

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ  
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМий  
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ТОЛИБОВ МАНСУР МАХМУДОВИЧ**

**СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ БРОНХИТ МУХИТИДАГИ АТОПИК  
ДЕРМАТИТЛИ БОЛАЛАРДА FLG ГЕН ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ  
КЛИНИК ВА МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.02 – Морфология  
14.00.11 – Дерматология ва венерология**

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Бухоро – 2025**

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)  
по медицинским наукам**  
**Contents of dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)  
on Medical Sciences**

**Толибов Мансур Махмудович**

Сурункали обструктив бронхит мухитидаги атопик дерматитли  
болаларда FLG ген полиморфизмининг клиник ва морфологик  
хусусиятлари..... 3

**Толибов Мансур Махмудович**

Клинико-морфологическая характеристика полиморфизма гена FLG у  
детей с атопическим дерматитом на фоне хронического обструктивного  
бронхита..... 21

**Talibov Mansur Makhmudovich**

Clinical and morphological characteristics of flg gene polymorphism in  
children with atopic dermatitis in the setting of chronic obstructive  
bronchitis..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

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

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ  
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР  
БЕРУВЧИ DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ  
КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ТОЛИБОВ МАНСУР МАХМУДОВИЧ**

**СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ БРОНХИТ МУХИТИДАГИ АТОПИК  
ДЕРМАТИТЛИ БОЛАЛАРДА FLG ГЕН ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ  
КЛИНИК ВА МОРФОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.02 – Морфология  
14.00.11 – Дерматология ва венерология**

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Бухоро – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.2.PhD/Tib4448 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

**Илмий раҳбарлар:**

**Хамидова Фарида Муиновна**  
тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент

**Нарзиқулов Рустам Мардонович**  
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

**Расмий оппонентлар:**

**Хасанова Дилноза Ахроровна**  
тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор

**Азизов Баҳадир Садыкович**  
тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Ҳожа Аҳмад Яссавий номидаги қозок-турк  
халқаро университети  
(Қозоғистон Республикаси)**

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил 30 октябр соат 14<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200126, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 23-уй. Тел.: (+998-95) 911-00-50. e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 200126, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 23-уй).

Диссертация автореферати 2025 йил 18 октябр куни тарқатилган.

(2025 йил 18 октябрдаги 56-рақамли реестр баённомаси)



**Ш.Ж. Тешаев**

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

**Н.К. Дустова**

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

**А.Р. Облокулов**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгаш қошидаги бир марталик Илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори

## КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси (PhD))

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бутун дунёда тахминан, атопик дерматит билан касалланган болалар сони 20%ни, катта ёшли одамларлар 10%ни ташкил қилади, бу эса беморларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада пасайишига олиб келади<sup>1</sup>. Аҳолиси орасида атопик дерматит касаллиги одатда эрта болалик даврида бошланади, клиник кўриниши полиморфли тошмалар билан кечади ҳамда турли патоморфологик ўзгаришлар, шунингдек, беморларнинг бутун ҳаёти давомида бошқа атопик патологияга айланиш тенденцияси билан тавсифланади. Замонавий тадқиқотларга кўра, касаллик ривожланишида атроф-муҳит омилларининг бузилиши, одамлар турмуш тарзининг пасайиши, ёмон одатлар, сурункали аллергия касалликлари, айниқса, атопия ҳамда нафас йўллари касалланишининг биринчи сабабчилардан бири деб башорат қилмоқдалар. Бу қаторда сурункали обструктив бронхит ҳам бундан ҳолис эмас. Мавжуд муаммоларни ҳал этиш учун касалликнинг ҳали топилмаган қирраларини излаб топиб, патогенетик механизмларини ҳисобга олган ҳолда янги диагностик, прогностик, профилактик ва даво усуллари ишлаб чиқиш ҳозирги замон талаби ҳисобланади.

Жаҳонда ҳозирги пайтда атопик дерматит билан 280 миллионга яқин одамлар касалланган, ушбу касалликлари турли клиник субтиплари ва эндотипларида намоён бўлади. Бугунги кунга қадар атопия ривожланишида 40 дан ортиқ генларнинг иштироки исботланган, шу қаторида филаггрин гени ҳам касаллик ривожланишида асосий урин тутати. Замонавий тадқиқотлар атопик дерматитнинг генетик, эпигенетик, иммун ва микробиомик табиатли касаллик деб таъкидлайдилар. FLG генидаги мутациялар тўсиқ функциясининг бузилишига олиб келади, бу сезувчанлик хавфни ва “Атопик марш” – экзема, аллергия ринит ва нафас аъзоларининг сурункали касалликларининг кетма-кет пайдо бўлишини оширади, шу жумладан сурункали обструктив бронхит ва бронхиал астма ҳам шулар қаторига кирилади. Атроф-муҳит омиллари (ифлосланиш, парҳез ва микробиоциноз) FLG метилланишига таъсир қилади, бу касалликнинг ўзгарувчанлигини тушунтириши мумкин<sup>2</sup>. Шу гипотезаларни ҳисобга олган ҳолда ушбу касаллик механизмларини ҳар томонлама таҳлил қилиб, индивидуал даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш ҳозирги замон талаби ҳисобланади. Ушбу муаммоларни аниқлаш юзасидан илмий тадқиқотлар ўтказиш фундаментал ва клиник тиббиётнинг энг муҳим масалаларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли этиологияли соматик касалликларнинг олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Шу муносабат билан 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти та устувор йўналишига мувофиқ аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат даражаси янги босқичга кўтарилди. «....бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш

<sup>1</sup>Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. J Dermatol. 2021. Feb; 48 (2):130-139.

<sup>2</sup> Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. Genes (Basel). 2020. Apr 18; 11(4):442.

сифатини яхшилаш....»<sup>3</sup> каби вазифалар ҳал қилинмоқда. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, жумладан, сурункали обструктив бронхит билан ҳамроҳ бўлган атопик дерматитда юзага келадиган морфологик ва молекуляр-генетик тадқиқотлари асосида филаггрин гени полиморфизмини ўзгаришларини аниқлаб, уларни такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ саналади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига принципиал янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлашнинг комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга 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.** FLGни кодловчи ген жуда полиморфдир. Ҳозирги кунда унинг 15 та мутацияси маълум, улардан 4 таси (R501X, 2282del4, R2447X ва S3247X) оқ танли Европа популяцияларида турли частоталар билан устунлик қилади (Brown S.J., McLean W.H. 2012). FLG генининг гомозиготли ёки мураккаб гетерозиготали мутациялари бўлган беморлар кератинизация бузилиши билан боғлиқ бўлган ихтиоз касаллигидан азият чекади ва атопик дерматит ривожланишига мойил бўлади. Ушбу касалликларда FLG ген ифодасининг пасайиши кузатилади. FLG ген мутациялари этник гуруҳлар орасида фарқ қилади. Японияда 4 та мутация аниқланган бўлиб, Ser2554X, 3321del, Ser2889X ва Ser3296X, улар атопик дерматит билан касалланган японияликларнинг 24%дан кўпроғида учрайди (Самцов А.В., Соколовский Э. В. 2015). Европада соғлом одамларда R501X мутацияларининг частотаси 0,8%, атопик дерматит билан оғриган беморларда - 3,0%; Жанубий Европа (Италия) ва Осиёда, шунингдек, Африкаликларда ҳам бундай мутация аниқланмаган (Heimall J. 2012). Бугунги кунга қадар атопия ривожланишида 40 дан ортиқ генларнинг иштироки исботланган (Балаболкин И. И. 2013., Čepelak I. Et. Al. 2019), шу қаторида филаггрин гени ҳам касаллик ривожланишида асосий урин тутади.

Ўзбекистоннинг иссиқ иқлим шароитида болаларда атопик дерматитнинг кўпинча эритематоз-сквамоз (29,3%), лихеноид (25,6%), камроқ - экссудатив (15,8%) ва пруригиноз (7,4%) шакллари аниқланади. SCORAD индекси бўйича чакалоқларда касалликнинг енгил ва ўрта оғир даражалари устунлик қилади, болаларда асосан ўрта оғир, ўсмирларда эса касалликнинг ўрта ва оғир шакллари кўпроқ учрайди (Мавлянова Ш. З. ва бошқ. 2022.). Бундан ташқари атопик дерматит кечишига нафас аъзолари ва ошқозон-ичак трактининг яллиғланиш касалликлари сезиларли таъсир кўрсатади (Хаитов К.Н.ва бошқ. 2020). Candida albicans атопик дерматит билан оғриган беморларнинг аксариятида муҳим аллерген бўлиб хизмат қилиши, ушбу

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

замбуруғларнинг овқат ҳазм қилиш трактига колонизацияси организмнинг сенсibiliзациясини кучайтириши ва касалликнинг кечишини оғирлаштириши исботланган (Мавлянова Ш. З. Ва бошқ. 2017.).

Атопик дерматит ҳамда сурункали обструктив бронхит билан бирга кечадиган атопиялар патогенезини излаб топишда сезиларли ютуқларга эришганлигига қарамай, диагностика, прогноз ва терапия самарадорлигини баҳолаш қийин вазифалардан бири бўлиб келмоқда. Бу механизмларни чуқурроқ ўрганиш келажакда шахсийлаштирилган даволаш усуллари, жумладан, эпигенетик модуляторлардан фойдаланиш имкониятини очиб беради. Адабиёт маълумотларини таҳлил қилиш асосида шуни таъкидлаш мумкинки, бизнинг давлатимизда сурункали обструктив бронхитга ҳамроҳ касаллик атопик дерматитнинг морфологик ўзгаришлари, уларни хусусиятлари ва ушбу касалликларда FLG гени мутациялари чуқур ўрганилмаганлиги муаммонинг долзарблигини тақозо этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқотлари Самарқанд давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот режасига мувофиқ "Аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш, оналар, болалар ва ўсмирлар саломатлигини муҳофаза қилиш соҳасида янги технологияларни ишлаб чиқиш" мавзуси доирасида олиб борилди (2024–2028 йй.).

**Тадқиқот мақсади** сурункали обструктив бронхит қўшимча атопик дерматит билан касалланган болаларда FLG ген полиморфизмининг клиник ва морфологик хусусиятларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

сурункали обструктив бронхит қўшимча атопик дерматит билан касалланган бемор болаларнинг клиник кўринишлари ва терисининг морфологик хусусиятларини аниқлаш;

болаларда сурункали обструктив бронхит қўшимча атопик дерматитнинг ривожланишида филагрин ген полиморфизмининг ўрнини баҳолаш;

сурункали обструктив бронхитга қўшимча турли оғирликда кечадиган атопик дерматит билан касалланган болаларда FLG генининг 2282DEL4 ва R501X мутациялар аҳамиятини аниқлаш;

болаларда сурункали обструктив бронхит қўшимча атопик дерматитни дифференциал диагностика алгоритминини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объекти** сифатида 218 нафар беморларни стационар тиббий картаси ва морфологик текширув учун 28 нафар бемордан биопсион материали олинди.

**Тадқиқотнинг предмети:** атопик дерматитга чалинган бемор болалар терисидан олинган биопсия намуналари ва FLG генининг 2282DEL4 ва R501X мутацияларини аниқлаш учун болалар веноз қон намуналари ташкил қилади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда Сурункали обструктив бронхитга қўшимча атопик дерматит билан касалланган беморлар терисининг морфологик хусусиятларини баҳолашда морфологик, морфометрик усуллари ва FLG генининг 2282DEL4 ва R501X мутацияларини аниқлаш учун молекуляр – генетик текшириш усуллари ҳамда статистик усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

сурункали обструктив бронхит билан бирга кечадиган атопик дерматитда болалар териси эпидермисида хужайравий гиперплазия, ядро-цитоплазматик нисбати ошиши, цитоплазма периметри, ядро майдони ҳамда зичлигининг

морфометрик жиҳатдан ошганлиги, эпидермисдаги морфофункционал қайта қурилиш механизмларининг яллиғланиш ва дистрофик жараёнларга жавобан кучайиш ҳисобига хужайра фаоллиги ва пролиферациясининг ортганлиги аниқланган;

атопик дерматитда FLG гени 2282del4 мутацияси гомозигота генотиби касалликнинг оғир клиник шакллари ривожланишига олиб келиш эҳтимоли кўрсатилди, бу эса генетик таҳлилларни атопик дерматитни эрта аниқлаш, оғирлик даражасини баҳолаш ва шахсийлаштирилган терапия усуллари танлашда клиник амалиётда муҳим диагностик аҳамиятга эга эканлиги асосланган;

касалликнинг эритематоз-сквамоз шаклида FLG генининг гетерозиготли 2282del4 (N/DEL) мутацияси атопик дерматит гуруҳидаги болаларга нисбатан, сурункали обструктив бронхит билан бирга кечадиган атопик дерматит гуруҳида энг юқори частотага эга, гомозиготли 2282del4 (DEL/DEL) генотиби мутацияси эса фақат атопик дерматит билан оғриган беморлар гуруҳида аниқланган;

тадқиқотда FLG p.R501X мутацияси фақат атопик дерматитнинг турли клиник шакллари бўлган болалар орасида ва сурункали обструктив бронхит билан биргаликда кечадиган атопик дерматит гетерозигот шаклида (R/X) топилган, гомозиготли ташувчилар (X/X) барча тадқиқот гуруҳларида, шу жумладан назорат гуруҳида топилмаганлиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

Биопсия натижадари асосида атопик дерматитга учраган беморларни териси морфологик хусусиятларининг муҳим мезонлари аниқланди.

Атопик дерматит ва сурункали обструктив бронхитга қўшимча атопик дерматит билан оғриган болаларда тери морфологиясидаги ўзгаришларнинг ўрганилиши касалликни эрта аниқлаш, оғирлик даражасини баҳолаш ва муолажа тактикасини белгилашда аҳамиятлидир. Атопик дерматит ва сурункали обструктив бронхит билан қўшимча учрайдиган атопик дерматит билан оғриган болалар териси эпидермисдаги хужайравий ўзгаришлар гистологик жиҳатдан фарқлаш имконини беради. FLG генининг 2282del4 ва R501X мутацияларини аниқлаш орқали генетик мойилликни эрта белгилаш ва индивидуал профилактика чораларини кўриш мумкин. Мутация ташувчиларда аллергенларга сезувчанликнинг ортиши махсус назорат ва парваришни талаб этади. Олинган натижалар шахсийлаштирилган терапия моделларини ишлаб чиқишга асос бўлади. Теридаги яллиғланишни мунтазам мониторинг қилиш ва ўз вақтида даволаш жиддий асоратларни ривожланишига тўсқинлик қилади.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда назарий ёндашувлар ва усулларни қўллаш, тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, материалнинг мос равишда танланиши, фойдаланилаётган усулларнинг замонавийлиги билан тасдиқланган ёруғлик микроскопи, морфометрик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари асосида исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти** Сурункали обструктив бронхитга қўшимча атопик дерматит билан касалланган беморлар терисининг морфологик хусусиятларини баҳолашда морфологик, морфометрик усуллардан ҳамда ва FLG генининг 2282DEL4 ва R501X мутацияларининг функционал механизмларини очиб беришдан иборат.

**Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти** сурункали обструктив бронхитга қўшимча атопик дерматит билан касалланган беморлар терисининг морфологик хусусиятлари ҳамда молекуляр - генетик жиҳатлари ўрганилди.



Морфология ва дерматология соҳасидаги янги маълумотлар билан сезиларли даражада тўлдирилиб, беморларда атопик дерматитнинг келиб чиқиш механизмларини башорат қилишда, диагностиканинг янги усулларини ишлаб чиқишда ва шахсийлаштирилган даволаш чораларини ишлаб чиқишда ёрдам беради. Олинган натижалар сурункали обструктив бронхит билан қўшимча атопик дерматик ва нафас аъзолари касалликларисиз ривожланадиган атопик дерматитда, унинг ривожланиш механизмини ташхислаш ва оғирлик даражасини баҳолаш учун ишлатилиши мумкин. Олинган маълумотлар асосида морфологлар ва дерматологлар учун атопик дерматитнинг кечишини баҳолашни такомиллаштириш бўйича амалий тавсиялар ишлаб чиқилган.

#### **Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.**

Атопик дерматит ва сурункали обструктив бронхит билан бирга кечадиган атопик дерматитда болалар териси эпидермисидаги морфологик ўзгаришларнинг морфологик, замонавий гистокимёвий, лаборатория тадқиқотларини қиёсий таҳлил қилиш ҳамда беморлар веноз қонида FLG гени 2282del4 ва p.R501X мутацияси натижасида олинган илмий натижаларга асосланиб:

*биринчи илмий янгилик:* сурункали обструктив бронхит билан бирга кечадиган атопик дерматитда болалар териси эпидермисида хужайравий гиперплазия, ядро-цитоплазматик нисбати ошиши, цитоплазма периметри, ядро майдони ҳамда зичлигининг морфометрик жиҳатдан ошганлиги, эпидермисидаги морфофункционал қайта қурилиш механизмларининг яллиғланиш ва дистрофик жараёнларга жавобан кучайиш ҳисобига хужайра фаоллиги ва пролиферациясининг ортганлиги аниқланганлиги тўғрисидаги маълумотлар “Қайталама рецидивланувчи обструктив бронхит муҳитида атопик дерматитли болалар тери қопламасини морфологик хусусиятларини ўрганиш усуллари” деб номланган услубий тавсиянома таркибига киритилган. Мазкур тавсиянома Самарканд давлат тиббиёт университетининг 2025-йил 26 февралдаги 7-сонли кенгаш қарори билан тасдиқланган. Бу таклиф Сурхондарё вилояти патологик анатомия бюроси 03 апрел 2025 йилдаги № 19-Sh-сон, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Бухоро вилоят ҳудудий филиалининг 29 март 2025 йилдаги 45-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 10.06.2025 даги 19-йиғилиш баённомасига асосан 19/62-сонли ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* атопик дерматит ва сурункали обструктив бронхит билан бирга кечадиган атопик дерматитда болалар териси эпидермисида хужайравий гиперплазия, ядро-цитоплазматик нисбати ошиши, цитоплазма периметри, ядро майдони ҳамда зичлигининг морфометрик жиҳатдан ошгани илк бор қайд этилиб, бу эпидермисидаги морфофункционал қайта қурилиш механизмларининг яллиғланиш ва дистрофик жараёнларга жавобан хужайра фаоллиги ва пролиферациясининг ортганлиги аниқланган ўрни ва аҳамияти орқали касалликни ташхислаш ҳамда дерматолог шифокорларга самарали даволаш тактикасини танлаш имкони берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* атопик дерматит ва сурункали обструктив бронхит билан бирга кечадиган атопик дерматитда болалар териси эпидермисида хужайравий гиперплазия, ядро-цитоплазматик нисбати ошиши, цитоплазма периметри, ядро майдони ҳамда зичлигининг морфометрик жиҳатдан ошгани илк бор қайд этилиб, бу эпидермисидаги морфофункционал қайта қурилиш механизмларининг яллиғланиш ва дистрофик жараёнларга жавобан хужайра фаоллиги ва пролиферациясининг ортганлиги аниқланганлигини кўрсатиб, 400000 сўм бюджетдан ташқари

харажатларни тежаш мумкин; *Хулоса:* Атопик дерматит ва сурункали обструктив бронхит билан бирга кечадиган атопик дерматитда болалар териси эпидермисида хужайравий гиперплазия, ядро-цитоплазматик нисбати ошиши, цитоплазма периметри, ядро майдони ҳамда зичлигининг морфометрик жиҳатдан ошгани илк бор қайд этилиб, бу эпидермисдаги морфофункционал қайта қурилиш механизмларининг яллиғланиш ва дистрофик жараёнларга жавобан хужайра фаоллиги ва пролиферациясининг ортганлиги аниқланган ва механизмлар ҳолатни прогнозлаш ва диагностика қилиш харажатларини қисқартириш ҳисобига 1 та ташхис туфайли шифохонанинг бюджетдан ташқари маблағларини 400000 сўмга тежаш имконини берган;

*иккинчи илмий янгилик:* атопик дерматитда FLG гени 2282del4 мутацияси гомозигота генотиби касалликнинг оғир клиник шакллари ривожланишига олиб келиш эҳтимоли кўрсатилди, бу эса генетик таҳлилларни атопик дерматитни эрта аниқлаш, оғирлик даражасини баҳолаш ва шахсийлаштирилган терапия усулларини танлашда клиник амалиётда муҳим диагностик аҳамиятга эга эканлиги асосланган.

*Ижтимоий самарадорлиги:* атопик дерматитда FLG гени 2282del4 мутацияси гомозигота генотиби касалликнинг оғир клиник шакллари ривожланишига олиб келиши эҳтимолини кўрсатади, бу эса генетик таҳлилларни атопик дерматитни эрта аниқлаш, оғирлик даражасини баҳолаш ва шахсийлаштирилган терапия усулларини танлашда клиник амалиётда муҳим диагностик аҳамиятга эга эканлиги исботланган, эрта ташхис қўйиш ва даволаш самарадорлигини оширишга имкон берган.

*Иқтисодий самарадорлиги:* атопик дерматитда FLG гени 2282del4 мутацияси гомозигота генотиби касалликнинг оғир клиник шакллари ривожланишига олиб келиши эҳтимолини кўрсатади, бу эса генетик таҳлилларни атопик дерматитни эрта аниқлаш, оғирлик даражасини баҳолаш ва шахсийлаштирилган терапия усулларини танлашда клиник амалиётда муҳим диагностик аҳамиятга эга эканлиги исботланган, бу 1275000 сўмни тежаш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

*Хулоса:* атопик дерматитда FLG гени 2282del4 мутацияси гомозигота генотиби касалликнинг оғир клиник шакллари ривожланишига олиб келиши эҳтимолини кўрсатади, бу эса генетик таҳлилларни атопик дерматитни эрта аниқлаш, оғирлик даражасини баҳолаш ва шахсийлаштирилган терапия усулларини танлашда клиник амалиётда муҳим диагностик аҳамиятга эга эканлиги исботланган, касалхона бюджетидан 1 та шхис учун 1275000 сўм қўшимча маблағни тежаш имконини берган;

*учинчи илмий янгилик:* касалликнинг эритематоз-сквамоз шаклида FLG генининг гетерозиготли 2282del4 (N/DEL) мутацияси атопик дерматит гуруҳидаги болаларга нисбатан, сурункали обструктив бронхит билан бирга кечадиган атопик дерматит гуруҳида энг юқори частотага эга, гомозиготли 2282del4 (DEL/DEL) генотиби мутацияси эса фақат атопик дерматит билан оғриган беморлар гуруҳида аниқланган.

*Ижтимоий самарадорлиги:* илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Касалликнинг эритематоз-сквамоз шаклида FLG генининг гетерозиготли 2282del4 (N/DEL) мутацияси атопик дерматит гуруҳидаги болаларга нисбатан, сурункали обструктив бронхит билан бирга кечадиган атопик дерматит гуруҳида энг юқори частотаси эга, гомозиготли 2282del4 (DEL/DEL) генотиби мутацияси эса фақат атопик дерматит билан оғриган беморлар гуруҳида аниқланиши ва беморларнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсири баҳоланади.

*Иқтисодий самарадорлиги:* касалликнинг эритематоз-сквамоз шаклида FLG генининг гетерозиготли 2282del4 (N/DEL) мутацияси атопик дерматит гуруҳидаги болаларга нисбатан, сурункали обструктив бронхит билан бирга кечадиган атопик

дерматит гуруҳида энг юқори частотаси эга, гомозиготли 2282del4 (DEL/DEL) генотиби мутацияси эса фақат атопик дерматит билан оғриган беморлар гуруҳида аниқланганидан далолат беради, бу бюджетдан ташқари 1 275 000 сўмни тежаш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради. *Хулоса:* Касалликнинг эритематоз-сквамоз шаклида FLG генининг гетерозиготли 2282del4 (N/DEL) мутацияси атопик дерматит гуруҳидаги болаларга нисбатан, сурункали обструктив бронхит билан бирга кечадиган атопик дерматит гуруҳида энг юқори частотаси эга, гомозиготли 2282del4 (DEL/DEL) генотиби мутацияси эса фақат атопик дерматит билан оғриган беморлар гуруҳида аниқланганлиги 1 та ташхис учун бюджетдан ташқари маблағнинг 1275000 сўмни тежаш имконини берган;

*тўртинчи илмий янгилик:* тадқиқотда FLG p.R501X мутацияси фақат атопик дерматитнинг турли клиник шакллари бўлган болалар орасида ва сурункали обструктив бронхит билан биргаликда кечадиган атопик дерматит гетерозигот шаклида (R/X) топилган, гомозиготли ташувчилар (X/X) барча тадқиқот гуруҳларида, шу жумладан назорат гуруҳида топилмаганлиги аниқланган. *Ижтимоий самарадорлиги:* тадқиқотда FLG p.R501X мутацияси фақат атопик дерматитнинг турли клиник шакллари бўлган болалар орасида ва сурункали обструктив бронхит билан биргаликда кечадиган атопик дерматит гетерозигот шаклида (R/X) топилган, гомозиготли ташувчилар (X/X) барча тадқиқот гуруҳларида, шу жумладан назорат гуруҳида топилмаганлиги аниқланганини исботланган. *Иқтисодий самарадорлиги:* тадқиқотда FLG p.R501X мутацияси фақат атопик дерматитнинг турли клиник шакллари бўлган болалар орасида ва сурункали обструктив бронхит билан биргаликда кечадиган атопик дерматит гетерозигот шаклида (R/X) топилган, гомозиготли ташувчилар (X/X) барча тадқиқот гуруҳларида, шу жумладан назорат гуруҳида топилмаганлиги аниқланганини исботлайди. *Хулоса:* тадқиқотда FLG p.R501X мутацияси фақат атопик дерматитнинг турли клиник шакллари бўлган болалар орасида ва сурункали обструктив бронхит билан биргаликда кечадиган атопик дерматит гетерозигот шаклида (R/X) топилган, гомозиготли ташувчилар (X/X) барча тадқиқот гуруҳларида, шу жумладан назорат гуруҳида топилмаганлиги исботлайди ва 1 та ташхис учун маблағлар 1275000 сўмни тежаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 5 илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 5 таси республика, 2 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган ва 1 ихтиро патенти олинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

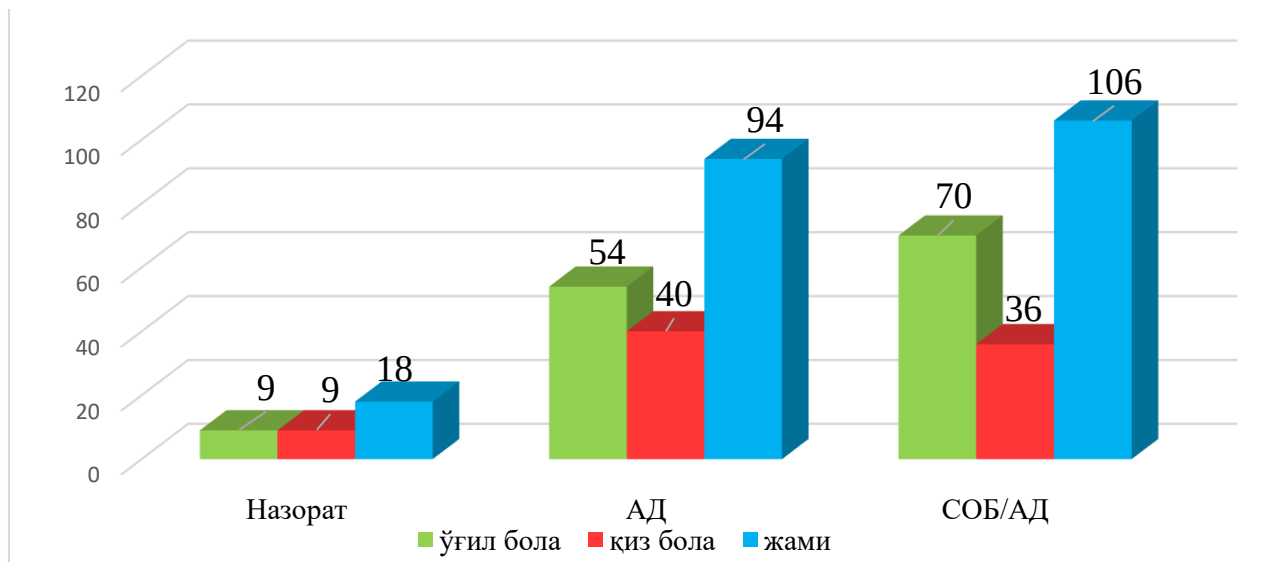
## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертациянинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологиялар ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий

натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Сурункали обструктив бронхит билан қўшимча атопик дерматитнинг этиопатогенези, клинко ва морфологик кўринишлари замонавий жиҳатлари”** деб номланган биринчи бобида атопик дерматит (АД) ва сурункали обструктив бронхит (СОБ) билан бирга кечадиган АД ҳақида замонавий адабиёт шарҳи келтирилган бўлиб, учраш даражаси, этиологик омиллари, ижтимоий ва иқтисодий хусусиятлари, ушбу патологияларда кузатиладиган ўзгаришларни структуравий компонентлари, морфофункционал ва клинко-морфологик хусусиятлари тўғрисида илмий маълумотлар келтирилган. Ишда келтирилган барча адабиёт маълумотлари умумлаштирилган, тизимланган ва таҳлил қилинган. Кейинги ечимларни талаб қиладиган долзарб масалалар кўриб чиқилган ва адабиётларни таҳлил қилиш натижасида ушбу ҳолат бўйича ҳал қилинмаган муаммолар аниқланган.

Диссертациянинг **“Клинк гуруҳлар ва ўрганиш методикаси”** номли иккинчи бобда ўрганилган клинко ва биопсион материаллар ҳамда тадқиқот усулларининг умумий тавсифи берилган. Диссертация иши Самарқанд давлат тиббиёт университетининг патологик анатомия ва тери-таносил кафедраларида олиб борилган. Тадқиқотда СОБ қўшимча АД ҳамда АД билан касалланган беморлар терисининг морфологик хусусиятларини баҳолашда ретроспектив, морфологик, морфометрик ва генетик тадқиқотлар 218 та бемор ва соғлом болаларда олиб борилди. Шундан ретроспектив 106, морфологик ва морфометрик 28 та бемор ва FLG генининг 2282DEL4 ва R501X мутацияларини аниқлаш учун 200 та беморлар маълумотлари таҳлили келтирилган (1-расм.).



**1-расм. Беморларни текширув гуруҳларига тақсимланиши**

Тадқиқотимиз 1 асосий гуруҳда "Сурункали обструктив бронхит" (СОБ) ташхиси (ХКТ-10 бўйича J44), кўкрак қафаси аъзоларининг рентгенологик текшируви билан тасдиқланган ҳолдаги беморлар маълумотлари олинди. Беморлар Самарқанд вилояти кўп тармоқли болалар тиббиёт маркази пульмонология ва аллергология бўлимида ётиб даволанганларни ташкил этди. Бу беморлар 106 та бўлиб, 0-7 ёшни ташкил этди. Улардан 70 (66.4%) -тасини ўғил болалар ва 36 (33.96%) -тасини қизлар ташкил қилди.

2 – кузатув гуруҳдаги беморларни Самарқанд вилоятидаги 2024-йилда дерматовенерология ва косметология ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиалида даволанганлар ташкил этди. Унда “Атопик дерматит” ташхиси тасдиқланган беморлар маълумотлари олинди. Умумий беморлар сони- 94 та. Қатнашганлар: 0 ёшдан 7 ёшгача бўлган ўғил болалар - 54 (57.45%) ва қиз болалар - 40 (42.55%) бўлиб, уларнинг ота-оналаридан ихтиёрий равишда розилик олинди. АД ташхиси ХКТ-10 бўйича L 20 коди билан қўйилди.

АД ни ўрганиш учун беморлар Hanifin J. M. (1980) ташхис мезонлари асосида киритиш ва чиқариш мезонлари бўйича киритилди. Назорат гуруҳига 18-та соғлом болалар киритилди. Улардан 9-та ўғил бола (50,0%) ва 9 та қиз болаларни (50,0%) ташкил этди.

АД клинико-морфологик шакли бўйича таҳлил ўтказганимизда эритематоз-сквамоз шакли (ЭСШ) 67.0%, экссудатив шакли (ЭШ) 18.1%, эритематоз-сквамоз лихенизация билан шакли (ЭСЛШ) 14.9% ҳолларда учради.

АДнинг оғирлик даражаси SCORAD (scoring of atopic dermatitis - АДнинг шкаласи) тизими ёрдамида баҳоланди. Шундан: 40 баллгача – енгил даражаси - 22 %, 40–60 балл – ўртача оғир даражаси - 36 %, 60 баллдан юқори – оғир даража - 42 %ни ташкил этди.

Морфологик тадқиқотлар тери тузилишидаги ўзгаришларни ўрганиш мақсадида болалар териси намуналари ёпишқоқ тасма ва тангенциаль усул билан биоптатлар олинди.

Умумгистологик бўйаш усулларида СОБ қўшимча АД касаллиги ва АДда теридаги тузилмавий ўзгаришларни аниқлаш учун гематоксилин ва эозин билан бўйаш (ГЭ) орқали терининг умумий тузилиши баҳоланди ҳамда Ван-Гизон бўйаш усули (ВГ) бўйича терининг бириктирувчи тўқима, хусусан коллаген толалар ва мушак толалари ҳолатини ўрганиш учун қўлланилди.

Статистик жиҳатдан ишончли натижалар олиш учун тери эпидермиси морфометрик таҳлили ўтказилди, бу учун бир неча кўриш майдонларида камида 20 та объект таҳлил қилинди.

FLG ген мутациясининг молекуляр - генетик тадқиқот усуллари олиб борилди. FLG генининг R501X ва 2282del4 мутациялари ўрганилди. Веноз қон биоматериал сифатида ишлатилган, у ЭДТА қўшилган найчаларда тўпланиб (2 мл веноз қон 200 мл антикоагулянт), ДНК изоляцияси Литек (Россия Федерацияси) томонидан ишлаб чиқарилган ДНК-Экспресс-қон реагентларининг тижорат тўплами ёрдамида амалга оширилди. Беморларнинг ДНКси сифати ва миқдорини баҳолаш учун ПЗР реакциясида амалга оширилди ва натижаларнинг статистик таҳлили ўтказилди.

**Диссертациянинг “Сурункали обструктив бронхит қўшимча атопик дерматит ҳамда атопик дерматит билан касалланган бемор болаларнинг клиник тавсифи ва тери эпидермиси морфологик хусусиятлари” номли учинчи боби СОБ қўшимча АД ҳамда АД билан касалланган болаларнинг ретроспектив ва клиник - лаборатор текшириш натижалари таҳлили ва терисининг морфофункционал ҳолатига бағишланган.**

Бизнинг тадқиқотимизда АД ташхисини қўйиш учун Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 30 ноябрдаги 273-сонли буйруғига 6-иловага мувофиқ стандарт клиник ва лаборатор усуллар қўлланилди. Ретроспектив тадқиқотимиз шуни кўрсатдики, Самарқанд вилоятидаги дерматовенерология ва косметология ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиалида даволанган беморларнинг умумий сонидан

“Атопик дерматит” билан касалланганлар 2022 йилда 3,11 % ни, 2023 йилда 4,89 % ҳамда 2024 йилда 3,09 %ни ташкил этди. Шулардан 17 ёшгача бўлган болалар ташкил этиб, 2022 йилдаги умумий “Атопик дерматит” билан касалланганларнинг 838 тасини, 2023 йилда 1211 тани ва 2024 йилда 1174 тани ташкил этди.

Бизнинг тадқиқотимизда 2024 йилда “Атопик дерматит” ташхиси билан мурожаат қилган беморлар орасида 2017–2024 йиллар оралиғида туғилганлар (0-7 ёшлилар) 88,3% ни ташкил этди. Шундан, 1 ёшгача бўлган болалар орасида АД билан касалланганлар ичида ўғил болалар 63,5%, қизлар эса 36,5% ни ташкил этди. Умумий касалланганлар орасида энг юқори касалланиш даражаси Тайлоқ туманида 24,3%, энг кам Нарпай туманида – 1,4 % учраши қайд этилди.

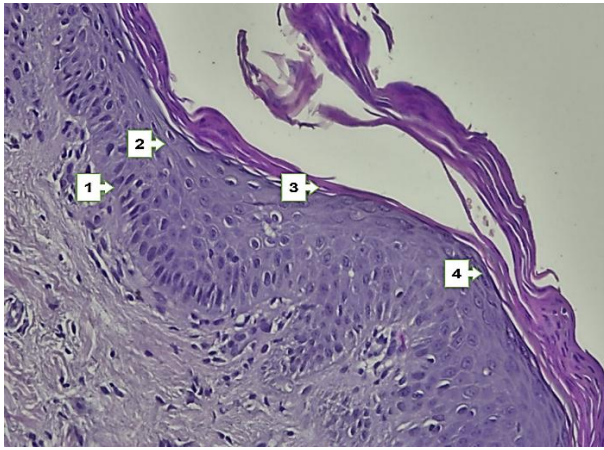
Тадқиқотимиздаги кузатув гуруҳлари беморларига клинико-лаборатор таҳлиллар олиб борилди ва кузатув давомида беморлар қони таркибидаги IgE даражасининг ошиши кузатилди. СОБ қўшимча АД гуруҳидаги қиз болачаларда IgE даражаси ўртача қиймати қиз болаларга нисбатан ўғил болаларда 1,08 марта камлигини кўрсатади. АД гуруҳидаги қиз болаларда нисбатан ўғил болаларда 0,82 марта кўплиги аниқланди.

Бундан ташқари АД касаллигига чалинган бемор болаларнинг қон таҳлиллари жинсга қараб фарқ қилганлиги тадқиқотимизда қайд этилди. 2 та гуруҳда ҳам ўғил болачаларда тромбоцитлар - 353,63 ( $10^9/л$ ), ва лимфоцитлар даражаси устунлигини 44,74 (%) кўрсатган булса, қиз болачаларда эса сегментланган нейтрофиллар 45,30 (%) - 46,07 (%) устунлигини кўрсатди.

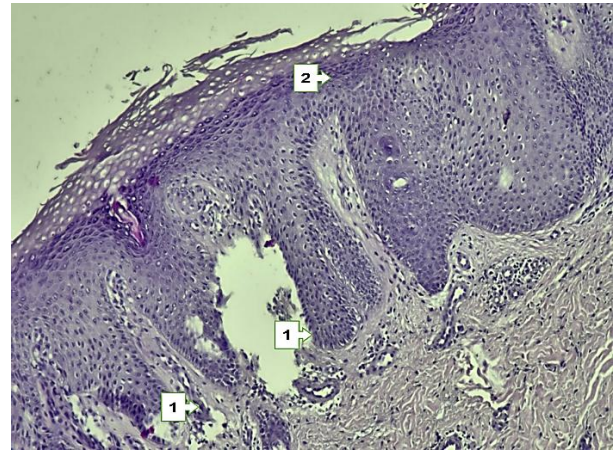
Биокимёвий таҳлил натижаларига кўра, ўғил болаларда ALT (22,83 U/L) ва ASAT (32,27 U/L) даражалари қиз болаларга нисбатан ALT (19,98 U/L), ASAT (30,98 U/L), юқори бўлса, ўғил болаларда ўртача холестерин даражаси (3,47 ммол/л) қизларга қараганда бир оз паст (3,59 ммол/л). Бу ўғил болаларда жигарнинг юқори метаболик фаоллигини кўрсатиши мумкин. Креатинин қизларда (36,48 ммол/л) ўғил болаларга нисбатан юқори (33,82 ммол/л). Умумий оксил, карбамид ва глюкоза даражаларида эса жинсий фарқ йўқлиги аниқланди. Бундай ўзгаришлар жигар ферментлари ёки гемоглобин метаболизмидаги фарқлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шундай қилиб, ўғил болаларда умумий IgE нинг ўртача даражаси қизларга қараганда юқори, бу индивидуал иммунологик хусусиятларни ёки аллергенларга сезувчанликдаги фарқларни кўрсатиши мумкин.

Болалардаги АД ва СОБ қўшимча АД бор бемор болалар терисининг морфофункционал ҳолати (34 нафар) тери намуналарида морфологик усуллар орқали ўрганилди. Бунда кузатувдаги бемор болалар териси эпидермиси макроскопик жигарранг-сарик рангга эга бўлиб, унинг структуравий яхлитлиги бузилмаганлиги қайд этилди. Микроскопик эпидермисда акантоз, тиканаксимон қаватда ҳужайралараро модданинг тўпланиши ва базал қават ҳужайраларининг ўчоқли вакуол дистрофияси кузатилди. Донадор қават инвагинацияси билан бирга фокал паракератоз, гиперкератоз, шунингдек, некроз ўчоқлари аниқланди. Тиканаксимон қават ҳужайраларида ҳужайралараро шишиши, ортогиперкератози ҳамда гидропик дистрофиясини кўрсатди (2-расм). Эпидермиснинг ялтироқ қавати ёстиксимон эозинофилли киритмалар билан тавсифланиб, АДда улар пролиферацияга учраганлиги кузатилди. Дифференцияланган кератиноцитлар камдан-кам ҳолларда аниқланиб, мугуз қават ҳужайраларининг бузилиши натижасида ҳужайра барқарорлиги пасайганлиги аниқланади (3-расм). Бундай ўзгаришлар АДнинг асосан ЭСШ ва ЭШларида кўпроқ намоён бўлди.



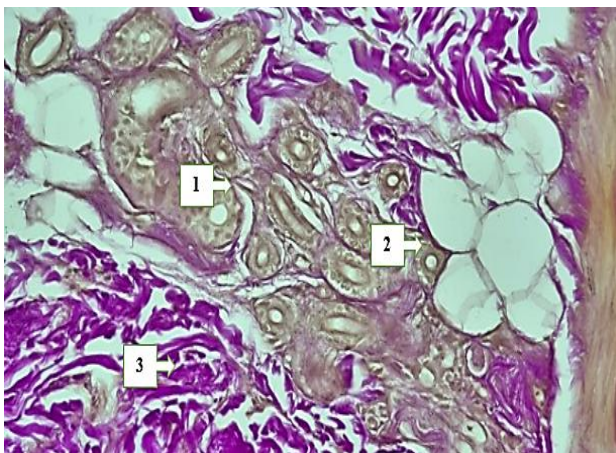


2-расм. СОБ қўшимча АД билан касалланган бемор, АД ЭСШ. 3 ёш 5 ойли бемор терисининг КҚЯМЭнинг гиперкератози ва кипикланиши. 1- базалиоцитлар гипеихромияси ва пролиферацияси., 2- тиканакли қават хужайралари гидропик дистрофияси., 3- мугуз қават хужайралари некрози ва 4- кучли гиперкератози. ГЭ. Кат.Х200.

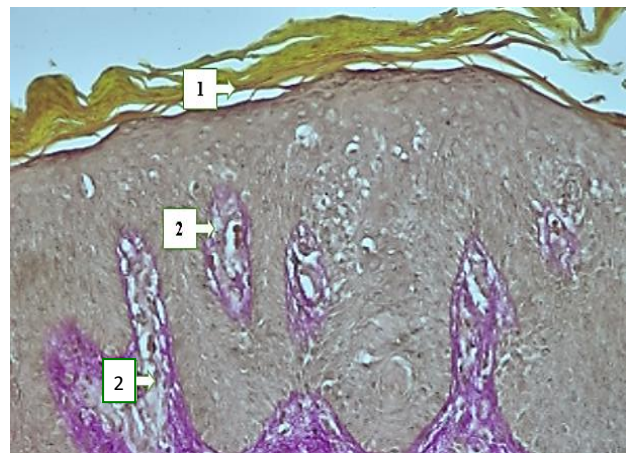


3-расм. АД ЭШ. 2 ёш 5 ойли бемор териси эпидермиси кучли деструктив ўзгаришлари. 1- КҚЯМЭ десквамацияси., 2- КҚЯМЭ донадор, ялтироқ ва мугуз қаватлари гиперкератози. ГЭ. Кат.Х200.

Дерма шаклланмаган бириктирувчи тўқимаси толаланган, шишинган ва унда тўқима суюқлиги тўпланиши аниқланган. Бизнинг кузатувларимизда бу қаватда лимфоцитлар, гистиоцитлар, эозинофиллар ва семиз хужайралар инфильтрацияси қайд этилади. Капиллярларда гемостаз уларнинг эндотелиал хужайралари гипертрофияга учраганлиги кузатилди. Дерманинг сўрғичли ва тўрсимон қаватлари малина рангда эканлиги, бириктирувчи тўқима коллаген толалари мукоид ва фибриноид бўкиши ва фуксинофилияси кўриниб, Ван-Гизон усули бўйича бўялганда метахромазияси мавжудлиги қайд этилди (4, 5-расм).

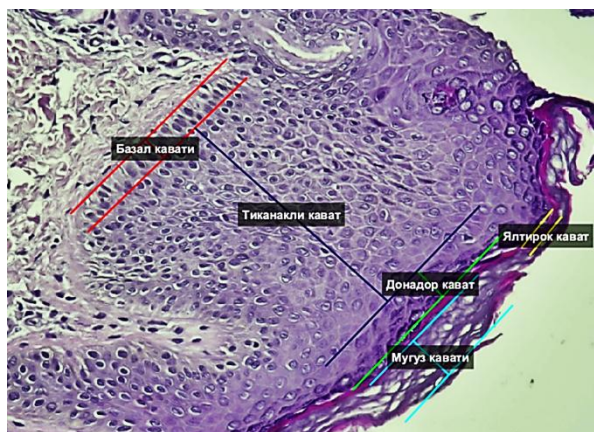


4-расм. АД ЭСШ. 2 ёш 4 ойли бемор териси дерма ортиқлари. 1- Дерма тер ва ёғ безлари (2) стромаси пикринофилияси. 3- дерма бириктирувчи тўқима толалари шишиши ва толаланиши. ВГ. Кат.Х200.

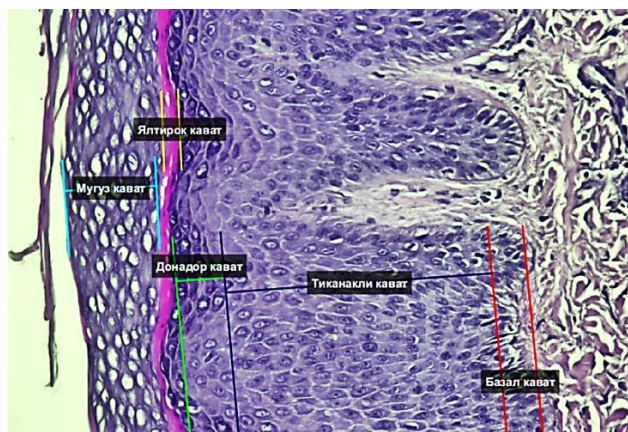


5-расм. АД ЭСШ. 2 ёш 4 ойли бемор териси дерма қавати коллаген толалар фибриноид бўкиши. 1- КҚЯМЭ мугуз қавати пикринофилияси., 2- дерма бириктирувчи тўқима коллаген толалари фибриноид бўкиши ва фуксинофилияси. ВГ. Кат.Х200.

Тадқиқотимизнинг морфометрик текшириш усулига эпидермис қаватларининг қалинлигини ўлчаш, унинг алоҳида қаватларини таҳлил қилиш ва тасвирий статистикани ўз ичига олди (6,7-расм). Морфометрик маълумотлар шуни исботладикки, АД билан оғриган беморларда эпидермиснинг умумий қалинлиги назоратга нисбатан 3,11 барабар, СОБ қўшимча АД билан касалланган беморлар гуруҳида эса 6,68 барабар ошган ( $p = 0,0013$ ).



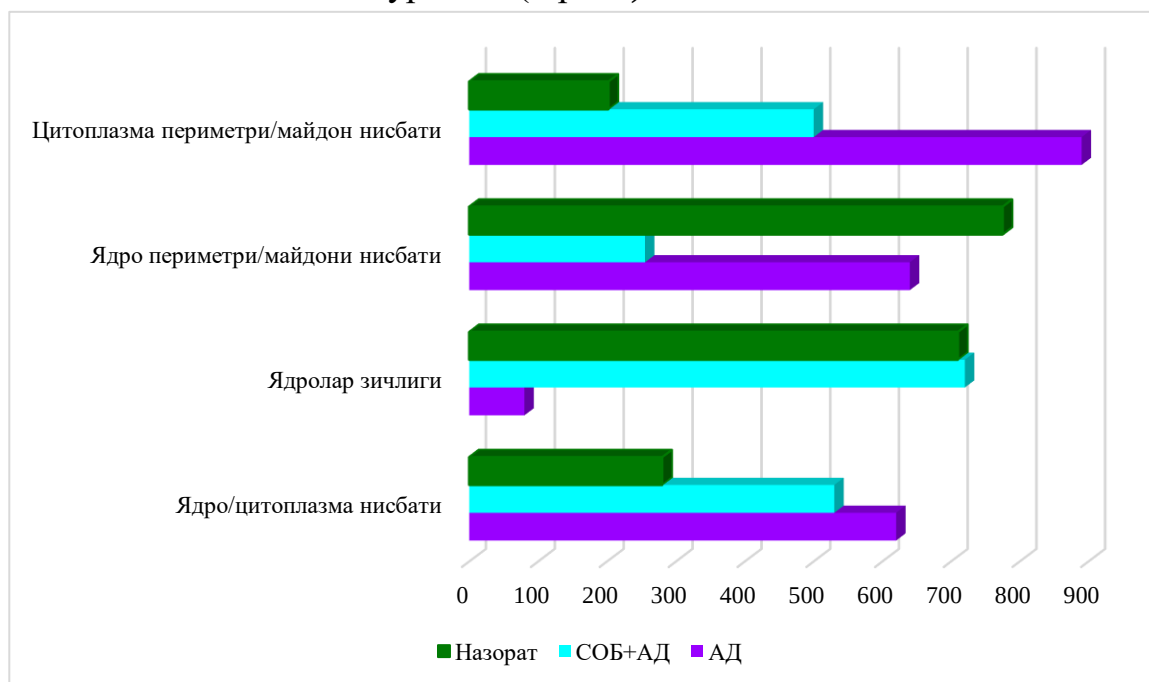
6-расм. СОБ қўшимча АД билан оғриган бемор. АДнинг ЭСШ. 2 ёш 5 ойли бемор териси эпидермис қаватлари қалинлиги. Гистоморфометрик таҳлиллар Olympus микроскопига уланган сканер ёрдамида, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url дастурлари орқали амалга оширилди.



7-расм. АД ЭСШ. 3 ёш 4 ойли бемор териси эпидермис қаватлари қалинлиги. Гистоморфометрик таҳлиллар Olympus микроскопига уланган сканер ёрдамида, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url дастурлари орқали амалга оширилди.

Энг яққол ўзгаришлар тиканаксимон қаватда (ўсиш 4,88 марта,  $p = 0.0051$ ) ва ялтироқ қаватларда (ўсиш 3,38 марта,  $p = 0.021$ ) қайд этилди. Бу қаватлардаги ҳужайраларнинг зичлиги сезиларли даражада ошган. Базал ва донатор қаватларда қалинлашиш қайд этилган бўлсада, аммо фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятсиз бўлди ( $p > 0.05$ ).

Ядро кўрсаткичларини таҳлили ядро зичлиги ва ядро/цитоплазма нисбатининг ошиши аниқланди, айниқса СОБ қўшимча АД гуруҳида (3,08 марта ўсиш,  $p = 0.0037$ ), бу ҳужайра фаоллиги ва яллиғланишнинг кучайишини акс эттиради. Корреляцион таҳлил ( $\rho 0.966$  гача) эпидермис қаватлари қалинлиги ва ҳужайралар сони ўртасида кучли ижобий боғлиқликни кўрсатди (8-расм).



8-расм. Ҳужайра ва ядронинг морфометрик параметрлари қийматларининг тақсимланиши

Шундай қилиб, яққол кўрсаткичлар СОБ қўшимча АД билан бирга касалланганда қайд этилган, бу эса эпидермиснинг янада интенсив яллиғланиш



жараёни ва гиперплазиясини кўрсатади. Корреляцион таҳлил қаватлар қалинлиги ва хужайралар сони ўртасида, айниқса тиканаксимон қават ( $\rho = 0,96$ ) каби пролифератив фаол соҳаларда ижобий боғлиқликни кўрсатди. Шундай қилиб, морфометрик таҳлил теридаги яллиғланиш, деструктив, дегенератив ва регенератор ўзгаришларни аниқлаб, шикастланиш даражасини объектив баҳолаш имконини берди.

**Диссертациянинг тўртинчи боби “Атопик дерматит ҳамда сурункали обструктив бронхит билан қўшимча атопик дерматитдаги болаларда генетик хавф омилларининг аҳамияти”га** бағишланган бўлиб, унда Филаггтрин генининг полиморфизми ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Тадқиқотда жами 218 киши иштирок этди, улар 3 гуруҳга ажратилди АД – 94 нафар, СОБ /АД – 106 нафар, назорат гуруҳи (соғлом болалар) – 18 нафар.

FLG генидаги 2282del4 мутациясининг касалликнинг турли клинко-морфологик шакллارга эга кузатув гуруҳлари ва жинс бўйича тарқалиш таҳлили ўтказилди. Генотиплар N/N (нормал гомозигота - мутациясиз), N/DEL (гетерозигота) ва DEL/DEL (мутацияли гомозигота) тарзда тақсимланди.

Назорат гуруҳида мутацияли гомозиготалар (DEL/DEL) кузатилмади. Аксарият иштирокчиларда нормал генотип (N/N) учради.

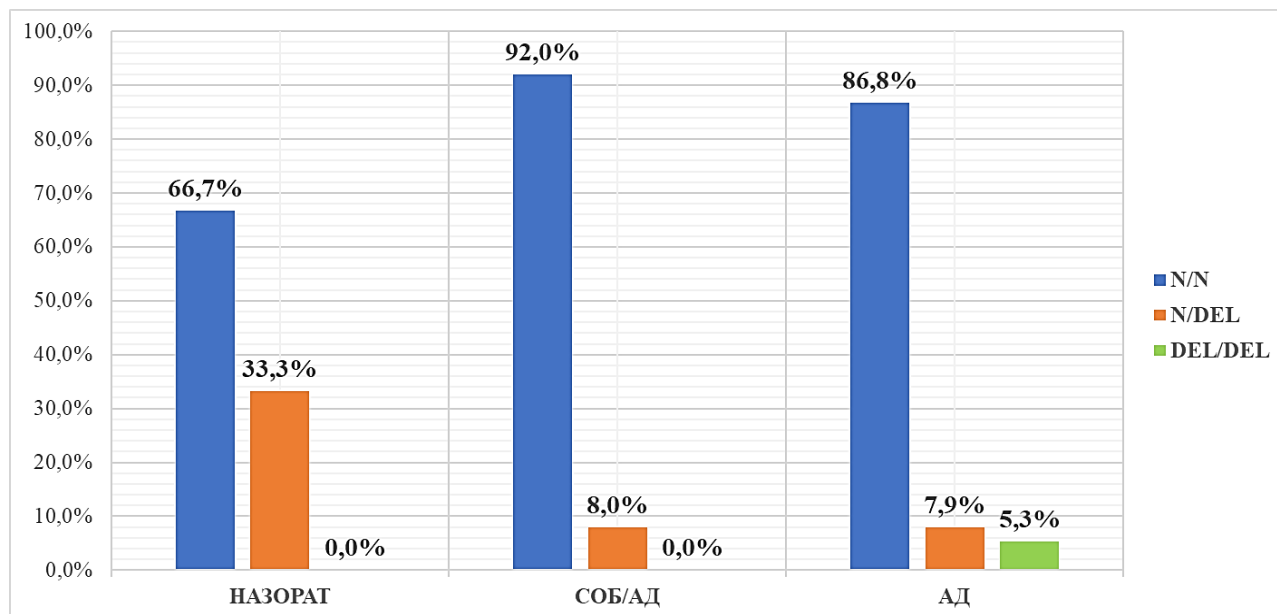
Назорат гуруҳидаги соғлом болаларда ҳам қизларда, ҳам ўғил болаларда N/N генотиби устунлик қилади - 66,7% дан ( $OR = 34,9-90,1\%$ ), бу ушбу генотип соғлом болаларга кўпроқ хос эканлигини аниқлаш мумкин. Назорат гуруҳида N/DEL бўлган ўғил болаларда - 33,3% ( $OR = 9,9-65,1\%$ ), бу қизлар тенденциясини такрорлайди. N/DEL генотиби клиник гуруҳларга қараганда анча юқорилигини кўрсатди. DEL/DEL генотиби аниқланмади (0%, 95%  $OR = 0-26,5\%$ ).

Тадқиқотимизнинг 1 асосий гуруҳи - СОБ қўшимча АД билан касалланган болаларда – FLG генидаги 2282del4 мутациясининг N/N - нормал гомозигота умумий касалланганлар нисбатида ўғил болаларда ЭШ- 13,2%, ЭСШ 42,6%, ЭСЛШ 4,7% ҳолларда, қиз болаларда ЭШ- 18,9%, ЭСШ 5,7%, ЭСЛШ 5,7% ҳолларда учради. N/DEL - гетерозигота АДнинг ЭШ ўғил болаларда 0,9%, ЭСШ 18,9%, ЭСЛШ 0,9% ҳолларда, қиз болаларда ЭШ ва ЭСШ 0,9% учради, ЭСЛШ мутация ҳоллари аниқланмади. СОБ қўшимча АД билан касалланганларга болаларда АДнинг ушбу гуруҳдаги деярли барча беморлар N/N генотипига эга 92% ( $OR = 80,8-97,8\%$ ). N/DEL генотиби жуда кам учрайди 8% ( $OR = 2,2-19,2\%$ ), DEL/DEL эса умуман учрамади 0% ( $OR = 0-7,1\%$ ). Бу касалликлар мавжуд бўлганда гомозиготали нормал генотипнинг (N/N) ҳимоя ўрнини кўрсатиши мумкин.

2 кузатув гуруҳимизда АД билан касалланган болаларда – FLG генидаги 2282del4 мутациясининг N/N - нормал гомозигота умумий касалланганлар нисбатида ўғил болаларда ЭШ- 6,4%, ЭСШ 31,8%, ЭСЛШ 8,5% ҳолларда, қиз болаларда ЭШ- 18,9%, ЭСШ 5,7%, ЭСЛШ 5,7% ҳолларда учради. N/DEL - гетерозигота АДнинг ЭШ ўғил болаларда 3,2%, ЭСШ 4,4%, қиз болаларда ЭШ 1,1% ва ЭСШ 2,1% учради, ЭСЛШ ўғил ва қиз болаларда мутация ҳоллари аниқланмади. Аммо ушбу гуруҳда 1 асосий гуруҳга қараганда FLG генидаги 2282del4 мутациясининг DEL/DEL - мутацияли гомозиготалар ўғил болаларда касалликнинг ЭШ 1,1% ҳолда, ЭСШ ўғил болаларда 2,1%, қиз болаларда 1,1% ҳолда учради, бу касалликнинг оғир кечиши билан тавсифланди. Беморларнинг аксарияти N/N генотипига эга 86,8%, ( $OR = 71,9-95,6\%$ ). N/DEL гетерозиготлари бироз кўпроқ 7,9% ( $OR = 1,7-21,4\%$ ) учрайди. DEL/DEL генотиби 5,3% ( $OR = 0,6-17,7\%$ ) ҳолларда учрайди - бу у мавжуд бўлган ягона гуруҳдир. Жинс бўйича тақсимланиш сезиларли даражада фарқ

қилмайди, аммо қизчаларда мутациялар улуши ЭШда бироз юқори бўлганлиги аниқланди (9-расм).

FLG генидаги p.R501X мутациясининг турли кузатув гуруҳлари ва клинико-морфологик шакллар бўйича тарқалиши ўрганилиб чиқилди. Беморлар жинс бўйича ажратилиб, ҳар бир гуруҳда R/R (нормал гомозигота), R/X (гетерозигота), ва X/X (мутацияли гомозигота) генотиплари белгиланган.



**9-расм. АД ва СОБ билан қўшимча АД билан касалланган бемор болаларда FLG ген 2282del4 мутациялари**

Барча назорат гуруҳидаги иштирокчиларда R/R генотипи кузатилган 50% ўғил болалар ва 50% қиз болаларда аниқланди. Ушбу гуруҳда R/X ва X/X мутацияли гомозигота генотиплари учрамади.

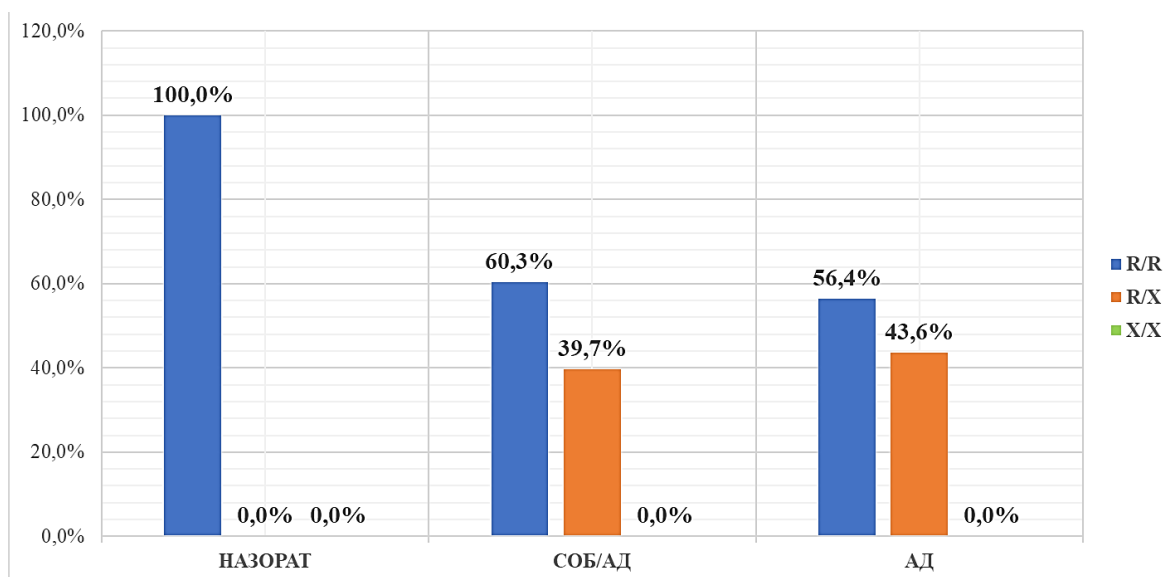
Назорат гуруҳидаги соғлом болаларда ҳам қизларда, ҳам ўғил болаларда R/R генотипи устунлик қилади - 50,0%дан (OR = 26,0–74,0%), бу ушбу генотип соғлом болаларга кўпроқ хос эканлигини аниқлаштириши мумкин. Назорат гуруҳидаги болаларда R/X ва X/X генотиплари учрамади 0%.

Тадқиқотимизнинг 1 асосий гуруҳи - СОБ қўшимча АД билан касалланган болаларда – FLG генидаги p.R501X мутацияси R/R нормал гомозигота умумий касалланганлар нисбатида АДнинг ўғил болаларда ЭШда -8.5%, ЭСШ 30.2%, қиз болаларда ЭШда 5.7%ни, ЭСШ 12.3%, ЭСЛШ фақат қизчаларда 3,7% учради.

R/X нормал гомозигота умумий касалланганлар нисбатида ўғил болаларда АДнинг ЭШда 5,7%, ЭСШ 16,0%, ЭСЛШ 5,7% ҳолда, қиз болаларда ЭШда 2,8%ни, ЭСШ 7,5%, ЭСЛШ фақат қизчаларда 1,9% ҳолда учради. FLG генидаги p.R501X мутацияси X/X мутацияли гомозигота биронта кузатувда топилмади. Демак, СОБ қўшимча АД билан касалланганларга болаларда АДнинг ЭШда, ушбу гуруҳдаги деярли барча беморлар R/R генотипига эга ўғил болалар 8,5% (OR = 4,0–15,5%) ва қизчалар 5,7% (OR = 2,1–11,9%)ни ташкил этди. R/X ва R/R генотипига нисбатан камроқ учраб, ўғил болалар 5,7% (OR = 2,1–11,9%)ни ташкил этди, қизчаларда эса жуда кам учрайди 2,8% (OR = 0,6–8,0%)да учради. X/X генотипи ҳар иккала жинсда кузатилмади 0% (10-расм).

Тадқиқотимизнинг 2 кузатув гуруҳи - АД билан касалланган болаларда – FLG генидаги p.R501X мутацияси R/R нормал гомозигота умумий касалланганлар

нисбатида АДнинг ўғил болаларда ЭШда -1,1%, ЭСШ 23,4% учради. Қиз болачалар ЭСШ 19,1%, ЭСЛШ фақат қизчаларда 3,2% учради. R/X нормал гомозигота умумий касалланганлар нисбатида ўғил болаларда АДнинг ЭШда 9,6%, ЭСШ 14,9%, ЭСЛШ 8,5% ҳолда, қиз болачалар ЭШда 7,4%ни ЭСШ 9,6%, ЭСЛШ фақат қизчаларда 3,2% ҳолда учради. FLG генидаги p.R501X мутацияси X/X мутацияли гомозигота биронта гуруҳда учрамади. АД билан оғриган беморлар гуруҳи (n = 94) R/R генотиби атопик дерматит билан оғриган беморлар орасида нормал аллелнинг устунлигини кўрсатади. Ўғил болачаларда бу генотип 24.5% (OR =16.1–34.7%), қизчаларда эса 31.9% (OR =22.5–42.9%)ни ташкил этиб, ўғил болачаларда нисбатан устунлигини кўрсатди. R/X генотиби ўғил болачаларда 33.0% (OR=23.3–43.9%) ҳамда қизчаларда 10.6% (OR=5.2–18.6%) таркиб билан гетерозиготали делеция ташувчилари мавжудлигини кўрсатади. Ва ниҳоят X/X генотиби СОБ қўшимча АД билан касалланганларга ўхшаб биронта ҳам кузатув гуруҳларида аниқланмади.



**10-расм. АД ва СОБ қўшимча АД билан касалланганлар билан касалланган бемор болаларда FLG ген p.R501X мутациялари**

Мазкур тадқиқотда СОБ ва қўшимча атопик дерматит (АД) билан касалланган беморларда FLG генининг 2282del4 ва R501X мутацияларининг морфологик ҳамда клинко-морфологик кўрсаткичлар билан боғлиқлиги аниқланди. Эпидермис ва унинг қаватлари қалинлашиши клиник жиҳатдан яллиғланиш ва дистрофик ўзгаришлар билан ифодаланди. Терида сероз яллиғланиш, эпидермис деструкцияси, гидропик ва донатор дистрофия, шунингдек колликвацион некрозлар кузатилди.

Шох қават қалинлигининг ортиши гиперкератоз ва лимфоцитар инфильтрациянинг сусайиши билан боғлиқ бўлса, тиканаксимон қаватнинг қалинлиги яллиғланиш интенсивлигининг ошишига мос келди. ЭСШдаги АДда плазмоцит ва эозинофил инфильтрацияси юқори бўлиб, SCORAD индекси 40 баллдан ортиқ ва кучли қичишиш билан намоён бўлди ( $p < 0,05$ ).

Flg 2282del4 мутацияси бўйича таҳлилда N/N (гомозигота, мутациясиз) – асосан ЭСШ учради, N/DEL (гетерозигота) – ЭШда, оғир кечувчи ҳолатларда кузатилди, DEL/DEL (гомозигота мутацияли) – кам ҳолларда учраб, сурункали яллиғланиш билан боғлиқ бўлди.

Flg R501X мутацияси бўйича таҳлилда R/R (гомозигота, мутациясиз) – ЭСШ учун хос бўлди, R/X (гетерозигота) – ЭШда, кучли қичишиш ва аллергия реакциялар билан боғлиқ ҳолда намоён бўлди.

Қондаги ўзгаришлар (лейкоцитлар, эозинофиллар, плазмоцитлар) ЭШда кучли ошгани, лимфоцитлар билан заиф тўғри боғланиш ва гемоглобиннинг пасайиши оғир яллиғланишнинг тескари боғланиши билан аниқланди.

FLG генининг 2282del4 ва R501X мутациялари қичишиш, эозинофилёз, лихенификация, плазмоцитлар миқдори ва SCORAD индекси билан ишончли корреляция кўрсатди. Айниқса, N/DEL гетерозигота шаклида моноцитлар кўтарилиши ва яллиғланиш кучайиши кузатилди.

## ХУЛОСА

1. Морфометрик таҳлил натижаларига кўра, назорат гуруҳига нисбатан эпидермиснинг қалинлиги АД гуруҳида 3,11 мартага, СОБ қўшимча АД билан касалланган болаларда эса 6,68 мартага ошган. Шунингдек, эпидермал қаватлардаги хужайралар сони АД гуруҳида 2,00 мартага, СОБ қўшимча АД гуруҳидаги бемор болаларда эса 3,90 мартага кўпайган. Ядро кўрсаткичларининг ишончли ошиши (3,08 марта ўсиш,  $p = 0,0037$ ) эса эпидермал гиперплазия, яллиғланиш ва хужайравий пролиферация жараёнларининг фаоллашганлигини кўрсатади.

2. Ядро майдони, периметри ва зичлигининг ортгани ҳамда цитоплазматик кўрсаткичлар АД ва СОБ қўшимча АД билан касалланган болалар териси эпидермисида хужайралар фаоллигининг, регенератив ва дистрофик ўзгаришларнинг кучайганлигидан далолат беради. Бу ҳолатлар касаллик патогенезида яллиғланиш ва эпидермик қайта шаклланишининг муҳим ўрнини кўрсатади.

3. FLG генининг 2282del4 мутацияси гомозигота шакл атопик дерматитнинг оғир кечиши ва асоратларга ўтиш хавфи билан боғлиқ. Гомозигота ва гетерозигота ҳолатдаги ташувчиларда тери тўсиқлари бузилиши орқали аллергия касалликлар ривожланиш эҳтимоли ортиши кузатилганлиги аниқланди.

4. Тадқиқотда FLG p.R501X мутацияси фақат атопик дерматитнинг турли клиник шакллари бўлган болалар орасида ва сурункали обструктив бронхитнинг атопик дерматит билан биргаликда гетерозигот шаклида (R/X) R/X генотипи ўғил болачаларда 27.4% (OR=19.2–36.8%) ва қизчаларда 12.3% (OR=6.7–20.1%) да эканлиги, бу гетерозиготаларнинг қизчаларда кам учрашини, лекин барқарорлигини исботлайди. Гомозиготли ташувчилар (X/X) барча тадқиқот гуруҳларида, шу жумладан назорат гуруҳида аниқланмади.

5. FLG генининг 2282del4 гетерозиготали мутацияси энг кўп атопик дерматит билан оғриган беморларда (6,5%) ва сурункали обструктив бронхит қўшимча атопик дерматит билан оғриган болаларда (4,7%) аниқланган бўлиб, бу ҳолат асосан касалликнинг эритематоз-сквамоз шаклида кузатилганлиги, ушбу натижалар мазкур мутацияни бу клинико-морфологик шаклнинг ривожланишида муҳим роль ўйнаши мумкинлигини тасдиқлайди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 ПРИ  
БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ  
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНО**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**ТОЛИБОВ МАНСУР МАХМУДОВИЧ**

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FLG У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ  
ДЕРМАТИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО  
БРОНХИТА**

**14.00.02 – Морфология**

**14.00.11 – дерматология и венерология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам**

**Бухара – 2025**

**Тема диссертационной работы доктора философии по медицинским наукам (PhD) зарегистрирован за номером B2024.2.PhD/Tib4448 в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистана.**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации размещен на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) на веб-сайте научного совета ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководители:**

**Хамидова Фарида Муиновна**  
доктор медицинских наук (DSc), доцент

**Нарзикулов Рустам Мардонович**  
кандидат медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Хасанова Дилноза Ахроровна**  
доктор медицинских наук (DSc), профессор

**Азизов Бахадир Садыкович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Международный Казахско-Турецкий университет имени Хаджа Ахмеда Ясави (Республика Казахстан)**

Защита диссертации состоится 30 октября 2025 года в 14<sup>00</sup> часов на заседании Разового научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте. (Адрес: 200126, г. Бухара, ул. Гиждуван, 23., Тел.: (+998-95) 911-00-50, e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz) ).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована под № \_\_\_\_). (Адрес: 200126, г. Бухара, ул. Гиждуван, 23).

Автореферат диссертации разослан 18 октября 2025 года.

(Протокол реестра № 56 от 18 октября 2025 года)



**Ш.Ж Тешаев**

Председатель разового Научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н.К. Дустова**

Ученый секретарь разового Научного совета на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук (DSc)

**А.Р. Облокулов**

Председатель разового Научного семинара при разовом Научном совете на основе Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук



## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (PhD))

**Актуальность и необходимость темы диссертации.** По оценкам, во всем мире количество детей с атопическим дерматитом составляет 20%, а взрослых-10%, что приводит к значительному снижению качества жизни пациентов,<sup>1</sup> что значительно снижает качество жизни пациентов. У пациентов с атопическим дерматитом на ранних стадиях наблюдается тенденция к развитию атопических патологий, клинически полиморфизирующихся с течением времени, и, следовательно, у пациентов с атопическим дерматитом на протяжении всей жизни. Согласно современным исследованиям, нарушение факторов окружающей среды в развитии болезни, снижение образа жизни людей, вредные привычки, хронические аллергические заболевания являются одними из первых причин, особенно атопии и респираторных заболеваний. Помимо этого, хронический обструктивный бронхит также не является беспристрастным. В настоящее время требуется разработка новых диагностических, прогностических, профилактических и лечебных методов с учетом патогенетических механизмов путем поиска еще не обнаруженных аспектов заболевания для решения существующих проблем.

Во всем мире в настоящее время атопическим дерматитом страдают около 280 миллионов человек, эти заболевания проявляются в различных клинических подтипах и эндотипах. На сегодняшний день доказано участие более 40 генов в развитии атопии, среди которых ген филагтрина играет ключевую роль в развитии болезни. Современные исследования утверждают, что атопический дерматит - это заболевание генетической, эпигенетической, иммунной и микробиомной природы. Мутации в гене FLG приводят к нарушению барьерной функции, что увеличивает риск гиперчувствительности и последовательного возникновения “атопического марша” – экземы, аллергического ринита и хронических заболеваний органов дыхания, среди которых хронический обструктивный бронхит и бронхиальная астма. Факторы окружающей среды (загрязнение, диета и микробиосиноз) влияют на метилирование FLG, что может объяснить изменчивость заболевания<sup>2</sup>. Учитывая эти гипотезы, разработка индивидуальной стратегии лечения с всесторонним анализом механизмов развития данного заболевания является актуальной задачей. Научные исследования по выявлению этих проблем считаются одним из важнейших вопросов фундаментальной и клинической медицины.

С развитием медицинской сферы в нашей стране проводятся определенные мероприятия, направленные на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе на профилактику соматических заболеваний различной этиологии. В нашей стране осуществляется развитие медицинской сферы, адаптация медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе профилактика соматических заболеваний различной этиологии. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетами Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, уровень оказания медицинских услуг населению выведен на новый уровень. Решаются такие задачи, как «...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в сфере первичной медико-санитарной помощи.....»<sup>3</sup>. На основании морфологических и молекулярно-генетических

<sup>1</sup> Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. J Dermatol. 2021 Feb; 48 (2):130-139.

<sup>2</sup> Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. Genes (Basel). 2020. Apr 18; 11(4):442.

<sup>3</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60

исследований, вытекающих из этих задач, в том числе тех, которые возникают при atopическом дерматите, сопровождающемся хроническим обструктивным бронхитом, целесообразно выявить изменения в полиморфизме гена филагтрина и провести исследования по их улучшению.

В определенной степени данное диссертационное исследование послужит реализации задач, поставленных решениями, Указы Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 "О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы", УП-6110 от 12 ноября 2020 года "О внедрении принципиально новых механизмов деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и мерах по дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения", ПП-5124 от 25 мая 2021 года" о дополнительных мерах по комплексному развитию здравоохранения, ПК-5199 от 28 июля 2021 года "О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения" и другими нормативными правовыми актами, связанными с данной деятельностью.

**Соответствие исследований приоритетам развития науки и технологий республики.** Данное исследование является VI частью развития науки и технологий республики. Оно проводилось в соответствии с приоритетным направлением «Медицина и фармакология».

**Уровень изученности проблемы.** Ген, кодирующий FLG, очень полиморфен. В настоящее время известно 15 его мутаций, 4 из которых (R501X, 2282del4, R2447X и S3247X) доминируют в белых европейских популяциях с разной частотой (Brown SJ, McLean WH.. 2012). Пациенты с гомозиготными или сложными гетерозиготными мутациями гена FLG страдают ихтиозом, связанным с нарушением ороговения, и склонны к развитию atopического дерматита. При этих заболеваниях наблюдается снижение экспрессии гена FLG. Мутации в гене FLG различаются в зависимости от этнической группы. J.N. Barker, S.N. Palmer и соавт. (2007) определили частоту мутаций r501x и 2282del4 FLG0 в разных сообществах и доказали, что разные группы имеют разные профили частоты мутаций. В Японии, однако, были идентифицированы 4 мутации - Ser2554X, 3321del, Ser2889X и Ser3296X, которые встречаются более чем у 24% японцев с atopическим дерматитом (Самцов А.В., Соколовский Э. В. 2015). В Европе частота мутаций R501x у здоровых людей составляет 0,8%, у пациентов с atopическим дерматитом - 3,0%, в Южной Европе (Италия) и Азии, а также у африканцев такой мутации обнаружено не было (Heimall, J. 2012).

В более теплом климате Узбекистана atopический дерматит у детей часто диагностируется в виде эритематозно-скваматозной (29,3%), лихеноидной (25,6%), реже экссудативной (15,8%) и пруригинозной (7,4%) форм. Согласно индексу SCORAD, у младенцев преобладают легкие и среднетяжелые формы заболевания, в то время как у детей в основном средние и тяжелые формы, а у подростков чаще встречаются среднетяжелые и тяжелые формы заболевания (Мавлянова Ш. З. и соавт., 2022). Кроме того, к развитию atopического дерматита влияют заболевания дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (Хаитов К.Н. и др.2020). Доказано, что *Candida albicans* служит значимым аллергеном у большинства больных atopическим дерматитом, а колонизация пищеварительного тракта этими грибами повышает сенсибилизацию организма и отягощает течение заболевания (Мавлянова Ш.З. и др., 2017).

Несмотря на достигнутые значительные успехи в поиске патогенеза atopий,

сопровождающихся атопическим дерматитом и хроническим обструктивным бронхитом, оценка эффективности диагностики, прогноза и терапии остается одной из сложных задач. Более глубокое изучение этих механизмов позволит в дальнейшем использовать персонализированные методы лечения, в том числе эпигенетические модуляторы. На основании анализа литературных данных можно отметить, что в нашей стране морфологические изменения атопического дерматита, сопутствующего хроническому обструктивному бронхиту, их особенности и мутации гена FLG при этих заболеваниях не были глубоко изучены, что обуславливает актуальность проблемы.

**Связь диссертационного исследования с исследовательскими планами высшего или научно-исследовательского учреждения, в котором была выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета в рамках темы "Разработка новых технологий в области укрепления репродуктивного здоровья населения, охраны здоровья матерей, детей и подростков" (2024-2028 гг.).

**Цель исследования** явилось выявление клинико-морфологических особенностей полиморфизма гена FLG у детей с хроническим обструктивным бронхитом и сопутствующим атопическим дерматитом.

**Задачи исследования:**

выявить клинические проявления и морфологические особенности кожи у детей с хроническим обструктивным бронхитом и сопутствующим атопическим дерматитом;

оценка роли полиморфизма гена филаггрина в развитии хронического обструктивного бронхита и сопутствующего атопического дерматита у детей;

определение значения мутаций 2282del4 и R501X гена FLG у детей с хроническим обструктивным бронхитом в сочетании атопическим дерматитом различной степени тяжести;

разработка алгоритма дифференциальной диагностики хронического обструктивного бронхита и сопутствующего атопического дерматита у детей;

**Объектом исследования** служили стационарные медицинские карты 218 пациентов и биопсийный материал 28 больных для морфологического исследования.

**Предмет исследования:** результаты гистологического исследования биоптатов кожи и образцы венозной крови у детей для выявления мутаций 2282del4 и R501x в гене FLG.

**Методы исследования.** В исследовании использованы ретроспективные, клинико-лабораторные, морфологические, морфометрические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования для оценки морфологических характеристик кожи пациентов с хроническим обструктивным бронхитом с сопутствующим атопическим дерматитом, а также статистические данные для выявления мутаций 2282del4 и R501x в гене FLG.

**Научная новизна исследования** заключается в том, что:

впервые выявлено, что при атопическом дерматите и хроническим обструктивным бронхитом сопровождающемся атопический дерматит, у детей морфометрические изменения в эпидермисе кожи, такие как клеточная гиперплазия, повышение ядро-цитоплазматического соотношения, увеличение периметра цитоплазмы, площади и плотности ядер, которые изменения отражают усиление клеточной активности и пролиферации в ответ на воспалительные и дистрофические

процессы, указывая на активацию механизмов морфофункционального ремоделирования эпидермиса.

при атопическом дерматите мутация 2282del4 гена FLG указывает на вероятность того, что гомозиготный генотип приведет к развитию тяжелых клинических форм заболевания, что обосновывает важное диагностическое значение генетического анализа в клинической практике для раннего выявления атопического дерматита, оценки степени тяжести и выбора персонализированных методов терапии.

при эритематозно-сквамозной форме заболевания атопического дерматита в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом встречается с наибольшей частотой по сравнению с детьми с гетерозиготной мутацией 2282del4 (N/DEL) в гене FLG, в то время как гомозиготный генотип 2282del4 с мутацией (DEL/DEL) в генотипе FLG был идентифицирован только в группе пациентов с атопическим дерматитом.

в проведенном исследовании мутация FLG p.R501X была обнаружена исключительно в гетерозиготной форме (R/X) среди детей с различными клиническими формами атопического дерматита и при сочетании с хроническим обструктивным бронхитом, гомозиготные носители (X/X) отсутствовали во всех исследуемых группах, включая контрольную.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

На основании исследования биопсии были определены важные критерии морфологических характеристик кожи пациентов с атопическим дерматитом.

Изучение изменений морфологии кожи у детей с атопическим дерматитом и хроническим обструктивным бронхитом в сочетании атопический дерматит имеет важное значение для ранней диагностики заболевания, оценки его тяжести и определения тактики лечения. Клеточные изменения в эпидермисе позволяют цитологически отличить атопический дерматит от хронического обструктивного бронхита в сочетании с атопическим дерматитом. Выявляя мутации в гене FLG 2282del4, можно на ранней стадии определить генетическую предрасположенность и принять индивидуальные профилактические меры. Повышенная чувствительность к аллергенам у носителей мутаций требует особого контроля и осторожности. Полученные результаты являются основой для разработки моделей персонализированной терапии. Регулярный мониторинг и своевременное лечение воспалений на коже предотвращает развитие серьезных осложнений.

**Достоверность результатов исследований** была доказана на основе методов световой микроскопии, морфометрических, молекулярно-генетических и статистических исследований, подтверждена применением теоретических подходов и методов в работе, методологической корректностью исследования, соответствующим подбором материала, современностью используемых методов.

**Научная значимость результатов исследования** заключается в выявлении морфологическими, морфометрическими методами и функциональными механизмами мутаций 2282DEL4 и r501x гена FLG при хроническом обструктивном бронхите в сочетании атопический дерматит.

**Практическая значимость результатов исследования** существенно дополняется изучением морфологических особенностей кожных покровов пациентов с атопическим дерматитом и хроническим обструктивным бронхитом в сочетании атопический дерматит и новыми данными в области молекулярно-генетических аспектов, морфологии и дерматовенерологии, обеспечило прогнозирование и разработку новых методов профилактики и лечения у больных, также обеспечивается

индивидуальное лечение. Полученные результаты могут быть использованы для диагностики хронического обструктивного бронхита с сочетанной патологией атопический дерматит, а также механизма его развития и оценки степени тяжести. На основе полученных данных разработаны практические рекомендации по улучшению диагностики и профилактики атопического дерматита для морфологов, педиатров и дерматологов.

**Внедрение результатов исследований.** На основании научных результатов, полученных при сравнительном анализе морфологических, лабораторных исследований морфологических изменений эпидермиса кожи детей при хроническом обструктивном бронхите сопровождающемся атопический дерматит, а также молекулярно-генетических исследований в венозной крови пациентов с наличием мутации 2282del4 и R501X гена FLG:

*первая научная новизна:* Впервые выявлено, что при атопическом дерматите и атопическом дерматите сопровождающемся хроническим обструктивным бронхитом, у детей морфометрические изменения в эпидермисе кожи, такие как клеточная гиперплазия, повышение ядро-цитоплазматического соотношения, увеличение периметра цитоплазмы, площади и плотности ядер, которые изменения отражают усиление клеточной активности и пролиферации в ответ на воспалительные и дистрофические процессы, указывая на активацию механизмов морфофункционального ремоделирования эпидермиса, включено в методическую рекомендацию под названием "Методы изучения морфологических особенностей кожного покрова у детей с атопическим дерматитом на фоне рецидивирующего обструктивного бронхита". Данная рекомендация была утверждена решением Совета Самаркандского государственного медицинского университета № 7 от 26 февраля 2025 года. Данное предложение было реализовано на практике приказами Сурхандарьинского областного бюро патологической анатомии № 19 от 03 апреля 2025 года, Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии № 9 от 26 ноября 2024 года (заключение научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан приказ Министерства здравоохранения № 19 от 10 июня 2025 года). *Социальная эффективность:* предлагаемая диагностическая процедура заключается в том, что при атопическом дерматите и сопровождающемся хроническим обструктивным бронхитом, у детей впервые выявлены морфометрические изменения в эпидермисе кожи, такие как клеточная гиперплазия, повышение ядро-цитоплазматического соотношения, увеличение периметра цитоплазмы, площади и плотности ядер, которые изменения отражают усиление клеточной активности и пролиферации в ответ на воспалительные и дистрофические процессы, указывая на активацию механизмов морфофункционального ремоделирования эпидермиса, а также позволило врачам дерматологам выбрать эффективную тактику лечения. *Экономическая эффективность.* установлено, что при атопическом дерматите, сопровождающемся атопическим дерматитом и хроническим обструктивным бронхитом, впервые было отмечено, что эпидермис детской кожи демонстрирует повышенную клеточную гиперплазию, увеличенное ядро-цитоплазматическое соотношение, морфометрически увеличенный периметр цитоплазмы, площадь ядра и плотность, что указывает на повышенную клеточную активность. и пролиферация в ответ на воспаление и дистрофические процессы. На основании этих данных становится возможным сэкономить внебюджетные расходы

в размере 400 000 сумов; *Заключение:* впервые при atopическом дерматите, сопровождающемся atopическим дерматитом и хроническим обструктивным бронхитом, отмечено, что в эпидермисе детской кожи наблюдается увеличение клеточной гиперплазии, ядерно-цитоплазматического соотношения, морфометрически увеличенный периметр цитоплазмы, площадь и плотность ядер, было установлено, что механизмы морфофункциональной перестройки в эпидермисе повышают клеточную активность и пролиферацию в ответ на воспалительные и дистрофические процессы. Изучение этих механизмов позволило спрогнозировать состояние и сократить расходы на диагностику, в результате чего благодаря одному установленному диагнозу стало возможным сэкономить внебюджетные средства медицинского учреждения в размере 400 000 сумов.

*вторая научная новизна:* выявлено, что при atopическом дерматите мутация 2282del4 гена FLG указывает на вероятность того, что гомозиготный генотип приведет к развитию тяжелых клинических форм заболевания, что обосновывает важное диагностическое значение генетического анализа в клинической практике для раннего выявления atopического дерматита, оценки степени тяжести и выбора персонализированных методов терапии. *Социальная эффективность:* выявлена, что мутация гена FLG 2282del4 при atopическом дерматите указывает на вероятность того, что гомозиготный генотип приведет к развитию тяжелых клинических форм заболевания, что делает генетический анализ доказанным важным диагностическим средством в клинической практике для раннего выявления atopического дерматита, оценки степени тяжести и подбор персонализированных методов терапии. *Экономическая эффективность.* установлено, что при atopическом дерматите мутация 2282del4 гена FLG указывает на вероятность того, что гомозиготный генотип приведет к развитию тяжелых клинических форм заболевания, что обосновывает важное диагностическое значение генетического анализа в клинической практике для раннего выявления atopического дерматита, оценки степени тяжести и выбора персонализированных методов терапии, а также диагностики позволили сэкономить 1 275 000 сумов и улучшить качество жизни пациентов. *Заключение:* при atopическом дерматите мутация 2282del4 гена FLG указывает на вероятность того, что гомозиготный генотип приведет к развитию тяжелых клинических форм заболевания, что доказало свою значительную диагностическую важность в клинической практике при раннем выявлении atopического дерматита с помощью генетических анализов, оценки тяжести и подбора персонализированных методов лечения, позволяющие сэкономить 1 275 000 сумов;

*третья научная новизна:* при эритематозно-сквамозной форме заболевания atopического дерматита в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом встречается с наибольшей частотой по сравнению с детьми с гетерозиготной мутацией 2282del4 (N/DEL) в гене FLG, в то время как гомозиготный генотип 2282del4 с мутацией (DEL/DEL) в генотипе FLG был идентифицирован только в группе пациентов с atopическим дерматитом. *Социальная эффективность:* установлено, при эритематозно-сквамозной форме заболевания atopического дерматита в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом встречается с наибольшей частотой по сравнению с детьми с гетерозиготной мутацией 2282del4 (N/DEL) в гене FLG, в то время как гомозиготный генотип 2282del4 с мутацией (DEL/DEL) в генотипе FLG был идентифицирован только в группе пациентов с atopическим дерматитом, выявление этих мутаций оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов.

*Экономическая эффективность.* выявление гетерозиготной мутацией 2282del4 (N/DEL) в гене FLG, в то время как гомозиготный генотип 2282del4 с мутацией (DEL/DEL) в генотипе FLG был идентифицирован только в группе пациентов с при эритематозно-сквамозной форме заболевания атопического дерматита в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом встречается с наибольшей частотой по сравнению с детьми с атопическим дерматитом. Эти данные свидетельствуют о возможности экономии внебюджетных средств в размере 1 275 000 сумов и улучшения качества жизни пациентов. *Заключение:* при эритематозно-сквамозной форме заболевания атопического дерматита в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом встречается с наибольшей частотой по сравнению с детьми с гетерозиготной мутацией 2282del4 (N/DEL) в гене FLG, в то время как гомозиготный генотип 2282del4 с мутацией (DEL/DEL) в генотипе FLG был идентифицирован только в группе пациентов с атопическим дерматитом, что позволило сэкономить 1 275 000 сумов внебюджетных средств на 1 диагностику;

*четвертая научная новизна:* В проведенном исследовании мутация FLG p.R501X была обнаружена исключительно в гетерозиготной форме (R/X) среди детей с различными клиническими формами атопического дерматита и при сочетании с хроническим обструктивным бронхитом, гомозиготные носители (X/X) отсутствовали во всех исследуемых группах, включая контрольную. *Социальная эффективность:* установлено, мутация FLG p.R501X была обнаружена исключительно в гетерозиготной форме (R/X) среди детей с различными клиническими формами атопического дерматита и при сочетании с хроническим обструктивным бронхитом, гомозиготные носители (X/X) отсутствовали во всех исследуемых группах, включая контрольную, выявление этих мутаций оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов. *Экономическая эффективность.* выявление в исследовании мутация FLG p.R501X была обнаружена исключительно в гетерозиготной форме (R/X) среди детей с различными клиническими формами атопического дерматита и при сочетании с хроническим обструктивным бронхитом, гомозиготные носители (X/X) отсутствовали во всех исследуемых группах, включая контрольную, привело к экономии внебюджетных средств в размере 1 275 000 сумов. *Заключение:* выявление в исследовании мутация FLG p.R501X была обнаружена исключительно в гетерозиготной форме (R/X) среди детей с различными клиническими формами атопического дерматита и при сочетании с хроническим обструктивным бронхитом, гомозиготные носители (X/X) отсутствовали во всех исследуемых группах, включая контрольную, привело к экономии внебюджетных средств в размере 1 275 000 сумов, что позволило сэкономить 1 275 000 сумов внебюджетных средств на 1 диагностику;

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований обсуждались на 5 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** Всего по теме диссертации выполнено 16 научных работ, из которых 7 статей опубликовано в научных изданиях, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных, в которых рекомендованы к публикации основные научные результаты диссертационных работ Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан и получен патент на изобретения.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составил 120 страниц.

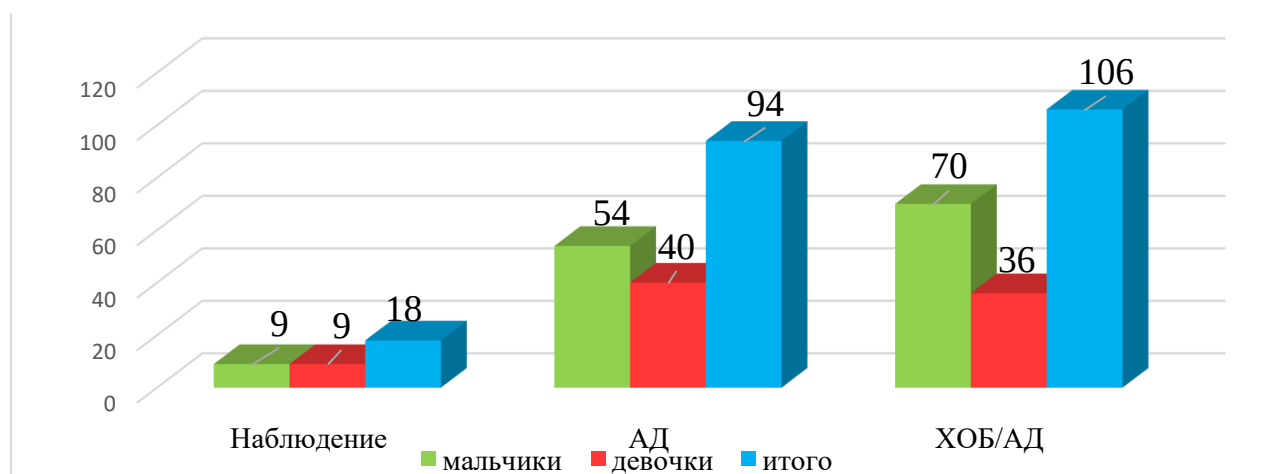


## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и необходимость проведенных исследований. Описаны цель, задачи, объект и предмет исследования, указывается соответствие научно-исследовательской работы приоритетным направлениям развития науки и техники в Республике Узбекистан, указана научная новизна и описаны практические результаты исследования, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, представлена информация о внедрении результатов исследования, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной **"Современные аспекты этиопатогенеза, клинических и морфологических проявлений хронического обструктивного бронхита в сочетании атопический дерматит"**, приводятся научные данные об уровне распространенности, этиологических факторах, социальных и экономических характеристиках, структурных компонентах изменений, наблюдаемых при этих патологиях, морфофункциональных особенностях и клинικο-морфологические особенности атопического дерматита (АД) в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ). Вся литературная информация, представленная в работе, обобщена, систематизирована и проанализирована. Рассмотрены актуальные вопросы, требующие дальнейшего решения, и анализ литературы выявил нерешенные проблемы в данном случае.

Во второй главе диссертации под названием **«Клинические группы и методология исследования»** дается общая характеристика изученных клинических и биопсийных материалов и методов исследования. Диссертационная работа выполнена на кафедрах патологической анатомии и кожно- венерических заболеваниях Самаркандского государственного медицинского университета. В исследовании ретроспективные, морфологические, морфометрические и генетические исследования при оценке морфологических особенностей кожи у больных ХОБ с сопутствующим АД и АД проведены у 218 больных и здоровых детей. Из них ретроспективно проанализированы данные 106 морфологических и морфометрических 28 пациентов и 200 пациентов для выявления мутаций 2282DEL4 и R501X гена FLG (рис. 1).



**Рисунок 1. Распределение пациентов по группам обследования**

В нашем исследовании в 1 основной группе были получены данные пациентов с диагнозом **"Хронический обструктивный бронхит"** (ХОБ) (J44 по МКБ-10), подтвержденным рентгенологическим исследованием органов грудной клетки.

Пациенты были госпитализированы в отделение пульмонологии и аллергологии Самаркандского областного многопрофильного детского медицинского центра. Эти 106 больных детей были в возрасте 0-7 лет. Из них 70 (66,4%) мальчиков и 36 (33,96%) девочек.

Пациенты 2-й группы наблюдения лечились в Самаркандском филиале Специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии в Самаркандской области в 2024 году. Были собраны данные пациентов с подтвержденным диагнозом "Атопический дерматит." Общее количество больных - 94. Участвовали: мальчики в возрасте от 0 до 7 лет - 54 (57,45%) и девочки - 40 (42,55%), с добровольным согласия их родителей. Диагноз АД был поставлен с шифром L 20 по МКБ-10.

Для изучения АД пациенты были включены на основании диагностических критериев Hanifin J. M. (1980) по критериям ввода и вывода. В контрольную группу вошли 18 здоровых детей. Из них 9 мальчиков (50,0%) и 9 девочек (50,0%).

При анализе клинико-морфологической формы АД эритематозно-сквамозная форма встречалась (ЭСФ) в 67,0%, экссудативная - (ЭФ) в 18,1%, эритематозно-сквамозная с лихенизацией - (ЭСФЛ) в 14,9% случаев.

Тяжесть АД оценивалась с помощью системы SCORAD (scoring of atopic dermatitis - шкала АД), разработанной группой ученых из европейских стран в 1993 году. При оценке тяжести данного заболевания учитывали интенсивность клинической сыпи, размер площади очага, интенсивность зуда и нарушения сна (Elezbawy B, 2022., Elias MS, 2017). Из них: до 40 баллов - легкая степень - 22%, 40-60 баллов - среднетяжелая степень - 36%, свыше 60 баллов - тяжелая степень - 42%.

Морфологические исследования с целью изучения изменений в структуре кожи, образцы кожи детей были взяты биоптатами с помощью клейкой ленты и тангенциальным методом.

Из общегистологических методов окрашивания для выявления структурных изменений кожи при ХОБ, сопутствующей АД и АД оценивали общую структуру кожи окрашиванием гематоксилином и эозином (ГЭ), а также использовали метод Ван-Гизона (ВГ) для изучения состояния соединительной ткани кожи, в частности, коллагеновых волокон и мышечных волокон.

Для получения статистически достоверных результатов был проведен морфометрический анализ эпидермиса кожи, для чего было проанализировано не менее 20 объектов в нескольких полях зрения.

Проведены молекулярно-генетические методы исследования мутации гена FLG. Изучены мутации R501X и 2282del4 гена FLG. В качестве биоматериала использовалась венозная кровь, которая собиралась в пробирках с добавлением ЭДТА (2 мл венозной крови 200 мл антикоагулянта), изоляция ДНК проводилась с использованием коммерческого набора ДНК-Экспресс-кровных реагентов производства Литек (Российская Федерация). Для оценки качества и количества ДНК пациентов проводили ПЦР-реакцию и статистический анализ результатов.

Третья глава диссертации **"Клиническая характеристика и морфологические особенности эпидермиса кожи у детей с хроническим обструктивным бронхитом, сопутствующим атопическим дерматитом и атопическим дерматитом"** посвящена анализу результатов ретроспективного и клинико-лабораторного обследования и морфофункционального состояния кожи у детей с ХОБ и сопутствующей АД.

В нашем исследовании для постановки диагноза АД использовались стандартные

клинико-лабораторные методы согласно Приложению 6 к Приказу Министерства здравоохранения Республики Узбекистан No 273 от 30 ноября 2021 года. Наше ретроспективное исследование показало, что из общего числа пациентов, пролеченных в Самаркандском филиале Самаркандского областного специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии, больные "Атопическим дерматитом" составили 3,11% в 2022 году, 4,89% в 2023 году и 3,09% в 2024 году. Из них дети в возрасте до 17 лет составили 838 из общего числа больных "Атопическим дерматитом" в 2022 году, 1211 в 2023 году и 1174 в 2024 году.

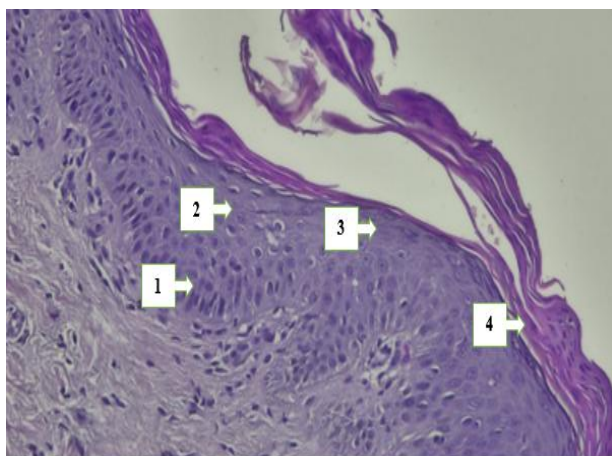
В нашем исследовании среди пациентов, обратившихся в 2024 году с диагнозом "Атопический дерматит," родившиеся в период с 2007 по 2024 год (0-7 лет) составили 88,3%. Из них девочки составили 38,4% от общего числа обращений, а мальчики - 49,9%. Среди детей в возрасте до 1 года среди больных АД мальчики составили 63,5%, а девочки 36,5%. Самый высокий уровень заболеваемости среди общей заболеваемости отмечен в Тайлакском районе - 24,3%, самый низкий - в Нарпайском районе - 1,4%.

В нашем исследовании пациентам контрольных групп были проведены клинико-лабораторные анализы, и в ходе наблюдения наблюдалось повышение уровня IgE в крови пациентов. Среднее значение уровня IgE у девочек дополнительной группы АД с ХОБ в 1,08 раза ниже у мальчиков, чем у девочек. Установлено, что у девочек в группе АД в 0,82 раза больше, чем у мальчиков.

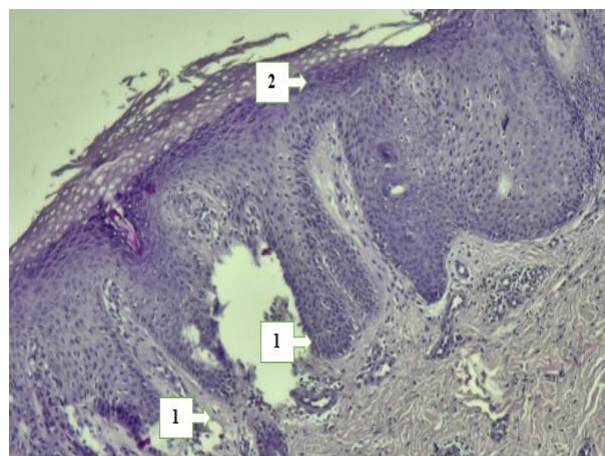
Кроме того, в нашем исследовании было отмечено, что анализы крови детей с АД различались в зависимости от пола. В обеих группах у мальчиков преобладали тромбоциты - 353,63 (109/л) и лимфоциты - 44,74 (%), а у девочек преобладали сегментированные нейтрофилы - 45,30 (%) - 46,07 (%).

По результатам биохимического анализа уровни АЛТ (22,83 U/L) и АСАТ (32,27 U/L) у мальчиков были выше, чем у девочек, АЛТ (19,98 U/L), АСАТ (30,98 U/L), средний уровень холестерина (3,47 ммоль/л) у мальчиков был несколько ниже, чем у девочек (3,59 ммоль/л). Это может указывать на высокую метаболическую активность печени у мальчиков. Креатинин был выше у девочек (36,48 ммоль/л), чем у мальчиков (33,82 ммоль/л). Уровень общего белка, мочевины и глюкозы не имел половой разницы. Такие изменения могут быть связаны с различиями в метаболизме печеночных ферментов или гемоглобина. Таким образом, средний уровень общего IgE у мальчиков выше, чем у девочек, что может отражать индивидуальные иммунологические особенности или различия в чувствительности к аллергенам.

Морфофункциональное состояние кожи детей с АД и ХОБ с сопутствующей АД изучалось морфологическими методами на образцах кожи (34 детей). При этом отмечено, что эпидермис кожи больных детей, находящихся под наблюдением, имеет макроскопически коричневато-желтый цвет и его структурная целостность не нарушена. Микроскопически в эпидермисе наблюдался акантоз, накопление межклеточного вещества в шиповатом слое и очаговая вакуольная дистрофия клеток базального слоя. В сочетании с инвагинацией зернистого слоя выявлялись очаги очагового паракератоза, гиперкератоза, а также некроза. В клетках шиповатого слоя наблюдается межклеточный отек, ортогиперкератоз и гидropическая дистрофия (рис. 2). Блестящий слой эпидермиса характеризовался подушкообразными эозинофильными включениями, которые при АД пролиферировали. Дифференцированные кератиноциты обнаруживаются редко, и в результате разрушения клеток рогового слоя обнаруживается снижение стабильности клеток (рис. 3). Такие изменения наиболее ярко проявлялись в ЭСШ и ЭШ АД.

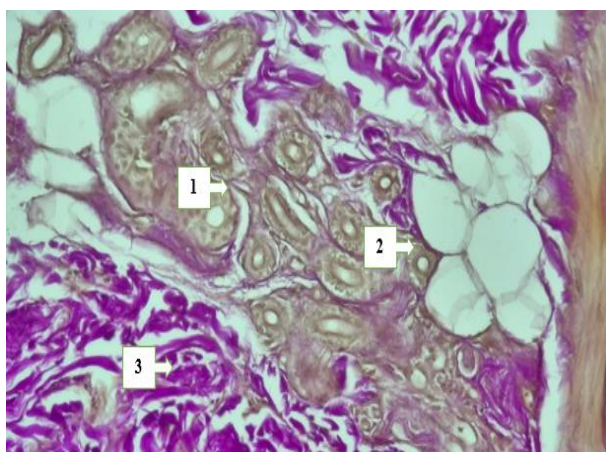


**Рисунок 2. Большой ХОБ с сопутствующей АД, эритематозная форма АД. Гиперкератоз и шелушение МНЭ кожи у больного 3 лет 5 месяцев. 1-гиперхромия и пролиферация клеток базального слоя, 2-гидропическая дистрофия клеток шиповатого слоя, 3-некроз клеток рогового слоя, 4-сильный гиперкератоз клеток рогового слоя. ГЭ. Ув.X200.**

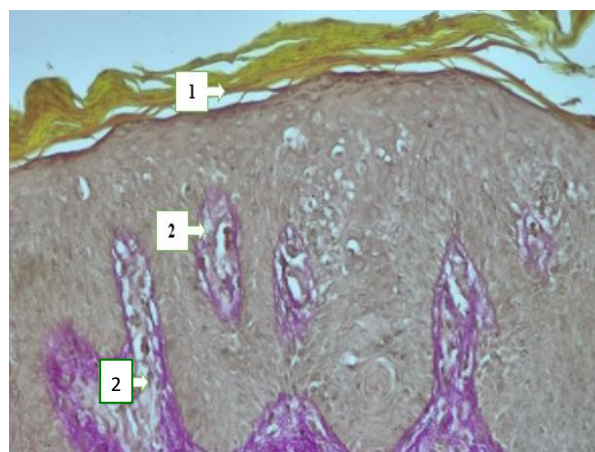


**Рисунок 3. Экссудативная форма атопического дерматита. Сильные деструктивные изменения эпидермиса кожи у пациента 2 лет 5 месяцев. 1-десквамация МНЭ, 2-гиперкератоз зернистых, блестящих и роговых слоев МНЭ. ГЭ. Ув.X200.**

Рыхлая соединительная ткань дермы волокнистая, набухшая, в ней обнаружено скопление тканевой жидкости. В наших наблюдениях в этом слое отмечается инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами, эозинофилами и тучными клетками. В капиллярах наблюдается гемостаз, гипертрофия их эндотелиальных клеток. Сосочковый и сетчатый слои дермы малинового цвета, соединительнотканые коллагеновые волокна мукоидного и фибриноидного набухания и фуксинофилии, при окрашивании по Ван-Гизону отмечено наличие метахромазии (рис. 4, 5).



**Рисунок 4. ЭСФ АД. Кожные придатки дермы у пациента 2 лет и 4 месяцев. 1-Пикринофилия стромы потовых и сальных желез (2) дермы. 3-отек и волокнистость соединительнотканых волокон дермы. ВГ. Ув.X200.**

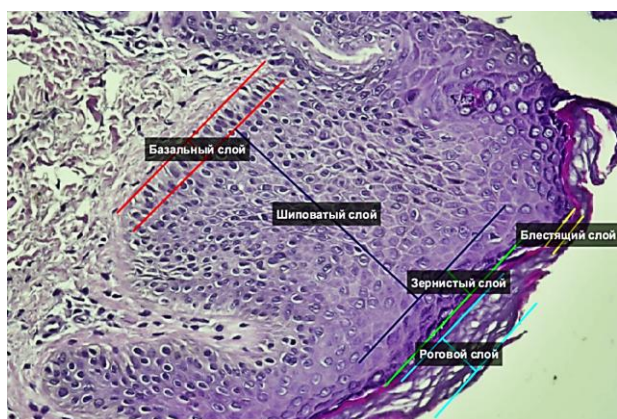


**Рисунок 5. ЭСФ АД. Фибриноидное набухание коллагеновых волокон в дерме 2 лет и 4 месяцев. 1-пикринофилия рогового слоя многослойного ороговевающего эпителия, 2-фибриноидное набухание и фуксинофилия коллагеновых волокон соединительной ткани дермы. ВГ. Ув.X200.**

Морфометрический метод исследования в нашем исследовании включал измерение толщины слоев эпидермиса, анализ его отдельных слоев и визуальную статистику (рис. 6,7). Морфометрические данные доказали, что общая толщина

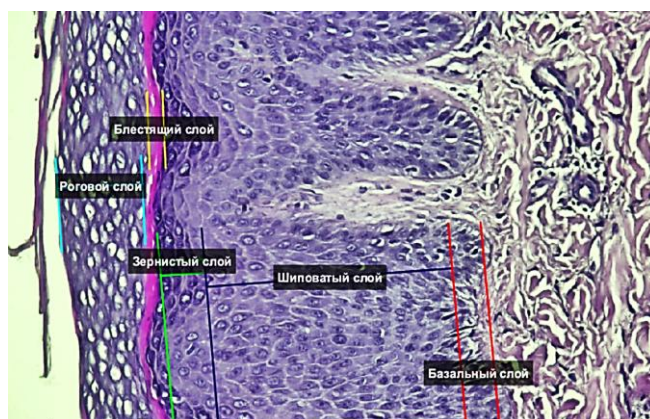


эпидермиса у пациентов с АД увеличилась в 3,11 раза по сравнению с контролем, а ХОБ в группе пациентов с сопутствующей АД увеличилась в 6,68 раза ( $p = 0,0013$ ).



**Рисунок 6. ХОБ - пациент с сопутствующей АД. ЭСФ АД. Толщина слоев эпидермиса кожи пациента 2 лет 5 месяцев.**

Гистоморфометрические анализы проводились с помощью сканера, подключенного к микроскопу Olympus, с использованием программ NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url.

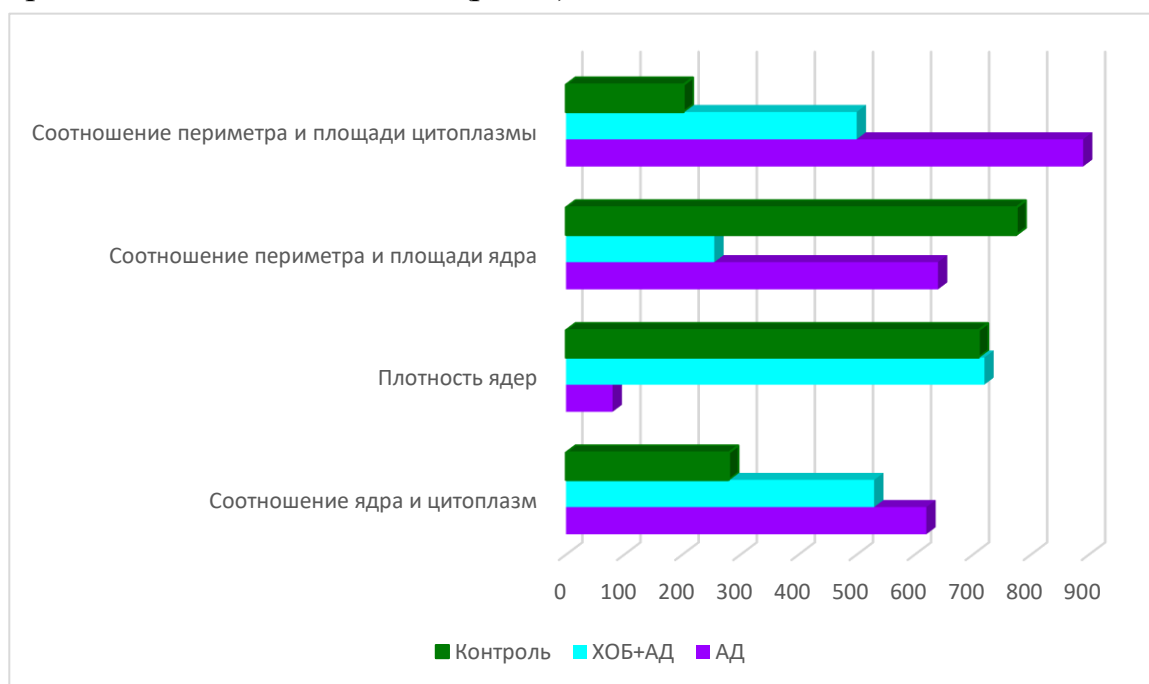


**Рисунок 7. ЭСФ АД. Толщина слоев эпидермиса кожи пациента 3 года и 4 месяцев.**

Гистоморфометрические анализы проводились с помощью сканера, подключенного к микроскопу Olympus, с использованием программ NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url.

Наиболее выраженные изменения отмечены в шиповатом слое (рост в 4,88 раза,  $p=0,0051$ ) и в блестящем слое (рост в 3,38 раза,  $p=0,021$ ). Плотность клеток в этих слоях значительно увеличилась. Хотя утолщение отмечалось в базальном и зернистом слоях, различия были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ).

Анализ показателей ядра выявил увеличение плотности ядра и соотношения ядро/цитоплазма, особенно в группе дополнительной АД с ХОБ (рост в 3,08 раза,  $p = 0,0037$ ), что отражает усиление клеточной активности и воспаления. Корреляционный анализ ( $\rho$  до 0,966) показал сильную положительную связь между толщиной слоев эпидермиса и количеством клеток (рис. 8).



**Рисунок 8. Распределение значений морфометрических параметров клетки и ядра**

Таким образом, более выраженные показатели отмечены при сочетании ХОБ с сопутствующей АД, что свидетельствует о более интенсивном воспалительном процессе и гиперплазии эпидермиса. Корреляционный анализ показал положительную корреляцию между толщиной слоев и количеством клеток, особенно в таких пролиферативно активных зонах, как шиповатый слой ( $\rho = 0,96$ ). Таким образом, морфометрический анализ позволил выявить воспалительные, деструктивные, дегенеративные и регенераторные изменения кожи и объективно оценить степень повреждения.

В четвертой главе диссертации **"Значение генетических факторов риска у детей с atopическим дерматитом и сопутствующим atopическим дерматитом с хроническим обструктивным бронхитом"** приведены данные о полиморфизме гена Филагрина. Всего в исследовании приняли участие 218 человек, которые были разделены на 3 группы: АД - 94 человека, ХОБ/АД - 106 человек, контрольная группа (здоровые дети) - 18 человек.

Проведен анализ распространенности мутации 2282del4 в гене FLG в группах наблюдения с различными клинко-морфологическими формами заболевания и по полу. Распределение генотипов было следующим: N/N (нормальная гомозигота - без мутации), N/DEL (гетерозигота) и DEL/DEL (мутированная гомозигота). В контрольной группе мутационных гомозигот (DEL/DEL) не наблюдалось. Большинство участников имели нормальный генотип (N/N).

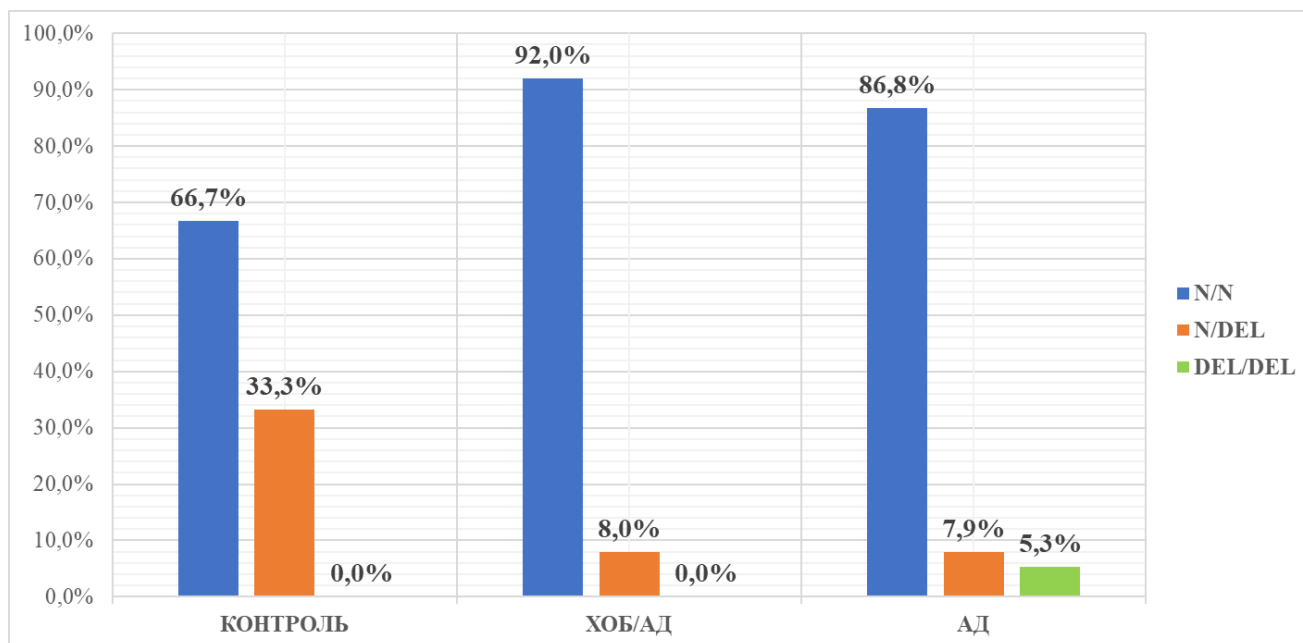
У здоровых детей контрольной группы как у девочек, так и у мальчиков преобладал генотип N/N - с 66,7% (OR = 34,9-90,1%), что может означать, что данный генотип более характерен для здоровых детей. У мальчиков с N/DEL в контрольной группе - 33,3% (OR = 9,9-65,1%), что повторяет тенденцию девочек. Генотип N/DEL был достоверно выше, чем в клинических группах. Генотип DEL/DEL не выявлен (0%, 95% OR = 0-26,5%).

В 1 основной группе нашего исследования - у детей с ХОБ с дополнительной АД - в соотношении N/N - нормальных гомозиготных общих больных мутации 2282del4 в гене FLG ЭФ встречалась у 13,2% мальчиков, ЭСФ - у 42,6%, ЭСЛФ - у 4,7%, ЭФ - у 18,9%, ЭСФ - у 5,7%, ЭСЛФ - у 5,7% девочек. N/DEL - гетерозиготная АД при ЭФ встречалась в 0,9% случаев у мальчиков, ЭСФ в 18,9% случаев, при ЭСЛФ в 0,9% случаев, у девочек ЭФ и ЭСФ в 0,9%, мутации при ЭСЛФ не выявлены. У детей с ХОБ в сочетании с АД почти все пациенты этой группы имели генотип N/N 92% (OR = 80,8-97,8%). Генотип N/DEL встречается очень редко 8% (OR = 2,2-19,2%), DEL/DEL не встречается вовсе 0% (OR = 0-7,1%). Это может указывать на защитную роль гомозиготного нормального генотипа (N/N) при наличии заболеваний (Рисунок 9).

Во 2-й группе наблюдения ЭФ у мальчиков составила 6,4%, ЭСФ - 31,8%, ЭСЛФ - 8,5%, ЭФ у девочек - 18,9%, ЭСФ - 5,7%, ЭСЛФ - 5,7%. N/DEL - гетерозиготная АД с ЭФ встречалась у 3,2% мальчиков, ЭСФ - у 4,4%, ЭФ - у 1,1% девочек и ЭСФ - у 2,1%, мутации у мальчиков и девочек с ЭСЛФ не выявлены. Однако в этой группе гомозиготы с мутацией 2282del4 в гене FLG DEL/DEL - встречались у мальчиков в 1,1% случаев при ЭФ заболевания, у мальчиков в 2,1% случаев при ЭСФ, у девочек в 1,1% случаев по сравнению с 1 основной группой, что характеризовалось тяжелым течением заболевания. Большинство пациентов имели генотип N/N 86,8% (OR = 71,9-95,6%). Несколько чаще встречаются гетерозиготы N/DEL в 7,9% случаев (OR = 1,7-21,4%). Генотип DEL/DEL встречается в 5,3% (OR = 0,6-17,7%) случаев - это единственная группа, где он присутствует. Распределение по полу существенно не отличается, однако у девочек доля мутаций была несколько выше при экссудативных

формах.

Изучена распространенность мутации p.R501X в гене FLG в различных группах наблюдения и клинико-морфологических формах. Больные Б были разделены по полу, и в каждой группе были определены генотипы R/R (нормальная гомозигота), R/X (гетерозигота) и X/X (мутированная гомозигота).



**Рисунок 9. Мутации гена FLG 2282del4 у детей с АД и ХОБ с сопутствующей АД.**

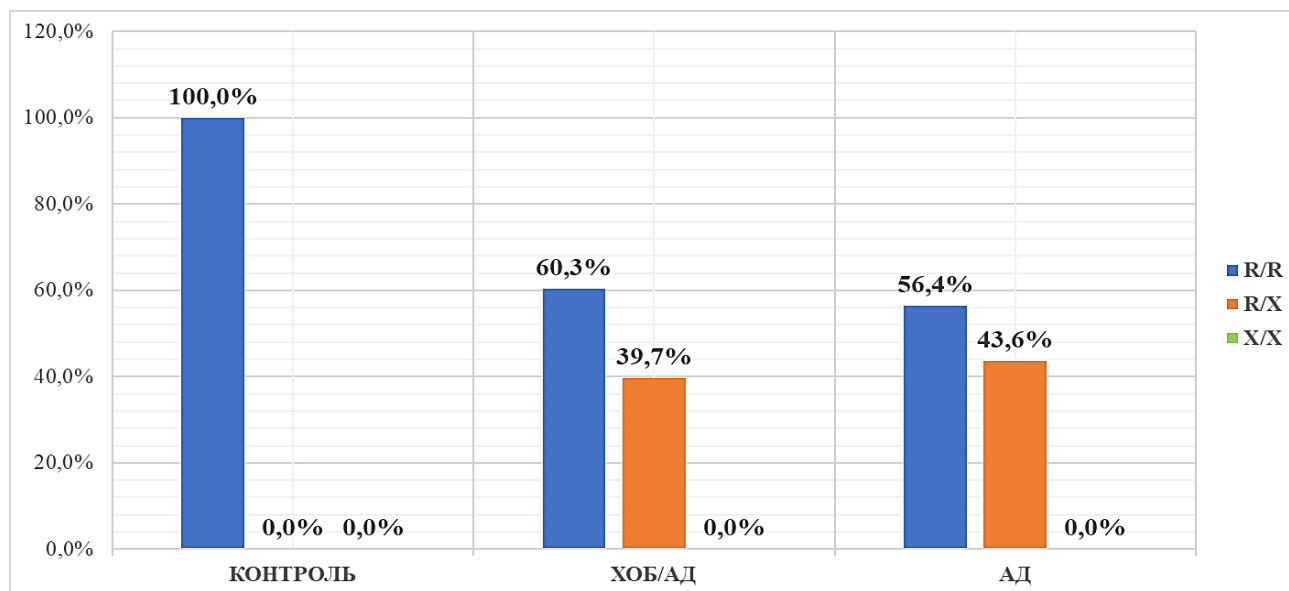
У всех участников контрольной группы генотип R/R выявлен у 50% мальчиков и 50% девочек. В этой группе гомозиготные генотипы с мутациями R/X и X/X не встречались.

У здоровых детей контрольной группы как у девочек, так и у мальчиков преобладал генотип R/R - от 50,0% (OR = 26,0-74,0%), что может означать, что данный генотип более характерен для здоровых детей. У детей контрольной группы генотипы R/X и X/X не встречались 0%.

В 1 основной группе нашего исследования - у детей с ХОБ с сопутствующей АД - в соотношении нормальных гомозиготных общих больных с мутацией p.R501X в гене FLG R/R ЭФ АД у мальчиков встречалась у 8,5%, ЭСФ у 30,2%, ЭФ у девочек у 5,7%, ЭСФ у 12,3%, а форма с ЭСЛФ только у девочек у 3,7%.

В соотношении нормальных гомозиготных больных R/X у мальчиков ЭФ АД встречалась у 5,7%, ЭСФ - у 16,0%, эритематозно-сквамозная лихенизированная форма - у 5,7%, у девочек ЭФ - у 2,8%, ЭСФ - у 7,5%, ЭСЛФ - только у 1,9% девочек. Мутация p.R501X в гене FLG не была обнаружена ни в одном гомозиготном наблюдении с мутацией X/X. Так, при экссудативной форме АД у детей с ХОБ с сопутствующей АД почти все пациенты этой группы имели генотип R/R у 8,5% мальчиков (OR = 4,0-15,5%) и 5,7% девочек (OR = 2,1-11,9%). По сравнению с генотипами R/X и R/R встречались реже, у мальчиков 5,7% (OR = 2,1-11,9%), а у девочек встречались очень редко 2,8% (OR = 0,6-8,0%). Генотип X/X не наблюдался у обоих полов 0% (рис. 10).





**Рисунок 10. Мутации p.R501X гена FLG у детей с АД и ХОБ в сочетании с АД**

Во 2-й группе наблюдения нашего исследования - у детей с АД - в соотношении нормальных гомозиготных общих больных с мутацией p.R501X в гене FLG R/R экссудативная форма АД у мальчиков встречалась у -1,1%, ЭСФ - у 23,4%. ЭСФ встречалась у 19,1% девочек, ЭСЛФ только у 3,2% девочек. В соотношении нормальных гомозиготных больных R/X у мальчиков ЭФ АД встречалась в 9,6%, ЭСФ в 14,9%, ЭСЛФ в 8,5%, у девочек ЭФ в 7,4%, ЭСФ в 9,6%, ЭСЛФ только у девочек в 3,2%. Мутация p.R501X в гене FLG не встречалась ни в одной гомозиготной группе с мутацией X/X. Группа больных АД (n=94) генотип R/R свидетельствует о преобладании нормального аллеля среди больных atopическим дерматитом. У мальчиков этот генотип составил 24.5% (OR=16.1-34.7%), а у девочек - 31.9% (OR=22.5-42.9%), что показало относительное преобладание у мальчиков. Генотип R/X указывает на наличие гетерозиготных носителей делеции с содержанием 33.0% (OR=23.3-43.9%) у мальчиков и 10.6% (OR=5.2-18.6%) у девочек. Наконец, генотип X/X не был выявлен ни в одной из групп наблюдения, как и у больных с сопутствующей АД с ХОБ.

В данном исследовании выявлена взаимосвязь мутаций 2282del4 и R501X гена FLG с морфологическими и клинко-морфологическими показателями у больных ХОБ и сопутствующим atopическим дерматитом (АД). Утолщение эпидермиса и его слоев клинически выражалось воспалительными и дистрофическими изменениями. На коже наблюдалось серозное воспаление, деструкция эпидермиса, гидропическая и зернистая дистрофия, а также колликвационные некрозы.

Увеличение толщины рогового слоя было связано с гиперкератозом и ослаблением лимфоцитарной инфильтрации, а толщина шиповатого слоя соответствовала увеличению интенсивности воспаления. Плазмоцитарная и эозинофильная инфильтрация при АД при ЭШШ была высокой, индекс SCORAD превышал 40 баллов и проявлялся сильным зудом ( $p<0,05$ ).

Анализ по мутации Flg 2282del4 показал, что N/N (гомозиготный, без мутации) - в основном встречался при ЭШ, N/DEL (гетерозиготный) - при ЭШ, в тяжелых

случаях, DEL/DEL (с гомозиготной мутацией) - встречался редко и был связан с хроническим воспалением.

Анализ по мутации Flg R501X показал, что R/R (гомозиготный, без мутации) - характерен для эритематозно-сквамозной формы, R/X (гетерозиготный) - проявлялся при ЭШ, в ассоциации с сильным зудом и аллергическими реакциями.

Изменения в крови (лейкоциты, эозинофилы, плазмоциты) определялись сильным повышением СОЭ, слабой прямой связью с лимфоцитами и снижением гемоглобина с обратной связью тяжелого воспаления.

Мутации 2282del4 и R501X гена FLG достоверно коррелировали с зудом, эозинофилезом, лихенификацией, количеством плазмоцитов и индексом SCORAD. Особенно при гетерозиготной форме N/DEL наблюдалось повышение моноцитов и усиление воспаления.

## ВЫВОДЫ

1. Согласно результатам морфометрического анализа, по сравнению с контрольной группой толщина эпидермиса у пациентов с АД увеличилась в 3,11 раза, а у детей, больных АД в сочетании с СОБ, — в 6,68 раза. Кроме того, количество клеток в слоях эпидермиса у больных с АД возросло в 2,00 раза, а у пациентов с сочетанной патологией (СОБ + АД) — в 3,90 раза. Достоверное увеличение ядерных показателей (рост в 3,08 раза,  $p = 0,0037$ ) свидетельствует об активации процессов эпидермальной гиперплазии, воспаления и клеточной пролиферации.

2. Увеличение площади, периметра и плотности ядра, а также цитоплазматические показатели свидетельствуют об усилении активности клеток эпидермиса кожи, регенеративных и дистрофических изменений у детей с хроническим обструктивным бронхитом и сопутствующим атопическим дерматитом. Эти обстоятельства указывают на важную роль воспаления и перестройки эпидермиса в патогенезе заболевания.

3. Мутация 2282del4 гена FLG связана с риском развития осложнений и тяжелого течения гомозиготной формы атопического дерматита. Установлено, что у носителей в гомозиготном и гетерозиготном состоянии наблюдается повышенная вероятность развития аллергических заболеваний за счет нарушения кожных барьеров.

4. В исследовании мутация FLG p.R501X была выявлена только среди детей с различными клиническими формами атопического дерматита, а также у пациентов с сочетанием хронического обструктивного бронхита и атопического дерматита в гетерозиготной форме (R/X). Генотип R/X встречался у мальчиков в 27,4% случаев (OR = 19,2–36,8%) и у девочек в 12,3% случаев (OR = 6,7–20,1%), что свидетельствует о более редком, но стабильном проявлении данной мутации у девочек. Гомозиготные носители (X/X) не были выявлены ни в одной из исследуемых групп, включая контрольную.

5. Гетерозиготная мутация 2282del4 гена FLG чаще всего выявлялась у пациентов с атопическим дерматитом (6,5%) и у детей, страдающих хроническим обструктивным бронхитом в сочетании с атопическим дерматитом (4,7%), данное явление преимущественно наблюдалось при эритематозно-сквамозной форме заболевания, что подтверждает возможную значимую роль этой мутации в развитии указанной клинико-морфологической формы.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON SCIENTIFIC  
COUNCIL DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 ON AWARDING  
SCIENTIFIC DEGREES AT BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE  
NAMED AFTER ABU ALI IBN SINO**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**TALIBOV MANSUR MAKHMUDOVICH**

**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF FLG GENE  
POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS IN THE  
SETTING OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS**

**14.00.02 - Morphology,  
14.00.11 - Dermatology and venereology**

**DISSERTATION ABSTRACT  
of the Doctor of Philosophy (PhD) on Medical Sciences**

**Bukhara – 2025**

**The theme of the dissertation for a Doctor of Philosophy (PhD) on Medical Sciences was registered under No. B2024.2.PhD/Tib4448 by the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan.**

The dissertation accomplished at Samarkand State Medical University.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) has been placed on the website of the Scientific Council ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) and the Informational and Educational Portal «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific advisors:**

**Khamidova Farida Muinovna**

Doctor of Medical Sciences (DSc), Associate Professor

**Narzikulov Rustam Mardonovich**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

**Official opponents:**

**Khasanova Dilnoza Ahrorovna**

Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor

**Azizov Bakhadir Sadikovich**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:**

**The International Kazakh-Turkish University  
named after Hoja Ahmed Yasavi  
(The Republic of Kazakhstan)**

The dissertation defense will be held on October 30, 2025 at 14<sup>00</sup> o'clock at the meeting of One-time Scientific Council based on the Scientific Council DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 at Bukhara State Medical Institute (Address: 200126, 23. Gijduvon street, Bukhara; Phone: (+998-95) 911-00-50; e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)).

The dissertation available at the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No. \_\_\_\_). (Address: 200126, 23. Gijduvan street, Bukhara, Uzbekistan).

The dissertation abstract was distributed on October 18, 2025.

(Mailing report register No 56 on October 18, 2025)



**Sh.J. Teshaev**

Chairman of the one-time Scientific Council based on Scientific Council on awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**N.K. Dustova**

Scientific secretary of the one-time Scientific Council based on Scientific Council on awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc)

**A.R. Oblokulov**

Chairman of the one-time Scientific Seminar of the one-time Scientific Council based on Scientific Council on awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences,

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study:** reveal clinical and morphological features of FLG gene polymorphism in children with atopic dermatitis against the background of chronic obstructive bronchitis.

**The object of the study:** Inpatient medical records of 218 patients and biopsy material of 24 patients for morphologic examination were used.

**Research objects:**

to identify the clinical manifestations and morphological features of the skin in children with chronic obstructive bronchitis and concomitant atopic dermatitis;

assessment of the role of filaggrin gene polymorphism in the development of chronic obstructive bronchitis and concomitant atopic dermatitis in children;

determination of the value of 2282del4 and R501X mutations of the FLG gene in children with chronic obstructive bronchitis in combination with atopic dermatitis of varying severity;

development of an algorithm for differential diagnosis of chronic obstructive bronchitis and concomitant atopic dermatitis in children;

**Subject of research:** results of a histological study of skin biopsies and venous blood samples in children to detect 2282del4 and R501x mutations in the FLG gene.

**Research methods:** The study used retrospective, clinical-laboratory, morphological, morphometric, molecular-genetic, and statistical research methods to assess the morphological characteristics of the skin of patients with chronic obstructive bronchitis with concomitant atopic dermatitis, as well as statistical data to identify 2282del4 and R501x mutations in the FLG gene.

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

for the first time, it was established that in atopic dermatitis and chronic obstructive bronchitis accompanied by atopic dermatitis, children have morphometric changes in the skin epidermis, such as cellular hyperplasia, increased nucleus-cytoplasmic ratio, increased cytoplasmic perimeter, nuclear area, and density, which reflect increased cellular activity and proliferation in response to inflammatory and dystrophic processes, indicating the activation of morphofunctional epidermal remodeling mechanisms.

in atopic dermatitis, the 2282del4 mutation of the FLG gene indicates the possibility of a homozygous genotype leading to the development of severe clinical forms of the disease, which justifies the important diagnostic significance of genetic analysis in clinical practice for the early detection of atopic dermatitis, assessment of the severity, and selection of personalized treatment methods.

in the erythematous-squamous form of the disease, atopic dermatitis in combination with chronic obstructive bronchitis occurs with the highest frequency compared to children with a 2282del4 (N/DEL) heterozygous mutation in the FLG gene, while the 2282del4 homozygous genotype with a mutation (DEL/DEL) in the FLG genotype was identified only in the group of patients with atopic dermatitis.

in the conducted study, the FLG p.R501X mutation was found exclusively in the heterozygous form (R/X) among children with various clinical forms of atopic dermatitis and in combination with chronic obstructive bronchitis, homozygous carriers (X/X) were absent in all studied groups, including the control group.

**The practical results of the study** are as follows:

Based on the biopsy study, important criteria for the morphological characteristics of the skin of patients with atopic dermatitis were determined.

Studying changes in skin morphology in children with atopic dermatitis and chronic obstructive bronchitis in combination with atopic dermatitis is important for early diagnosis of the disease, assessment of its severity, and determination of treatment tactics. Cellular changes in the epidermis allow for the cytological differentiation of AD from COPD/AD. By identifying mutations in the FLG 2282del4 gene, it is possible to identify genetic predisposition at an early stage and take individual preventive measures. Increased sensitivity to allergens in mutation carriers requires special control and caution. The obtained results are the basis for the development of personalized therapy models. Regular monitoring and timely treatment of skin inflammations prevents the development of serious complications.

**The reliability of the research results** is proven by methods of light microscopy, morphometric, molecular genetic, and statistical studies, the application of theoretical approaches and methods in the work, the methodological correctness of the research, the appropriate selection of material, and the modernity of the methods used.

**The scientific significance of the research results** lies in the identification of 2282DEL4 and r501x mutations of the FLG gene in chronic obstructive bronchitis in combination with atopic dermatitis using morphological, morphometric methods and functional mechanisms.

**Approbation of the research results.** The research results were discussed at 5 Scientific and Practical conferences, including 3 international and 2 republican scientific and practical conferences.

**Publication of research results.** A total of 16 scientific works have been completed on the topic of the dissertation, of which 7 articles have been published in scientific publications, including 5 in republican and 2 in foreign scientific journals, in which the main scientific results of dissertation works have been recommended for publication by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan and a patent for invention has been obtained.

**Structure and volume of the dissertation.** The thesis consists of an introduction, four chapters, a conclusion and a list of used literature. The volume of the dissertation amounted to 120 pages.



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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Хамидова Ф.М., Толибов М.М. Морфометрические показатели эпидермиса детей с атопическим дерматитом // Новый день в медицине. – Бухора, 2025. - №3 (77). -С. 250-258. (14.00.00; № 22).

2. Хамидова Ф.М., Толибов М.М., Исмоилов Ж.М. Самарқанд вилоятидаги атопик дерматит билан касалланган болалар FLG генининг P501X, 2282дел4 мутациялари таҳлили // Биомедицина ва амалиёт журнали. – Тошкент, 2025. - Жилд 10, №3. – 10-19 б. (14.00.00; № 24).

3. Tolibov M.M. Atopic dermatitis: pathogenesis, clinical manifestations, and modern treatment approaches // European journal of modern medicine and practice. 2025. Vol.5. №3. P.113-115. (14.00.00; № 2).

4. Хамидова Ф.М., Нарзикулов Р.М., Толипов М.М. Морфологические особенности кожи детей с атопическим дерматитом на фоне хронического обструктивного бронхита // Международный журнал научной педиатрии. – 2025. – Т. 4. – №. 2. – С. 921-927. (ОАК Rayosatining 2023 yil 30 noyabrdagi 346-son Qarori).

5. Tolibov M.M. The prevalence of atopic dermatitis among children in Samarkand region // Medical science of Uzbekistan. Andijan. 2025. № 29; (2): P. 104-108. (ОАК Rayosatining 2024 yil 30 noyabrdagi 01-07/3681/11 sonli Qarori).

6. Хамидова Ф.М., Толипов М.М. Мутации в гене FLG у детей с атопическим дерматитом на фоне хронического обструктивного бронхита // Медицинский журнал молодых ученых. – Ташкент, 2025. - №14 (06). С. 129-133. (14.00.00; № 26).

7. Khamidova F.M., Tolibov M.M., Ismoilov J.M. Retrospective Study, Diagnosis, and Clinical Characteristics of Atopic Dermatitis in Children of the Samarkand Region // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. 15(4): P. 1023-1030. (14.00.00; № 2).

8. Хамидова Ф.М, Tolibov M.M., Нарзикулов Р.М. Bolalarda obstruktiv bronxit bilan bog'liq atopik dermatit rivojlanish xavfi va uning klinik kechishi og'irligini bashorat qilish usuli // № IAP8118. Талабнома рақами – 20250285. 2025.

**II бўлим (II часть; II part)**

9. Толибов М.М. Atopic dermatitis incident level, diagnostic criteria and prognostic importance // Journal of applied medical sciences. – 2023. – Т. 6. – №. 4. – С. 158-168.

10. Tolibov Mansur Makhmudovich. Роль гена FLG при развитии атопического дерматита у детей // Issiq iqlim ta'sirida yuzaga keluvchi organizmdagi morfo-funksional o'zgarishlarning dolzarb aspektlari. koferensiyasiga bag'ishlangan materiallar to'plami. Termiz – 2024. 94-95-бет.

11. Khamidova F.M., Tolibov M.M. Клинико-морфологическая характеристика кожи у детей с атопическим дерматитом и рецидивирующим обструктивным

бронхитом // Конференция БГМУ 90-я Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» 21-22 апреля 2025 г.

12. Khamidova F.M., Tolibov M.M. Корреляция морфометрических и клинических показателей при атопическом дерматите и рецидивирующим обструктивным бронхитом у детей // Самарканд – 2025 г. 79 – научно-практическая конференция молодых учёных и студентов. С. 457.

13. Khamidova F.M., Tolibov M.M. Morphological features and clinical aspects in patients with atopic dermatitis on the background of recurrent obstructive bronchitis // Материалы XX (юбилейной) научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абу Али ибни Сино с международным участием г. Душанбе 25.04.2025 г. С.566.

14. Tolibov M.M. Atopik dermatitli bolalarda FLG gen polimorfizmining klinik va morfologik Xususiyatlari // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan Dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'g'risidagi O'zbekiston Respublikasi adliya vazirligi № DGU 42486 рақамли гувоҳнома 2024 йилдан.

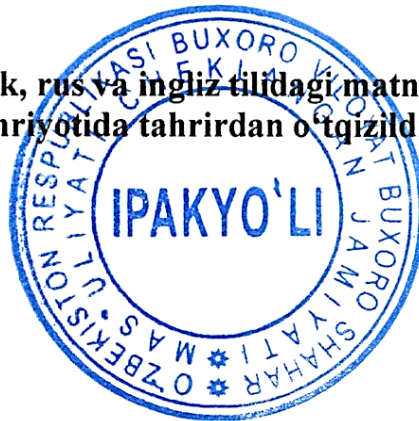
15. Tolibov M.M. Surunkali obstruktiv bronxit muhitidagi bolalarda FLG gen polimorfizmining klinik va morfologik xususiyatlari // Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan Dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'g'risidagi O'zbekiston Respublikasi adliya vazirligi № DGU 47293 рақамли гувоҳнома 2025 йилдан.

16. Хамидова Ф.М., Толибов М.М. Методика изучения морфологических особенностей кожного покрова детей, больных атопическим дерматитом на фоне повторного рецидивирующего обструктивного бронхита // Услубий тавсиянома. – Самарқанд, 2025. - 31 б.





**Avtoreferatning o‘zbek, rus va ingliz tilidagi matnlari  
“IPAKYO‘LI” nashriyotida tahrirdan o‘tqizildi.**



**Bosishga ruxsat etildi: 18.10.2025.**

**Qog‘oz bichimi 60x84 1/16.**

**Times New Roman garniturasida chop etildi.**

**Hajmi 3 bosma taboq. Adadi 100 nusxa. Buyurtma № 412.**

**“West Media Express” MCHJ bosmaxonasida chop etildi.**

**Bosmaxona manzili: Buxoro shahri,**

**Qayum Murtazoyev ko‘chasi 15A uy.**

**Tel: +998 55 311 39 00**

