ошди ( $p < 0,001$ ).

Ярали лейшманиомали ТЛ беморларида ИРИ назорат билан солиштирганда CD4+ даражаси сезиларли камайиши ( $p < 0,001$ ) ҳисобига 1,37 баробар камайди, шунингдек, CD19+ хужайраларининг кўпайиши ( $p < 0,001$ ),

IgA ( $p < 0,01$ ), IgM ( $p < 0,01$ ) ва IgG ( $p < 0,001$ ) ҳамда АЮК концентрациясининг назорат нисбатан 2,26 марта ошиши кузатилди.

Дўмбоқчалар контаминацияси ва лимфангоитлар билан асоратланган ярали лейшманиомали беморлар гуруҳида CD3+ ( $p < 0,001$ ) ва CD4+ хужайраларининг ( $p < 0,001$ ) нисбий ( $p < 0,001$ ) ва мутлақ миқдорининг сезиларли пасайиши аниқланди. Шу билан бирга, ИРИ назоратга нисбатан 1,7 марта камайди. CD19+ хужайралари ( $p < 0,001$ ), IgA ( $p < 0,01$ ), IgM ( $p < 0,01$ ) ва IgG ( $p < 0,001$ ) нинг бошланғич даражалари назоратга нисбатан ошди. АЮК даражаси назорат гуруҳига нисбатан 2,6 баробардан кўпроқ ошди. Энг аниқ бузилишлар ТЛ нинг оғир шакллари бўлган беморларга хос эди.

Маълумки, организмнинг маълум бир патологик ҳолатга иммун реакцияси нафақат патологиянинг клиник шакли билан белгиланади, балки маълум даражада касалликнинг кечиш давомийлигига ҳам боғлиқ.

Бунинг учун беморлар ТЛ нинг давомийлигига қараб 3 гуруҳга бўлинди. 1-гуруҳ касалликнинг давомийлиги 6 ойгача бўлган 26 бемор, 2 - гуруҳ – касаллик давомийлиги 7 ойдан 1 йилгача бўлган 17 бемор ва 3-гуруҳ – патологик жараённинг давомийлиги 1 йилдан ортиқ бўлган 8 бемор.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, иммунитетнинг хужайравий тизимида аниқланган ўзгаришлар касаллик давомийлиги 1 йилдан ортиқ бўлган беморларда аниқроқ бўлди ва касалликнинг давомийлиги ошиши билан бемор организмнинг иммунологик реактивлигида дизрегуляция жараёнлари чуқурлашади.

Маълумки, цитокин тармоғи хужайралараро ўзаро таъсирларнинг энг муҳим регулятор механизми ҳисобланади. Цитокин ишлаб чиқаришнинг баланси бузилиши иммунопатогенезида, сурункалигига ўтиш ва касалликнинг авж олишида муҳим аҳамиятга эга.

Биз ТЛ нинг клиник шаклларига қараб беморларда яллиғланишга оид ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг таркибини ўргандик (IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  ва IFN- $\gamma$ ).

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, умуман олганда гуруҳларда яллиғланишга оид цитокинлар даражаси дастлабки маълумотлари сезиларли даражада юқори эди. Жумладан, IL-6 даражаси назорат гуруҳининг қийматларидан 2 марта, IL-8 даражаси 1,9 марта юқори эди. Назорат қийматларидан 3,6 марта юқори бўлган TNF- $\alpha$  нинг юқори даражаси эътибор тортади. Аксинча, ушбу гуруҳдаги беморларда яллиғланишга қарши цитокин IL-4 таркиби назоратга қараганда 2,7 марта паст бўлган ( $p < 0,001$ ). Шунга ўхшаш ўзгаришлар IFN- $\alpha$  ва IFN- $\gamma$  учун хос бўлди. Бу ҳолда, назорат гуруҳига нисбатан IFN- $\gamma$  танқислиги янада аниқ (2,53 марта) бўлди  $8,43 \pm 0,25$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) ни ташкил этди.

Кейинги тадқиқотларда биз касалликнинг клиник шаклига қараб ТЛ билан оғриган беморларда цитокин индексларини ўргандик (1-расм).

Дўмбоқчали ТЛ билан оғриган беморларнинг қон зардобида назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирганда IL-6, IL-8 ва TNF- $\alpha$  цитокинлар концентрацияси сезиларли даражада ошди ( $p < 0,001$ ). Шу билан бирга, ушбу цитокинларнинг даражаси назоратга нисбатан мос равишда 1,8, 1,7 ва 2,2

марта юқори бўлди. Яллиғланишга оид цитокинлар миқдорининг кўпайиши яллиғланишга қарши цитокин IL-4 даражасининг пасайиши билан бирга келди, унинг даражаси назоратга нисбатан 2,4 марта камайди ( $p < 0,001$ ).

Аниқландики, бу гуруҳ беморларида, IFN- $\alpha$  ва IFN- $\gamma$  миқдори ҳам назорат гуруҳи соғлом кишилар кўрсаткичидан 1,4 ва 1,9 марта кам эди.

Ярали лейшманиомали беморларда цитокин даражасида янада сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Жумладан, қон зардобидида IL-4 даражаси назорат нисбатан 2,7 марта кам бўлса, ( $p < 0,001$ ), IL-6, IL-8 ва TNF- $\alpha$  даражалари эса, назоратга қараганда мос равишда 2,1; 2,0 ва 4,1 марта юқори эди. Шу билан бирга, IFN- $\gamma$  нинг камайиши кузатилди (2,7 марта назоратдагига нисбатан). Бизнинг маълумотларимиз шуни кўрсатадики, ярали лейшманиома билан оғриган беморларда оғир даражали яллиғланиш жараёни мавжуд ва касалликнинг ижобий натижаси учун яллиғланишга қарши ва иммунитет омиллари етарли эмас.

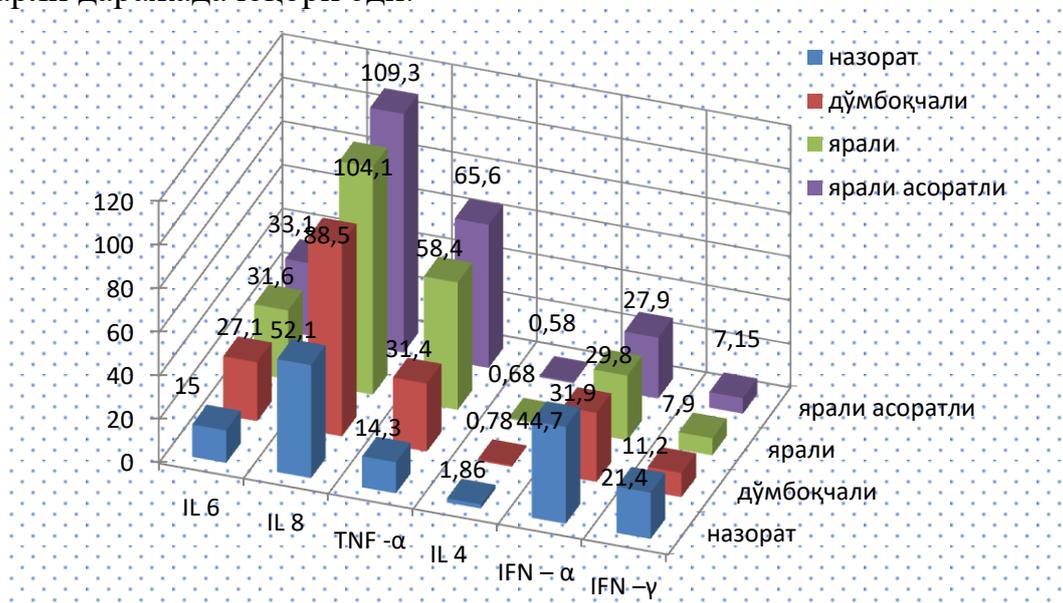
Дўмбоқчалар контаминацияси ва лимфангоитлар билан асоратланган ярали лейшманиома билан оғриган беморларда цитокин индексларида янада кескин ўзгаришлар аниқланди. Жумладан, IL-4 даражаси 3,2 мартадан ортиқ камайди, соғлом назоратдагиларникига нисбатан. Бундан ташқари, IFN- $\gamma$  ва IFN- $\alpha$  цитокинларга ҳам бошланғич паст кўрсаткичлар хос эди (назорат кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 2,98 ва 1,6 марта). Аксинча, IL-6 2,2 марта ва IL-8 назоратга нисбатан 2,1 марта ошди ( $p < 0,001$ ). Шуниси эътиборга лойиқки, TNF- $\alpha$  синтези аниқ ошди (4,6 марта), назоратдаги  $14,25 \pm 0,55$  пг/мл га нисбатан  $65,55 \pm 2,42$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) ни ташкил қилди.

Тадқиқотимизнинг навбатдаги босқичи патологик жараённинг давомийлигига қараб ТЛ билан оғриган беморларда цитокин индексларининг ҳолатини ўрганиш эди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, беморларда патологик жараённинг давомийлигидан қатъий назар, барча текширилган гуруҳларда қон зардобидида барча яллиғланишга оид цитокинлар концентрациясининг сезиларли даражада ошиши кузатилди. Шундай қилиб, касаллик давомийлиги бўлган 7 ойдан 1 йилгача беморларда IL-6 даражаси 2,2 марта ошди ва 1 йилдан ортиқ давом этганда - назоратга нисбатан 2,3 марта ошди. Худди шу тенденция IL-8 даражаларига нисбатан кузатилди. Бироқ, TNF- $\alpha$  даражаси касаллик давомийлиги 7 ойдан 1 йилгача ва 1 йилдан ортиқ бўлганда сезиларли даражада юқори бўлиб чиқди, мос равишда  $48,45 \pm 2,45$  пг/мл ва  $51,3 \pm 3,62$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) ни ташкил қилади. IL-4 цитокин даражаси касаллик давомийлиги 1 йилдан дан ортиқ бўлган гуруҳда назоратга нисбатан паст эди ва назоратдаги  $1,86 \pm 0,13$  пг/мл га нисбатан  $0,66 \pm 0,18$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) ни ташкил қилди. ТЛ 1 йилдан ортиқ давом этган беморлар гуруҳида IFN- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) ва IFN- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ) қийматлари ҳам паст бўлди. Кўриниб турибдики, цитокин индексларида аниқланган ўзгаришлар касаллик давомийлиги 1 йилдан ортиқ бўлган беморларда аниқроқ бўлган.

Шундай қилиб, олинган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, тери лейшманиозидида цитокин таркибидаги ўзгаришлар аниқланади, бу зардобдаги IL-4 концентрациясининг дефицити ва IL-6, IL-8 ва TNF- $\alpha$  нинг

кўпайиши билан ифодаланади. Цитокинларнинг юқори даражалари, хусусан, TNF- $\alpha$  ошиши, лейшманиянинг киришига жавобан организмда кучли яллиғланиш реакциясининг ривожланишини кўрсатади ва патологик жараённинг фаоллиги ва оғирлик даражасининг аксидир. Шу билан бирга, ТЛ нинг асоратланган клиник шаклларида бу цитокинларнинг кўрсаткичлари сезиларли даражада юқори эди.



**1-расм. Тери лейшманиозининг турли клиник шаклларида яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар миқдори**

Диссертациянинг «Тери лейшманиози билан оғриган беморлар учун комплекс терапияни ишлаб чиқиш» деб номланган бешинчи бобида ТЛ нинг турли шакллари бўлган беморлар учун инновацион комплекс терапия самарадорлигини баҳолаш бўйича клиник-иммунологик ва микробиологик маълумотлар келтирилган.

ТЛ билан оғриган беморларни даволаш учун танлов касалликнинг босқичи ва оғирлигига ҳамда иммунитет танқислиги даражасига боғлиқ эди. ТЛ кўзгатувчисининг лимфа томирлари орқали тарқалишини ҳисобга олган ҳолда, лимфа тизимида троп антибиотикларнинг тўғридан-тўғри уларнинг энг кўп тўпланган жойларида ва шу билан лейшманиознинг клиник кечишини асоратлаштирадиган микрофлора таъсирига ҳисса қўшадиган юқори концентрацияли дориларни яратиш мақсадга мувофиқ туюлди. Антибиотикларни эндолимфатик йўл билан юбориш, уларнинг лимфа тугунларида ушлаб қолиниши ва тўпланиши туфайли, препаратнинг кўкрак оқимининг оғзи орқали венага доимий-перманент тушиб туришини, қондаги терапевтик концентрацияни узок муддат сақланишини таъминлайди. ТЛ да лимфа тизимининг шикастланишининг ўзига хослигини ҳисобга олган ҳолда, лидазани лимфотроп усулда қўллаш: биринчидан, бу интерстициал бўшлиқда суюқлик ўтказувчанлиги ва ҳаракати ошиши туфайли лимфа оқимини рағбатлантиришга ёрдам беради, бу эса антибактериал препаратларнинг лимфа тизимининг зарарланган жойларига киришини яхшилади, иккинчидан, антибиотикларнинг самарадорлигини оширади, шунингдек,

уларнинг ноҳўя таъсирини камайтиради ва шу билан у яра элементларнинг тузалишини тезлаштиришни рағбатлантиради. Шу билан бирга, маҳаллий препарат Фаргалс эритмасидан фойдаланиш яраларни некротик тўқималардан эрта тозалашга, йўлдош микрофлорадан маҳаллий санациясига, яранинг эрта битишига ёрдам беради, шу билан бирга кўпол чандиқ ҳосил бўлмасдан терининг эластиклигини сақлайди.

ТЛ нинг комплекс терапиясида биз янги маҳаллий интерферон индукторидан, пахтанинг полифенол бирикмаси (госсипол ҳосиласи) бўлган гозалидон препаратидан фойдаландик.

Қабул қилинган терапия усулига қараб, барча беморлар 2 гуруҳга бўлинган (гуруҳларнинг тавсифи, қўлланиладиган усуллар ва инновацион терапия учун дорилар диссертациянинг 2-бобида келтирилган).

Ишлаб чиқилган янги патогенетик усул билан даволаш тери лейшманиози билан оғриган 60 та беморда амалга оширилди (2-гуруҳ). 60 беморнинг 34 нафари (56,7%) аёл ва 26 нафари (43,3%) эркак эди. ТЛ нинг зооноз шакли 55 беморда, антропоноз шакли 5 беморда аниқланган. Тери лейшманиозининг дўмбоқчали босқичи 24 (40%) ва яралар босқичи 36 (60%) беморларда кузатилган. Асоратсиз яралар лейшманиомалар 22 (36,7%), дўмбоқчалар контаминацияси, лимфангоит ва лимфаденитлар билан асоратланган яралар лейшманиома – 14 (23,3%) беморларда кузатилган. Қолган 24 (40%) беморларда лейшманиознинг дўмбоқчали босқичи аниқланди.

Назорат гуруҳи илгари тери лейшманиози учун анъанавий терапия олган 48 бемордан иборат эди (1-таққослаш гуруҳи). 48 беморнинг 28 нафари (58,3%) аёл ва 20 нафари (41,7%) эркак эди. ТЛ нинг зооноз шакли 45 беморда, антропоноз шакли 3 беморда аниқланган. Тери лейшманиозининг дўмбоқчали босқичи 20 (41,7%) ва яралар босқичи 28 (58,3%) беморларда кузатилган. Асоратсиз яралар лейшманиомалар 16 (33,3%), дўмбоқчалар контаминацияси, лимфангоит ва лимфаденитлар билан асоратланган яралар лейшманиома – 12 (25,0%) беморларда кузатилган.

Ўтказилган терапия натижасида лейшманиоз дўмбоқчалари сўрилиши, яраларнинг тозаланиши ва тузалиш муддати касалликнинг клиник шакли ва давомийлигига боғлиқлиги аниқланди. Кузатишлар шуни кўрсатдики, қўлланиладиган терапия терининг юзаки, енгил чандиқли атрофияси ҳосил бўлиши билан барча элементларнинг регрессиясига ёрдам берди ва билвосита лимфотроп терапия ёрдамида антибиотик канамицин ва лидаза энзим препаратини ҳамда гозалидон олган ТЛ билан оғриган беморларда энг яхши таъсирга эришилди. Комплекс терапия олган беморларнинг асосий гуруҳидаги яраларни (лимфангоитли яралар ва контаминацияли дўмбоқчалар) даволаш вақти мос равишда 5,5 ва 8,1 кунга камайди. Комплекс терапия олган дўмбоқчали лейшманиомали беморларда патологик жараённинг тўлиқ ҳал этилиши 7-8 кун олдин, асоратланган лейшманиомали беморларда эса анъанавий терапия олган беморларга қараганда 8-9 кун олдин содир бўлган. Бундан ташқари, ТЛ нинг барча клиник шаклларида қўзғатувчи элиминацияси ёки паразитологик соғайиш комплекс терапияни қўллашда

ўртача 4-5 кун олдин тезроқ кузатилди. Яллиғланиш жараёнининг резорбцияси вақти (инфилтратнинг резорбцияси, яраларни некротик ва йирингли қатламлардан тозаланиши) кўп жиҳатдан патологик жараённинг давомийлигига боғлиқ эди ва касаллик давомийлиги 6 ойгача бўлганда бошланган даволаш тикланиш даврини сезиларли даражада қисқартирди.

Шуни таъкидлаш керакки, бактериологик тадқиқотлар (лейшманияни аниқлаш) терапия бошланганда, терапия бошланганидан 10, 20 ва 30 кун ўтгач амалга оширилди. Шундай қилиб, даволаниш бошида лейшмания иккала гуруҳда ҳам 69% ҳолларда аниқланган. Даволаш бошланганидан 10 кун ўтгач бактериологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, анъанавий даволанишни олган 48 бемордан 22 (45,8%) бемор оддий ҳайвонлар аниқланиши давом этган, комплекс даволаш 60 бемордан эса фақат 12 (20%) ҳолатда аниқланган. 20 кунлик даволанишдан сўнг, анъанавий даволанишни олган 7 (14,6%) беморда зарарланиш ўчоқларида лейшмания аниқланди, комплекс даволанган беморлар орасида фақат 2 (3,3%) беморда оддий ҳайвонлар аниқланди. 30 кунлик даволанишдан сўнг, лейшмания анъанавий даволанган 4 (8,3%) беморда аниқланди, комплекс даволанадиган беморлар гуруҳида барча тестлар салбий натижа кўрсатди.

Кейинги тадқиқотларда биз терапиянинг ТЛ билан оғриган беморларнинг иммунологик кўрсаткичларига таъсирини ўргандик.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, дўмбоқчали ТЛ билан оғриган беморларда комплекс терапиядан сўнг CD3+ ва CD4+ лимфоцитлар даражаси сезиларли даражада ошган ( $p < 0,01$ ), анъанавий терапия эса бу ҳужайралар даражасига таъсир қилмаган. Шу билан бирга, комплекс терапиядан сўнг ИРИ индекси дастлабки қийматларга нисбатан назорат даражасига қараб 1,2 баробар ( $p < 0,01$ ) ошди. Бироқ, ИРИ анъанавий терапиядан кейин сезиларли ўзгаришларга дуч келмади ( $p > 0,05$ ). Комплекс терапиядан сўнг беморларда CD19+- лимфоцитлар ва АЮК кўрсаткичлари сезиларли даражада ( $p < 0,01$ ) камайди.

Ярали лейшманиома билан оғриган беморларда анъанавий терапия фонида CD3+ ҳужайралари таркибини ошиш тенденцияси кузатилди ( $p > 0,05$ ), аксинча, комплекс терапия бу лимфоцитларнинг бошланғич қийматларга нисбатан сезиларли ўсишига ёрдам берди ( $p < 0,01$ ).

Бироқ, анъанавий усул билан даволанган беморларда ИРИ 1,17 марта, комплекс терапия усулини олган беморларда бу кўрсаткич 1,34 марта ошди. Анъанавий терапия CD19+лимфоцитлар таркибига таъсир қилмади. Шу билан бирга, комплекс ( $p < 0,01$ ) ва анъанавий ( $p < 0,05$ ) терапия АЮК нинг пасайишига ёрдам берди.

Дўмбоқчалар контаминацияси, лимфангоит ва лимфаденитлар билан асоратланган ярали лейшманиома билан оғриган беморларда анъанавий терапиядан сўнг CD3+ ҳужайралари сонини кўпайиши тенденцияси кузатилди ( $p > 0,05$ ), комплекс усул билан даволаш тугагандан сўнг, CD3+ ҳужайралари таркибида даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли ўсиш кузатилди ( $p < 0,05$ ). Шу билан бирга, анъанавий усул билан

даволанган беморларда ИРИ 1,2 марта, комплекс терапия усулини олган беморларда бу кўрсаткич 1,6 марта ошди.

Бундан ташқари, анъанавий терапиядан сўнг АЮК концентрациясининг пасайиш тенденцияси ҳам мавжуд ( $p>0,05$ ) ва комплекс терапиядан сўнг даволанишдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан АЮК нинг сезиларли пасайиши кузатилди ( $p<0,01$ ).

Шундай қилиб, ишлаб чиқилган комплекс даволаш усули анъанавий терапия усулидан фаркли ҳолда, енгил (дўмбоқчали) ТЛ билан оғриган беморларда ҳам, ТЛ нинг асоратланган шакллари бўлган беморларда ҳам аниқ иммуномодуляцион таъсирга эга.

Кейинги ўринда тери лейшманиозининг турли клиник шакллари бўлган беморларда даволаш усуллариининг қон зардобидаги цитокин даражасига таъсири ўрганилди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, дўмбоқчали ТЛ билан оғриган беморларнинг қон зардобида анъанавий усул билан даволаш тугагандан сўнг IL-6 ( $p<0,05$ ) концентрацияси 1,5 марта, IL-8 ( $p<0,05$ ) 1,2 марта, TNF- $\alpha$  ( $p>0,05$ ) 1,1 мартага камайди, IL-4 ( $p<0,01$ ) 2,0 мартага ва IFN- $\gamma$  ( $p>0,05$ ) дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 1,3 мартага ошди, лекин назорат қийматларига етиб бормаган чегараларда ўзгарди (2-а-расм).

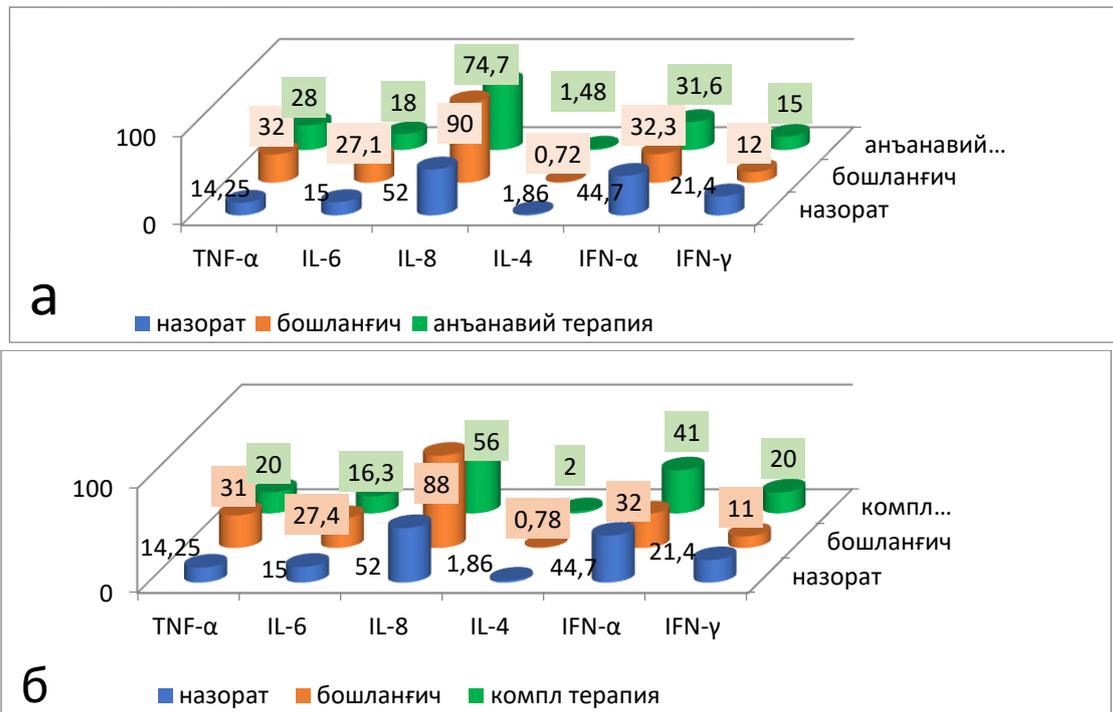
Дўмбоқчали ТЛ билан оғриган беморларда комплекс терапиянинг цитокин кўрсаткичларига таъсирини ўрганаётганда, ушбу усул билан даволаш тугагандан сўнг IL-6 ( $p<0,01$ ) 1,7 марта, IL-8 ( $p<0,05$ ) 1,6 марта ва TNF- $\alpha$  ( $p<0,01$ ) даволашдан олдинги кўрсаткичлар билан солиштирганда 1,6 марта пасайиши қайд этилди. Шу билан бир қаторда, даволашдан сўнг IL-4 концентрацияси сезиларли даражада ( $p<0,01$ ) 2,6 марта ошди, ўз навбатида, IFN- $\alpha$  ва IFN- $\gamma$  концентрацияси бошланғич кўрсаткичларга нисбатан мос равишда 1,3 марта ( $p<0,05$ ) ва 1,8 марта ( $p<0,01$ ) ошди. Шуни таъкидлаш керакки, комплекс терапия ўзгарган кўрсаткичларни назорат қийматлари даражасига ва ундан юқори даражагача тикланишига олиб келди, хусусан IFN- $\alpha$  - и IFN- $\gamma$  (2-б-расм).

Кейинги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ярали лейшманиомали беморларда анъанавий даволаш усули IL-6 ( $p<0,05$ ) нинг 1,5 марта камайишига ҳисса қўшган бўлса, унда комплекс терапиядан фойдаланиш натижасида бу кўрсаткич 1,9 марта камайди ( $p<0,01$ ). IL-8 ишлаб чиқарилиши 1,6 марта ( $p<0,01$ ) ва TNF- $\alpha$  2,6 марта ( $p<0,01$ ) паст бўлиб, комплекс терапиядан фойдаланганда назорат қийматларига яқинлашди. Янги терапия усули, шунингдек, IL-4 синтезини кучайтирди, у 2,7 марта ошди ( $p<0,01$ ) ва назорат қийматлари даражасида эди.

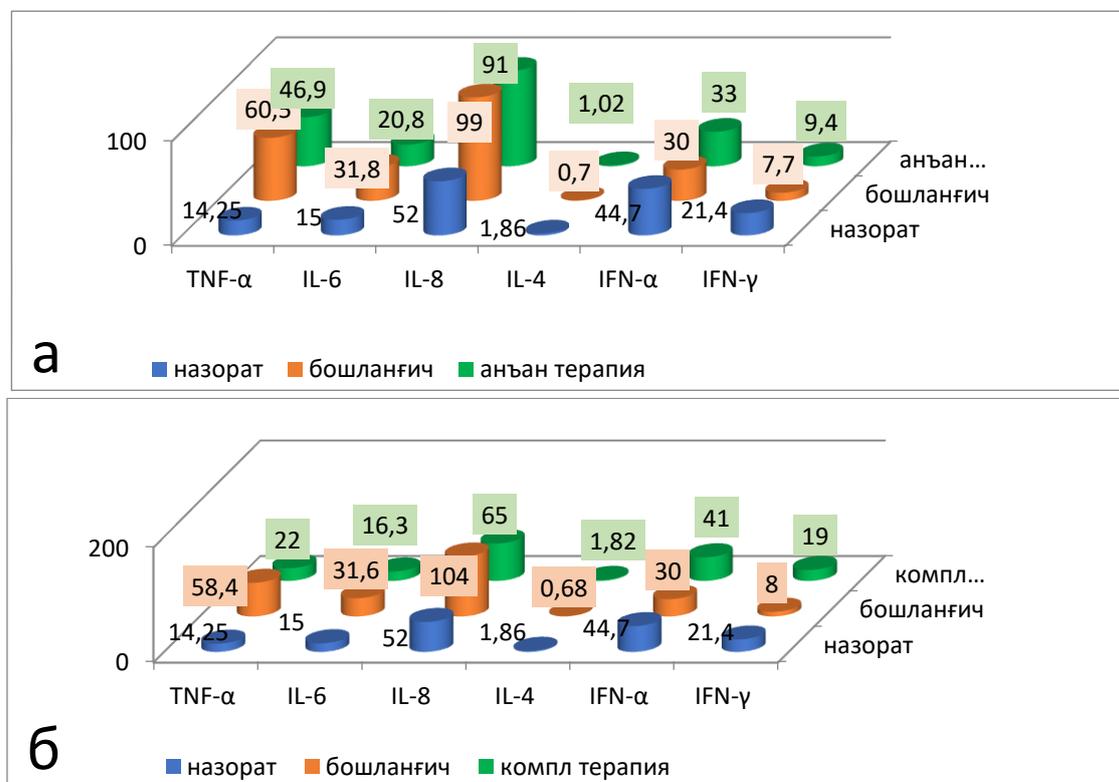
Ушбу терапия давомида бир вақтнинг ўзида ишончли тарзда IFN- $\alpha$  ишлаб чиқаришнинг 1,4 баробар ( $p<0,05$ ) ва IFN- $\gamma$  ( $p<0,01$ ) 2,4 баробар кўпайиши аниқланди (3-а, б-расм).

Дўмбоқчалар контаминацияли, лимфангоит ва лимфаденит билан асоратланган ярали лейшманиомали беморларнинг қон зардобида анъанавий даволаш усули яллиғланишга оид цитокинларнинг, айниқса IL-6 нинг бошланғич даражаларига нисбатан 1,3 марта ( $p<0,05$ ) пасайишига ёрдам

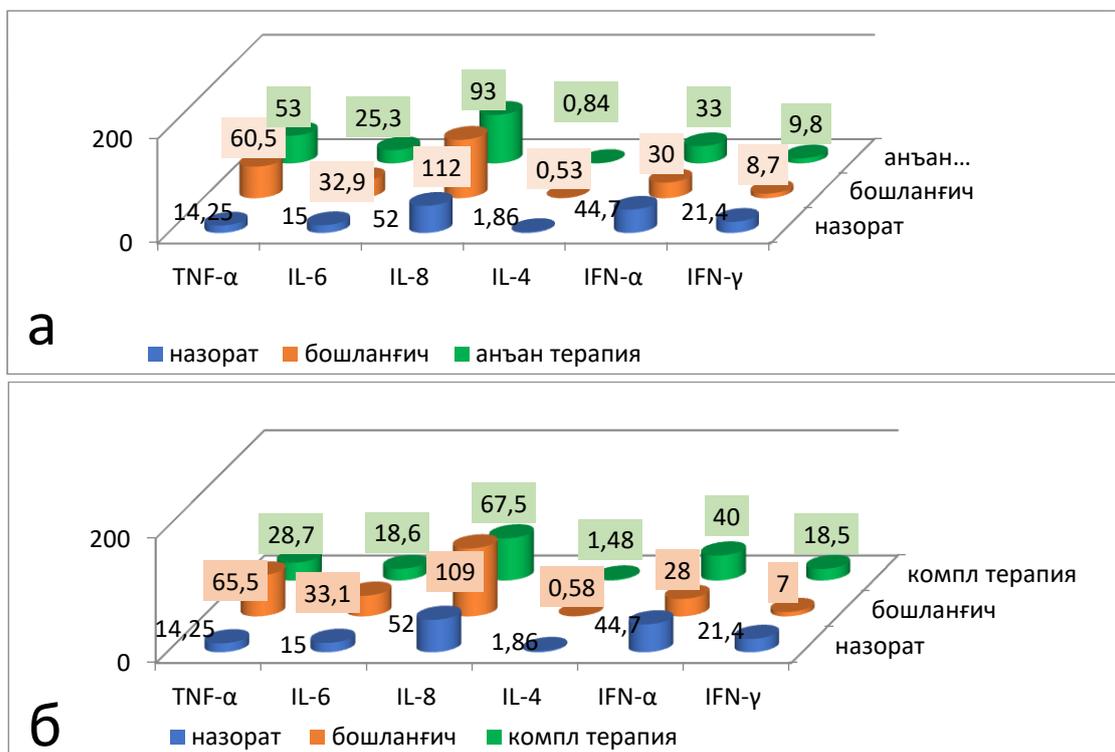
берди, аммо назорат қийматларигача етмади. Худди шу пайтгни ўзида, IL-8 ва TNF- $\alpha$  синтези фақат камайиш тенденциясига эга бўлди ( $p > 0,05$ ). IFN- $\alpha$  ва IFN- $\gamma$  индекслари ушбу дастлабки қийматлардан сезиларли ўзгаришларга учрамади.



**2-расм. Анъанавий (а) ва комплекс (б) терапия олган дўмбоқчали ТЛ билан оғриган беморларда цитокин индекслари (пг/мл қийматларда).**



**3-расм. Анъанавий (а) ва комплекс (б) терапия олган ярали лейшманиомали беморларда цитокин индекслари (пг/мл қийматларда).**



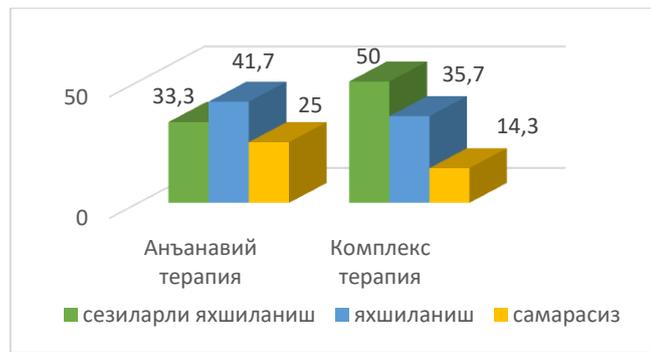
**4-расм. Анъанавий (а) ва комплекс (б) терапия олган дўмбоқчалар контаминацияли, лимфангоит ва лимфаденит билан асоратланган ярали лейшманиомали беморларда цитокинлар кўрсаткичлари (пг/мл қийматларда).**



**5-расм. Тери лейшманиозининг дўмбоқчали шакли бўлган беморларни анъанавий ва комплекс даволашнинг клиник натижалари (қийматлар % да).**



**6-расм. Ярали лейшманиомали беморларни анъанавий ва комплекс даволашнинг клиник натижалари (қийматлар % да).**



**7-расм. Дўмбоқчалар контаминацияли, лимфангоит ва лимфаденит билан асоратланган ярали лейшманиомали беморларда анъанавий ва комплекс терапиянинг клиник натижалари (қийматлар % да).**

Бироқ, комплекс даволаш усулида дастлабки маълумотлардан IL-6 ни 1,7 марта ( $p < 0,01$ ), IL-8 ни 1,6 марта ( $p < 0,01$ ), TNF- $\alpha$  2,3 марта ( $p < 0,01$ ) ишлаб чиқариш сезиларли даражада тикланди ва назорат кўрсаткичларига яқинлашди. Бу усул, шунингдек, яллиғланишга қарши цитокин IL-4 ( $p < 0,01$ ) синтезининг бошланғич даражага нисбатан 2,5 баробар ортишига ёрдам берди, IFN- $\alpha$  концентрацияси эса 1,4 баробар ( $p < 0,01$ ) ва IFN- $\gamma$  концентрациясининг 2,58 баробар ( $p < 0,01$ ) бошланғич қийматларга нисбатан ортди ва назоратга яқинлашди (4-а, б-расм).

Даволашнинг бевосита натижалари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги тери лейшманиозининг дўмбоқчали шакли бўлган беморлардан (24 бемор) 16 (66,7%) бемор сезиларли яхшиланишни ва 8 (33,3%) бемор яхшиланишни кўрсатди. Ҳолбуки, анъанавий даволаниш (20 бемор) олган беморлар орасида 7 (35%) беморларда сезиларли яхшиланиш аниқланди, яхшиланиш - 8 (40%) ва 5 (25,0%) беморда даволаш самарасиз бўлди (5-расм).

Ярали лейшманиома билан оғриган беморларда комплекс даволаш усулидан сўнг (22 бемор) 12 (54,6%) бемор сезиларли яхшиланишни кўрсатди, 8 (36,4%) беморда аҳволи яхшиланди ва 2 (9%) беморда самара бўлмади. Ва, анъанавий даволаш (16 бемор) қабул қилган беморлар орасида, сезиларли яхшиланиш - 7 (43,8%), яхшиланиш - 4 (25%) ва 5 (31,2%) беморда ўтказилган даволаш самара бермади (6-расм).

Асосий гуруҳдаги дўмбоқчалар контаминацияли, лимфангоит ва лимфаденит билан асоратланган ярали лейшманиомали беморларда (14 бемор) 7 (50%) бемор сезиларли яхшиланиш, 5 (35,7%) бемор аҳволи яхшиланиш ва 2 (14,3%) бемор ҳеч қандай самара кўрмаган. Шу билан бирга, анъанавий даволанишни олган беморлар орасида (12 бемор) 4 (33,3%) беморларда сезиларли яхшиланиш аниқланди, 5 (41,7%) беморда яхшиланиш ва 3 (25%) беморда даволаш самара кўрсатмади (7-расм).

Лейшмания кўзгатувчисини аниқлаш учун ҳам бактериоскопик, ҳам культурал тадқиқотлар ўтказилди. Биз натив препаратларда кўзгатувчининг тоза культурасини ажратишга ҳаракат қилдик. Бухоро вилояти ҳудудида яшовчи узок давомли кечишли ТЛ ташхиси қўйилган 15 нафар беморда қийсий бактериоскопик ва бактериологик тадқиқотлар ўтказилди.

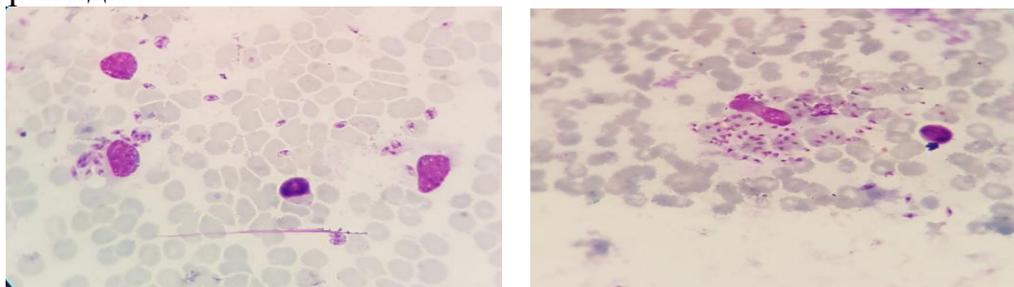
Лейшмания кўзгатувчисини аниқлаш ва таққослаш ташхиси учун анамнестик ва клиник жиҳатдан куйидаги касалликлар истисно қилинди: ҳашаротлар чақиши, чуқур микозлар, трофик яралар, тизимли касалликлар, Капоши саркомаси ва бошқалар. Бундан ташқари, анамнез ва сўров натижаларига кўра, беморларнинг яшаш жойи (эндемик минтақа), бошқа оила аъзоларида шунга ўхшаш тошмалар ва яралар мавжудлиги ва бошқалар каби кўрсаткичлар ўрганилди. Беморларда тананинг очик жойларида (юз, кафт, елка, болдир, сон) патологик ўчоқлар мавжудлигига эътибор қаратилди, шунингдек, баъзи беморларда ўчоқлар қорин соҳасида ва тананинг бошқа ёпиқ жойларида жойлашган эди.

Культурал тадқиқотларда ўртача 3-4 кундан кейин олинган культураларда тоза колонияларни топиш мумкин эди, улардан натив препаратлар тайёрланди ва микроскоп остида 10x40 катталаштиришда қаралди, бу ерда хурмога ўхшаш ҳаракатланувчи чўзинчоқ шаклдаги промастиготлар топилди. Салбий натижа бўлса, культуралар натижаси 15 кунгача кузатилди.

Бактериоскопик тадқиқотлар давомида паразитлар нафақат касалликнинг биринчи кунларида, балки 12-15 ва ундан кейинги кунларда ҳам топилган. Баъзан улар жуда кўп сонли топилган, баъзилари хужайралар ичида, баъзилари эркин жойлашган. Бироқ, баъзи ҳолларда, айниқса, етарли даражада аниқ бўлмаган клиник кўринишида ёки даволанишдан сўнг, уларнинг сони камайди ва паразитларни аниқлаш учун препаратларни тўлиқ узоқ муддатли ўрганиш ёки культурал тадқиқотлар талаб қилинди.

Микробиологик текширув учун 15 бемор орасида 4 беморда бактериоскопия пайтида Боровский таначалари аниқланди ва бактериологик текширув вақтида 10 беморда соф культура ажратилди. Қолган пробиркаларда культура аниқланмади, чунки маълум бўлишича, бу беморлар узоқ вақт давомида касалликлари туфайли такрорий даволанган. Ушбу беморлар кейинги тўлиқ даволаниш учун юборилган. Натив препаратларда промастиготлар 10-15 микрон узунликдаги чўзинчоқ конфигурацияга эга, марказида оч жигарранг цитоплазмаси ва бинафша ранг ядроси бўлган хурмо шаклидаги танача сифатида кўринади (8-расм).

Бактериологик усулнинг афзаллиги шундаки, кўзгатувчининг инсон организмида узоқ вақт қолишида унинг сони камаяди, бу эса уни бактериоскопиясини қийинлаштиради ва кўп ҳолларда бактериоскопия натижа бермайди.



**8-расм. Натив препаратда лейшмания колонияларининг культураси.**

Шундай қилиб, бактериоскопия пайтида Боровский таначаларини аниқлашнинг умумий қабул қилинган усули ТЛ нинг патологик жараён узок муддатли кечишида, шунингдек, бемор бу паразитоз юзасидан қайта-қайта ва узок вақт даволанган бўлса қониқарли натижа бермаслиги мумкин, деган хулосага келиш мумкин. Бундай ҳолларда культурал диагностика ижобий натижа бериши ва лаборатор диагностикасига муқобил бўлиб хизмат қилиши мумкин. Бундан ташқари, культурал тадқиқотлар тери лейшманиозининг дастлабки далилларга асосланган диагностикасида етакчи рол ўйнаши мумкин.

## ХУЛОСА

1. Клиник-эпидемиологик кузатув давомида тери лейшманиози билан оғриган беморлар орасида 75,2% (161) ҳолларда зооноз тури, 24,8% (53) - антропоноз тури аниқланди; 14 ёшгача бўлган болалар орасида касаллик 53,7% ҳолларда, асосан аёлларда (54,2%) жараённинг 2 ойдан 6 ойгача давомийлиги қайд этилди. Клиник кечишида асоратланган шакллар устунлик қилди – 56,5% ҳолларда, дўмбоқчали шакли – 43% ҳолларда.

2. ТЛ нинг барча клиник шаклларида CD3+, CD4+ хужайраларининг дефицити аниқланди ( $p < 0,05$ ), айниқса асоратланган шаклларида сезиларли бўлди, бу ерда ИРИ кўрсаткичи назоратга нисбатан 1,7 марта камайди, АЮК даражаси 2,6 мартадан кўпроқ ошди, CD19+ 1,7 марта ошди ( $p < 0,01$ ) ва IgA ( $p < 0,01$ ), IgM ( $p < 0,01$ ) и IgG ( $p < 0,001$ ) назорат қийматларига нисбатан сезиларли даражада ошди. Бундан ташқари, касалликнинг давомийлиги ошиши билан беморлар организмининг иммунологик реактивлигини дизрегуляция жараёнлари чуқурлашди.

3. ТЛ билан оғриган барча беморларда яллиғланишга оид цитокинлар ишлаб чиқарилиши сезиларли даражада ошди, хусусан, асоратланган шаклларда IL-6 2,2 баробар, IL-8 – 2,1 баробар, TNF- $\alpha$  – 4,6 баробар ( $p < 0,001$ ), шу билан бирга, ўз навбатида, IL-4, IFN- $\gamma$  ва IFN- $\alpha$  назорат қийматларига нисбатан мос равишда 3,2; 2,98 ва 1,6 марта камайди ( $p < 0,001$ ). Цитокинлар концентрациясининг ўзгариши, хусусан, IL-4 синтезининг дефицити ва яллиғланишга оид цитокинларнинг гиперпродукциясини лейшмания сабаб бўлган яллиғланиш жараёнининг кечишининг оғирлигига, асоратланган шаклларнинг ривожланишига ва касалликнинг давомийлигига боғлиқ ҳолда кечиши натижаси сифатида қараш мумкин.

4. Бактериоскопияда Боровский таначаларининг аниқланиши пастлиги қайд этилди (кузатилган беморларнинг умумий сонидан 69% ҳолларда), бу касалликнинг асоратланган шакллари, узок муддатли ва торпид кечиши бўлган беморларга хос бўлди. Бундай ҳолда, бактериоскопия қониқарли натижа бермаганда, бактериологик тадқиқот ўтказиш модификацияланган ЭД-1 муҳитида лейшмания колонияларининг соф культурасини аниқлаш имконини беради.

5. Тери лейшманиозини даволашнинг инновацион усули ишлаб чиқилган ва жорий қилинган, шу жумладан антибиотик канамицинни ва лидаза энзим

препаратини билвосита эндолимфатик йўл билан юбориш билан биргаликда гозалидон препарати ва маҳаллий фаргалс эритмасини кўллаш яраларни даволаш вақтини тезлаштиради, яллиғланиш инфилтратларининг сўрилиши, зарарланиш ўчоқларидан кўзгатувчини эрта элиминациясига, беморларни касалхонада қолиш муддатини қисқартиришга ва амбулатор даволанишга ўтишга имкон беради. Комплекс ва анъанавий терапияда ижобий терапевтик самара қуйидагича бўлди: дўмбоқчали шаклида – мос равишда 100% ва 75%, ярали шаклида – мос равишда 90% ва 68,8%, дўмбоқчалар контаминацияси, лимфангоит ва лимфаденит билан асоратланган ярали лейшманиома шаклида – мос равишда 85,7% ва 75%. Комплекс усулида даволанган беморларда паразитологик соғайишнинг эрта бошланиши аниқланди, яъни: анъанавий ва комплекс терапия бошланганидан 10 кун ўтгач, мос равишда 54,2% ва 80% ҳолларда; 20 кундан кейин – мос равишда 85,4% ва 96,7% ҳолларда; 30 кундан кейин – 91,7% ва 100% ҳолларда.

6. Инновацион терапия усулидан фойдаланиш ҳужайравий ва гуморал иммунитетнинг дисбалансини тўғрилаш, яллиғланишга оид ва яллиғланишга қарши цитокинларни синтезини коррекциялаш орқали лейшмания кўзгатувчисига нисбатан иммун жавобнинг кучайишига ёрдам берди, хусусан, ТЛ нинг асоратланган шаклларида IL-6 ишлаб чиқарилиши 1,7 марта ( $p<0,01$ ), IL-8 1,6 марта ( $p<0,01$ ), TNF- $\alpha$  дастлабки кўрсаткичлардан 2,3 марта ( $p<0,01$ ) сезиларли тикланишга эришилди, IL-4 ( $p<0,01$ ) қийматлари дастлабки даражага нисбатан 2,5 марта, IFN- $\alpha$  1,4 марта ( $p<0,01$ ) ва IFN- $\gamma$  2,58 марта ( $p<0,01$ ) ошди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ  
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКЕ ЧЕЛОВЕКА**  

---

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**УМУРОВ ФАРРУХ ФАХРИДДИНОВИЧ**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА  
С УЧЕТОМ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И  
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ**

**14.00.36 – Алергология и иммунология  
14.00.11 – Дерматология и венерология**

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

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве Высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за В2021.3.PhD/Tib2182.**

Диссертация доктора философии (PhD) выполнена в Бухарском государственном медицинском институте. Автореферат диссертации на трёх языках (русский, узбекский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.immunology.ru](http://www.immunology.ru)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научные руководители:**

**Исмаилова Гули Аминджановна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Абидова Зура Муратходжаевна**  
доктор медицинских наук, с.н.с

**Официальные оппоненты:**

**Файзуллаева Нигора Яхьяевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Маннанов Абдушукур Маликович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Медицинский университет Астана (Казахстан)**

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании разового Научного совета при Научном совете DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномике человека (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. Я. Гулямов, 74. Тел./факс: 99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qir.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномике человека (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. Я. Гулямов, 74. Тел./факс: 99871-207-08-30).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.  
(Реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года).

**Т.У.Арипова**

Председатель разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

**Х.М.Хатамов**

Ученый секретарь разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук (DSc)

**А.А.Исмаилова**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В последние годы лейшманиоз – группа простейших трансмиссивных заболеваний – стал одной из наиболее серьезных проблем в системе здравоохранения, поскольку представляет собой природно-очаговое заболевание человека и животных, характеризующееся поражением внутренних органов (висцеральный лейшманиоз) или кожи и слизистых оболочек (кожный лейшманиоз) и приводящее к снижению качества жизни пациента. Кожные формы заболевания спорадически регистрируются в Средней Азии, Грузии, Азербайджане, Южном Казахстане, Туркмении, Узбекистане, Армении, Таджикистане. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...ежегодно в мире регистрируется от 700 000 до 1,3 миллиона новых случаев кожного лейшманиоза и от 200 000 до 400 000 случаев висцерального лейшманиоза»<sup>3</sup>. Сложность патогенеза кожного лейшманиоза и тяжесть последствий заболевания, в свою очередь, социально-экономические последствия требуют ранней клинико-иммунологической диагностики этого заболевания, разработки мер лечения и внедрения его в практическую медицину.

Во всём мире глобальный рост числа больных кожным лейшманиозом привлекает особое внимание, особенно в исследованиях, направленных на улучшение его ранней диагностики, профилактики и лечения. В связи с этим приоритетными направлениями научных исследований остаются исследования, посвященные определению клинико-иммунологических изменений, определению состояния биохимических показателей, проведению молекулярно-генетических исследований, определению количества провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных кожным лейшманиозом. Наряду с этим, оценка функционального состояния иммунной системы при различных формах заболевания, совершенствование методов диагностики и разработка дифференцированных методов лечения являются одними из актуальных задач, стоящих перед специалистами в этой области.

В нашей стране реализуются комплексные программные мероприятия по совершенствованию системы социальной защиты и здравоохранения населения нашей страны, в том числе по выявлению, ранней диагностике, снижению осложнений кожных заболеваний и факторов, приводящих к их негативным последствиям. В этой связи, в соответствии с семью приоритетными направлениями новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы, для вывода уровня медицинских услуг на новый уровень поставлены такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной помощи»<sup>4</sup>. Поэтому актуальным является укрепление общественного здравоохранения, особенно разработка высокоэффективных современных

<sup>1</sup> World Health Organization (WHO) серия технических докладов ВОЗ №949 «Борьба с лейшманиозом», 2010, 2023 г.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

методов лечения кожного лейшманиоза.

Настоящее диссертационное исследование в определенной мере послужит реализации задач, обозначенных в указах Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УФ-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» и от 12 ноября 2020 года № УФ-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов деятельности первичных медико-санитарных учреждений и дальнейшему повышению эффективности реформ, проводимых в системе здравоохранения», а также в постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности лечебно-профилактической работы» и ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», а также других нормативно-правовых документах, касающихся данной деятельности.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в рамках приоритетного направления развития науки и технологий в Республике VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Кожный лейшманиоз (КЛ) по-прежнему является одной из наиболее распространенных паразитарных болезней в Узбекистане. Ежегодно в таких регионах страны, как Бухара, Кашкадарья, Джизак, Сурхандарья и Каракалпакстан, отмечается десяток новых случаев заболевания (С.Ф.Аляви, 2000; Абдиев Ф.Т., Шамгунова Г.Ш., 2001; Абдуллаев Д.М., 2008; Н.А. Джалалова и др., 2014.; А.Б.Рахматов, 2014; Ташбаев Н.С., 2011; Абидова З.М. и др., 2017). КЛ характеризуется поражением кожи с образованием бугорков с их последующим изъязвлением и рубцеванием, зачастую хроническим течением. В последнее время увеличилось количество случаев кожного лейшманиоза с атипичными и осложнёнными формами, торпидным течением.

Иммунный ответ играет важную роль в патогенезе КЛ, интенсивность и выраженность которого во многом влияют на эффективность терапии кожного лейшманиоза. Учитывая тот факт, что возбудители этой болезни лейшмании являются внутриклеточными паразитами, способными выживать и размножаться в клетках гистиофагоцитарной системы хозяина, иммунная ответная реакция его организма может проявляться с определёнными особенностями (Штаддер Г., 1996; Grevelink S. A., Lerner E. A., 1996; Hengge U. R., Marini A., 2008; Rosypal A. C. et al., 2008; Ziaei H. et al., 2008).

Имеются единичные и противоречивые сведения о недостаточной функциональной активности иммунокомпетентных клеток в регуляции иммунного ответа на лейшмании, которое возможно связано с нарушениями механизма их кооперативного взаимодействия, повышением активности супрессивных клеточных факторов. Особое внимание уделяется вопросам ранней клинической и лабораторной диагностики, профилактике осложнений, разработке эффективных и безопасных методов терапии, направленных на повышение качества жизни заболевших (Коновалова С.А., 1980; Poulter

L.W.,1980; Kurkcuoglu N., Tandogdu R., 1990; Scott P., 1996; Ota H. et al., 2008; Гостроверхова И.П.,2010; Абидова З.М., Извекова О.В., и др. 2014; Икрамова Н.Д. и др. 2015).

В настоящее время, одной из важных проблем в дерматологии является изыскание эффективных, малотоксичных средств и методов терапии КЛ. Ряд препаратов (препараты пентавалентной сурьмы, пентамидин, стибофен, стибенил, паромомицин и др.) в связи с тяжелой переносимостью, а также наличия массы побочных эффектов (кардио-, гепато-, нефротоксичность) не нашли широкого применения в терапии КЛ. За последние годы в мировой практике появились новые лекарственные препараты: липосомальный амфотерицин В и милтефозин. Амфотерицин В в липосомальной форме не имеет серьезных побочных действий, но ввиду его высокой стоимости он не доступен для массового применения. Милтефозин – единственное лекарственное средство, вводимое перорально, лицензировано лишь в Колумбии, Германии и Индии. Антибиотики (например, мономицин, доксацилин, метациклин и другие), сульфаниламидные, аминохинолиновые и противогрибковые препараты, а также аллопуриноловые соединения имеют решающее значение в современной химиотерапии этой инфекции. В местном лечении КЛ нашли применение криотерапия, лазерная терапия, ультразвуковое лечение, хирургическое иссечение, электрокоагуляция и другие различные наружные средства (Harms G., Chehade A. K., Racz P et al., 1989; Koff A. B., Rosen T.,1994; Аляви С.Ф. 2000; Ваисов А.Ш. 2009; Рахматов А.Б.,2014;).

Однако, для элиминации возбудителей лейшманиоза необходимы высокие дозы и длительное применение антибактериальных препаратов. Полученные результаты от применения данных препаратов разнонаправленные, а ожидаемая эффективность не всегда удовлетворяет практических врачей. Поскольку в настоящее время отсутствуют эффективные методы не только стационарного, но и амбулаторные лечения КЛ, эта проблема остаётся почти нерешённой.

Увеличение заболеваемости, частые осложнения, связанные с иммунодефицитными состояниями, торпидное течение болезни, недостаточная эффективность терапии диктуют необходимость дальнейших изысканий с целью разработки высокоэффективных методов терапии кожного лейшманиоза с учетом иммунопатологических механизмов развития при различных, в том числе, осложнённых формах болезни как в условиях стационара, так и амбулатории.

**Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Республиканского специализированного центра дерматовенерологии и косметологии в рамках практического проекта «Внедрение комплексного патогенетического лечения кожного лейшманиоза» (2015-2017 гг.) № ПЗ-214-09118183647.

**Целью исследования** является оптимизация метода лечения кожного

лейшманиоза с учетом клинических, иммунологических и микробиологических особенностей.

**Задачи исследования:**

исследовать специфику клинических проявлений и эпидемиологических особенностей течения кожного лейшманиоза в регионе Бухарской области;

определить значимость фенотипов иммунокомпетентных клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+), сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в зависимости от формы проявления кожного лейшманиоза;

установить специфику продукции цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, а также оценить уровни TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  при различных клинических формах кожного лейшманиоза;

оценить диагностическую значимость микробиологических методов для выявления телец Боровского в пораженных очагах у пациентов с кожным лейшманиозом в процессе лечения;

разработать инновационный метод терапии больных кожным лейшманиозом и оценить её эффективность с учетом анализа клинико-иммунологических и микробиологических показателей.

**Объектом исследования** явился ретроспективный клинико-эпидемиологический анализ истории болезни 1314 больных и проспективный анализ 214 пациентов в возрасте от 1 до 68 лет с различными клиническими формами лейшманиоза, находившихся под наблюдением Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии в 2017–2022 годах, а также 40 практически здоровых лиц.

**Предметом исследования** послужили венозная кровь и сыворотка пациентов для иммунологических исследований, а также раневое содержимое для микробиологических исследований.

**Методы исследования.** В работе использованы общеклинические, микробиологические, иммунологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна** исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что у больных кожным лейшманиозом патологический процесс усугубляется повышением уровней гуморального иммунитета CD19+, IgA, IgM, IgG, ЦИК на фоне резкого снижения количества CD3+, CD4+ лимфоцитов и ИРИ клеточного иммунитета;

установлено, что у больных кожным лейшманиозом впервые выявленное снижение уровня цитокинов ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  на фоне резкого повышения уровня цитокинов, специфичных для воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ), способствует обострению воспалительного процесса;

впервые доказано, что при различных клинических формах кожного лейшманиоза повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, в частности резкое повышение уровня ФНО- $\alpha$ , способствует развитию осложненных форм и длительности заболевания;

применение инновационного метода терапии основано на том, что он

нормализует дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета, корректирует синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и приводит к усилению иммунного ответа к возбудителю лейшманиоза.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

рекомендуется определение уровня показателей клеточного (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) и гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG) при различных клинических формах кожного лейшманиоза;

впервые определены уровни цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  при различных клинических формах кожного лейшманиоза;

при бактериологическом исследовании очагов инфекции у больных кожным лейшманиозом рекомендуется выделять чистые культуры колоний лейшманий с использованием модифицированной среды ЭД-1;

впервые разработан инновационный метод лечения больных кожным лейшманиозом.

**Достоверность результатов исследования** основана на подходах и методах, использованных в работе, соответствия теоретических данных полученным результатам, методической корректности проведенных исследований, достаточности количества обследованных пациентов, обработки с использованием общеклинических, анамнестических, микробиологических, иммунологических и статистических методов исследования, также сделанные выводы и полученные результаты подтверждаются уполномоченными органами, а результаты исследования сравниваются с международными и местными данными.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость исследования заключается в том, что при определении клинико-иммунологических и микробиологических характеристик кожного лейшманиоза доказано повышение уровней гуморального иммунитета CD19+, IgA, IgM, IgG и ЦИК на фоне резкого снижения количества CD3+, CD4+ лимфоцитов и ИРИ клеточного иммунитета, выявлено снижение уровня цитокинов ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  на фоне резкого повышения уровня цитокинов, специфичных для воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ), а также повышение уровня цитокинов, специфичных для воспаления при различных клинических формах, в частности, доказанный вклад резкого повышения уровня ФНО- $\alpha$  в развитие осложненных форм и увеличение длительности течения заболевания позволяет раскрыть новые аспекты патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что рекомендовано определять величину показателей клеточного и гуморального иммунитета при различных клинических формах кожного лейшманиоза, а также уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов иммунной системы, предложено при бактериологическом исследовании очагов инфекции у больных кожным лейшманиозом выявлять чистые культуры колоний лейшманий на модифицированной среде ЭД-1 и разработан инновационный метод лечения больных кожным лейшманиозом.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по оптимизации метода лечения кожного лейшманиоза с учетом клинико-иммунологических и микробиологических особенностей:

*первая научная новизна:* впервые доказано, что у больных кожным лейшманиозом патологический процесс утяжеляется за счет повышения уровней гуморального иммунитета CD19+, IgA, IgM, IgG и ЦИК на фоне резкого снижения количества CD3+, CD4+ лимфоцитов и ИРИ клеточного иммунитета, это включено в содержание методической рекомендации на тему «Клинико-иммунологический метод оценки эффективности комплексного лечения кожного лейшманиоза» (утверждённой заключением Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 23-м/133 от 18 ноября 2023 года). Данное предложение внедрено в практику приказами Бухарского городского медицинского объединения № 575-2-42-ТВ/2024 от 22.04.2024 г. и Навоийского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии № 57 от 07.05.2024 г. (Заключение Научно-технического совета при МЗ № 11/76 от 15.01.2025 г.); *социальная эффективность:* внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет обеспечить раннюю диагностику больных кожным лейшманиозом, оптимизацию тактики лечения, раннюю элиминацию возбудителя из очагов инфекции, снижение осложнений и повышение качества жизни; *экономическая эффективность:* внедрение в практическую деятельность Бухарского городского медицинского объединения и Навоийского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии клинико-иммунологического метода оценки эффективности комплексного лечения кожного лейшманиоза, сокращение сроков заживления ран, ускоряет рассасывание воспалительных инфильтратов и позволяет сэкономить 568 тыс. сумов бюджетных средств на каждого пациента и сократить сроки госпитализации в среднем на 10 дней; *заключение:* обоснованно, что у больных кожным лейшманиозом патологический процесс усугубляется повышением показателей гуморального иммунитета CD19+, IgA, IgM, IgG, ЦИК на фоне резкого снижения количества CD3+, CD4+ лимфоцитов и ИРИ клеточного иммунитета;

*вторая научная новизна:* впервые установлено, что у больных кожным лейшманиозом снижение уровня цитокинов ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  на фоне резкого повышения уровня цитокинов, специфичных для воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ), утяжеляет течение воспалительного процесса, это включено в содержание методической рекомендации на тему «Клинико-иммунологический метод оценки эффективности комплексного лечения кожного лейшманиоза» (утверждённой заключением Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 23-м/133 от 18 ноября 2023 года). Данное предложение внедрено в практику приказами Бухарского городского медицинского объединения № 575-2-42-ТВ/2024 от 22.04.2024 г. и Навоийского областного филиала Республиканского

специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии № 57 от 07.05.2024 г. (Заключение Научно-технического совета при МЗ № 11/76 от 15.01.2025 г.); *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет обеспечить раннюю диагностику больных кожным лейшманиозом, оптимизацию тактики лечения, раннюю элиминацию возбудителя из очагов инфекции, снижение осложнений и повышение качества жизни; *экономическая эффективность*: внедрение в практическую деятельность Бухарского городского медицинского объединения и Навоийского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии клинико-иммунологического метода оценки эффективности комплексного лечения кожного лейшманиоза, сокращение сроков заживления ран, ускоряет рассасывание воспалительных инфильтратов и позволяет сэкономить 568 тыс. сумов бюджетных средств на каждого пациента и сократить сроки госпитализации в среднем на 10 дней; *заключение*: обоснованно, что у впервые выявленных больных кожным лейшманиозом снижение уровня цитокинов ИЛ-4, ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  на фоне резкого повышения уровня иммуновоспалительных цитокинов приводит к ухудшению течения воспалительного процесса;

*третья научная новизна*: впервые доказано, что при различных клинических формах кожного лейшманиоза повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, и в особенности резкое повышение уровня ФНО- $\alpha$ , способствует развитию осложненных форм и длительности заболевания, это включено в содержание методической рекомендации на тему «Клинико-иммунологический метод оценки эффективности комплексного лечения кожного лейшманиоза» (утвержденной заключением Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 23-м/133 от 18 ноября 2023 года). Данное предложение внедрено в практику приказами Бухарского городского медицинского объединения № 575-2-42-ТВ/2024 от 22.04.2024 г. и Навоийского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии № 57 от 07.05.2024 г. (Заключение Научно-технического совета при МЗ № 11/76 от 15.01.2025 г.); *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет обеспечить раннюю диагностику больных кожным лейшманиозом, оптимизацию тактики лечения, раннюю элиминацию возбудителя из очагов инфекции, снижение осложнений и повышение качества жизни; *экономическая эффективность*: внедрение в практическую деятельность Бухарского городского медицинского объединения и Навоийского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии клинико-иммунологического метода оценки эффективности комплексного лечения кожного лейшманиоза, сокращение сроков заживления ран, ускоряет рассасывание воспалительных инфильтратов и позволяет

сэкономить 568 тыс. сумов бюджетных средств на каждого пациента и сократить сроки госпитализации в среднем на 10 дней; *заключение:* установлено, что при различных клинических формах кожного лейшманиоза повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, и в особенности резкое повышение уровня ФНО- $\alpha$ , способствует развитию осложненных форм и длительности заболевания;

*четвертая научная новизна:* применение инновационного метода терапии основано на том, что он нормализует дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета, корректирует синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и приводит к усилению иммунного ответа к возбудителю лейшманиоза, это включено в содержание методической рекомендации на тему «Клинико-иммунологический метод оценки эффективности комплексного лечения кожного лейшманиоза» (утверждённой заключением Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 23-м/133 от 18 ноября 2023 года). Данное предложение внедрено в практику приказами Бухарского городского медицинского объединения № 575-2-42-ТВ/2024 от 22.04.2024 г. и Навоийского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии № 57 от 07.05.2024 г. (Заключение Научно-технического совета при МЗ № 11/76 от 15.01.2025 г.); *социальная эффективность:* внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет обеспечить раннюю диагностику больных кожным лейшманиозом, оптимизацию тактики лечения, раннюю элиминацию возбудителя из очагов инфекции, снижение осложнений и повышение качества жизни; *экономическая эффективность:* внедрение в практическую деятельность Бухарского городского медицинского объединения и Навоийского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии клинико-иммунологического метода оценки эффективности комплексного лечения кожного лейшманиоза, сокращение сроков заживления ран, ускоряет рассасывание воспалительных инфильтратов и позволяет сэкономить 568 тыс. сумов бюджетных средств на каждого пациента и сократить сроки госпитализации в среднем на 10 дней; *заключение:* применение инновационного метода лечения основано на том, что он нормализует дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета, корригирует синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и приводит к усилению иммунного ответа к возбудителю лейшманиоза.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждались на 7 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 3 республиканских.

**Публикация результатов исследований.** Всего по теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 5 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 4 в республиканских и 1 в зарубежном журнале.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 120 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, описаны объект и предмет исследования, показано соответствие научной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике, клинике и терапии кожного лейшманиоза (обзор литературы)»** диссертации рассмотрены и проанализированы современные отечественные и зарубежные литературные источники за последние 5-10 лет, в которых отражены вопросы эпидемиологии, иммунопатогенеза, клиники, диагностики и методов лечения кожного лейшманиоза.

Во второй главе **«Общая характеристика обследованных пациентов и использованных методов исследования»** диссертации подробно описаны сведения о первичном материале, объекте и дизайне исследования, а также данные об использованных методах исследования и методах терапии.

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач было проведено проспективное наблюдение за 214 больными КЛ в возрасте от 1 года до 68 лет. Мужчин было 98 (45,8%) и женщин – 116 (54,2%), получавших стационарное лечение в клинике Бухарского территориального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского Центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз за период с 2014 по 2022 годы.

Из числа обследованных подавляющее большинство были сельские жители (78,6%) и среди больных преобладали дети в возрасте до 14 лет (53,7%). Давность заболевания составила от 15 дней до 3 лет, в том числе до 2 месяцев – у 98 (45,8%), от 3 до 4 месяцев – у 64 (29,9%), от 5 до 6 месяцев – у 20 (9,35%), от 7 месяцев – до 1 года у 22 (10,3%), и свыше 1 года – у 10 (4,7%) больного.

По клиническим формам КЛ больных распределили согласно классификации П.В.Кожевникова - бугорковая форма была диагностирована у 92 (43%), изъязвленные лейшманиомы – у 68 (31,8%), изъязвленные лейшманиомы с бугорками обсеменения и с лимфангоитами – у 53 (24,7%) и металеishманиоз – у 1 (0,5%) больного. Перед началом лечения было проведено тщательное клинико-лабораторное обследование больных, включающее бактериоскопический и бактериологические методы определения лейшманий (тельца Боровского).

Микробиологическое исследование с очагов поражения выявило у 147 (69%) из 214 больных телец Боровского.

Кожными элементами высыпаний в разные периоды болезни являлись папулы, бугорки и язвы. Для исследования папулы и бугорки пунктировали, при наличии язвы материал для исследований брали с краев язвы путем соскоба скальпелем или платиновой лопаточкой, а также материал брали путем отторжения грануляции хирургическим пинцетом.

Для культурального исследования и выделения чистой культуры лейшманий часть патологического материала сеяли в среду Сабуро и модифицированную среду “ЭД-1” (разработана в РСНПМЦДВиК), в пробирки с специальной питательной средой и чашки Петри с твёрдой питательной средой, обогащённой эритроцитами. Далее пробирки и чашки Петри держали в термостате при 22° С в течении от 48-72 часов до 10 дней. При взятии материала категорически не использовали марли или вату, так как амастиготы могут прилипать к тампонам и могут не попасть на предметное стекло.

Иммунологические методы исследования включали в себя методы определения субпопуляционного состава лимфоцитов с помощью моноклональных антител по методу Залялиевой М.В. (2004), определение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови методом Digeon M. (1977), цитокины и иммуноглобулины в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Арипова Т.У. и др., 2005).

В зависимости от метода получаемой терапии все больные были распределены на 2 группы. Группы были репрезентативны по возрасту, клиническим формам, длительности заболевания, что позволило получить объективные и достоверные результаты. В исследование были включены пациенты старше 18 лет. 1-группа (48 больных - контрольная группа) – (традиционная терапия) получала антибиотики в виде внутримышечных инъекций или внутрь в соответствующих дозировках в течение 7-10 дней. В наружной терапии использовались дезинфицирующие и противовоспалительные мази.

2-группа (60 больных - основная) – получала комплексный метод терапии, который включал не прямое лимфотропное введение антибиотика канамицина сульфата 1,0 x 1 раз в сутки № 5-7 в сочетании с энзимным препаратом лидаза в дозе 32 ЕД, как средства стимулирующего лимфоотток, а также препарата гозалидон 0,1г по 2 табл. x 3 раза в день 3-дневными циклами и 3-х дневным перерывом (курс терапии составлял 21 день). Для наружной терапии дополнительно использовали раствор фаргалс в виде аппликаций, обладающий антимикробным, противовоспалительным и ранозаживляющим эффектом. Количество курсов лимфотропного введения антибиотиков зависело от остроты воспалительного процесса, количества язв, длительности заболевания (5-7).

Критериями эффективности явились: сроки уменьшения инфильтрата, очищения лейшманиом от некротических и гнойных масс, элиминация

возбудителя из очагов поражения и полное разрешение специфических элементов и лимфаденита.

Полученные при исследовании данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2010, включая использование встроенных функций статистической обработки.

В третьей главе «**Клинико-эпидемиологические особенности кожного лейшманиоза в регионе Бухарской области**» диссертации представлены клинико-эпидемиологические особенности КЛ региона Бухарской области по данным ретроспективного анализа и клиническая характеристика больных кожным лейшманиозом по проспективным данным.

Нами по статистическим данным Бухарского филиала РСНПМЦ ДВиК Мз РУз изучены некоторые эпидемиологические и клинические параметры КЛ за 2014 -2017г.г. и 2018-2022г.г. в сравнительном аспекте.

Всего по Бухарской области за период с 2014 по 2022 годы зарегистрировано 1314 пациентов с кожным лейшманиозом, причем, с 2014 по 2017 гг - 344, а с 2018-2022 гг – 970 случаев КЛ. Анализ статистических данных показал отчетливую тенденцию к повышению регистрации заболеваемости КЛ по Бухарской области. Так, за последние 5 лет (2018-2022 гг. по отношению к 2014-2017 гг.) число зарегистрированных больных выросло в 2,82 раза. В годовом исчислении наибольшее число заболевших было зафиксировано в 2021 году, наименьшее – в 2014-2017 годы, что свидетельствует не только о ежегодном росте, но и об увеличении выявляемости болезни. За последние 5 лет (2018-2022 гг) интенсивный показатель возрос с 6,1 в 2018 году до 17,7 в 2021 году, однако, в 2022 году он значительно снизился и составил 9,2 на 100 тыс населения. В эти годы показатель заболеваемости КЛ наиболее высоким наблюдался в Караулбазарском, Алатском, Пешкунском, Рометанском и Шафирканском районах Бухарской области.

Проведенный за эти годы (2014-2022гг.) ретроспективный анализ историй болезней и амбулаторных карт больных показал, что городской (антропонозный) тип заболевания был зарегистрирован у 142 (10,8%), сельский (зоонозный) – у 1172 (89,2%) больных, то есть статистический анализ данных по типу КЛ выявил частую регистрацию зоонозного, нежели антропонозного КЛ. При этом, отношение общего числа больных с зоонозным - к антропонозному КЛ - за все годы составило 8,25. Хотя настораживает тот факт, что регистрация антропонозного КЛ все же имеет место и за сравниваемые годы увеличилась почти в 2,5 раза.

Давность заболевания варьировала от 2 месяцев до 1 года. При этом длительность болезни у 995 (75,7%) больных была до 2 месяцев, у 287 (21,8%) – 3-4 месяца, и у 25 (1,9%) больных – до 5-6 месяцев. Несмотря на то, что Бухарская область является эндемичной зоной по КЛ, следует отметить, что ранняя выявляемость болезни обусловлена своевременной проведенной регистрацией и оказанием помощи врачей Бухарского филиала РСНПМЦ ДВиКи МЗ РУз.

Далее нами представлены результаты изучения клинико-эпидемиологических особенностей КЛ у 214 больных, получавших амбулаторное и стационарное лечение в Бухарском филиале РСНПМЦДВиК МЗ РУз. Проведенный проспективный анализ историй болезней и амбулаторных карт больных показал, в 161 (75,2%) случае был выявлен зоонозный, в 53 (24,8%) случаях – антропонозный КЛ.

Заражение произошло по месту жительства больных, причем в большинстве случаев через кровососущих насекомых – москитов. Наибольшее число заболевших проживали в Ромитанском, Жондорском, Пешкусском и Олотском сельских регионах Бухарской области.

Клинические наблюдения показали, что среди больных с антропонозной формой кожного лейшманиоза (53 больных), у 27 была бугорковая стадия заболевания, у остальных 26 - бугорково-язвенная стадия лейшманиоза. Следует отметить, что всего у 12 из 53 больных с антропонозной формой кожного лейшманиоза отмечались специфические лимфангоиты или лимфадениты. Количество очагов варьировало от 1 до максимум 3-х, что характерно для антропонозного лейшманиоза. У всех больных с сельским типом кожного лейшманиоза высыпания были представлены язвенными и осложненными формами заболевания.

Зоонозный и антропонозный типы КЛ имели типичную клиническую картину. У части больных патологический процесс протекал с осложнениями в виде лимфангоитов, лимфаденитов и последовательных лейшманиом. На нижних конечностях при осложнении лимфаденитами наблюдались отеки голеней и стоп за счет лимфостаза. В части случаев наблюдали abortивное течение КЛ, сопровождающееся длительным сохранением мелких бугорковых элементов без образования открытой язвы.

У больных число имеющихся язв в очагах поражения варьировало от 1 до более 10 штук. Субъективные ощущения на фоне воспалительных явлений в виде зуда сопровождались у 78 пациентов, болезненностью – у 54, остальные 82 больных не предъявляли особых жалоб. Причем, у 18 пациентов имело место болезненность и зуд.

Проведенные исследования позволили выявить особенности течения и дать характеристику кожно-патологическому процессу КЛ в условиях эндемичного региона Бухарской области.

В четвёртой главе **«Состояние иммунной реактивности больных кожным лейшманиозом»** диссертации представлены результаты исследований по изучению клеточных и гуморальных звеньев иммунитета, а также некоторых цитокинов у пациентов с различными клиническими формами КЛ. В исследования были включены больные, не имеющие сопутствующей патологии со стороны других органов и систем, которые могли бы оказывать влияние на различные параметры иммунной реактивности.

Иммунологические показатели были изучены у 96 больных кожным лейшманиозом. Из них у 30 больных была диагностирована бугорковая форма КЛ, у 42 – изъязвленные лейшманиомы, у 24 – изъязвленные

лейшманиомы с бугорками обсеменения и с лимфангоитами. Контрольную группу составили данные 20 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 40 лет.

Результаты исследования показали, что в периферической крови пациентов с бугорковой формой КЛ относительное число клеток с фенотипом CD3+ и CD4+ достоверно снижалось ( $p < 0,05$ ). Показатель ИРИ был снижен в 1,14 раз по отношению к контролю. Уровень В-лимфоцитов с фенотипом CD19+ ( $p < 0,01$ ), концентрации IgA ( $p < 0,05$ ), IgM ( $p < 0,05$ ) и IgG ( $p < 0,001$ ) достоверно повысились, ЦИК возросла в 1,9 раза по отношению к контролю ( $p < 0,001$ ).

У пациентов КЛ с изъязвленными лейшманиомами выявлено снижение показателя ИРИ в 1,37 раза по сравнению с контролем за счёт достоверно сниженного уровня CD4+ ( $p < 0,001$ ), а также рост CD19-клеток ( $p < 0,001$ ), концентрации IgA ( $p < 0,01$ ), IgM ( $p < 0,01$ ) и IgG ( $p < 0,001$ ) и ЦИК в 2,26 раза по сравнению с контролем.

В группе пациентов КЛ с изъязвленными лейшманиомами и с бугорками обсеменения и лимфангоитами было выявлено достоверное снижение как относительного ( $p < 0,001$ ), так и абсолютного количества CD3+ ( $p < 0,05$ ) и CD4+-клеток ( $p < 0,001$ ). При этом показатель ИРИ в 1,7 раза был снижен относительно контроля. Исходные уровни CD19+ клеток ( $p < 0,001$ ), IgA ( $p < 0,01$ ), IgM ( $p < 0,01$ ) и IgG ( $p < 0,001$ ) возросли по отношению к контролю. Уровень ЦИК был повышен более, чем 2,6 раза по сравнению с группой контроля. Как видно, наиболее выраженные нарушения были характерны для пациентов с тяжелыми формами КЛ.

Известно, что иммунный ответ организма на то или иное патологическое состояние определяется не только клинической формой патологии, но и зависит в определенной степени от давности течения заболевания.

В связи с этим больные в зависимости от давности дерматоза были разделены на 3 группы. 1-группа была представлена 26 больными с давностью заболевания до 6 месяцев, 2-группа – 17 больными с давностью болезни от 7 месяцев до 1 года и 3-группа – 8 больными с давностью патологического процесса более 1 года.

Полученные результаты показали, что выявленные изменения в клеточном звене иммунитета были более выражены у больных с давностью заболевания более 1 года и с увеличением давности заболевания процессы дисрегуляции в иммунологической реактивности организма пациентов усугубляются.

Известно, что цитокиновая сеть является важнейшим регуляторным механизмом межклеточных взаимодействий. Нарушение баланса продукции цитокинов имеет важное значение в иммунопатогенезе, хронизации и прогрессировании заболевания.

Нами изучено содержание противо – и провоспалительных цитокинов у пациентов в зависимости от клинических форм КЛ (IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ ).

Как показали результаты исследования, исходные данные уровня провоспалительных цитокинов в целом по группам были достоверно повышены. Так, уровень IL-6 был в 2 раза, уровень IL-8 в 1,9 раз превышал значения контроля. Обращает на себя внимание высокие уровни TNF- $\alpha$ , который в 3,6 раза превышал контрольные значения. Напротив, содержание противовоспалительного цитокина IL-4 у пациентов в этой группе было в 2,7 раза ниже, чем в контроле ( $p < 0,001$ ). Подобные изменения были характерны для IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . В этом случае дефицит IFN- $\gamma$  был более выраженным по отношению к контролю (2,53 раза), и составлял  $8,43 \pm 0,25$  пг/мл ( $p < 0,001$ ).

В дальнейших исследованиях нами были изучены показатели цитокинов у больных КЛ в зависимости от клинической формы заболевания (рис.1).

В сыворотке крови у больных бугорковой формой КЛ отмечается достоверное увеличение концентрации цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  по сравнению с показателями контрольной группы ( $p < 0,001$ ). При этом, уровень этих цитокинов был в 1,8; 1,7 и 2,2 раза выше, чем в контроле соответственно. Повышение содержания провоспалительных цитокинов сопровождалось снижением уровня противовоспалительного IL-4, уровень которого был снижен в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ) относительно контроля.

Было выявлено, что у пациентов в этой группе уровни IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в 1,4 и в 1,9 раза были ниже, чем в контроле у здоровых.

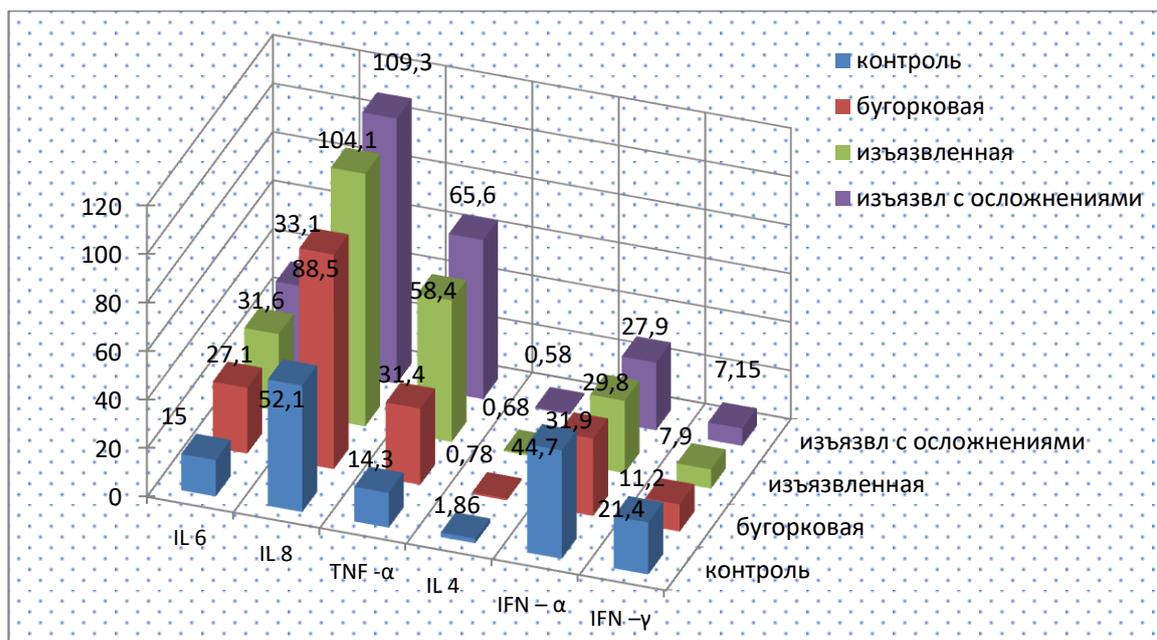
У больных с изъязвленными лейшманиомами наблюдались еще более значимые изменения в показателях цитокинов. Так, уровень IL-4 в сыворотке крови в 2,7 раза был ниже, ( $p < 0,001$ ), тогда как уровни IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  были в 2,1; 2,0 и 4,1 раза достоверно выше, чем в контрольной группе. При этом наблюдался низкий уровень IFN- $\gamma$  (в 2,7 раза) ( $p < 0,001$ ) относительно контроля. Полученные нами данные показывают, что у больных с изъязвленными лейшманиомами наблюдается выраженный воспалительный процесс, а противовоспалительные и иммунные факторы недостаточны для благоприятного исхода болезни.

В третьей группе с осложнёнными лейшманиомами выявлены ещё более резкие изменения в показателях цитокинов. Так, уровень IL-4 был снижен более, чем в 3,2 раза ( $p < 0,001$ ) относительно контроля у здоровых. Также исходно низкие значения были присущи IFN- $\gamma$  и IFN- $\alpha$  цитокинам в достоверных пределах (в 2,98 и 1,6 раза соответственно по отношению к контрольным показателям). Напротив, уровни IL-6 в 2,2 раза и IL-8 в 2,1 раза значительно возросли ( $p < 0,001$ ) относительно контроля. Обращает на себя внимание выраженный рост синтеза TNF- $\alpha$  (в 4,6 раза), составляющий  $65,55 \pm 2,42$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) против  $14,25 \pm 0,55$  пг/мл в контроле.

Также результаты исследования показали, что у больных не зависимо от давности существования патологического процесса во всех обследованных группах в сыворотке крови наблюдается достоверное повышение концентрации всех провоспалительных цитокинов. Так, уровень IL-6 у больных с давностью болезни от 7 месяцев до 1 года был повышен в 2,2 раза, а при давности более 1 года - в 2,3 раза относительно контроля. Такая же тенденция наблюдалась в отношении уровня IL-8. Однако, уровень TNF- $\alpha$

оказался достоверно высоким при давности болезни от 7 месяцев до 1 года и более 1 года, составляя при этом  $48,45 \pm 2,45$  пг/мл и  $51,3 \pm 3,62$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) соответственно. Уровень цитокина IL-4 в 2,8 был ниже в группе с давностью болезни более 1 года, чем в контроле и составлял  $0,66 \pm 0,18$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) против  $1,86 \pm 0,13$  пг/мл в контроле. Значения IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  также оставались низкими в группе больных с давностью дерматоза более 1 ( $p < 0,001$ ) ( $p < 0,001$ ) соответственно. Как видно, выявленные изменения в показателях цитокинов были более выражены у больных с давностью заболевания более 1 года.

Таким образом, анализ полученных данных показывает, что при кожном лейшманиозе выявляются изменения содержания цитокинов, выражающееся дефицитом в сыворотке крови концентрации IL-4 и повышением IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ , которые находятся в прямой зависимости от клинической формы и давности заболевания. Повышенные уровни цитокинов, в частности TNF- $\alpha$  свидетельствует о развитии мощной воспалительной реакции в организме в ответ на внедрении лейшманий и является отражением активности и тяжести патологического процесса. Причем, при осложненных клинических формах КЛ показатели этих цитокинов были достоверно высокими.



**Рис.1. Показатели про- и противовоспалительных цитокинов крови у пациентов с различными клиническими формами кожного лейшманиоза.**

В пятой главе диссертации «Разработка комплексной терапии больных с кожным лейшманиозом» представлены клинко-иммунологические и микробиологические данные по оценке эффективности инновационной комплексной терапии пациентов с различными формами КЛ.

Выбор для лечения больных с КЛ зависел от стадии и тяжести течения заболевания и степени иммунодефицита. Учитывая диссеминацию возбудителя КЛ по лимфатическим сосудам представлялось целесообразным

создание более высоких концентраций лекарственных препаратов в лимфатической системе, что способствовало бы, воздействию тропных антибиотиков непосредственно на микрофлору в участках наиболее высокого их скопления и тем самым осложняющий клиническое течение лейшманиоза. Введение эндолимфатическим путем антибиотиков, благодаря их задержке и накоплению в лимфатических узлах, обеспечивают перманентное поступление препарата через устье грудного протока в вену, обеспечивая длительное поддержание лечебной концентрации в крови. Учитывая особенность поражения лимфатической системы при КЛ, применение лидазы лимфотропным методом: во-первых, будет способствовать стимуляции лимфооттока с увеличением проницаемости и движения жидкостей в межтканевом пространстве, что позволит улучшению доступа антибактериальных препаратов к пораженным участкам лимфатической системы, во-вторых, повышает эффективность антибиотиков, а также уменьшает побочные действия последних и, тем самым, стимулирует ускорение заживления язвенных элементов. Наряду с этим, применение местного препарата раствора Фаргалс будет способствовать раннему очищению язв от некротической ткани, местной санации от сопутствующей микрофлоры, ранней регенерации язвы с сохранением эластичности кожи без образования грубых рубцовых изменений.

Нами в комплексной терапии КЛ был использован новый отечественный индуктор интерферона препарат гозалидон, являющийся полифенольным соединением хлопчатника (производное госсипола).

В зависимости от метода получаемой терапии все больные были распределены на 2 группы (описание групп, использованных методов и препаратов для инновационной терапии представлено во 2-главе диссертации).

Лечение разработанным новым патогенетическим методом было проведено у 60 больных кожным лейшманиозом (2-группа). Из 60 больных 34 (56,7%) были лица женского и 26 (43,3%) - мужского пола. Зоонозная форма КЛ установлена у 55, антропонозная – у 5 пациентов. Бугорковая стадия кожного лейшманиоза отмечалась у 24 (40%) и язвенная стадия у 36 (60%) больных. Изъязвленные лейшманиомы без осложнений отмечались у 22 (36,7%), лейшманиомы с бугорками обсеменения, лимфангоитами и лимфаденитами – у 14 (23,3%) больных. У остальных 24 (40%) больных отмечалась бугорковая стадия лейшманиоза.

Контрольной группой служили 48 больных (1-группа сравнения), получавших ранее традиционную терапию по поводу кожного лейшманиоза. Из 48 больных 28 (58,3%) были лица женского и 20 (41,7%) - мужского пола. Зоонозная форма КЛ установлена у 45, антропонозная – у 3 пациентов. Бугорковая стадия кожного лейшманиоза отмечалась у 20 (41,7%) и язвенная стадия у 28 (58,3%) больных. Изъязвленные лейшманиомы без осложнений отмечались у 16 (33,3%), лейшманиомы с бугорками обсеменения, лимфангоитами и лимфаденитами – у 12 (25,0%) больных.

В результате проводимой терапии установлено, что сроки очищения и заживления лейшманиозных бугорков и язв зависели от клинической формы и давности заболевания. Наблюдения показали, что примененная терапия способствовала регрессу всех элементов с образованием поверхностной, легкой рубцовой атрофии кожи, причем лучший эффект был достигнут у больных КЛ, получавших антибиотик канамицин и энзимный препарат лидаза методом непрямо́й лимфотропной терапии в сочетании с гозалидоном. Сроки заживления язв в основной группе (изъязвленная и бугорки обсеменения с лимфангоитами) больных, получавших комплексный метод терапии сократились на 5,5 и 8,1 дней соответственно. У больных с бугорковыми лейшманиомами, получавших комплексную терапию, полное разрешение патологического процесса происходило на 7-8 дней раньше, а у больных с осложнёнными лейшманиомами – на 8-9 дней раньше, чем у больных, получавших традиционную терапию. Кроме того, элиминация возбудителя или паразитологическое выздоровление при всех клинических формах КЛ быстрее наблюдалась при применении комплексной терапии в среднем на 4-5 дней раньше. Сроки рассасывания воспалительного процесса (рассасывание инфильтрата, очищение язв от некротических и гнойных наслоений) во многом зависели от давности патологического процесса и начатое лечение в сроках заболевания до 6 месяцев значительно укорачивало период выздоровления.

Следует указать, что проведение бактериологических исследований (обнаружение лейшманий) проводилось в начале терапии, через 10, 20 и 30 дней с момента начала терапии. Так, в начале лечения в обеих группах в 69% случаев выявлялись лейшмании. Проведение бактериологических исследований через 10 дней с момента начала лечения показало, что из 48 больных получавших традиционное лечение у 22 (45,8%) больных продолжали выявляться простейшие, в то время как из 60 больных, получавших комплексное лечение – только в 12 (20%) случаях. Через 20 дней лечения у 7 (14,6%) больных, получавших традиционное лечение продолжались выявляться лейшмании с очагов поражений, в то время как среди больных получавших комплексное лечение лишь у 2 (3,3%) пациентов были выделены простейшие. Через 30 дней лечения лейшмании были выделены у 4 (8,3%) больных получавших традиционное лечение, когда в группе больных получавших комплексное лечение все анализы показывали отрицательный результат.

В последующих исследованиях нами было изучено влияние проводимой терапии на иммунологические показатели больных КЛ.

Полученные результаты показали, что у больных с бугорковой формой КЛ после комплексной терапии уровень CD3+ и CD4+-лимфоцитов достоверно возрос ( $p < 0,01$ ), тогда как традиционная терапия не оказывала влияния на уровень этих клеток. При этом показатель ИРИ после комплексной терапии возрос к уровню контроля в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ) относительно исходных значений. Вместе с тем ИРИ после традиционной терапии не претерпевал существенных изменений ( $p > 0,05$ ). Показатель CD19+ лимфоцитов и

концентрация ЦИК достоверно ( $p < 0,01$ ) снизилась у больных после комплексной терапии.

У больных с изъязвленными лейшманиомами на фоне традиционной терапии наблюдалась склонность к повышению содержания CD3+клеток ( $p > 0,05$ ), напротив, комплексная терапия способствовала достоверному повышению этих лимфоцитов относительно исходных значений ( $p < 0,01$ ).

Однако, у больных, леченных традиционным методом, ИРИ поднялся в 1,17 раза, а у больных, получавших комплексный метод терапии этот показатель возрос в 1,34 раза. В то же время комплексная ( $p < 0,01$ ) и традиционная ( $p < 0,05$ ) терапия способствовали снижению ЦИК.

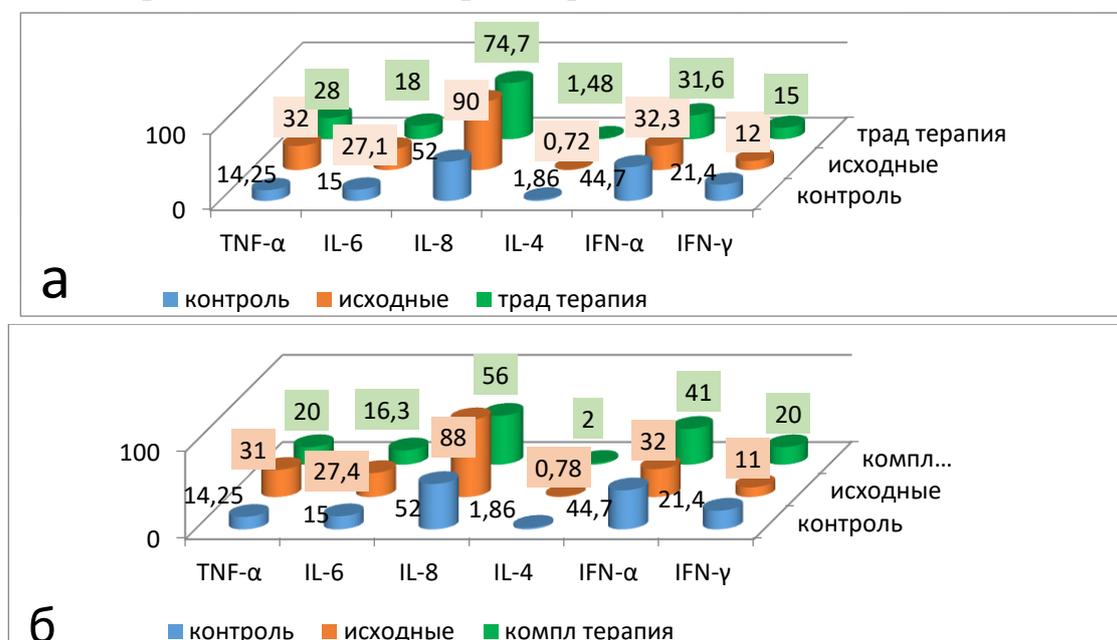
У больных с изъязвленными лейшманиомами с бугорками обсеменения и с лимфангоитами после традиционной терапии отмечалась тенденция к повышению количества CD3+клеток ( $p > 0,05$ ), тогда как после окончания лечения комплексным методом наблюдался достоверный рост содержания CD3+клеток по сравнению с данными до лечения ( $p < 0,05$ ). При этом у больных, леченных традиционным методом, ИРИ повысился в 1,2 раз, а у больных, получавших комплексный метод терапии этот показатель увеличился в 1,6 раза.

Далее, после традиционной терапии также выявляется тенденция к снижению ( $p > 0,05$ ), а при комплексной терапии - достоверное снижение концентрации ЦИК по сравнению с данными до лечения ( $p < 0,01$ ).

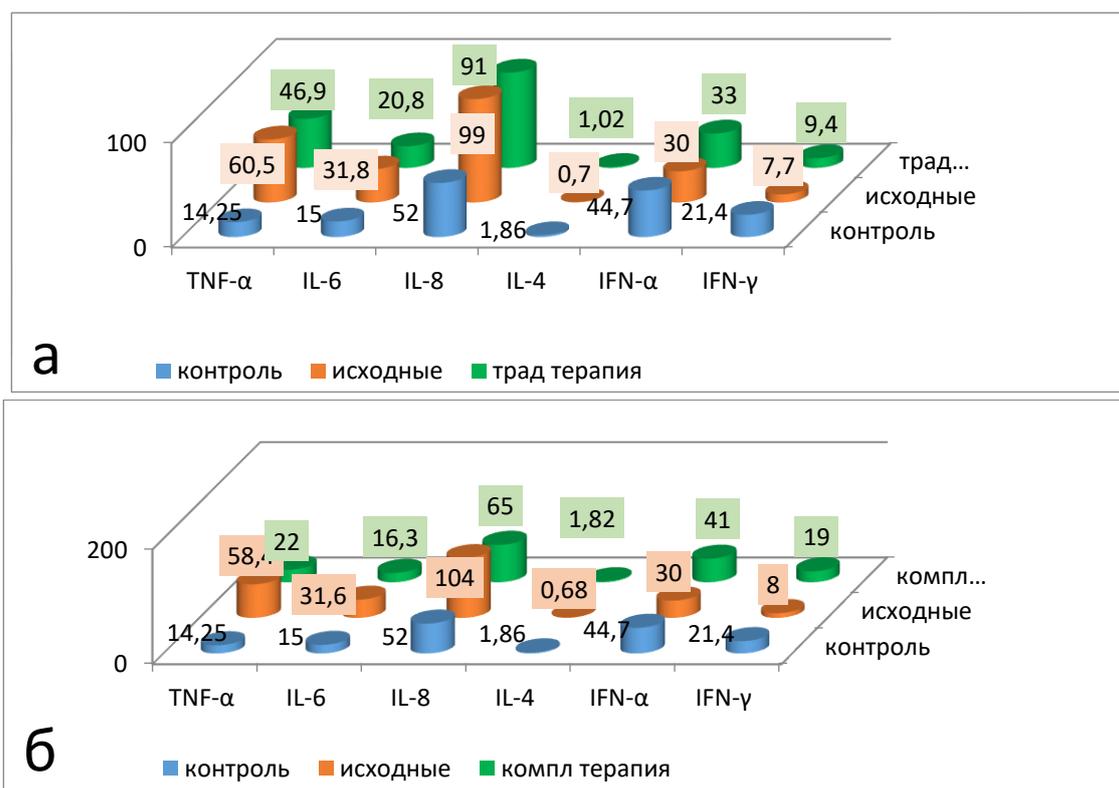
Таким образом, разработанный комплексный метод лечения оказывает выраженное иммуномодулирующее действие как у больных с легкой формой (бугорковая форма) КЛ, так и у больных с осложненными формами КЛ, нежели традиционный метод терапии.

Далее изучали влияние проводимых методов лечения на показатели цитокинов в сыворотке крови у больных с различными клиническими формами кожного лейшманиоза. Результаты исследования показали, что в сыворотке крови у больных с бугорковой формой КЛ после окончания лечения традиционным методом отмечается снижение концентрации IL-6 ( $p < 0,05$ ) в 1,5 раза, IL-8 ( $p < 0,05$ ) в 1,2 раза, TNF- $\alpha$  ( $p > 0,05$ ) в 1,1 раза, повышение IL-4 ( $p < 0,01$ ) в 2,0 раза и IFN- $\gamma$  ( $p > 0,05$ ) в 1,3 раза по сравнению с исходными данными, однако в пределах, не достигающих контрольных значений (рис.2 а). При изучении влияния комплексной терапии на показатели цитокинов у больных с бугорковой формой КЛ выявлено, что после окончания лечения данным методом содержание IL-6 ( $p < 0,01$ ) в 1,7 раза, IL-8 ( $p < 0,05$ ) в 1,6 раза и TNF- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ) в 1,6 раза достоверно снижалось по сравнению с данными до лечения. Наряду с этим после лечения концентрация IL-4 достоверно увеличилась ( $p < 0,01$ ) в 2,6 раза, а уровень IFN- $\alpha$  - и IFN- $\gamma$  возрос в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) и 1,8 раза ( $p < 0,01$ ) соответственно по отношению к исходным данным. Следует отметить, что комплексная терапия способствовала восстановлению нарушенных показателей до уровня контрольных значений и выше, в частности IL-4 ( $p < 0,05$ ), IL-6 ( $p < 0,01$ ), TNF- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ), IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  ( $p > 0,05$ ) (рис.2 б).

Дальнейшие исследования показали, что, если, традиционный метод лечения у пациентов с изъязвленными лейшманиомами способствовал снижению IL-6 ( $p < 0,05$ ) в 1,5 раза, то в результате применения комплексной терапии этот показатель был снижен в 1,9 раза ( $p < 0,01$ ). Продукция IL-8 в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ) и TNF- $\alpha$  и в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ) была ниже таковых исходных и приближалась к значениям контроля при применении комплексной терапии. Также новый метод терапии усиливал синтез IL-4, возросший в 2,7 раза ( $p < 0,01$ ) и находившийся на уровне контрольных значений. При этой терапии одновременно достоверно выявлялся рост продукции IFN- $\alpha$  1,4 раза ( $p < 0,05$ ) и IFN- $\gamma$  ( $p < 0,01$ ) в 2,4 раза (рис.3а,б). В сыворотке крови у больных с изъязвленными лейшманиомами с бугорками обсеменения и с лимфангоитами традиционный метод лечения способствовал снижению провоспалительных цитокинов, особенно IL-6 в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) относительно исходных уровней, но намного не доходивших до значений контроля. В то же время синтез IL-8 и TNF- $\alpha$  имел лишь тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ). Показатели IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  не претерпевали существенных изменений от таковых исходных значений. Однако, при комплексном методе лечения продукция IL-6 в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ), IL-8 в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), TNF- $\alpha$  в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ) от исходных данных подверглась значительному восстановлению и приближалась к показателям контроля. Этот метод также способствовал росту синтеза противовоспалительного цитокина IL-4 ( $p < 0,01$ ) в 2,5 раза относительно исходного уровня, а концентрация IFN- $\alpha$  в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ) и IFN- $\gamma$  возросла в 2,58 раза ( $p < 0,01$ ) относительно исходных значений и приближалась к контролю (рис.4 а,б).



**Рис.2. Показатели цитокинов у больных с бугорковой формой КЛ, получавших традиционную (а) и комплексную (б) терапию (значения в пг/мл).**



**Рис.3. Показатели цитокинов у больных КЛ с изъязвленными лейшманиомами, получавших традиционную (а) и комплексную (б) терапию (значения в пг/мл).**

Ближайшие результаты показали, что у больных бугорковой формой кожного лейшманиоза в основной группе (24 больных) у 16 (66,7%) больных отмечали значительное улучшение и у 8 (33,3%) – улучшение состояния. Тогда как, среди больных получавших традиционное лечение (20 больных) значительное улучшение выявлено – у 7 (35%), улучшение – у 8 (40%) и у 5 (25,0%) больных проведенное лечение не дало эффекта (рис.5).

У больных изъязвленными лейшманиомами после комплексного метода лечения (22 больных) у 12 (54,6%) больных отмечали значительное улучшение, у 8 (36,4%) – улучшение состояния и у 2 (9%) больных проведенное лечение не дало эффекта. А, среди больных получавших традиционное лечение (16 больных) значительное улучшение выявлено – у 7 (43,8%), улучшение – у 4 (25%) и у 5 (31,2%) больных проведенное лечение не дало эффекта (рис.6).

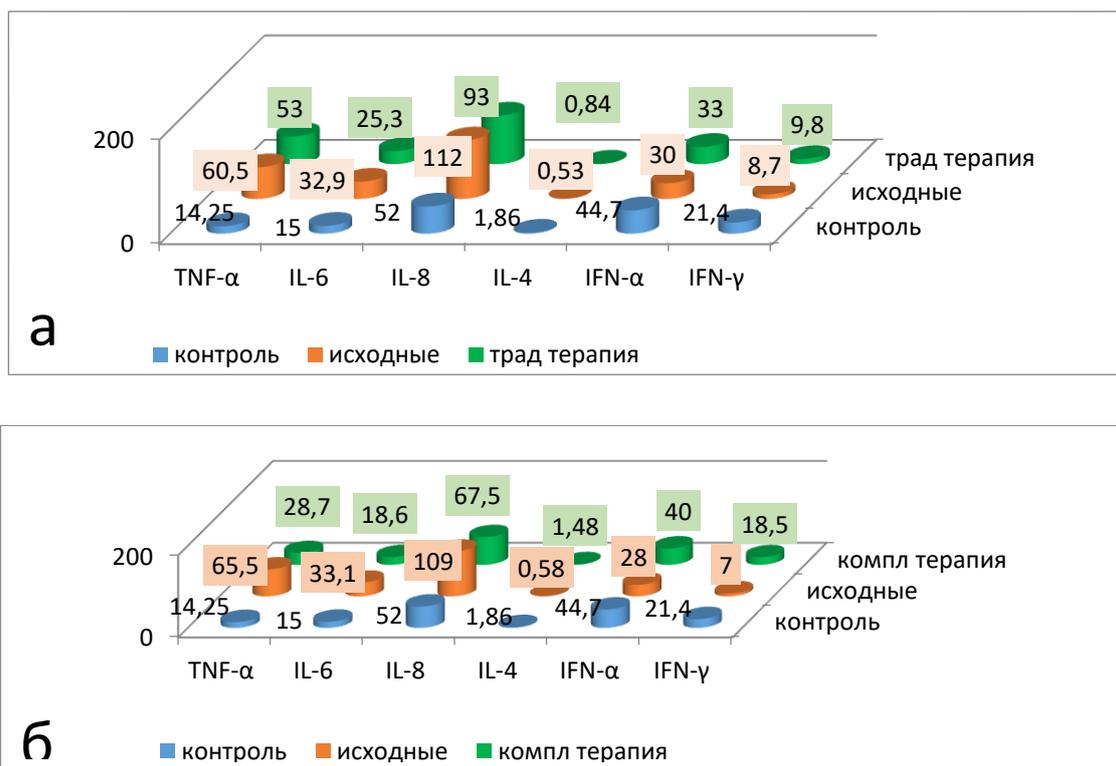
У больных изъязвленными лейшманиомами с бугорками обсеменения и с лимфангоитами в основной группе (14 больных) у 7 (50%) больных отмечали значительное улучшение, у 5 (35,7%) – улучшение состояния и у 2 (14,3%) больных проведенное лечение не дало эффекта. Тогда как, среди больных получавших традиционное лечение (12 больных) значительное улучшение выявлено – у 4 (33,3%), улучшение – у 5 (41,7%) и у 3 (25%) больных проведенное лечение не дало эффекта (рис.7).

Были проведены как бактериоскопические, так и культуральные исследования с целью идентификации возбудителя лейшманий. Нами была

предпринята попытка выделения чистой культуры возбудителя в нативных препаратах. Сравнительные бактериоскопические и бактериологические исследования провели у 15 пациентов с диагнозом ЗКЛ с затяжным течением, проживающих в регионе Бухарской области.

С целью идентификации возбудителя лейшманий и дифференциальной диагностики, анамнестически и клинически исключили такие заболевания, как например: укусы насекомых, глубокие микозы, трофическая язва, системные заболевания, саркома Капоши и другие. Кроме того, по анамнезу и опросу изучили такие показатели, как место проживания больных (эндемичный регион), наличие подобных высыпаний и язв у других членов семьи и другие. У больных обращали внимание на наличие патологических очагов на открытых участках тела (лицо, ладони, плечи, голени, бедра), а также у части пациентов очаги располагались в области живота и других закрытых участках туловища.

При культуральном исследовании в среднем через 3-4 дня в полученных культурах можно было обнаружить чистые колонии, с которых приготавливали нативные препараты и смотрели под микроскопом при 10x40, где обнаруживали движущиеся промастиготы продолговатой формы, имеющие сходство с финиками. При наличии отрицательного результата культуры наблюдали до 15 дней.



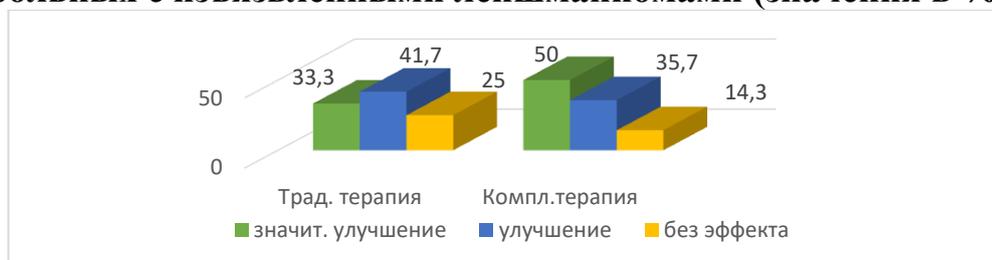
**Рис.4. Показатели цитокинов у больных КЛ с изъязвленными лейшманиомами с бугорками обсеменения и с лимфангоитами, получавших традиционную (а) и комплексную (б) терапию (значения в пг/мл).**



**Рис.5. Клинические результаты традиционной и комплексной терапии больных бугорковой формой кожного лейшманиоза (значения в %).**



**Рис.6. Клинические результаты традиционной и комплексной терапии больных с изъязвленными лейшманиомами (значения в %).**



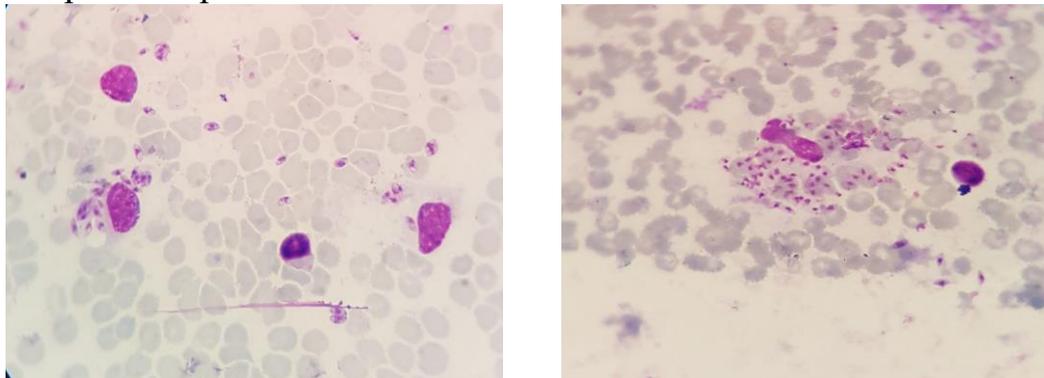
**Рис.7. Клинические результаты традиционной и комплексной терапии у больных с изъязвленными лейшманиомами, бугорками обсеменения и с лимфангоитами.**

При бактериоскопических исследованиях паразитов находили не только в первые дни болезни, но и на 12-15 дни и позднее. Иногда они встречались в значительном количестве, частью располагались внутри клеток, частью лежали свободно. Однако в некоторых случаях, особенно при недостаточно выраженной клинике или после лечения, число их было невелико и для обнаружения паразитов требовалось тщательное продолжительное исследование препаратов или проведение культурального исследования.

Среди 15 пациентов для проведения микробиологического исследования у 4 – были обнаружены тельца Боровского при бактериоскопии, и у 10 – выделена чистая культура при бактериологическом исследовании. В остальных пробирках культура не определялась, поскольку, как выяснилось, эти пациенты длительно получали неоднократное лечение по поводу своей болезни. Данные пациенты были направлены для дальнейшего полноценного лечения.

В нативных препаратах промастиготы визуализировались как тельце в форме финика продолговатой конфигурации длиной 10-15 мкм, со светло – буроватой цитоплазмой и в центре фиолетовым ядром (рис.8).

Преимуществом бактериологического метода является то, что при продолжительном пребывании возбудителя в организме человека его количество уменьшается, что затрудняет и, в большинстве случаев, не даёт результата при бактериоскопии.



**Рис. 8. Культура колоний лейшманий в нативном препарате.**

Таким образом, можно заключить, что общепринятый метод обнаружения телец Боровского при бактериоскопии может не давать удовлетворительного результата при длительно текущем патологическом процессе течения КЛ, а также, если пациент неоднократно и длительно находился на лечении по поводу этого паразитоза. В этих случаях проведение культуральной диагностики может давать положительный результат и служить альтернативой лабораторной диагностики. Кроме того, проведение культурального исследования может сыграть ведущую роль при ранней доказательной диагностике кожного лейшманиоза.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Клинико-эпидемиологическими наблюдениями среди больных кожным лейшманиозом в 75,2% (161) случаях был выявлен зоонозный, в 24,8% (53) - антропонозный тип; болезнь среди детей до 14 лет была зарегистрирована в 53,7% случаях, преимущественно у лиц женского пола (54,2%) с давностью процесса от 2 до 6 месяцев. В клиническом течении преобладали осложнённые формы – в 56,5 % случаях, бугорковая форма – в 43% случаях.

2. При всех клинических формах КЛ определялся дефицит СД3+, СД4+-клеток ( $p < 0,05$ ), особенно выраженный при осложнённых формах, где показатель ИРИ в 1,7 раза был снижен по отношению контролю, уровень ЦИК – возрастал более, чем в 2,6 раз, СД+19 – повышался в 1,7 раз ( $p < 0,01$ ) и достоверно возросли значения IgA ( $p < 0,01$ ), IgM ( $p < 0,01$ ) и IgG ( $p < 0,001$ ) по отношению к контролю. Причём, с увеличением давности заболевания процессы дисрегуляции иммунологической реактивности организма пациентов усугублялись.

3. У всех пациентов с КЛ продукция провоспалительных цитокинов достоверно возрастала, в частности, при осложнённых формах IL-6 возрос в 2,2 раза, IL-8 - в 2,1 раза, TNF- $\alpha$  - в 4,6 раза ( $p < 0,001$ ), в то же время уровни IL-4, IFN- $\gamma$  и IFN- $\alpha$  оказались снижены в 3,2; 2,98 и 1,6 раза соответственно

относительно контрольных значений ( $p < 0,001$ ). Варьирование концентрации цитокинов, в частности, дефицит синтеза IL-4 и гиперпродукция провоспалительных цитокинов, можно рассматривать как результат течения воспалительного процесса, вызванного лейшманиями, зависящего от тяжести течения, развития осложненных форм и длительности течения болезни.

4. При бактериоскопии установлена низкая выявляемость телец Боровского (в 69% случаев из общего числа наблюдаемых больных), что было характерным для пациентов КЛ с осложнёнными формами, длительным и торпидным течением болезни. В этом случае проведение бактериологического исследования позволяет идентифицировать чистую культуру колоний лейшманий на модифицированной среде «ЭД-1», когда бактериоскопия может не давать удовлетворительного результата.

5. Разработан и внедрён инновационный метод терапии кожного лейшманиоза, включающий непрямой эндолимфатический путь введения антибиотика канамицина, энзимного препарата лидазы в сочетании с препаратом гозалидон и местно раствора фаргалс, способствующие ускорению сроков заживления язв, рассасыванию воспалительных инфильтратов, более ранней элиминации возбудителя из очагов поражения, сокращению сроков пребывания больных в стационаре и возможности перехода на амбулаторное лечение. Положительный терапевтический эффект при комплексной и традиционной терапии составил: при бугорковой форме - 100% и 75% соответственно, при изъязвленной форме - 90% и 68,8% соответственно, при изъязвленных лейшманиомах с бугорками обсеменения и с лимфангоитами – 85,7% и 75% соответственно. Установлено более раннее наступление паразитологического выздоровления у пациентов, получавших комплексное лечение, а именно: через 10 дней от начала традиционной и комплексной терапии в 54,2% и 80% случаев соответственно; через 20 дней – в 85,4% и 96,7% случаев соответственно; через 30 дней – в 91,7% и 100% случаев.

6. Использование инновационного метода терапии способствовало усилению иммунного ответа на возбудителя лейшманий путем выравнивания дисбаланса клеточного и гуморального иммунитета, достоверной коррекции в синтезе про- и противовоспалительных цитокинов, в частности, при осложнённых формах КЛ продукция IL-6 в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ), IL-8 в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ), TNF- $\alpha$  в 2,3 раза ( $p < 0,01$ ) от исходных данных подверглись значительному восстановлению, значения IL-4 ( $p < 0,01$ ) в 2,5 раза, IFN- $\alpha$  в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ) и IFN- $\gamma$  возросли в 2,58 раза ( $p < 0,01$ ) относительно исходного уровня.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE SCIENTIFIC  
COUNCIL DSc 02/30.12. 2019.Tib.50.01 FOR THE AWARD OF ACADEMIC  
DEGREES AT THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN  
GENOMICS**

---

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**UMUROV FARRUKH FAKHRIDDINOVICH**

**OPTIMIZATION OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS THERAPY  
TAKING INTO ACCOUNT CLINICAL, IMMUNOLOGICAL, AND  
MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS**

**14.00.36 – Allergology and immunology  
14.00.11 – Dermatology and venereology**

**ABSTRACT DISSERTATION  
FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD) IN MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2025**

**The topic of the doctor of philosophy (PhD) dissertation in medical sciences was registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for B2021.3.PhD/Tib2182.**

The dissertation doctor of philosophy (PhD) was completed at the Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Russian, Uzbek, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council ([www.immunology.ru](http://www.immunology.ru)) and on the Information and Educational Portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisors:**

**Ismailova Guli Amindjanovna**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Abidova Zura Murathodzhaevna**

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher

**Official opponents:**

**Faizullaeva Nigora Yakhyaevna**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Mannanov Abdushukur Malikovich**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Lead organization:**

**Astana Medical University (Kazakhstan)**

The defense of the dissertation will take place "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025 at \_\_\_\_\_ hours at a meeting of the DSc Scientific Council 02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of Human Immunology and Genomics (Address: 100060, Tashkent, Ya. Gulyamov St., 74. Tel./fax: 99871-207-08-30, e-mail: immunologiya@qip.ru).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Institute of Human Immunology and Genomics (registered under No.\_\_\_\_). (Address: 100060, Tashkent, Ya. Gulyamov st., 74. Tel./fax: 99871-207-08-30).

The abstract of the dissertation was sent out "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025.  
(Register of mailing protocol No. \_\_\_\_ from "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2025).

**T.U. Aripova**

Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academic

**Kh.M. Khatamov**

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

**A.A. Ismailova**

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## **INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))**

**The aim of the study** is to optimize the treatment method for cutaneous leishmaniasis taking into account clinical, immunological and microbiological features.

**The object of the study** a retrospective clinical and epidemiological analysis of the medical history of 1,314 patients and a prospective analysis of 214 patients aged 1 to 68 years with various clinical forms of leishmaniasis who were under the supervision of the Bukhara Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology in 2017–2022, as well as 40 practically healthy individuals.

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

for the first time it has been proven that in patients with cutaneous leishmaniasis the pathological process is aggravated by an increase in the levels of humoral immunity CD19+, IgA, IgM, IgG, AUC against the background of a sharp decrease in the number of CD3+, CD4+ lymphocytes and IRI of cellular immunity;

it was established that in patients with cutaneous leishmaniasis, the first detected decrease in the level of cytokines IL-4, IFN- $\gamma$  and IFN- $\alpha$  against the background of a sharp increase in the level of cytokines specific for inflammation (IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ ) contributes to the exacerbation of the inflammatory process;

for the first time it has been proven that in various clinical forms of cutaneous leishmaniasis, an increase in the level of proinflammatory cytokines IL-6 and IL-8, in particular a sharp increase in the level of TNF- $\alpha$ , contributes to the development of complicated forms and the duration of the disease;

the use of an innovative vaccination method is based on the fact that it normalizes the imbalance of cellular and humoral immunity, corrects the synthesis of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and leads to an increase in the immune response to the causative agent of leishmaniasis.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on the optimization of the method of treatment of cutaneous leishmaniasis, taking into account the clinical, immunological and microbiological features:

*the first scientific novelty:* for the first time it has been proven that in patients with cutaneous leishmaniasis the pathological process is aggravated by an increase in the levels of humoral immunity CD19+, IgA, IgM, IgG and AUC against the background of a sharp decrease in the number of CD3+, CD4+ lymphocytes and IRI of cellular immunity, this is included in the content of the methodological recommendation on the topic “Clinical and immunological method for assessing the effectiveness of complex treatment of cutaneous leishmaniasis” (approved by the conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 23-m/133 dated November 18, 2023). This proposal was put into practice by orders of the Bukhara City Medical Association No. 575-2-42-TV/2024 dated 04/22/2024 and the Navoi Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology No. 57 dated 05/07/2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry

of Health No. 11/76 dated 01/15/2025); *social efficiency*: the introduction of scientific results into clinical practice allows for early diagnosis of patients with cutaneous leishmaniasis, optimization of treatment tactics, early elimination of the pathogen from foci of infection, reduction of complications and improvement of quality of life; *economic efficiency*: introduction into the practical activities of the Bukhara City Medical Association and the Navoi Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of a clinical and immunological method for assessing the effectiveness of complex treatment of cutaneous leishmaniasis, reducing the time it takes for wounds to heal, accelerates the resorption of inflammatory infiltrates and allows saving 568 thousand soums of budget funds for each patient and reducing the duration of hospitalization by an average of 10 days; *conclusion*: it is reasonable to assume that in patients with cutaneous leishmaniasis the pathological process is aggravated by an increase in the humoral immunity indices CD19+, IgA, IgM, IgG, AUC against the background of a sharp decrease in the number of CD3+, CD4+ lymphocytes and IRI of cellular immunity;

the second scientific novelty: for the first time it was established that in patients with cutaneous leishmaniasis, a decrease in the level of cytokines IL-4, IFN- $\gamma$  and IFN- $\alpha$  against the background of a sharp increase in the level of cytokines specific for inflammation (IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ ) aggravates the course of the inflammatory process, this is included in the content of the methodological recommendation on the topic "Clinical and immunological method for assessing the effectiveness of complex treatment of cutaneous leishmaniasis" (approved by the conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 23-m/133 dated November 18, 2023). This proposal was put into practice by orders of the Bukhara City Medical Association No. 575-2-42-TV/2024 dated 04/22/2024 and the Navoi Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology No. 57 dated 05/07/2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 11/76 dated 01/15/2025); *social efficiency*: the introduction of scientific results into clinical practice allows for early diagnosis of patients with cutaneous leishmaniasis, optimization of treatment tactics, early elimination of the pathogen from foci of infection, reduction of complications and improvement of quality of life; *economic efficiency*: introduction into the practical activities of the Bukhara City Medical Association and the Navoi Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of a clinical and immunological method for assessing the effectiveness of complex treatment of cutaneous leishmaniasis, reducing the time it takes for wounds to heal, accelerates the resorption of inflammatory infiltrates and allows saving 568 thousand soums of budget funds for each patient and reducing the duration of hospitalization by an average of 10 days; *Conclusion*: it is reasonable to assume that in newly diagnosed patients with cutaneous leishmaniasis, a decrease in the level of IL-4, IFN- $\gamma$  and IFN- $\alpha$  cytokines against the background of a sharp increase in the level of immune-inflammatory cytokines leads to a worsening of the inflammatory process;

*the third scientific novelty:* for the first time it has been proven that in various clinical forms of cutaneous leishmaniasis, an increase in the level of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8, and in particular a sharp increase in the level of TNF- $\alpha$ , contributes to the development of complicated forms and the duration of the disease, this is included in the content of the methodological recommendation on the topic “Clinical and immunological method for assessing the effectiveness of complex treatment of cutaneous leishmaniasis” (approved by the conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 23-m/133 dated November 18, 2023). This proposal was put into practice by orders of the Bukhara City Medical Association No. 575-2-42-TV/2024 dated 04/22/2024 and the Navoi Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology No. 57 dated 05/07/2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 11/76 dated 01/15/2025); *social efficiency:* the introduction of scientific results into clinical practice allows for early diagnosis of patients with cutaneous leishmaniasis, optimization of treatment tactics, early elimination of the pathogen from foci of infection, reduction of complications and improvement of quality of life; *economic efficiency:* introduction into the practical activities of the Bukhara City Medical Association and the Navoi Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of a clinical and immunological method for assessing the effectiveness of complex treatment of cutaneous leishmaniasis, reducing the time it takes for wounds to heal, accelerates the resorption of inflammatory infiltrates and allows saving 568 thousand soums of budget funds for each patient and reducing the duration of hospitalization by an average of 10 days; *conclusion:* it has been established that in various clinical forms of cutaneous leishmaniasis, an increase in the level of proinflammatory cytokines IL-6, IL-8, and in particular a sharp increase in the level of TNF- $\alpha$ , contributes to the development of complicated forms and duration of the disease;

*the fourth scientific novelty:* the use of an innovative method of therapy is based on the fact that it normalizes the imbalance of cellular and humoral immunity, corrects the synthesis of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and leads to an increase in the immune response to the causative agent of leishmaniasis, this is included in the content of the methodological recommendation on the topic “Clinical and immunological method for assessing the effectiveness of complex treatment of cutaneous leishmaniasis” (approved by the conclusion of the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute No. 23-m/133 dated November 18, 2023). This proposal was put into practice by orders of the Bukhara City Medical Association No. 575-2-42-TV/2024 dated 04/22/2024 and the Navoi Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology No. 57 dated 05/07/2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 11/76 dated 01/15/2025); *social efficiency:* the introduction of scientific results into clinical practice allows for early diagnosis of patients with cutaneous leishmaniasis, optimization of treatment tactics, early elimination of the

pathogen from foci of infection, reduction of complications and improvement of quality of life; *economic efficiency*: introduction into the practical activities of the Bukhara City Medical Association and the Navoi Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of a clinical and immunological method for assessing the effectiveness of complex treatment of cutaneous leishmaniasis, reducing the time it takes for wounds to heal, accelerates the resorption of inflammatory infiltrates and allows saving 568 thousand soums of budget funds for each patient and reducing the duration of hospitalization by an average of 10 days; *conclusion*: the use of an innovative treatment method is based on the fact that it normalizes the imbalance of cellular and humoral immunity, corrects the synthesis of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and leads to an increase in the immune response to the causative agent of leishmaniasis.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, findings, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

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

**I қисм (I часть; I part)**

1. Мадаминов М.С., Умутов Ф.Ф., Абидова З.М., Давуров А.М., Алимжанов Ж.А. Бухоро вилоятида тери лейшманиозининг тарқалишини ўрганиш ва касалликнинг лаборатория ташхисоти // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2019. - № 4. - С. 36-41. (14.00.00; № 15)
2. Ismailova G.A., Abidova Z.M., Umurov F.F. Clinical features and blood cytokine spectrum in patients with various forms of skin leishmaniasis // Central Asian Journal of Medicine. - Tashkent, 2023. - № 1. - P. 36-44. (14.00.00; ОАК Раёсатининг 2020 йил 30 июлдаги 283/7.1-сон қарори)
3. Ф.Ф.Умутов, А.Р.Салиев, Г.А.Исмаилова, Ф.Ф.Ҳашимов. Особенности клиники и иммунного статуса у пациентов с различными формами течения кожного лейшманиоза // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2023. - № 3 (103). - С. 4-7. (14.00.00; № 14)
4. Ismailova G.A., Umurov F.F. Role of Cytokines in the Regulation of Immune Response in Patients with Cutaneous Leishmaniasis // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2023. - N 13 (12). - P. 1953-1958. (14.00.00; № 2)
5. Г.А.Исмаилова, Ф.Ф.Умутов. Клинико-иммунологические параметры у больных кожным лейшманиозом // Медицина и инновации. - Ташкент, 2023. - № 1 (13). - С. 303-312. (14.00.00; ОАК Раёсатининг 2021 йил 30 апрелдаги 296/5-сон қарори)

**II қисм (II часть; II part)**

6. З.М.Абидова, Ф.Ф.Умутов, А.М.Эшонқулов. Лейшманиоз касаллигининг Бухоро вилоятидаги эпидемиологик ҳолати // Дерматовенерология ва эстетик тиббиёт. - Ўзбекистон Республикаси дерматовенерологларининг VII қурултойи. - Тошкент, 2017. - № 2 (34). - С. 100
7. Давуров А.М., Абидова З.М., Умутов Ф.Ф., Алимжонов Ж.А. Тери лейшманиозиди, лейшманияларни культурал аниқлаш ва унинг аҳамияти // Дерматовенерология ва эстетик тиббиёт. - “Дерматовенерология ва эстетик тиббиётнинг долзарб муаммолари” халқаро илмий-амалий конференция. - Тошкент, 2018. - № 3 (39). - С. 104
8. Исмаилова Г.А., Умутов Ф.Ф., Алланазарова М.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и терапия кожного лейшманиоза в современном этапе // Образование и наука в XXI веке. - Россия. Кемерово, 2022. - № 22 (том 3). - С. 563-571
9. Исмаилова Г.А., Абидова З.М., Умутов Ф.Ф. Новые технологии в терапии кожного лейшманиоза // II-Международная научно-практическая

конференция «Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкопатологии». - Фергана, 2022. - С. 54-55

10. Ismailova G.A., Umurov F.F., Abidova Z.M. Efficiency of complex treatment for cutaneous leishmaniasis // EADV Symposium "Innovation Blossoms in Dermatology-Venereology". - Ljubljana. - 2022. - P. 555

11. Ismailova G.A., Umurov F.F. Cytokine spectrum in patients with various forms of skin leishmaniasis // EADV Symposium "Discover the New Rhythm of Dermatology and Venereology". - Seville. - 2023. - P. 473

12. Исмаилова Г.А., Умуров Ф.Ф., Абидова З.М., Алланазарова М.О. Оценка эффективности комплексной терапии кожного лейшманиоза // Терапевт. - Россия. Москва, 2023. - № 1 (188). - С. 16-22

13. DGU 14608 Исмаилова Г.А., Умуров Ф.Ф., Абидова З.М., Салиев А.Р. Тери лейшманиозининг турли хил клиник шаклларида иммун жавобини кўп тизимли баҳолаш дастури. O'zbekiston Respublikasi Adliya vazirligi guvohnomasi, 21 yanvar 2022 yil.

14. DGU 44120 Ismailova G.A., Saipova N.S., Yusubaliyev U.A., Ashraxonjayeva N.M., Umurov F.F. Программа комплексной оценки эффективности PRP-терапии при рубцовых изменениях кожи. O'zbekiston Respublikasi Adliya vazirligi guvohnomasi, 06 noyabr 2024 yil.

15. DGU 45915 Umurov F.F., Ismailova G.A., Safarov X.X., Toxtayev G'.Sh., Xakberdiyev X.R. Teri leyshmaniozining turli klinik shakllarida yallig'lanishli va yallig'lanishga qarshi sitokinlarni baholashga tizimli yondashuv. O'zbekiston Respublikasi Adliya vazirligi guvohnomasi, 11 dekabr 2024 yil.

16. Умуров Ф.Ф., Исмаилова Г.А., Абидова З.М. Клинико-иммунологическая оценка эффективности комплексной терапии кожного лейшманиоза // Методическая рекомендация. - Бухара, 2023. - 32 с.

Автореферат “Nazariy va klinik tibbiyot” журнали таҳририяти томонидан таҳрирдан ўтказилди, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

