

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/28.02. 2023. Tİb.158.01 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

КОДИРОВА МИННУРА АЛГАППАРОВНА

**АКАНТОЛИТИК ПҮРСИЛДОҚ ЯРА РИВОЖЛАНИШИДА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ДАВОЛАШ
УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of Dissertation Abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Қодирова Миннурा Алгаппаровна

Акантолитик пүрсилдоқ яра ривожланишида молекуляр-генетик
механизмлари ва даволаш усулларини такомиллаштириш 3

Кодирова Миннурा Алгаппаровна

Молекулярно-генетические механизмы развития акантолитической
пузырчатки и оптимизация методов терапии 29

Kodirova Minnura Algapparovna

Molecular genetic mechanisms of development of acantholytic pemphigus
and optimization of treatment methods 53

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 56

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/28.02. 2023. Tİb.158.01 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

КОДИРОВА МИННУРА АЛГАППАРОВНА

**АКАНТОЛИТИК ПҮРСИЛДОҚ ЯРА РИВОЖЛАНИШИДА
МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ДАВОЛАШ
УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.1.PhD/Tib2452 рақами билан рўйхатдан ўтказилган..

Диссертация Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертациянинг автореферати ўзбек, рус ва инглиз (резюме) тилларида Илмий кенгашнинг веб-сайти (www.dermatology.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziyonet.uz)да жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Мавлянова Шахноза Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ташкенбаева Умида Алишеровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Исмаилова Адолат Абдурахмановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Озарбайжон Давлат Тиббиёт Университети

Диссертация химояси Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази қошидаги DSc.04/28.02.2023.Tib.158.01 рақами Илмий кенгаш мажлисида 2025 йил «_____» _____ куни соат _____ да бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 3-й. Тел./факс: (+99878) 147-02-06, e-mail: niidiv@mail.ru).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ ракам билан рўйхатдан ўтказилган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 3-й. Тел./факс: (+99878) 147-02-06.

Диссертациянинг автореферати 2025 йил «_____» _____ куни тарқатилган.
(2025 йил «_____» _____ даги _____-рақамли реестр баённомаси).

У.Ю. Сабиров

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

Ж.Б. Муллаханов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Б. Рахматов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарбилиги ва зарурати. Сўнгги йилларда дунёда илмий ва амалий мутахассислар диққатини акантолитик пўрсилдоқ яра (АП)ни ўрганиш масалалари жалб этмоқда. Бу оғир кечувчи буллёз дерматоз бўлиб, тери ва/ёки шиллиқ қаватларнинг шикастланиши билан тавсифланади. АП патогенезида асосий ўрин аутоиммун реакцияларга тегишли бўлиб, улар организмда айланувчи аутоантитаналар таъсирига олиб келади. Улар десмосомалар таркибидаги десмоглеин-3 (Dsg3) ва десмоглеин-1 (Dsg1) компонентларига қарши йўналтирилган бўлиб, ҳужайралараро боғланишни бузиб, акантолизга сабаб бўлади [Матушевская Е.В., Кубанова А.А., 1995; Avgerinou G., Papafragkaki D.K., 2013]. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, Европа ва Шимолий Америка мамлакатларида пўрсилдоқ яра касаллиги ҳар йили 100 000 аҳолига 0,1–0,2 ҳолатни ташкил этади¹. Сўнгти маълумотларга кўра, акантолитик пўрсилдоқ яранинг юқори кўрсаткичлари Ортатермоҳит мамлакатларида кузатилади: Истроилда – 1,62, Грецияда – 0,93, Болгарияда – 0,47, Францияда – 0,17 ҳолат, Россияда – 4,9 ҳолат, бошқа мамлакатларда – 0,01 ҳолатдан кам. Ўзбекистонда эса бу кўрсаткич 100 000 аҳолига 0,49 ҳолатни ташкил этади [Ljubojevic S. et al., 2002; Арифов С.С., Рахимов И.Р., 2006; Wolff K. et al., 2012; Акимов В.Г., Суқолин Г.И., 2017; Абрамова Т.В., 2020].

Жаҳонда акантолитик пўрсилдоқ яра бўйича илмий тадқиқотлар эрта ташхис, даволаш, профилактика ва генетик маркерларни аниқлашга қаратилган. Сўнгги йилларда ксенобиотикларнинг биотрансформацияси ферментлари (БФК) генларини ўрганишга алоҳида эътибор берилмоқда. Улар кўплаб касалликлар, жумладан дерматозларга мойилликни белгилайдиган номзод генлардир, чунки уларнинг оқсил маҳсулотлари организмга тушган кимёвий моддаларни, жумладан дори воситаларини детоксикация ёки токсикация қиласи. Пўрсилдоқ яра касаллигининг ривожланишида эндотелиал дисфункция муҳим роль ўйнайди. У эпидермиснинг шиппак қатламидаги дегенератив ўзгаришларда иштирок этиб, ҳужайралараро кўприкларнинг бузилиши ва ҳужайра цитоплазмасининг йўқолишига олиб келади, натижада пуфакчалар ҳосил бўлади. Кўпгина аутоиммун касалликларда В-ҳужайра фаоллашуви, гиперглобулинемия ва турли маҳсуслиқдаги ортиқча аутоантитаналар ҳосил бўлиши кузатилади.

Мамлакатимизда ҳозирги пайтда соғлиқни сақлаш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш тизимини такомиллаштириш, тиббиёт тизимини жаҳон стандартлари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта аниқлаш, даволаш ва олдини олиш бўйича кенг кўламли ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатига янги босқичга қўтариш мақсадида «...ташхис ва даволашнинг замонавий усулларини жорий этиш, сифатли тиббий хизматлар кўрсатиш, жумладан телемедицина йўналишини

¹ WHO Cervical Cancer Prevention and Control Costing (C4P) tool. Geneva: World Health Organization ([https://www.who.int/tools/who-cervical-cancer-prevention-and-control-costing-\(c4p\)-tool](https://www.who.int/tools/who-cervical-cancer-prevention-and-control-costing-(c4p)-tool), accessed 6 October 2020).

жорий этиш ва ривожлантириш...»² каби вазифалар муҳим аҳамият касб этади. Ушбу вазифаларни бажариш жараёнида аҳоли ўртасида турли дерматозларнинг тарқалишига йўл қўймаслик, замонавий тиббий хизматлар даражасини ошириш, энг сўнгги технологиялардан фойдаланиш, самарали даволаш ва профилактика усулларини ишлаб чиқиш зарур.

Мазкур диссертация тадқиқоти маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 2 октябрдаги ПҚ-4847-сонли «Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» Қарори, 2020 йил 21 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» Қарори, 2021 йил 11 ноябрдаги ПҚ-6-сонли «Аҳолига тиббий хизматлар қўрсатиш сифатини яхшилаш ва соғлиқни сақлаш соҳасида кадрлар салоҳиятини янада оширишга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» Қарори, шунингдек, ушбу соҳада қабул қилинган бошқа норматив-хукуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларга мос келади.

Тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларнинг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу диссертацион тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» йўналишига мос равишда бажарилган.

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Дунёда хорижий олимлар томонидан акантолитик пемфигус ривожланиш механизмида генетик ва метаболик бузилишларнинг роли ҳамда унинг самарали даволаш усулларини ўрганишга қаратилган қўплаб илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Кўплаб тадқиқотлар натижалари акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг патогенезида генетик омилнинг иштирокини тасдиқлаган. Бу ҳақда этник кластерлашув, оилавий ҳолатларда касалликнинг тўпланиши ва беморлар ҳамда уларнинг оила аъзолари орасида аутоиммун ҳолатларнинг учраш даражаси юқорилиги далолат беради [Tron F., Gilbert D., 2005]. Касаллик HLA тизими бўйича DR4, DR14, DQ1 ва DQ3 антигенлари билан яқин боғлиқлиги аниқланган. Шу билан бирга, HLA-DR11, DQ7 ва DQ2 аллеллари аутоиммун пўрсилдоқ яра касаллигининг ривожланишида ҳимоя (протектив) ролини бажариши ҳақида маълумотлар мавжуд [Brochado M.J., Nascimento D.F., 2016]. Шунингдек, IgG синфига мансуб иммуноглобулинлар апоптозга масъул бўлган генларнинг экспрессиясини бузиши ва бу жараён акантолиз бошланишидан анча олдин содир бўлиши мумкинлиги аниқланган [Sarig O., Bercovici S., Zoller L. ва бошқ., 2012].

МДҲ мамлакатлари тиббий адабиёти таҳлили шуни кўрсатадики, пўрсилдоқ яра касаллигининг этиологияси ва патогенезини чукурроқ ўрганиш унинг ривожланишида турли организм тизимларининг муҳим ролини англаш имконини беради. Сўнгги тадқиқотлар В-ҳужайраларнинг аутоиммун касалликлар шаклланишида нафақат аутоантитаналар синтези, балки антиген

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПФ-5124-сонли «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» Фармони.

тақдим этиш функцияси, аутореактив Т-хужайраларни фаоллаштириш ва цитокинлар синтези орқали ҳам иштирок этишини кўрсатади. Левчук Т.Н., Голубева Т.Н., Самцов А.В., Болотная Л.А., Скрипкин Ю.К. ва ҳаммуаллифлар таъкидлашича, акантолиз ривожланиши ҳужайра ичидаги, жумладан апоптоз билан боғлиқ сигнал йўлларининг фаоллашиши натижасида десмосомалар билан боғланган кератин фибриллалар хусусиятларининг ўзгариши билан кечади. Маълумки, десмосомаларнинг асосий тузилмавий компонентлари — десмоглеин-1 ва десмоглеин-3 (Dsg1 ва Dsg3) бўлиб, уларга қарши IgG синфидағи антителолар ҳосил бўлади. Қатор тадқиқотларда (Матушевская Е.В. ва ҳаммуаллифлар, 2005) беморларда Dsg1 ва Dsg3 га қарши антителолар даражаси касалликнинг клиник шаклига боғлиқ ҳолда ўрганилган.

Ўзбекистонда пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларда иммун тизими ҳолатини ўрганиш бўйича бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилган. Тадқиқот натижасида ҳужайравий иммунитет бўғини фаоллигининг пасайиши ва гумораль бўғиннинг фаоллашуви аниқланган. Т-супрессорлар этишмовчилиги ҳамда айланувчи иммун комплекслар (АИК) миқдорининг ортиши ушбу патология билан касалланган беморлар организмида аутоиммун жараёнлар ривожланиш эҳтимолини кўрсатади. Аниқланган бузилишларнинг даражаси касалликнинг оғирлиги ва унинг клиник шаклига боғлиқ бўлган [Рахимов И.Р., Арифов С.С., 2006].

Шундай қилиб, мазкур касаллик патогенезида ҳал қилинмаган кўплаб масалалар мавжуд. Уларни чуқурроқ ўрганиш ушбу оғир патологик жараён механизмларига таъсир этувчи таргетли дори воситаларини ишлаб чиқиш ва қўллаш имконини беради. Шуни инобатга олган ҳолда, акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг патогенезини клиник, молекуляр-генетик ва иммунологик нұқтаи назардан ўрганиш, касаллик ривожланишини башорат қилиш, профилактика тадбирларини ишлаб чиқиш, шунингдек, комплекс ва индивидуаллаштирилган даво усулларини жорий этиш зарур. Бу эса мазкур диссертация мавзусининг долзарблигини белгилайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари (ИТИ) режасига мувофиқ бажарилган ҳамда Республикада амалга оширилаётган устувор илмий йўналишларга мос келади.

Тадқиқот мақсади: акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги ривожланиш хавфининг молекуляр-генетик маркерларини аниқлаш, эндотелиал дисфункция генлари ва детоксикация ферменти генининг полиморфизм ассоциация вариантларини таҳлил қилиш асосида уларнинг ўзаро боғлиқлигини белгилаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш.

Тадқиқот вазифалари:

акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги ривожланиши хавф омиллари ва клиник кечишини касаллик оғирлик даражасини инобатга олган ҳолда

баҳолаш;

ксенобиотикларнинг биотрансформацияси ферментлари генлари полиморфизмининг аллель вариантларининг акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигини башорат қилишдаги ролини аниқлаш;

акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларда эндотелиал тизим генлари FGB ва PAI1 полиморфизми ассоциациясини баҳолаш;

акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларда эндотелиал тизим генлари полиморфизми билан боғлиқ ҳолда десмоглеин-1 ва десмоглеин-3'га (Dsg1 ва Dsg3) қарши IgG аутоантитаналар ҳамда С-реактив оқсил даражасини баҳолаш;

тромбоцитларга бой масса асосидаги ташқи терапия усулини ишлаб чиқиши.

Тадқиқот обьекти: акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги клиник ташхиси қўйилган 88 нафар бемор.

Тадқиқот предмети: тери ва шиллиқ қават шикастланиш ўчоқларидан олинган биосубстратлар, веноз қон ва акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморлар қон зардobi.

Тадқиқот усуллари: диссертация ишида умумклиниқ, цитологик, молекуляр-генетик, иммунофермент ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

ксенобиотикларнинг биотрансформацияси ферментлари генларидағи (GSTP1) номақбул аллель вариантлар полиморфизмининг етакчи роли исботланган;

эндотелиал тизим генлари (PAI1, FGB) бўйича олиб борилган таҳлиллар асосида акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг оғир клиник кечиши ва стероидга чидамли шаклларини баҳолаш имконини берадиган юқори самарали комплекс диагностика ва прогнозлаш усули ишлаб чиқилган;

ксенобиотикларнинг биотрансформацияси ферментлари генлари (GSTP1) ҳамда эндотелиал тизим генларининг (PAI1, FGB) мутант ва гетерозигот генотипларини ташувчи беморларда десмоглеин-1 ва десмоглеин-3'га қарши IgG аутоантитаналар экспрессияси 2,5 баробар ошиши исботланган;

ҳақиқий пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморлар қон зардобида С-реактив оқсил даражасининг 3,8 баробар ортиши аниқланган бўлиб, у десмоглеин Dsg-1 ва Dsg-3'га қарши аутоантитаналар билан тўғридан-тўғри корреляцион боғланишга эга. Бу ҳолат касалликнинг ўткир босқичини, бактерияли, вирусли ёки замбуруғли табиатдаги иккиламчи инфекция кўшилишини кўрсатади ва клиник кечишда диагностик ҳамда прогностик аҳамиятга эга;

тромбоцитларга бой масса ва фаоллаштирилган кремнийли сув («ASW-фатидерм») ни кўшма қўллашга асосланган инновацион ташқи даво усули ишлаб чиқилган бўлиб, у шикастланиш ўчоқларида акантолитик хужайралар сонини камайтиради, теридаги патологик жараён регенерациясини

тезлаштиради ва стационарда ётиш кунлари сонини қисқартиради.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қўйидагилардан иборат:

Акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги ташхисида иммунологик ва молекуляр-генетик усулларни қўллаш самарадорлиги илмий жиҳатдан асосланган. Бу усуллар касалликнинг оғир кечиши ва стероидга чидамли шаклларини башорат қилиш имконини беради. Ксенобиотикларнинг биотрансформацияси ферментлари генлари (GSTP1), эндотелиал тизим генлари (PAI1, FGB) ва Ikeda индекси полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда ташхис ва прогнозлаш алгоритми ишлаб чиқилган;

Акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларда ишлаб чиқилган инновацион ташқи даво усулиниң **самарадорлиги асослаб берилган**. Ушбу усулда тромбоцитларга бой масса ва фаоллаштирилган кремнийли сув («ASW-фатидерм») аралашмаси шикастланиш ўчоқларига пуркалади. Бу усул терапевтик самарадорликни оширади, шикастланиш ўчоқларидаги акантолитик ҳужайралар сонини қисқа вақт ичидаги камайтиради, тери патологик жараёни регенерациясини ва касалликнинг клиник кечишини яхшилайди, шунингдек стационарда ётиш кунлари сонини қисқартиради.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган замонавий илмий усул ва ёндашувлар, назарий маълумотларнинг амалий натижалар билан мувофиқ келиши, ўтказилган тадқиқотларнинг методологик аниқлиги, етарли миқдорда беморларни қамраб олиши, қўлланилган умумклиник, иммунологик, генетик, биокимёвий, цитологик ва статистик усуллар ҳамда натижаларнинг маҳаллий ва халқаро тадқиқотлар билан таққосланиши, шунингдек, ваколатли органлар томонидан тасдиқланиши билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг ривожланишидаги иммуногенетик ва аутоиммун механизмларни аниқлаш, эндотелиал тизим генлари ва ксенобиотиклар ферментларнинг ролини генетик жиҳатдан ишончли маркерлар сифатида белгилаш билан ифодаланади. Ушбу генлар акантолизнинг шаклланишида ва оғир даражада кечадиган ҳақиқий пўрсилдоқ яра касаллигининг ривожланишида иштирок этади. Шунингдек, детоксикация функциясининг бузилиши аниқланиб, у организмдаги аутоиммун жараённинг прогрессив кечишига сабаб бўлиши илмий жиҳатдан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти обогащённая тромбоцитар масса ва фаоллаштирилган кремнийли сув (ASW-Фатидерм) қўлланилишига асосланган инновацион ташқи даво усулини ишлаб чиқиши билан белгиланади. Бу усул системали таъсир этувчи глюокортикоиддори воситалари дозасини камайтириш, шикастланиш ўчоқларидаги акантолитик ҳужайралар сонини қисқартириш, тери тўқимасининг регенерациясини кучайтириш, стационарда ётиш кунларини камайтириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш.

Акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларда

олинган иммуногенетик тадқиқот натижалари асосида қуидаги илмий янгилик амалга оширилди:

Биринчи илмий янгилик – ксенобиотикларнинг биотрансформацияси ферментлари генлари (GSTP1) ва эндотелиал тизим генлари (PAI1, FGB) полиморфизмининг номақбул аллель вариантиларининг акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг оғир клиник кечиши ва стероидга чидамли шакллар ривожланиш механизмидаги роли аниқланди. «GSTP1 детоксикация ферменти гени молекуляр-генетик кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигини даволаш алгоритми» номли методик тавсия ишлаб чиқилиб, 2023 йил 12 декабрда Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Экспертлар кенгашининг № 02-10/9-сонли баённомаси билан тасдиқланган. 01-09/660-сонли хат орқали тадқиқот натижалари ушбу марказ клиник амалиётига жорий этилган ҳамда Хоразм филиали (2023 йил 8 февралдаги № J\bl5-I4-сонли буйруқ) ва Сурхондарё филиали (2023 йил 6 февралдаги № Нс9-Т-сонли буйруқ) фаолиятига татбиқ этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги шундаки*, ксенобиотикларнинг биотрансформацияси ферментлари (GSTP1) ва эндотелиал тизим генлари (PAI1, FGB) бўйича молекуляр-генетик тадқиқотлар касалликнинг оғир кечиш хавфини эрта ташхислаш имконини беради ҳамда стероидга чидамли шакллар учраш частотасини камайтиради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларда олиб борилган молекуляр-генетик тадқиқотлар касалликнинг оғир кечиш хавфини эрта аниқлаш, даволаш тактикасига ўз вақтида тўғри ёндашиш ва стероидга чидамли шакллар сонини қисқартиришга ёрдам беришида намоён бўлади. Касаллик оғирлик даражасини аниқлаш учун ташхис нархи ўртacha 1 408 950 сўмни ташкил этади; 50 нафар бемор бўйича 13 447 500 сўм ортиқча харажат тежалган. *Хуроса*: акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги оғирлик даражасини аниқлашнинг ўртacha қиймати 1 140 000 сўмни ташкил этган, бир бемор ҳисобига иқтисод қилинган маблағ 268 950 сўмни ташкил қилди.

Иккинчи илмий янгилик: ксенобиотикларнинг биотрансформацияси ферментлари генлари (GSTP1) ва эндотелиал тизим генлари (PAI1, FGB)нинг мутант ва гетерозигот генотипларини ташувчи беморларда десмоглеин-1 ва десмоглеин-3 га қарши IgG аутоантитаналар экспрессияси 2,5 баробар ошиши аниқланди. Эндотелиал тизим генлари (FGB ва PAI1) бўйича молекуляр-генетик тадқиқотлар оғир кечадиган акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг эрта ташхиси учун диагностик маркерларни аниқлаш имконини берди ва улар соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этилди, жумладан – Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази клиникаси ҳамда Хоразм филиали (2023 йил 8 февралдаги № J\bl5-I4-сонли буйруқ) ва Сурхондарё филиали (2023 йил 6 февралдаги № Нс9-Т-сонли буйруқ) фаолиятида амалга оширилди. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* шунда намоён бўладики, GSTP1 ва эндотелиал

тизим генлари (PAI1, FGB) бўйича молекуляр-генетик тадқиқотлар акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг оғир кечиши хавфини башорат қилиш, диагностик самарадорликни ошириш, асоратлар частотасини камайтириш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** шундаки, ишлаб чиқилган усулларнинг жорий этилиши диагностика самарадорлигини ошириш ва асоратларни камайтиришга хизмат қилди. Касаллик оғирлик даражасини аниқлаш учун ташхис нархи ўртacha 1 408 950 сўмни ташкил этди; 50 нафар бемор бўйича 13 447 500 сўм ортиқча харажат тежалди. **Хулоса:** акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги оғирлик даражасини аниқлашнинг ўртacha қиймати 1 140 000 сўм, бир бемор ҳисобига иқтисод қилинган маблағ 268 950 сўмни ташкил қилди.

Учинчи илмий янгилик: ҳақиқий пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларда қон зардобидаги С-реактив оқсил даражасини аниқлашнинг диагностик аҳамияти белгилаб берилди. С-реактив оқсил микдори билан десмоглеин Dsg-1 ва Dsg-3'га қарши аутоантитаналар даражаси ўртасида тўғридан-тўғри корреляцион боғланиш мавжудлиги аниқланди. Бу ҳолат касаллиknинг ўтқир босқичида бактерияли, вирусли ёки замбуруғли табиатга эга бўлган иккиламчи инфекция қўшилиши билан кечишини кўрсатади ҳамда клиник жараёнда диагностик ва прогностик аҳамият касб этади. Ушбу диагностик мезонлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази клиникаси ҳамда Хоразм филиали (2023 йил 8 февралдаги № Й\б15-14-сонли буйруқ) ва Сурхондарё филиали (2023 йил 6 февралдаги № Нс9-Т-сонли буйруқ) амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги шунда намоён бўладики, Dsg-1, Dsg-3 аутоантитаналар ва С-реактив оқсил концентрациясини аниқлаш орқали касаллиknинг кучайиш босқичини баҳолаш, даволаш жараёнини мониторинг қилиш ва патогенетик терапия тактиkasига тўғри йўналиш бериш мумкин бўлади, бу эса асоратлар хавфини камайтиради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** шундаки, таклиф этилган иммунологик тадқиқот усули диагностика самарадорлигини оширади, асоратларни олдиндан башорат қилиш имконини яратади ва даволаш сифати яхшиланади. Акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларда инфекцион асоратларни аниқлаш учун ташхис нархи ўртacha 2 063 900 сўмни ташкил этади; 57 нафар бемор бўйича 61 588 500 сўм ортиқча харажат тежалган. **Хулоса:** акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигига иккиламчи инфекцияларни аниқлашнинг ўртacha қиймати 2 063 900 сўм, бир бемор ҳисобига иқтисод қилинган маблағ 1 080 500 сўмни ташкил қилди.

Тўртинчи илмий янгилик: тромбоцитларга бой масса ва фаоллаштирилган кремнийли сув «ASW-Фатидерм»ни қўшма қўллашга асосланган инновацион ташқи даво усули ишлаб чиқилди. Ушбу инновацион даволаш усули Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология

илмий-амалий тиббиёт маркази клиник амалиётига ҳамда Хоразм филиали (2023 йил 8 февралдаги № J\bl5-I4-сонли буйруқ) ва Сурхондарё филиали (2023 йил 6 февралдаги № Нс9-Т-сонли буйруқ) фаолиятига жорий этилган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги шундан иборатки, ушбу инновацион даволаш усули ташқи терапиянинг самарадорлигини оширади, шикастланиш ўчоқларидағи акантолитик хужайралар сонини камайтиради ва тери патологик жараёнининг регенерациясини қисқа вақт ичидаги тезлаштиради. Бунинг натижасида стационарда ётиш кунлари сони қисқаради.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги шундаки, инновацион ташқи даво усули терапевтик самарадорликни оширади ва ташқи қўлланиладиган стероиддори воситалари миқдорини камайтиради. Акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларни стационарда даволашда ташқи терапиянинг ўртача қиймати 1 250 000 сўмни ташкил этади; 48 нафар бемор бўйича 41 064 000 сўм ортиқча харажат тежалган. **Хулоса:** стационарда акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларни ташқи даволашнинг ўртача қиймати 1 250 000 сўм, бир бемор ҳисобига иқтисод қилинган маблағ 855 500 сўмни ташкил этди.

Тадқиқот натижаларининг аprobацияси. Тадқиқот натижалари учта халқаро илмий-амалий анжуманда маъруза қилинган.

Тадқиқот натижалари нашрлари. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш нашр этилган, шулардан 1 таси услубий тавсия, 7 таси мақола бўлиб, уларнинг 4 таси республика журналларида ва 3 таси хорижий журналларда чоп этилган. Шунингдек, 5 та тезис нашр этилган бўлиб, уларнинг 2 таси республика, 3 таси эса хорижий журналларда чоп этилган. Барча нашрлар Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик диссертацияси (PhD)нинг асосий илмий натижаларини эълон қилиш учун тавсия этилган журналларда жойлаштирилган.

Ишнинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш қисми, адабиётларга шарҳ ва шахсий тадқиқотларга оид олти боб, хулоса, натижалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг умумий ҳажми 128 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмida танланган мавзу – вульгар (ҳақиқий) пўрсилдоқ яра касаллигининг долзарблиги ва аҳамияти илмий жиҳатдан асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети баён этилган. Мавзунинг Ўзбекистон Республикасидаги фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги қўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари ёритилган, олинган маълумотларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар рўйхати ҳамда диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумот берилган.

«Адабиётлар шарҳи» деб номланган биринчи бобда акантолитик

пўрсилдоқ яра касаллигининг патогенези, клиник кечиши, молекуляр-генетик, иммунобиокимёвий жиҳатлари, шунингдек мавжуд ташхис ва даволаш усуллари бўйича замонавий маълумотлар таҳлил қилинган. Акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги бўйича клиник-иммунологик, эндокрин ва биокимёвий жиҳатларини қамраб олган қатор тадқиқотлар олиб борилган бўлса-да, касалликнинг прогнозини мураккаблаштирадиган ҳолат сифатида глюокортикоид терапиясига чидамли дерматоз шаклларининг ортиб бораётгани қайд этилган, бу эса даво масалаларини қийинлаштиради. Шу боис, акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг клиник кечиши хусусиятларини молекуляр-генетик ва иммунологик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда ўрганиш, уларни тизимлаштириш ва клиник-цитологик тадқиқот усуллари орқали таққосламали таҳлил қилиш касалликнинг янги патогенетик механизмларини очишга, шунингдек, патогенетик жиҳатдан асосланган даво ва профилактика усулларини ишлаб чиқишга хизмат қилади.

«Материал ва тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи боб тадқиқотга киритилган акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги (АП) билан оғриган беморларнинг умумий тавсифига бағишиланган. Жами 88 нафар бемор (18 ёшдан 76 ёшгача) клиник қузатувга олинган бўлиб, улар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигига қарашли Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказида стационарда даволанган. Улар орасидан 33 нафар (37,5%) эркак ва 55 нафар (62,5%) аёл беморлар бўлган. Назорат гурухини эса 45 нафар амалда соғлом шахслар ташкил этган. Барча беморлар аллерголог, терапевт, эндокринолог, гастроэнтеролог, педиатр, кардиолог, невропатолог ва бошқа мутахассислар томонидан қўшимча кўриқдан ўтказилган. Акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган 88 нафар беморлар клиник тавсифи таҳлили шуни кўрсатдики, вульгар шакл 72 нафарда (81,8%) учраган, себорей шакл – 15 нафарда (17,04%), вегетирловчи шакл – 1 нафарда (1,1%) аниқланган.

Жинс бўйича таҳлилда вульгар шакл аёлларда кўпроқ – 70,8% (72 бемордан 51 нафари), себорей шакл эса эркакларда – 73,3% (15 бемордан 11 нафари) ҳолатда қайд этилган. Ёш таркиби бўйича АП кўпинча меҳнатга лаёқатли ёшда (31–40 ёш – 26,1% ва 41-50 ёш – 23,8%) аниқланган, ёш (19-30 ёш) беморлар орасида эса 9,1% (8 нафар) ҳолат кузатилган.

Касаллик давомийлиги бўйича 51 нафар (57,9%) беморда – 1 йилгача, 29 нафарда (32,9%) – 1-5 йил, 8 нафарда (9,09%) – 5 йилдан ортиқ давом этган. Вульгар шаклдаги беморлар орасида 1 йилгача бўлганлар – 44 (61,1%), 1-5 йил – 21 (29,2%) ва 5 йилдан ортиқ – 7 (6,9%) беморни ташкил этган. Себорей шаклдаги беморлар ичida 1 йилгача – 6 (40%), 1-5 йил – 8 (53,3%) ва 5 йилдан ортиқ – 1 (6,6%) ҳолат қайд этилган. Вегетирловчи шаклдаги беморда касаллик 1 йилдан кам давом этган.

Касаллик ривожланишининг триггер омиллари орасида асаб тизими билан боғлиқ стресс ҳолатлар 46,6%, доривор таъсирлар (анальгетик ва иситма туширувчи воситаларни қабул қилгандан сўнг) – 28,4% ҳолатни ташкил этган.

17,04% бемор касаллик сабабини аниқ кўрсата олмаган. Касалликнинг илк белгиси оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватида 54,5% ҳолатда, факат терида – 26,1% ва оғиз шиллиқ қавати ҳамда терида бир вақтда – 19,3% ҳолатда аниқланган. Ҳамроҳ касалликлар ичида юрак-қон томир тизими касалликлари – 47,7%, ошқозон-ичак тизими касалликлари – 45,5%, анемия – 25%, гепатитлар – 17,04%, эндокринопатиялар – 9,1% ҳолатда қайд этилган.

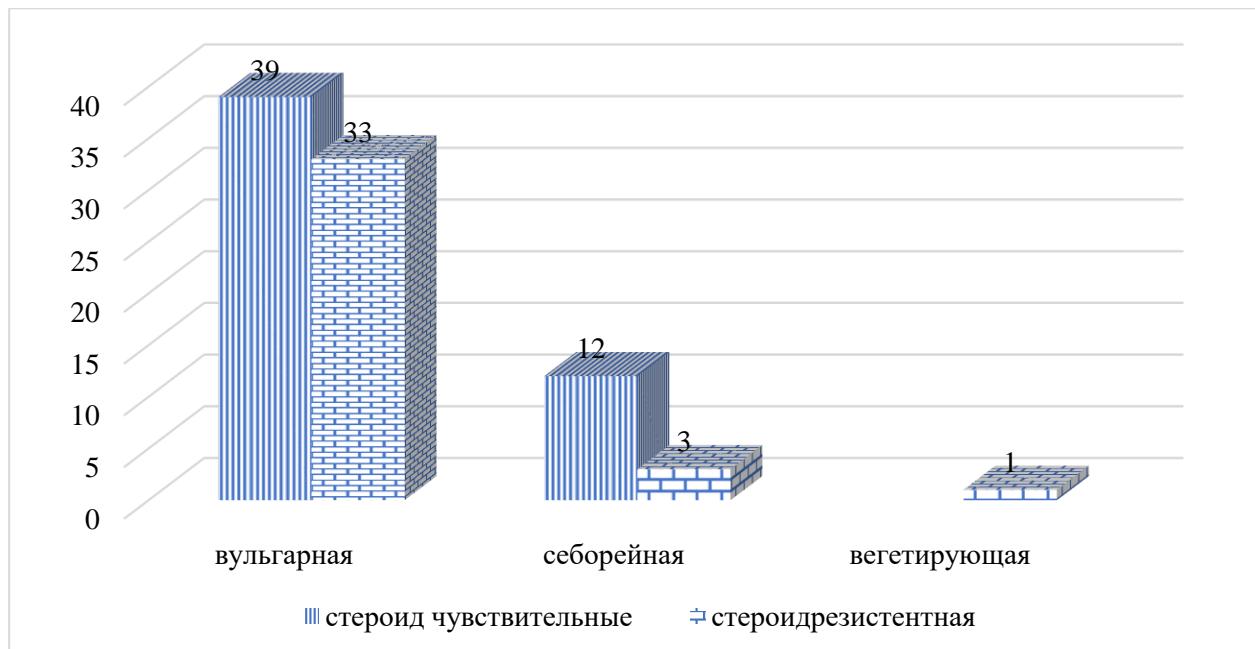
Ушбу бобда тадқиқот усуллари батафсил баён этилган: клиник, цитологик, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллар. Цитологик тадқиқотлар (акантолитик ҳужайраларни аниқлаш – Павлов–Цанк усули) стерил лаборатория шароитида, шикастланган тери ва шиллиқ қават ўчоқларидан, яъни янги эрозия ёки пўрсилдоқ яра участкаларидан олинган материаллар асосида амалга оширилган. Беморлар қон зардобида десмоглеин-1 ва десмоглеин-3 концентрацияси тўр қатламли иммунфермент таҳлили (ИФА) усулида «Human desmoglein-1 IgG (Dsg-1) ELISA Kit» ва «Human desmoglein-3 IgG (Dsg-3) ELISA Kit» (Хитой) тест-тўпламлари ёрдамида аниқланган. Бу усул бир босқичли «сэндвич» типидаги тўр қатламли ИФА таҳлили бўлиб, Dsg-1 ва Dsg-3 га қарши моноклонал антитаналар қўлланилган. Қон зардобидаги С-реактив оқсил миқдори ҳам тўр қатламли ИФА усули орқали «СРБ-ИФА-БЕСТ (юқори сезгириликдаги)» тест-тўплами (Новосибирск, РФ) ёрдамида аниқланган.

Молекуляр-генетик тадқиқотлар қон биоматериаларидан (ДНК) «GENOTEXNOLOGIYA» МЧЖ лабораториясида илмий шартнома асосида амалга оширилган. Тадқиқот обьекти ва предмети сифатида bemорлар ва соғлом шахслардан олинган ДНК намуналари олинган бўлиб, уларда GSTP1 rs1695, эндотелиал тизимнинг FGB гени G455A ва PAI1 (5G/4G) полиморфизмлари ўрганилган. ДНК намуналари периферик қон лимфоцитларидан модификация қилинган методика асосида ажратиб олинган. Ажратилган ДНК концентрацияси ва тозалиги 260 ва 280 нм тўлқин узунлигидаги оптик зичликни NanoDrop 2000 спектрофотометри (АҚШ) орқали баҳолаш орқали аниқланган. Полиморфизмларнинг генотиплаш усули Rotor Gene 6000 (Model 65H0-100, Австралия) турдаги реал вақтдаги ПЦР амплификатор ёрдамида, «Синтол» компаниясининг тест-тўплами (Кат. № NP_555_100_RG, Россия) асосида ишлаб чиқарувчи кўрсатмасига мувофиқ амалга оширилган. ДНК полиморфизмларининг тақсимотини Харди–Вайнберг қонуни (РХВ) бўйича текшириш GenePop («Genetics of Population») дастури орқали бажарилган.

Статистик таҳлил натижаларни стандарт вариацион статистика усуллари билан амалга оширилди, Стыюдентнинг t-критерийи «Excel Office – 2010» дастури ёрдамида Pentium IV турдаги компьютерда ҳисобланган. Ўртacha қийматлар $M \pm m$ (ўртacha \pm ўртacha хатолик) кўринишида берилди. Корреляцион таҳлил учун Пирсон усули қўлланилган.

«Акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг клиник кечиши хусусиятлари» деб номланган учинчи бобда акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг (АП) клиник кечиши клиник шакл, касаллик давомийлиги ва

Ikeda индекси бўйича оғирлик даражаси ҳисобга олинган ҳолда тавсифланган. Ikeda индекси тери ва шиллиқ қават шикастланиш майдони, Никольский аломати мавжудлиги ҳамда сутка давомида пайдо бўлаётган янги пуфаклар сонига қараб ҳисобланган. Олинган натижалар қуидагича баҳоланган: 5-6 баллгача – енгил кечиш, 7-10 балл – ўртача оғирликда кечиш, 11-14 балл – оғир кечиш деб ҳисобланган. пўрсилдоқ яра касаллигидаги шикастланиш майдонининг клиник индекси (PDAI – Pemphigus Disease Area Index) ва Ikeda индекси бўйича енгил кечиш 10 bemорда (11,4%), ўртача оғирликда кечиш – 29 bemорда (32,9%), оғир кечиш – 49 bemорда (55,7%) қайд этилган. 88 нафар bemор ичидаги сезигир (СЧ) bemорлар – 51 нафар (57,9%), стероидга чидамли (қайталанувчи) bemорлар – 37 нафарни (42,04%) ташкил этган. Клиник шакллар бўйича таҳлилга кўра, 51 нафар стероидга сезигир bemорлар ичидаги вульгар шакл устун бўлган – 38 нафар (76,5%), себорей шакл – 12 нафар (23,6%). 37 нафар стероидга чидамли bemорлар ичидаги эса асосан вульгар шакл – 89,2% (33 нафар), себорей шакл – 8,2% (3), вегетирловчи шакл – 2,7% (1) дерматоз тури қайд этилган (1-расм).



вульгарная – оддий (вульгар)

себорейная – себореали

вегетирующая – ўсимтасимон

стериод чувствительные – стериоддага сезувчан

стериоддезистентная – стериоддага чидамли

1-расм. Клиник шаклни ҳисобга олган ҳолда акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг стериоддага сезигир ва стериоддага чидамли шакллари кўрсаткичлари (абс.)

37 нафар стероидга чидамли акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги (АП) билан оғриган беморлар орасида касаллик аёлларда кўпроқ кузатилган – 22 нафар (59,5%), эркакларда эса – 15 нафар (40,5%) ҳолат қайд этилган. Шу каби тенденция стероидга сезгир шаклдаги АП билан оғриган беморларда ҳам кузатилган: аёллар – 32 нафар (62,7%), эркаклар – 19 нафар (37,3%).

Стероидга чидамли шакллардаги ёш бўйича хусусиятлар таҳлилига кўра, касаллик фаол меҳнатга лаёқатли ёшдаги шахсларда кўпроқ аниқланган: 31-40 ёшда – 11 нафар (29,7%), 41-50 ёшда – 9 нафар (24,3%) ва 51-60 ёшда – 8 нафар (21,6%). Цитодиагностика (мазок-отпечаток) усули орқали олиб борилган таҳлилларда стероидга чидамли шаклдаги беморларда ҳар кўриш майдонида ўртача 3-5 ва ундан ортиқ акантолитик хужайралар аниқланган, бу эса касалликнинг кучайиш босқичини кўрсатган.

Стероидга чидамли шаклдаги АП билан оғриган беморлар орасидаги триггер омиллар таҳлили шуни кўрсатдики: 83,8% (31 нафар) беморлар касаллик бошланишини асабий стресс билан боғлаган, 29,7% (11 нафар) – глюкокортикоид (ГКС) дори воситаларни тўхтатиш билан, 21,6% (8 нафар) эса вирусли касаллик ўтказганидан кейин пайдо бўлганини кўрсатган. 37 нафар беморнинг 29 нафарида (79,4%) асосий касаллик билан боғлиқ асоратлар ривожланган, жумладан: Иценко-Күшинг синдроми, ошқозон-ичак тизими касалликлари (эрозив гастрит) – 81,1% (30 нафар), оппортунистик кандидоз инфекциялари (тери ва шиллиқ қаватларда) – 86,5% (32 нафар), тери атрофияси – 56,7% (21 нафар), юрак-қон томир тизими касалликлари – 62,2% (23 нафар), қандли диабет – 21,6% (8 нафар), остеопороз – 16,2% (6 нафар) беморда аниқланган.

«Акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг клинико-генетик тавсифи» деб номланган тўртинчи боб детоксикациянинг иккинчи фазаси ферменти гени – GSTP1, шунингдек эндотелиал тизим генлари FGB ва PAI1 бўйича олиб борилган молекуляр-генетик тадқиқотларга бағишиланган.

Акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларда FGB гени G-455A фибринолиз полиморфизми бўйича ўтказилган молекуляр-генетик тадқиқотлар натижасида гетерозигот генотиплар G/A – 30,9% (13/42) ҳолатда аниқланди ($\chi^2=15,8$; $P=0,005$; $OR=6,9$; 95% CI 1,44–33,5), нефункционал генотиплар A/A – 11,9% (5/42) ҳолатда кузатилди ($\chi^2=15,8$; $P=0,005$; $OR=9,8$; 95% CI 0,5–184,5). Функционал генотиплар G/G эса 42 бемордан 24 нафарида (57,1%) аниқланди ($\chi^2=13,1$; $P=0,001$; $OR=0,09$; 95% CI 0,02–0,41). Назорат гуруҳидаги соғлом шахсларда функционал генотип G/G 33 нафардан 31 нафарида (96,9%) аниқланди, гетерозигот генотип G/A эса 21 нафардан 2 нафарида (6,1%) кузатилди, бу кўрсаткич асосий гуруҳга нисбатан 5,1 марта паст эканлиги аниқланган. Икки гуруҳда ҳам FGB гени A/A мутант гомозигот генотиплари аниқланмади.

Олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, FGB гени G/A полиморфизми генотипларининг тақсимоти акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморлар ва соғлом шахслар гуруҳида Харди–Вайнберг қонунига (РХВ) мос келади. Ушбу генетик маркернинг тузилишини ўрганиш

натижасида асосий беморлар гурӯҳида кутилаётган мутантлик даражаси соғлом гурӯхга нисбатан 1,3 марта юқори эканлиги аниқланган.

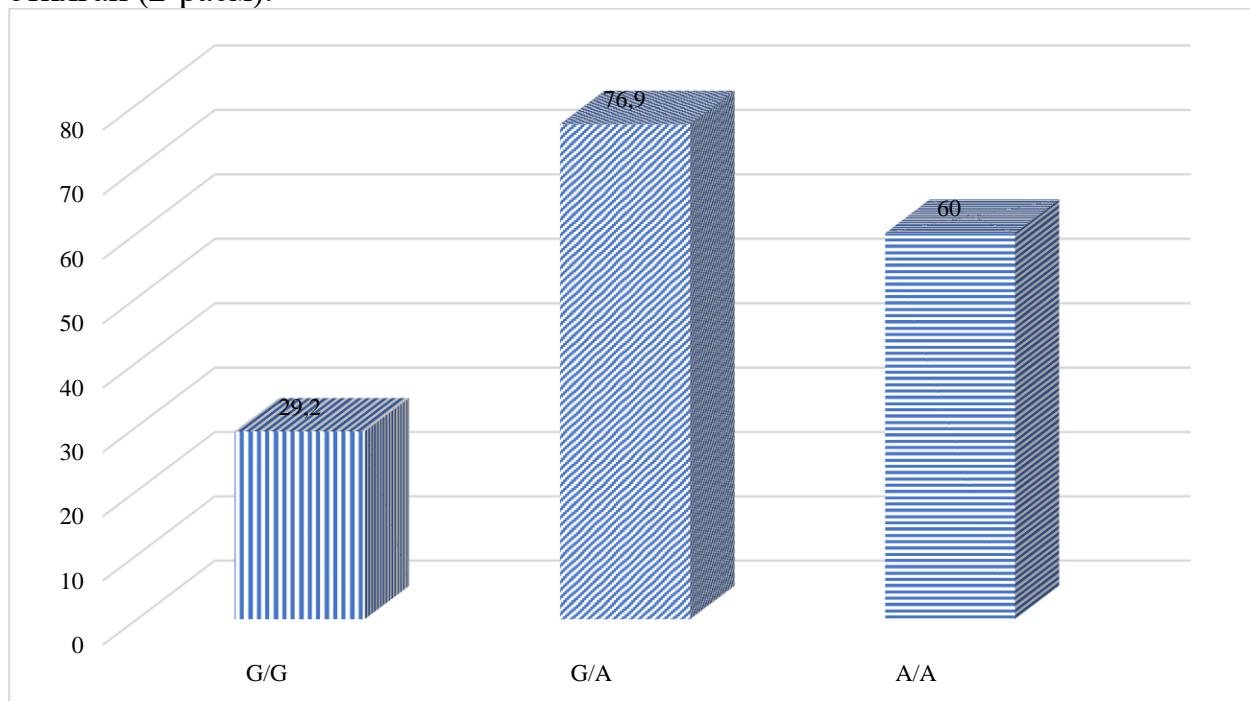
1-жадвал

АП билан оғриган беморлар гурӯҳида FGB гени полиморфизмининг (rs1800790) G-455A генотиплари бўйича кутилган ва РХВ бўйича кузатилган тақсимот частоталари

Генотиплар	Генотиплар частотаси		χ^2	P
	Кузатилган	Кутилган		
G/G	57,14	52,7	0,155	0.15
G/A	30,9	39,7		
A/A	11,9	7,5		
Жами	1,00	1,00		

Молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари таҳлили шуни кўрсатади, А аллели ҳамда FGB гени G/A полиморфизмининг гетеро-/гомозигот генотиплари акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг ривожланиш хавфини белгилайдиган муҳим молекуляр-генетик маркерлар ҳисобланади ($P<0,05$). Бу ҳолат дерматозни эрта башорат қилиш ва комплекс ташхис жараёнида эҳтиёткор ва чуқур ёндашувни талаб қиласи ($\chi^2=15,8$; $P=0,005$; OR=6,9; 95% CI 1,44-33,5; $\chi^2=15,8$; $P=0,005$; OR=9,8; 95% CI 0,5-184,5).

Бунда, стероидга чидамли шаклдаги АП билан оғриган беморларда FGB гени G/A гетерозигот генотипи мавжуд бўлган ҳолларда рецидив частотаси 76,9% (13 бемордан 10 нафарида), A/A гомозигот вариантида эса 60% ҳолат қайд этилган (2-расм).



2-расм. FGB гени генотиплари полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда стероидга чидамли шаклдаги АП билан оғриган беморларда касаллик рецидиви частотаси (%)

Шундай қилиб, генетик тадқиқотлар натижалари FGB гени G455A (rs1695) полиморфизми бўйича «A» аллели ва G/A гетерозигот генотипи акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг ривожланиш механизми билан ишончли боғлиқ эканлигини кўрсатди. Шу билан бирга, «G» аллелининг мавжудлиги мазкур полиморфизмда АП ривожланишига нисбатан протектив (ҳимоя қилувчи) таъсирга эга эканлиги аниқланди.

PAI1 гени бўйича молекуляр-генетик тадқиқотлар натижаларига кўра, АП билан оғриган bemорларда 5G/5G функционал генотипи 61,9% (26/42) ҳолатда аниқланган, соғлом шахслар гурухида эса бу кўрсаткич 91,2% (31/34) ни ташкил этган бўлиб, у асосий гурӯх кўрсаткичларидан 1,5 марта юқори эканлиги кузатилган ($\chi^2=9,1$; $P=0,01$; $OR=0,16$; 95% CI 0,04-0,6) (2-жадвал).

2-жадвал

АП билан оғриган bemорлар ва соғлом шахслар гуруҳларида PAI1 гени 5G/4G полиморфизми генотипларининг тарқалиш частотаси

Гуруҳлар		Аллеллар частотаси				Генотиплар тақсимланиши частотаси					
		5G		4G		5G/5G		4G/5G		4G/4G	
		n*	%	n*	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гурӯх n=42 (84)	64	76.2	20	23.8	26	61.9	12	28.6	4	9.5
2	Назорат гуруҳи n=34 (68)	65	95.6	3	4.4	31	91.2	3	8.8	0	

Изоҳ: n – текширилган bemорлар сони; *n – тадқиқ қилинган хромосомалар сони

PAI-1 гени 5G/4G генотипининг гетерозигот варианти АП билан оғриган bemорларда соғлом шахслар кўрсаткичига нисбатан 3,3 марта юқори бўлиб, 28,6% (12/42) ни ташкил этди, назорат гурухида эса 8,8% (3/34) ҳолат аниқланди ($\chi^2=9,1$; $P=0,01$; $OR=4,13$; 95% CI 1,06–16,12). Шу билан бирга, PAI-1 гени 4G/4G мутант гомозигот генотипи асосий гурӯхда 9,5% (4/42) ҳолатда кузатилди, назорат гуруҳидаги соғлом шахсларда эса аниқланмади ($\chi^2=9,1$; $P=0,01$; $OR=8,06$; 95% CI 0,42–155,28). Олинган маълумотлар статистик жиҳатдан ишончли ҳисобланади.

Генетик тадқиқот натижалари шуни кўрсатди, агар геномда PAI-1 гени 4G полиморфизмининг вариант аллели мавжуд бўлса, АП ривожланиш хавфи 6,7 марта ошади ($OR=6,7$). Шу билан бирга, PAI-1 гени 1799768 полиморфизмининг гетерозигот генотипи акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг шаклланишини белгилайдиган генетик детерминанта ҳисобланади ва унинг ташувчилари ушбу патология ривожланишига мойиллик омили бўлиб, касаллик ривожланиш хавфини 4 марта оширади ($OR=4,1$).

Кўплаб касалликларнинг ривожланишида ксенобиотиклар детоксикацияси генлари муҳим аҳамиятга эга бўлиб, улар нафақат сурункали,

балки ўткір касалліклар ривожланишида ҳам иштирок этади [Мавлянова Н.Н., Бобоев К.Т., 2018]. Ксенобиотиклар детоксикацияси генларининг муҳим вазифаси – эндоген омиллар билан ўзаро таъсирга киришиш; глутатионтрансферазлар учун эндоген субстратлар – билирубин ва простагландинлар биосинтези жараёнда иштирок этувчи гормонлар ҳисобланади.

АП билан оғриган беморлар гуруҳида ушбу полиморфизмнинг аллел ва генотиплар учраш частотаси тақсимотини таҳлил қилиш натижасида назорат гуруҳи билан таққослаганда ишончли фарқлар аниқланди (3-жадвал).

3-жадвал

Асосий гурух (АП билан оғриган беморлар) ва назорат гуруҳида GSTP1 гени *IIe105Val* полиморфизмнинг аллеллари ҳамда генотиплари учраш частотасидаги фарқлар

Аллеллар ва генотиплар	Тадқиқ этилган аллеллар ва генотиплар сони		Статистик фарқ
	<i>Асосий</i> гурух	<i>Назорат</i> гуруҳи	
А аллели	70	89	$\chi^2=28.95$; $P<0.00008$; $OR=36.14$; 95%CI 5.08- 286.63
G аллели	30	11	
A/A генотипи	27	44	$\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=0.03$; 95%CI 0.00-0.21
A/G генотипи	16	1	$\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=20.71$; 95%CI 2.61-163.9
G/G генотипи	7	0	$\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=15.69$; 95%CI 0.87-283.09

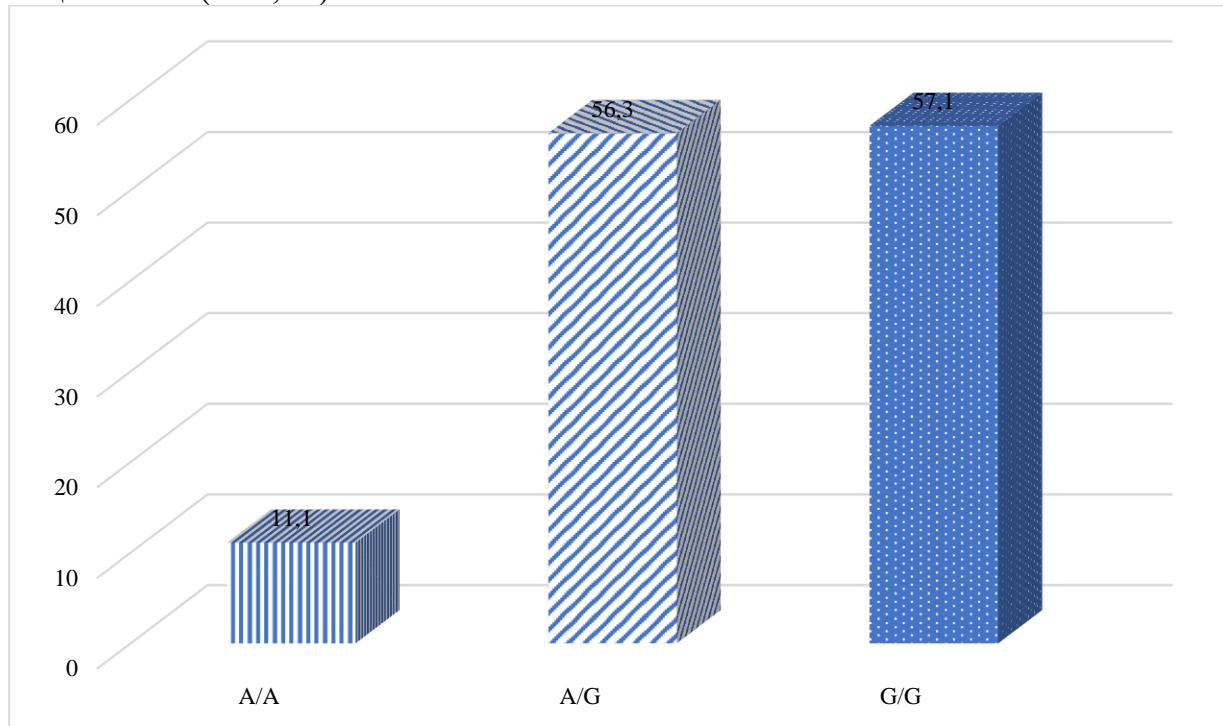
Ушбу полиморфизм генотипларининг частота тақсимотини ўрганиш натижалари АП билан оғриган беморлар (асосий гурух) ва назорат гуруҳи (соғлом шахслар) ўртасида умумий танлов бўйича ишончли фарқ мавжудлигини кўрсатди ($P<0.0001$). Функционал жиҳатдан нокулай генотиплар A/G ва G/G билан боғлиқ ассоциациялар аниқланди – тегишлича 12% ва 14% ҳолатларда ($\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=20.71$; 95% CI 2,61-163,9; $\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=15.69$; 95% CI 0.87-283,09). Имкониятлар нисбати коэффициентига кўра, АП ривожланиш хавфи асосий гуруҳда A/G ва G/G полиморфизмлари мавжуд бўлган ҳолларда соғлом назорат гуруҳига нисбатан мос равищда 20,7 ва 15,7 марта юқори эканлиги аниқланди ($OR=20.71$; $OR=15.69$). Бу кўрсаткичлар тадқиқот гурухларида статистик жиҳатдан ишончли деб баҳоланди ($P<0.05$).

GSTP1 гени G аллели функционал жиҳатдан нокулай бўлиб, АП билан оғриган беморлар хромосомаларида соғлом популяция танловига нисбатан 27,3 марта кўпроқ учраган ва бу фарқ статистик жиҳатдан ишончли деб топилган ($P<0.05$). Шунингдек, A/G ($\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=20.71$; 95% CI 2,61-163,9) ва G/G ($\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=15.69$; 95% CI 0.87-283,09) генотипларининг акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги ривожланиши билан

боғлиқлиги аниқланди. GSTP1 гени A/A генотипига эга бўлган беморларда рецидив частотаси 11,1% (27 бемордан 3 нафарида) ни ташкил этди. Шу билан бирга, A/G гетерозигот (16 бемордан 9 нафарида) ва G/G гомозигот мутант варианtlари (7 бемордан 4 нафарида) бўлган ҳолларда рецидив частотаси 5,1 марта юқори бўлиб, ўртача 56,3% ва 57,1% ни ташкил этган. Олинган натижалар статистик жиҳатдан ишончли деб топилди ($P<0,05$).

Қизиқарли маълумотлар GSTP1 гени генотип полиморфизми ассоциациясига боғлиқ ҳолда стероидга чидамли шаклдаги АП билан оғриган беморларда дерматоз рецидив частотаси бўйича ҳам аниқланган.

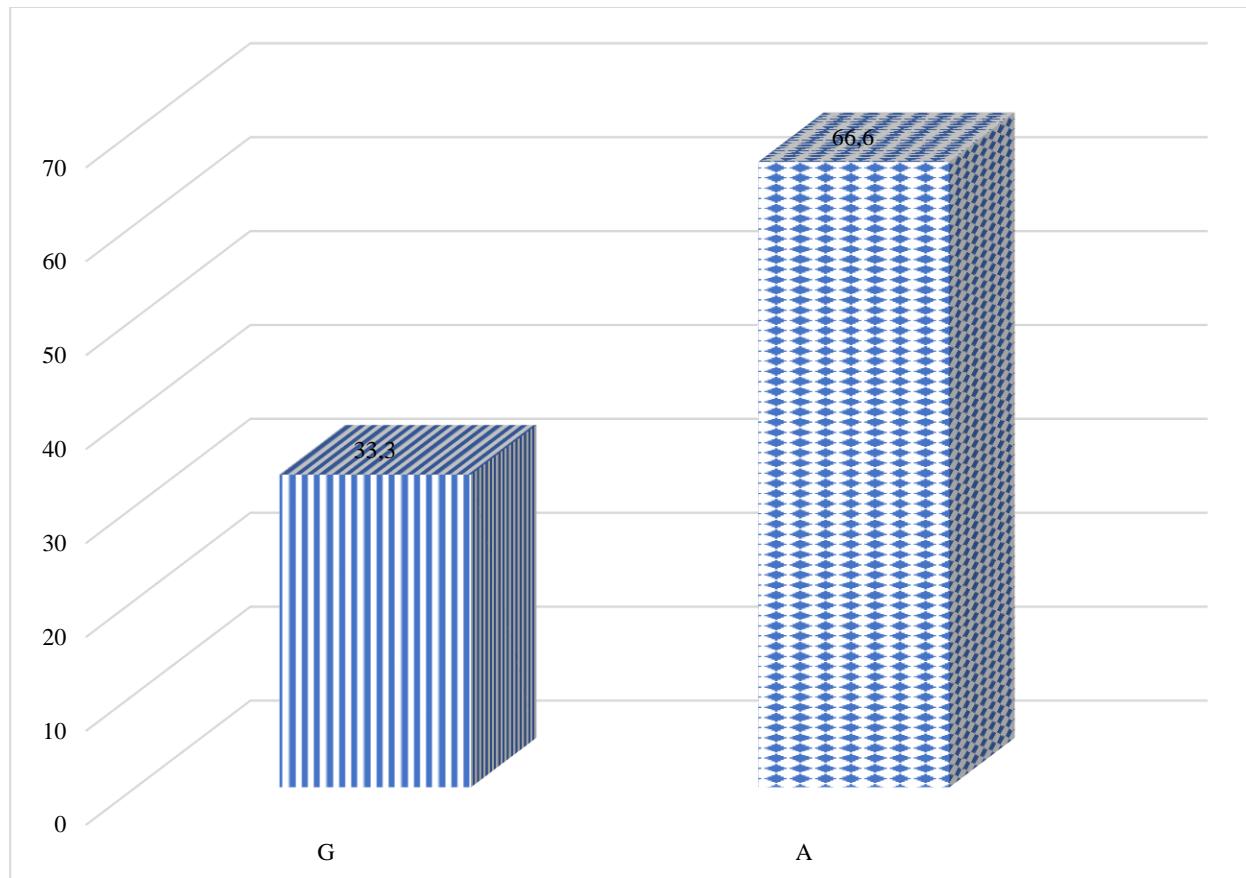
GSTP1 гени A/A генотипига эга бўлган беморларда рецидив частотаси 11,1% (27 бемордан 3 нафарида) бўлган бўлса, A/G гетерозигот (16 бемордан 9 нафарида) ва G/G гомозигот мутант варианtlар (7 бемордан 4 нафарида) учун бу кўрсаткич ўртача 56,3% ва 57,1% бўлиб, 5,1 марта юқори эканлиги қайд этилган. Олинган натижалар статистик жиҳатдан ишончли деб баҳоланган ($P<0,05$).



3-расм. GSTP1 гени генотиплари полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда стероидга чидамли шаклдаги АП билан оғриган беморларда рецидив частотаси кўрсаткичлари (%)

Шундай қилиб, GSTP1 гени C.313A>G полиморфизмининг G аллели ҳамда гетеро-/гомозигот генотиплари ўзбек популяциясидаги беморларда акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигининг ривожланиш хавфини оширадиган муҳим молекуляр-генетик маркерлар сифатида аниқланди ($\chi^2=28,95$; $P<0,00008$; OR=36,14; 95% CI 5,08–286,63). Шу билан бирга, A аллели ва A/A функционал жиҳатдан қулай генотипи мазкур патология ривожланишига нисбатан ишончли протектив маркерлар эканлиги аниқланди ($\chi^2=28,95$; $P<0,00008$; OR=0,03; 95% CI 0,0-0,2).

«Акантолитик пүрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморлар қонидаги десмоглеин-1 ва десмоглеин-3 га нисбатан IgG синфидағи антителолар ҳамда С-реактив оқсил ҳолати» деб номланған бешинчи бобда 18 ёшдан 67 ёшгача бўлган 65 нафар акантолитик пүрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларда ўтказилган ИФА (иммунофермент таҳлил) натижалари келтирилган. ИФА таҳлиллари натижаларига кўра, 65 нафар бемордан 57 нафарида (87,7%) қон зардобида десмоглеин-1 (Dsg-1) ва десмоглеин-3 (Dsg-3) га нисбатан IgG синфидағи аутоантителоларнинг юқори даражадаги концентрацияси аниқланган бўлиб, бу ҳолат аутоиммун жараённинг фаоллашувини кўрсатган. Десмоглеинларга нисбатан аутоантителоларнинг микдорий тавсифини таҳлил қилиш натижасида беморлар қон зардобида уларнинг концентрацияси ошгани аниқланди. Хусусан, десмоглеин-1 га нисбатан IgG аутоантителолар даражаси ўртача $21,3 \pm 1,02$ пг/мл, десмоглеин-3 га нисбатан IgG аутоантителолар даражаси эса $19,8 \pm 0,9$ нг/мл ни ташкил этди. Бу кўрсаткичлар соғлом шахслар кўрсаткичларидан мос равища 6,2 ва 5,6 марта юқори эканлиги аниқланган. Олинган натижалар статистик жиҳатдан ишончли деб топилган ($P<0,05$). Бундан ташқари, десмоглеин-1 ва десмоглеин-3 га нисбатан IgG синфидағи аутоантителолар даражаси юқори бўлган ҳолатлар асосан FGB гени А мутант вариантини ташувчи беморларда кузатилган бўлиб, бу 66,6% ҳолатни ташкил этган.



4-расм. FGB гени аллел варианtlарини ҳисобга олган ҳолда десмоглеин-1 (Dsg-1) ва десмоглеин-3 (Dsg-3) юқори концентрация кўрсаткичлари (%)

Акантолитик ҳужайралар – Тцанк ҳужайраларининг миқдорий баҳоланиши натижалари бўйича ўтказилган корреляцион таҳлил шундан далолат бердики, десмоглеин-1 (Dsg-1) га нисбатан IgG аутоантителолар ($r=+0,54$) ва десмоглеин-3 (Dsg-3) га нисбатан IgG аутоантителолар ($r=+0,65$) даражалари билан тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик мавжуд бўлиб, у статистик жиҳатдан ишончли деб баҳоланди ($P<0,05$). Олинган натижалар дерма ва шиллиқ қаватлар аралаш типда шикастланишини кўрсатди.

Иммун жавоб шаклланишида антителолар ва лимфоцитлар томонидан ажратиладиган цитокинлар билан бир қаторда, қон зардобидаги остра фаза оқсиллари ҳам иштирок этади. Улар концентрацияси инфекцион-яллигланиш жараёнлари вақтида тезда ортади. Хусусан, С-реактив оқсил (СРБ) кенг доирадаги лигандлар – микроорганизмлар компонентлари, токсинлар ва шикастланган тўқималар зарраларини боғлай олади ҳамда уларнинг тарқалишини чеклайди [Barnes E.V., Narain S., 2005].

Тадқиқот натижалари шундан далолат бердики, ҳақиқий пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларда С-реактив оқсилнинг аниқланиши частотаси юқори бўлиб, у 87,7% ҳолатни ташкил этди. Қон зардобидаги С-реактив оқсил миқдорий таҳлили шундан даража бердики, унинг титри назорат гуруҳига нисбатан 3,8 марта юқори бўлиб, ўртача $18,3 \pm 0,5$ МЕ/мл ни ташкил этди ва у десмоглеинларга нисбатан аутоантителолар билан корреляцион боғлиқликка эга эканлиги аниқланди – Dsg-1 учун ($r=+0,56$) ва Dsg-3 учун ($r=+0,4$). Бу боғлиқликлар статистик жиҳатдан ишончли деб баҳоланган ($P<0,05$) ва яллигланиш жараёнининг ўтқир фазасини ифодалаган.

СРБ даражасининг ошиши аутоантителолар фаоллашуви ва бактериал, вирусли ёки замбуруғли табиатдаги асоратларнинг ривожланишига кўмаклашишини кўрсатади. Бизнинг фикримизча, ушбу маълумотлар касалликнинг клиник кечишида муҳим диагностик ва прогностик аҳамиятга эга бўлиб, СРБ титрини аниқлаш келгусида тўғри ва мақсадли даво усулини танлашга ёрдам беради.

«Акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларда ташқи терапияни такомиллаштириш» деб номланган олтинчи боб АП билан оғриган беморларда оптимал даволаш усусларини ишлаб чиқишига бағищланган. АП билан оғриган беморларни даволаш – клиник самарадорликка эришиш билан бир қаторда, мумкин бўлган асоратлар хавфини минималлаштиришни талаб қиласиган жуда мураккаб терапевтик муаммо ҳисобланади. Ушбу касалликни даволашда ягона морбидостатик таъсирга эга усул – бу системали глюкокортикоид (ГКС) препаратларини кўллаш бўлиб, улар 1,5-2,0 мг/кг/сут дозада (преднизолон ҳисобида) тайинланади.

Глюкокортикоид юкламасини камайтириш, ножўя таъсирлар ва системали ГКС терапиясидан келиб чиқадиган асоратлар хавфини пасайтириш мақсадида, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази (РСНПМЦДВиК) клиникасида акантолитик

пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган беморларни даволашнинг қўшма усули ишлаб чиқилди. Бу усулда беморнинг ўз қонидаги тромбоцитларга бой плазма (5 мл) 150 мл стериллаштирилган активлаштирилган кремнийли сув («ASW-Фатидерм») билан аралаштирилиб, касаллик ўчоқларига кунига 3 марта, 10 кун давомида пуркалиш йўли билан қўлланилди.

«ASW-Фатидерм» – Ўзбекистонда ишлаб чиқарилган, ООО «FATIDERM» маҳаллий маҳсулоти, органик минерал сув бўлиб, кремний (SiO_2) минераллари комплексидан иборат. pH – 7,9. Унинг ўзига хос таркиби туфайли бу тоник тери ва шиллик қават ҳужайраларининг қайта тикланиш жараёнларини фаоллаштиради, яллиғланишга қарши, регенерацияловчи, антиоксидант ва тоник таъсирга эга. Бундан ташқари, у касаллик ўчоқларида шартли патоген микроорганизмлар (*Staphylococcus spp.*, *E. coli*, *Candida spp.* ва вируслар) колониялашуви даражасини камайтиради. Na, K, Ca, Mg, Fe, Zn, Au ва бошқа минералларнинг мавжудлиги дори воситаларининг терапевтик самарасини оширади.

Теридағи эрозив-ярма шикастланишларни даволашнинг таклиф этилаётган усули ҳақиқий пўрсилдоқ яра касаллиги билан оғриган 67 нафар беморда клиник синовдан ўтказилди. Шулардан 51 нафарида вульгар форма, 6 нафарида эса себорей форма аниқланган.

Терапия самарадорлигини ўрганиш мақсадида беморлар 2 гурӯхга бўлинди ва барча иштирокчиларда факториал тадқиқот дизайнни қўлланилди: I-группа (назорат гурӯхи) – пуфакчи яра касаллиги (пемфигус) билан оғриган 18 нафар бемор (шулардан 16 нафар – вульгар шакл, 2 нафар – себорей шакл), улар стандарт даволаш протоколига мувофиқ комплекс даво (гипосенсибилизатор, глюкокортикоид, кўрсатма бўйича антибиотик терапия) ҳамда ташқи даво сифатида “Оксикорт” аэозоли билан (кунига 2–3 марта сепиш йўли билан 10 кун давомида) даволанишган. II-группа (асосий гурӯх) – акантолитик пуфакчи яра (АП) билан оғриган 48 нафар бемор (шулардан 45 нафар – вульгар шакл ва 3 нафар – себорей шакл), уларга комплекс терапия билан бирга инновацион усул – беморнинг ўз қонидан олинган 5 мл плазмадаги тромбоцитар масса “ASW-Фатидерм” номли активлаштирилган кремнийли сув билан комбинацияда ташқи даво сифатида қўлланилган. Барча беморларда клиник кўрсаткичлар (Ikeda индекси – Ikeda’s SIP – Ikeda’s Severity Index for Pemphigus) ва лаборатор таҳлиллар (қоннинг биокимёвий таҳлили, иммунологик, цитологик текширувлар – Тцанк ҳужайралари ва эозинофилия бўйича) ҳамда даволашдан олдин ва кейин терининг микрофлораси таҳлил қилинган. Ikeda индекси терининг ва шиллик қаватларнинг шикастланиш майдони, Никольский белгисининг мавжудлиги ҳамда бир кунда пайдо бўлаётган янги пуфакчалар сонига қараб ҳисобланган (4-жадвал).

4-жадвал

АП билан оғриган беморларда терининг эрозив-ярали шикастланишларини даволаш усулларининг қиёсий клиник тавсифи (кунларда) ($M \pm m$)

Даволаш усули	Инфильтрация камайиши	Гиперемия камайиши	Эрозия/яралар эпителизацияланиши	Тцанк хужайраларига таҳлил манфий натижа бериши
I гурух (назорат) n=19	7,1 \pm 0,3	9,6 \pm 0,2	16,6 \pm 0,5	14,7 \pm 0,4
II гурух (асосий) n=48	3,8 \pm 0,2 *	6,4 \pm 0,1 *	5,6 \pm 0,1 *	5,4 \pm 0,2 *

Изоҳ: р – I гурух кўрсаткичларига нисбатан даволашдан кейинги маълумотларнинг ишончлилик даражаси ($P < 0,05$)

Жадвал маълумотларидан кўриниб турибдики, тромбоцитар масса ва активлаштирилган кремнийли сувнинг биргаликда қўлланилиши, уни шикастланган тери участкаларига пуркаш йўли билан берилиши терапатологик жараённинг сўрилиш динамикасини тезлаштирган ва даволаш муддатининг қисқаришига ҳамда Тцанк хужайралари сонининг назорат гурухига нисбатан 2,1 марта камайишига олиб келган ($P < 0,05$).

Шунингдек, стандарт терапияга мувофиқ акантолитик пўрсилдоқ яра касаллиги (АП) билан оғриган беморларга тромбоцитар масса ва активлаштирилган кремнийли сувдан ташқи усулда фойдаланиш билан ўтказилган комплекс даво десмоглеин Dsg-1 га нисбатан IgG аутоантителолар даражасини 1,6 марта, Dsg-3 га нисбатан эса 1,7 марта камайтирган, яъни даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли фарқ қайд этилган. Бу усул дерматологик амалиётда кенг қўллаш учун тавсия этилиши мумкин. Бизнинг фикримизча, таклиф этилаётган усулнинг мусбат самараси тромбоцитар массадаги ўсиш омиллари (growth factors)нинг фаоллашуви билан изоҳланади, чунки активлаштирилган кремнийли сув таркибидаги шифобахш минераллар ушбу омилларнинг таъсирини кучайтиради. Бу ҳолат плазмадаги полипептидлар самарадорлигини оширади, атипик хужайралар ўсишини тўхтатади ҳамда тери хужайраларининг қайта тикланиш (регенерация) жараёнини рағбатлантиради.

Жадвал маълумотларидан кўриниб турибдики, инновацион даволаш усули асосий гурух беморларида терапевтик самарадорликнинг ошишига ҳисса қўшган. Ишлаб чиқилган инновацион маҳаллий терапияни қўллаган ҳолдаги комплекс даво терапевтик самарадорликни 1,6 марта оширишга ҳамда рецидивлар сонини 2,1 марта камайтиришга имкон берди.

5-жадвал

АП билан оғриган беморларда терапевтик самарадорликнинг қиёсий баҳоланиши (абс., %) (1 йил давомида)

Даволаш усули	Клиник яшиланиш	Яхшиланиш	Самарасиз	Рецидив
I- гурух (назорат) n=19	6 (31,6%)	9 (47,4%)	3 (15,8%)	6 (31,6%)
II-гурух (асосий) n=48	25 (52,1%)*	39 (47,9%)	-	7 (14,6%) *

Изоҳ: * – маълумотларнинг I гурух кўрсаткичларига нисбатан ишончлилик даражаси ($P<0,05$)

Молекуляр-генетик, иммунологик ва цитологик тадқиқотлар натижалари асосида биз эндотелиал тизим гени полиморфизми ассоциациясини ҳисобга олган ҳолда АП билан оғриган беморлар учун персоналлаштирилган даволаш усули алгоритмини ишлаб чиқдик.

6-жадвал

GSTP1 гени ва эндотелиал тизим аллел вариантлари ҳамда Ikeda индекси ҳисобга олинган ҳолда акантолитик пўрсилдоқ яра касаллигини даволаш алгоритми

Ikeda индекси	GSTP1 гени A/A; FGB G/G ; PAII 5G/5G	GSTP1 гени A/G; FGB G/A ; PAII 5G/4G	GSTP1 гени G/G; FGB A/A ; PAII 4G/4G
Енгил даражаси	Системали таъсирга эга ГКС / ёки метотрексат. Детоксикация терапияси (реополиглюкин, сукцинасол ва бошқалар). Кўлловчи терапия (С, А, Е гурухи витамин терапияси), калий препаратлари, гепатопротекторлар. Ташқи: ТПКС, тромбоцитар масса ва активлаштирилган кремнийли сув ASW–Фатидерм (150 мл) комбинацияси	1 мг/кг оғирлик микдоридаги ГКС (схема бўйича) ёки цитостатиклар билан комбинацияда. Детоксикация терапияси (реополиглюкин, сукцинасол ва бошқалар). Кўлловчи терапия (С, А, Е гурухи витамин терапияси), калий препаратлари, гепатопротекторлар. 2-сон плазмаферез. Ташқи: ТПКС, тромбоцитар масса ва активлаштирилган кремнийли сув ASW–Фатидерм (150 мл) комбинацияси.	Системали таъсирга эга ГКС – 1 мг/кг ёки метилпреднизолоннинг 250 мг дозасида кичик пульс-терапия (вена ичига томчилатиб 3 кун давомида), кейин эса системали глюкокортикоид терапиясига (преднизолон ва бошқалар) ўтиш – 1 мг/кг оғирлик ҳисобида (кунига 70–80 мг дозада, схема бўйича). Детоксикация терапияси – (реополиглюкин, сукцинасол ва бошқалар). Кўлловчи терапия – (С, А, Е гурухи витамин терапияси), калий препаратлари, гепатопротекторлар. 2-сон плазмаферез.

			Ташқи: тромбоцитар масса ва активлаштирилган кремнийли сув ASW–Фатидерм (150 мл) комбинацияси
Үртача даража	<p>Системали таъсирга эга ГКС / ёки метотрексат. Детоксикация терапияси – (реополиглюкин, сукцинасол ва бошқалар). Қўлловчи терапия – (С, А, Е гурухи витамин терапияси), калий препаратлари, гепатопротекторлар. 2-сон плазмаферез.</p> <p>Ташқи: ТПКС, тромбоцитар масса ва активлаштирилган кремнийли сув ASW–Фатидерм (150 мл) комбинацияси.</p>	<p>Метилпреднизолон (Майпред) билан кичик пульс-терапия – 500 мг дозада вена ичига томчилатиб 3–5 кун давомида, кейин системали глюокортикоидтерапиясига (преднизолон ва бошқалар) ўтиш – 1 мг/кг оғирлик ҳисобида (кунига 70–80 мг дозада, схема бўйича).</p> <p>Детоксикация терапияси – (реополиглюкин, сукцинасол ва бошқалар). Қўлловчи терапия – (С, А, Е гурухи витамин терапияси), калий препаратлари, гепатопротекторлар. 2-сон плазмаферез.</p> <p>Ташқи: ТПКС, тромбоцитар масса ва активлаштирилган кремнийли сув ASW–Фатидерм (150 мл) комбинацияси.</p>	<p>Метилпреднизолон (Майпред) билан кичик пульс-терапия – 500 мг дозада вена ичига томчилатиб 5 кун давомида, кейин системали глюокортикоидтерапиясига (преднизолон ва бошқалар) ўтиш – 1 мг/кг оғирлик ҳисобида (кунига 70–80 мг дозада, схема бўйича).</p> <p>Детоксикация терапияси – (реополиглюкин, сукцинасол ва бошқалар). Қўлловчи терапия – (С, А, Е гурухи витамин терапияси), калий препаратлари, гепатопротекторлар. 2-сон плазмаферез.</p> <p>Ташқи: ТПКС, тромбоцитар масса ва активлаштирилган кремнийли сув ASW–Фатидерм комбинацияси.</p>
Оғир даража	Метилпреднизолон (Майпред) билан кичик пульс-терапия – 500 мг дозада вена ичига томчилатиб 3–5 кун давомида, кейин системали глюокортикоидтерапияси (преднизолон ва бошқалар) – 1 мг/кг оғирлик ҳисобида	Метилпреднизолон (Майпред) билан кичик пульс-терапия – 500 мг дозада вена ичига томчилатиб 5 кун давомида, кейин системали глюокортикоидтерапияси (преднизолон ва бошқалар) – 1 мг/кг оғирлик ҳисобида (кунига 70–80 мг дозада, белгиланган схема	

	<p>(кунига 70–80 мг дозада, схема бўйича).</p> <p>Детоксикация терапияси – (реополиглюкин, сукцинасол ва бошқалар).</p> <p>Кўлловчи терапия – (С, А, Е гурухи витамин терапияси), калий препаратлари, гепатопротекторлар. 2-сон плазмаферез.</p> <p>Ташқи: ТПКС ва тромбоцитар масса, активлаштирилган кремнийли сув билан (ASW–Фатидерм) комбинацияда қўлланилади.</p>	<p>(кунига 70–80 мг дозада, белгиланган схема бўйича).</p> <p>Детоксикация терапияси – (реополиглюкин, сукцинасол ва бошқалар).</p> <p>Кўлловчи терапия – (С, А, Е гурухи витамин терапияси), калий препаратлари, гепатопротекторлар. 2-сон плазмаферез.</p> <p>Ташқи: ТПКС (тромбоцитар плазма концентрати) ва тромбоцитар масса, активлаштирилган кремнийли сув (ASW–Фатидерм) билан комбинацияда қўлланилади.</p>
--	---	--

ХУЛОСА

1. Клиник-лаборатория текширувлари натижасида 88 нафар акантолитик пуфакчали дерматоз билан касалланган bemорлар орасида вульгар шакл энг кўп учрагани аниқланди – 81,8% (72 ҳолат), себорей шакл – 17,04% (15 ҳолат), вегетацияланувчи шакл – 1,1% (1 ҳолат). Ikeda клиник индекси бўйича енгил кечиш 11,4% (10 bemор), ўртача оғирлик 32,9% (29 bemор), оғир кечиш 55,7% (49 bemор) ҳолатда кузатилди. Улар орасида стероидга сезувчан bemорлар 57,9%, стероидга чидамли bemорлар – 42,04% ни ташкил этди. Стероидрезистент шаклларда асосий триггер омиллар сифатида нерв стрессли (83,8%), глюкокортикоид препаратларини тўхтатиш (29,7%), ва вирусли касалликлар (21,6%) кузатилди.

2. Эндотелий тизими генларининг молекуляр-генетик тадқиқот натижаларига кўра, FGB генидаги G/A ва PAI-1 генидаги 5G/4G полиморфизмнинг гетеро/гомозигот вариантлари акантолитик пуфакчали дерматознинг оғир шакллари шаклланишида муҳим генетик детерминанталар эканлиги аниқланди. Уларнинг ташувчилиги ушбу патологияга мойиллик омиларидан бири ҳисобланади ($\chi^2=15.8$; $P=0,005$; $OR=9.8$; 95% CI 0,5–184,5; $\chi^2=8,59$; $P<0,003$; $OR=6,36$; 95% CI 1,67–24,3).

3. GSTP1 генидаги C.313A>G полиморфизмининг G аллели ва унинг гетеро/гомозигот вариантлари Ўзбекистон популяциясида акантолитик пуфакчали дерматоз ривожланиш хавфининг аҳамиятли маркерлари ҳисобланади ($\chi^2=28,95$; $P<0,00008$; $OR=36,14$; 95% CI 5,08–286,63). А аллели ва

А/А генотипи эса касаллик ривожланишидан ҳимоя қилувчи протектив маркер сифатида аниқланди ($\chi^2=28,95$; $P<0,00008$; $OR=0,03$; 95% CI 0,0–0,2).

4. АП билан касалланган беморларнинг 87,7%ида IgG синфидағи аутоантителларнинг Dsg-1 ва Dsg-3 десмоглеинларига нисбатан юқори концентрацияси, шунингдек С-реактив оқсил даражаси ошиши аниқланди. Бу ҳолат аутоиммун жараённинг фаоллашганлигини күрсатади. Энг юқори күтарилиш FGB гени А аллели мутант вариантларини ташувчи беморларда (66,6%) күзатылды.

5. Эндотелий тизими генлари (FGB, PAI1) ва детоксикация ферменти гени GSTP1 полиморфизми аллель вариантларини хисобга олган ҳолда акантолитик пуфакчали дерматоз билан касалланган беморларни комплекс равища шахсийлаштирилган тарзда даволаш алгоритми ишлаб чиқылды. Шунингдек, тромбоцитар масса ва фаоллаштирилган кремнийли сув (ASW–Фатидерм) комбинациясидаги ташқи терапия усули такомиллаштирилди. Бу усул теридаги патологик жараёнларни тездә сўндириш, тери регенерациясини кучайтириш, стационарда ётиш муддатини қисқартириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/28.02.2023. Tib.158.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И
КОСМЕТОЛОГИИ**

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

КОДИРОВА МИННУРА АЛГАППАРОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ И ОПТИМИЗАЦИИ
МЕТОДОВ ТЕРАПИИ**

14.00.11 – Дерматология и венерология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве Высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.1.PhD/Tib2452.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии Министерство здравоохранения Республики Узбекистан.

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

Научный руководитель:

Мавлянова Шахноза Закировна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ташкенбаева Умida Алишеровна
доктор медицинских наук, профессор

Исмайлова Адолат Абдурахмановна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Азербайджанский Государственный
Медицинский Университет**

Защита диссертации состоится «_____» 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/28.02.2023.Tib. 158.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, дом 3. Тел./факс: (+99878) 147-02-06, e-mail: niidiv@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (зарегистрирована за №____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, дом 3. Тел./факс: (+99878) 147-02-06).

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

У.Ю. Сабиров

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

Ж.Б. Муллаханов

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

А.Б. Рахматов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и необходимость темы диссертации. В мире, в последние годы все больший интерес ученых и практических специалистов привлекают вопросы изучения акантолитической пузырчатки (АП), являющейся тяжелым буллезным дерматозом, характеризующейся поражением кожи и/или слизистых оболочек. Ведущую роль в патогенезе АП отводят аутоиммунным реакциям, приводящим к вредному действию циркулирующих ауто-АТ, которые направлены против компонентов десмосом, в первую очередь десмоглеина 3 (Dsg 3) и десмоглеина 1 (Dsg1), отвечающих за поддержание клеточной адгезии, приводящие акантолизу [Матушевская Е.В., Кубанова А.А., 1995; Avgerinou G., Papafragkaki D.K., 2013]. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...заболеваемость пузырчаткой в странах Европы и Северной Америки составляет в среднем 0,1 до 0,2 случаев на 100 000 населения в год»¹. Согласно последним данным, по статистике высокие показатели заболеваемости ИАП отмечаются в странах средиземноморского бассейна: в Израиле – 1,62, в Греции — 0,93, в Болгарии — 0,47, во Франции — 0,17 случая на 100 000 населения [1], в России – 4,9 случаев, в то время как в других странах этот показатель не превышает 0,01. Тогда как в Узбекистане по данным статистики встречаемость ИАП на 100 000 населения составляет - 0,49 [Ljubojevic S. et al., 2002; Арифов С.С., Рахимов И.Р.2006; Wolff K. et al., 2012; Акимов В.Г., Сукилин Г.И.2017; Абрамова Т.В.2020].

В мире проводится целый ряд научных исследований, направленных на совершенствование ранней диагностики, лечения, профилактики и поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием истинной пузырчатки. В последнее время особое внимание уделяется изучению генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), которые являются кандидатными в формировании предрасположенности к многим заболеваниям, в том числе дерматозам, так как их белковые продукты осуществляют взаимодействие со средой, детоксицируя или токсифицируя чужеродные химические соединения, попадающие в организм, в том числе и лекарственные препараты. В развитии пузырчатки большую роль играет эндотелиальная дисфункция, которая участвует в дегенеративных изменениях шиповатого слоя эпидермиса, проявляющееся разрушением межклеточных мостиков, потерей клетками большей части цитоплазмы и морфологическими изменениями, что в дальнейшем приводит к образованию пузырей. Общим признаком большинства аутоиммунных заболеваний является В-клеточная активация, приводящая к гиперглобулинемии и избыточному образованию ААТ с разной специфичностью

В нашей стране в настоящее время проводится большая работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты населения, адаптации медицинской системы к требованиям мировых

¹ WHO Cervical Cancer Prevention and Control Costing (C4P) tool. Geneva: World Health Organization ([https://www.who.int/tools/who-cervical-cancer-prevention-and-control-costing-\(c4p\)-tool](https://www.who.int/tools/who-cervical-cancer-prevention-and-control-costing-(c4p)-tool), accessed 6 October 2020).

стандартов, ранней диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Для повышения качества медицинской помощи населения на новый уровень важны задачи, направленные на «...внедрение современных методов диагностики и лечения, оказание качественных медицинских услуг, в том числе внедрение и развитие телемедицины...»². При исполнения данных задач необходимо не допускать распространение различных дерматозов среди населения, повышать уровень современных медицинских услуг, использовать новейшие технологии, разрабатывать действенные методы лечения и профилактики.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует решению задач, предусмотренных в ПП-4847 Президента Республики Узбекистан от 2 октября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы государственного управления в области здравоохранения», ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности медико-профилактической работы», ПП-5199 от 28 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», ПП-6 от 11 ноября 2021 года «О дополнительных мерах по повышению качества оказания медицинских услуг населению и дальнейшему повышению кадрового потенциала в сфере здравоохранения», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. В мире зарубежными учеными проводятся научные исследования, направленные на изучение роли генетических и метаболических нарушений в механизме развития пузырчатки и разработку механизмов ее лечения. В результате многочисленных исследований подтвержден генетический вклад в патогенез акантолитической пузырчатки, о чем свидетельствует этническая кластеризация, семейная агрегация болезни и более высокая распространенность дополнительных аутоиммунных состояний как у пациентов, так и у членов их семей [Tron F, Gilbert D, 2005]. Имеется тесная ассоциация с антигеном гистосовместимости DR4, DR14, DQ1 и DQ3 по системе HLA. Существуют данные об особой роли HLA-DR11, DQ7 и DQ2, обеспечивающих протективную роль в развитии аутоиммунной пузырчатки [BrochadoMJ, Nascimento D.F., 2016]. Была выдвинута теория, что IgG нарушает экспрессию генов, вызывающих апоптоз, и это происходит гораздо раньше, чем начинается процесс акантолиза [Sarig O, Bercovici S, Zoller L et al. 2012].

Анализ медицинской литературы стран СНГ показал, что раскрытие

² Указ Президента Республики Узбекистан УП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мероприятиях по комплексному развитию системы здравоохранения».

деталей этиологии и патогенеза пузырчатки приводит к пониманию важной роли различных систем организма в её развитии. Результаты исследований последних лет указывают на участие В-клеток в развитии аутоиммунных заболеваний, посредством не только синтеза аутоантител, но и реализации ими антигенпрезентирующей функции с активацией аутореактивных Т-клеток, а также путем синтеза цитокинов. Левчук Т.Н., Голубева Т.Н. Самцов А.В. Болотная Л.А. Скрипкин Ю.К. и соавт., указали что к развитию акантолиза может привести активация внутриклеточных, в том числе апоптотических сигнальных путей, вызывающая изменение свойств кератиновых фибрилл клетки, связанных с десмосомами. Как известно основными структурными компонентами десмосом, к которым вырабатываются антитела - иммуноглобулины класса G (IgG), являются десмоглеины 1 и 3 типов (Dsg1 и Dsg3). В ряде работ опубликованы данные по изучению уровня циркулирующих антител к Dsg1 и Dsg3 у больных пузырчаткой в зависимости от клинической формы заболевания (Матушевская Е.В. и соавт., 2005).

В Узбекистане проведены ряд научных исследований по изучению состояния иммунной системы, где было установлено дефицит клеточного и активация гуморального звена иммунитета. Дефицит Т-супрессоров и увеличение ЦИК свидетельствует о вероятности развития аутоиммунного процесса в организме больных с данной патологией. Степень выраженности выявленных нарушений зависила от тяжести течения и клинических форм пузырчатки [Рахимов И.Р., Арифов С.С., 2006]

Таким образом, в патогенезе данного заболевания остается еще много вопросов, изучение которых даст возможность разработки и назначения таргетных препаратов для лечения механизмов этого серьезного патологического процесса. Учитывая это, возникает необходимость выяснения патогенеза акантолитической пузырчатки с клинической, молекулярно-генетической, иммунологической точки зрения, прогнозирования развития заболевания и разработки профилактических мероприятий, а также комплексных и индивидуализированных методов лечения, что обосновывает актуальность темы данной диссертации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, и соответствует приоритетным научным исследованиям, осуществляемым в Республике.

Цель исследования: установить молекулярно-генетические маркеры риска развития акантолитической пузырчатки на основание определения вариантов ассоциации полиморфизма генов эндотелиальной дисфункции и гена фермента детоксикации и совершенствовать методы терапии.

Задачи исследования:

оценить факторы риска развития и клиническое течение

акантолитической пузырчатки с учетом степени тяжести заболевания;

определить роль аллельных вариантов полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в прогнозировании акантолитической пузырчатки;

оценить выявляемость ассоциации полиморфизма генов эндотелиальной системы генов FGB и PAI1 у больных акантолитической пузырчаткой;

оценить выявляемость аутоантител IgG к десмоглеинам 1 и 3, С-реактивного белка с учетом ассоциации полиморфизма генов эндотелиальной системы у больных акантолитической пузырчаткой;

разработать метод наружной терапии с использованием насыщенной тромбоцитарной массы.

Объектом исследования являлись 88 больных с клиническим диагнозом акантолитическая пузырчатка.

Предметом исследования являлись биосубстраты очагов поражения кожи и слизистых оболочек, венозная кровь и сыворотка больных с акантолитической пузырчаткой.

Методы исследования: в диссертационной работе использовались общеклинические, цитологические, молекулярно-генетические, иммуноферментные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана ведущая роль неблагоприятных аллельных вариантов полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (GSTP1);

разработан высокоэффективный, комплексный диагностический и прогностический метод для генов эндотелиальной системы (PAI1, FGB) в механизме развития тяжелой степени клинического течения и развития стероидрезистентных форм акантолитической пузырчатки;

доказано, что носительство мутантных и гетерозиготных генотипов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (GSTP1) и генов эндотелиальной системы (PAI1, FGB) влияют на повышение экспрессии аутоантител IgG к десмоглеину 1, десмоглеину 3 в 2,5 раза у больных акантолитической пузырчаткой;

установлено увеличение уровня С-реактивного белка в 3,8 раз в сыворотке крови у больных истинной пузырчаткой, имеющий прямую корреляционную связь с аутоантителами к десмоглеинам ДГ-1 и ДГ-3, обуславливающие острую fazу с присоединением вторичной инфекции как бактериального и/или вирусного, грибкового характера и имеет диагностическое и прогностическое значение в клиническом течении заболевания;

разработан инновационный способ наружного метода лечения, характеризующийся комбинированным применением насыщенной тромбоцитарной массы в сочетании с активизированной кремнистой водой «ASW-фатидерм», способствующий уменьшению количества акантолитических клеток в очагах поражения и регенерации кожно-патологического процесса в короткое время, отражающее в сокращении

койко-дней в стационаре.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Обоснована эффективность применения иммунологических и молекулярно-генетических методов диагностики акантолитической пузырчатки для прогнозирования тяжелой степени и стероидрезистентных форм заболевания, путем создания алгоритма диагностики и прогнозирования АП с учетом полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (GSTP1), генов эндотелиальной системы (PAI1, FGB) и индекса Ikeda;

Обоснована эффективность разработанного инновационного способа наружного лечения у больных АП, заключающегося в применении насыщенной тромбоцитарной массы в сочетании активизированной кремнистой воды «ASW-фатидерм» путем вспрыскивания на очаги поражения, способствующий повышению терапевтической эффективности, негативации акантолитических клеток в очагах поражения в короткое время, а также улучшению динамики регенерации кожно-патологического процесса и клинического течения заболевания, что позволило сократить койко-дни стационарного лечения.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием в работе современных методов и подходов исследований, совместимостью теоретических данных с полученными результатами, методологической точностью проводимых исследований достаточным количеством обследованных больных, на основании общеклинических, иммунологических, генетических, биохимических, цитологических и статистических методов исследования сопоставлением результатов исследований с международными и отечественными исследованиями, утверждением полученных результатов и заключения уполномоченными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследований.

Научная значимость результатов исследования заключается в установлении иммuno-генетических и аутоиммунных механизмов развития акантолитической пузырчатки, роли генов эндотелиальной системы, ферментов ксенобиотиков как достоверных значимых генетических маркеров в формировании акантолиза с последующим развитием истинной пузырчатки тяжелой степени тяжести и нарушении функции детоксикации с формированием прогрессирующего течения аутоиммунного процесса в организме.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке инновационного метода наружного лечения с применением обогащенной тромбоцитарной массы и активизированной кремнистой воды (ASW-Фатидерм), способствующей снижению дозы глюкокортикоидных препаратов системного действия и уменьшению количества акантолитических клеток в очагах поражения и усилию регенерации кожи, уменьшению койко-дней и улучшению качества жизни.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов иммuno-генетических исследований у больных акантолитической

пузырчаткой:

первая научная новизна: установлена роль неблагоприятных аллельных вариантов полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (GSTP1) и генов эдотелиальной системы (PAI1, FGB) в механизме развития тяжелой степени клинического течения и развития стероидорезистентных форм акантолитической пузырчатки и разработана методическая рекомендация «Алгоритм лечения акантолитической пузырчатки с учетом молекулярно-генетических показателей гена фермента детоксикации GSTP1» и утверждена Экспертным советом Республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии от 12 декабря 2023 года № 02-10/9 направлено письмо № 01-09/660 и результаты исследования были внедрены в практику клиники Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз и Хорезмского филиала приказом № 1\ы15-14 от 8 февраля 2023 г. и Сурхандарьинского филиала приказом № Нс9-Т от 06.02.2023 г. **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: молекулярно-генетические исследования ферментов биотрансформации ксенобиотиков (GSTP1) и генов эдотелиальной системы (PAI1, FGB) позволяют определить раннюю диагностику риска развития тяжелой степени тяжести заболевания и снижает частоту стероидорезистентных форм заболеваемости. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: молекулярно-генетические исследования у больных акантолитической пузырчаткой способствует ранней диагностике риска развития тяжелой степени тяжести заболевания, способствующий своевременной тактике лечения и снижению частоты стероидорезистентных форм заболеваемости. Стоимость диагностики степени тяжести заболевания в среднем составляет 1 408 950 сум, а для 50 больных сэкономили на дополнительных расходах 13 447500 сумов. **Вывод:** Средняя стоимость определения степени тяжести акантолитической пузырчатки составила 1 140 000 сумов, экономия на одного пациента составила 268 950 сум.

вторая научная новизна: установлено, что при носительстве мутантных и гетерозиготных генотипов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (GSTP1) и генов эдотелиальной системы (PAI1, FGB) влияют на повышение экспрессии аутоантител IgG к десмоглеину 1, десмоглеину 3 в 2,5 раза у больных акантолитической пузырчаткой. Молекулярно-генетическое исследование генов эндотелиальной системы FGB и PAI1 способствовало определению диагностических маркеров ранней диагностики тяжелой степени тяжести АП и было внедрено в практическую деятельность здравоохранения, в частности в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз и Хорезмского филиала приказом № 1\ы15-14 от 8 февраля 2023 г. и Сурхандарьинского филиала приказом № Нс9-Т от 06.02.2023 г. **Социальная эффективность научной**

новизны заключается в следующем: использование молекулярно-генетических исследований генов GSTP1 и эндотелиальной системы (PAI1, FGB) будет прогнозировать риск развития тяжелой степени тяжести АП и повышает диагностическую эффективность, снижает частоту осложнений, улучшает качество жизни больных. **Экономическая эффективность научного новшества** заключается в следующем: внедрение способствовало повышению диагностической эффективности и снижению осложнений. Стоимость диагностики степени тяжести заболевания в среднем составляет 1 408 950 сум, а для 50 больных сэкономили на дополнительных расходах 13 447 500 сумов. **Вывод:** Средняя стоимость определения степени тяжести акантолитической пузырчаткой составила 1 140 000 сумов, экономия на одного пациента составила 268 950 сум.

третья научная новизна: установлена диагностическая значимость определения С – реактивного белка в сыворотке крови у больных истинной пузырчаткой, имеющий прямую корреляционную связь с аутоантителами к десмоглеинам ДГ-1 и ДГ -3, обуславливающие острую fazу с присоединением вторичной инфекции как бактериального и/или вирусного, грибкового характера и имеет диагностическое и прогностическое значение в клиническом течении заболевания. Данные диагностические критерии были внедрены в клинику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз и Хорезмского филиала приказом № Й\б15-14 от 8 февраля 2023 г. и Сурхандарьинского филиала приказом № Нс9-Т от 06.02.2023 г. **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: диагностическая значимость определения концентрации аутоантител Dsg-1 и 3 и С-реактивного белка будет способствовать оценке стадии обострения и мониторинг проводимой терапии, определяющий тактику введения патогенетической терапии и снижает осложнения. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: использование предложенного иммунологического метода исследования повышает диагностическую эффективность и прогнозирование осложнений и повышения качества лечения. Стоимость диагностики инфекционных осложнений у больных акантолитической пузырчаткой в среднем составляет 2 063 900 сум, а для 57 больных сэкономили на дополнительных расходах 61 588 500 сумов. **Вывод:** Средняя стоимость определения вторичных инфекций у больных акантолитической пузырчаткой составляет 2 063 900 сум, экономия на одного пациента составила 1 080 500 сум.

четвертая научная новизна: разработан инновационный способ наружного метода лечения, характеризующиеся комбинированным применением насыщенной тромбоцитарной массы в сочетании с активизированной кремнистой водой «ASW-фатидерм». Инновационный способ лечения внедрен в клиническую практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз и Хорезмского филиала

приказом № Й\bl5-І4 от 8 февраля 2023 г. и Сурхандарьинского филиала приказом № Нс9-Т от 06.02.2023 г. **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: инновационный способ лечения способствует повышению терапевтической эффективности наружного назначения, уменьшению количества акантолитических клеток в очагах поражения и регенерации кожно-патологического процесса в короткое время, отражающееся в сокращении койко-дней в стационаре. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: инновационный способ наружного лечения повышает терапевтическую эффективность, сокращает назначение стероидных препаратов наружного назначения. Средняя стоимость наружного лечения у больных акантолитической пузырчатки в стационарном лечении составляет 1 250 000 сум, а для 48 больных сэкономили 41 064 000 сум. **Вывод:** Средняя стоимость наружного лечения у больных акантолитической пузырчаткой в стационарном лечении в среднем составляет 1 250 000 сум, экономия на одного пациента составила 855500 сум.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены на 3 международных научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 1 методическая рекомендация, 7 статей, в том числе 4 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, 5 тезиса, в том числе 2 в республиканских и 3 в зарубежных журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторской диссертации (PhD).

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, шести глав, включающих обзор литературы и глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 128 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении обоснована актуальность и востребованность избранной темы по вульгарной пузырчатке, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследования, показана в соответствии приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыто научное и практическое значение полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследования, список опубликованных работ и структура диссертации.

В первой главе «**Обзор литературы**» анализируются современные данные о патогенезе и клиническом течении, молекулярно-генетических, иммунно-биохимических аспектов акантолитической пузырчатки, методы диагностики и лечения. Несмотря на то, что по проблеме акантолитической

пузырчатки проведены ряд исследований, касающиеся клинико-иммунологических и эндокринных, биохимических аспектов клинического течения прогноз заболевания осложняется тем, что отмечается рост резистентных форм дерматоза к глюкокортикоидной терапии, что усложняет вопросы терапии. Правомерно считать, что изучение особенностей клинического течения акантолитической пузырчатки с учетом молекулярно-генетических и иммунологических показателей, их систематизация, сравнительный анализ данных посредством клинико-цитологических методов исследования будут способствовать раскрытию новых патогенетических механизмов развития заболевания, разработки патогенетических методов лечения и профилактики.

Вторая глава «**Материал и методы исследования**» посвящена общей характеристике больных с АП, включенных в исследование. Всего обследовано 88 больных с акантолитической пузырчаткой (АП) в возрасте от 18 до 76 лет, получавших стационарное лечение в клинике РСНПМЦДВиК МЗ РУз. Среди них лица мужского пола составили – 33 (37,5%) и женского пола – 55 (62,5%) больных. Контрольную группу составили 45 практически здоровые лица. Больные были проконсультированы смежными специалистами (аллерголог, терапевт, эндокринолог, гастроэнтеролог, педиатр, кардиолог, невропатолог и др.). Анализ клинической характеристики 88 больных с АП показал частую выявляемость вульгарной формы – 72, что составило 81,8% случаев, тогда как себорейная форма диагностировалась -у 15 (17,04%) и вегетирующая у 1 (1,1%) больных.

С учетом пола больных вульгарная форма АП наиболее часто встречалась у лиц женского пола – 70,8% (51 из 72), тогда как себорейная форма у лиц мужского пола – 73,3% (у 11 из 15). По возрастному аспекту АП часто диагностировалась в активно-трудоспособном возрасте 31-40 лет – 26,1% и 41-50 лет – 23,8%, а молодом возрасте 19-30 лет – 9,1% (8).

По давности заболеваний у 51 (57,9%) отмечали – до 1 года, 1-5 лет – 32,9% (29) и более 5 лет - 9,09% (8) . С учетом клинической формы заболеваемости в группе больных с вульгарной пузырчаткой с давностью до 1 года составили 44 (61,1%) больных, 1-5 лет – 21 29,2% и более 5 лет – 7 (6,9%). Тогда как в группе больных с себорейной формой пузырчатки (СП) до 1 года страдали – 6 (40%) , 1-5 лет – 8 (53,3%) и более 5 лет – 1, что составило 6,6% случаев. У больных с вегетирующей формой давность заболевания отмечено до 1 года.

Среди триггерных факторов развития заболевания наиболее часто отмечался нервный фактор – 46,6% и лекарственный (после приема анальгетиков и жаропонижающих средств) – 28,4%. 17,04% больных не смогли указать причину заболевания. Первый дебют заболевания отмечался на слизистой полости рта в 54,5% случаев, только на коже - в 26,1% и одновременно на слизистой полости рта и кожи в - 19,3% случаев. Среди сопутствующей патологии наиболее часто диагностировали заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) – 47,7%, желудочно-кишечного тракта –

45,5%, анемия – 25%, гепатиты – 17,04%, эндокринопатия – 9,1% соответственно.

В этой главе подробно перечисляются методы исследования: клинические, цитологические, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические. Цитологические исследования на выявляемость акантолитических клеток – Павлова – Тцанка проводились в стерильных лабораторных условиях с очагов поражения слизистых оболочек и кожи с участков свежих эрозий или пузыря. В сыворотке крови больных определяли концентрацию десмоглеина-1 и десмоглеина-3 методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью ИФА тест-систем «Human desmoglein-1 IgG (Dsg-1) ELISA Kit» и «Human desmoglein-3 IgG (Dsg-3) ELISA Kit» (China). Метод определения основан на одностадийном «Сэндвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к Dsg-1 и Dsg-3. В сыворотке крови больных определяли концентрацию С-реактивного белка методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью ИФА тест-систем «СРБ-ИФА-БЕСТ высокочувствительный» (Новосибирск, РФ).

Молекулярно-генетическое обследование биоматериалов крови (ДНК) выполняли на базе ООО “GENOTEXNOLOGIYA” согласно научному договору. Объектом и предметом исследования явились образцы ДНК больных и здоровых лиц, полиморфизмов генов GSTP1 rs1695, эндотелиальной системы G455A гена FGB, PAI1 (5G/4G). Образцы ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови в соответствии с модифицированной методикой. Концентрация и чистота выделенной ДНК оценивалась при измерении оптической плотности ДНК-содержащих растворов при длине волны 260 и 280 нм против ТЕ на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США). Генотипирование полиморфизма изучаемых генов проводили на ПЦР амплификаторе в реальном времени Rotor Gene 6000 Модель 65H0-100 (Австралия), с использованием тест-системы компании «Синтол» Кат. №-NP_555_100_RG (Россия), по инструкции производителя. Оценку отклонения распределений изучаемых полиморфизмов ДНК от правильного распределения Харди–Вайнберга (РХВ) проводили с помощью компьютерной программы анализа генетических данных «GenePop» («Genetics of Population»).

Статистическую обработку результатов исследования с помощью стандартных методов вариационной статистики с вычислением t-критерия Стьюдента в программе «Excel Office – 2010» на компьютере Pentium IV. Средние представлены в виде $M \pm m$ (средняя \pm средняя ошибка средней). Для оценки корреляционного анализа использовали метод Пирсона.

В третьей главе «Характеристика клинического течения акантолитической пузырчатки» приводится характер клинического течения АП с учетом клинической формы, давности заболевания, степени тяжести заболевания по индексу индекс Ikeda. Индекс Ikeda рассчитывался по площади поражения кожи и слизистых оболочек, наличие симптома Никольского, а

также по количеству новых пузырей в день. При этом полученные результаты трактуются следующим образом: до 5-6 баллов – легкое течение пузырчатки; 7-10 баллов – течение средней тяжести; 11-14 баллов – тяжелое течение пузырчатки. Так, по клиническому индексу площади поражения при пузырчатке (PDAI, Pemphigus Disease Area Index) индекс Ikeda легкое течение отмечалось у 10 (11,4%), средней тяжести у 29 (32,9%) и тяжелое течение у 49 пациентов, что составило 55,7% случаев. Среди 88 больных стероид чувствительные (СЧ) пациенты составило 51 больной, что составило 57,9% и стероидрезистентные (повторно обращающиеся с обострением) – 37 больных, что составило 42,04%. По клинической формы среди 51 больных СЧ АП с больные с вульгарной формой составили – 38 (76,5%) (39) и себорейной формой - 12 (23,6%). Тогда как среди 37 пациентов со стероидрезистентной формы АП большинство больных составили с вульгарной формой - 89,2% (33), 8,2% (3) – себорейной и 2,7% (1) – вегетирующей формой дерматоза (рис. 1).

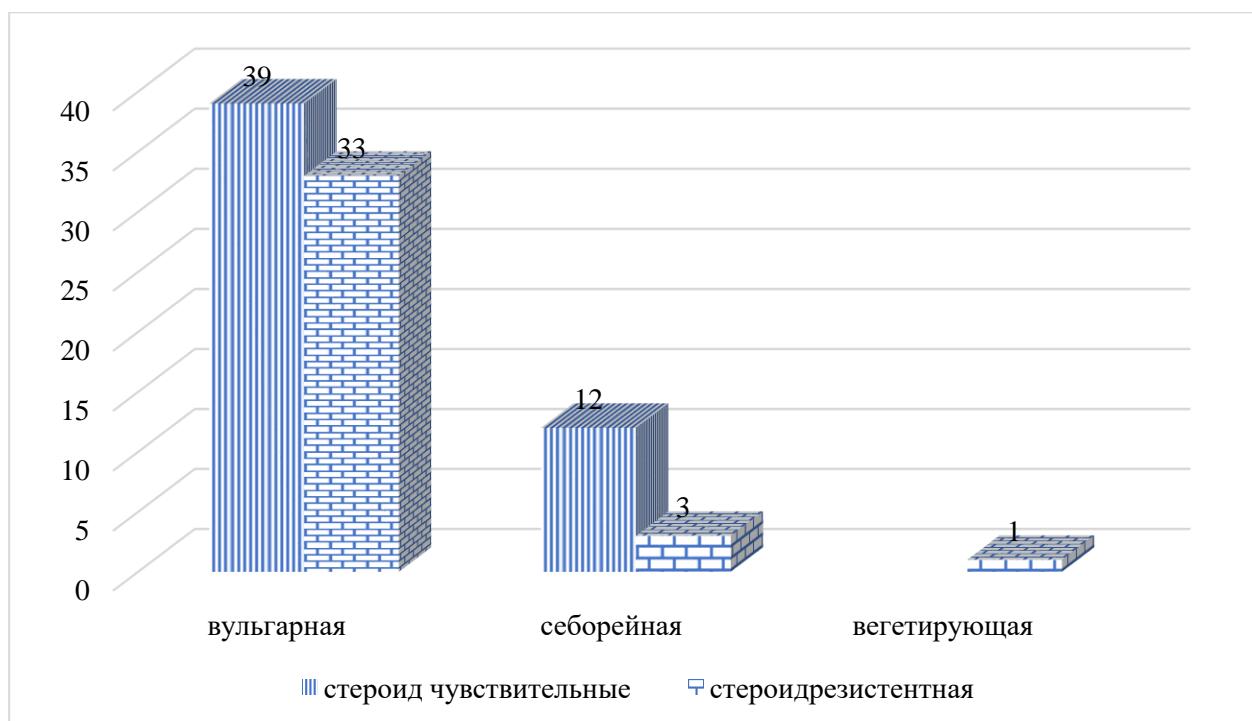


Рис. 1. Показатели стероидчувствительных и стероидрезистентных форм акантолитический пузырчатки с учетом клинической формы (абс)

Причем среди 37 больных стероидрезистентная форма АП наиболее часто отмечалась у лиц женского пола – 22, что составило 59,5%. Тогда как у лиц мужского пола она отмечалась у 15 (40,5%). Такая же тенденция отмечалась у больных со стероидчувствительными формами АП, т.е. лица женского пола составили – 32 (62,7%), а лица мужского пола – 19 (37,3%) соответственно.

Возрастные особенности стероидрезистентных форм АП показали частую выявляемость в активном возрасте 31-40 лет – 11 (29,7%), 41-50 лет – 9 (24,3%) и 51-60 лет – 8 (21,6%). Цитодиагностика (мазок-отпечаток) у больных со стероидрезистентной формы выявило наличие акантолитических клеток в

среднем от 3 до 5 и более в поле зрения, что характеризовало обострения заболеваемости.

Среди триггерных факторов у больных со стероиднорезистентной формой АП 83,8% (31) больных связывали начало заболевания с нервным стрессом, 29,7% (11) больных с отменой ГКС препаратов, 21,6% (8) - связывали с перенесенным вирусным заболеванием. У 79,4% (29 из 37) отмечалось развитие осложнения от основного заболевания синдром Иценго-Кушинга, заболевания ЖКТ (эрозивный гастрит) - у 81,1% (30), оппортунистические кандидозные инфекции кожи и слизистых оболочек- у 86,5% (32), атрофия кожи - у 56,7% (21), заболевание ССС - у 62,2% (23), сахарный диабет- у 21,6% (8) и остеопороз - у 16,2% (6) больных.

Четвертая глава «**Клинико-генетическая характеристика акантолитической пузырчатки**» посвящена молекулярно-генетическим исследованиям гена фермента детоксикации второй фазы GSTP1, эндотелиальной системы FGB, PAI1 у больных АП.

Молекулярно-генетические исследования G-455A гена фибринолиза FGB у больных АП выявили ассоциацию полиморфизма гетерозиготных генотипов G/A - в 30,9% (13/42) случаях ($\chi^2=15.8$; $P=0,005$; $OR=6.9$; 95% CI 1,44-33,5), а нефункциональных генотипов – A/A – 11,9% (5/42) соответственно ($\chi^2=15.8$; $P=0,005$; $OR=9.8$; 95% CI 0,5-184,5). Так, ассоциация полиморфизма функциональных G/G генотипов были выявлены у 24/42 больных с АП, что составило 57,1% случаев ($\chi^2=13.1$; $P=0,001$; $OR=0.09$; 95% CI 0.02-0,41). В группе контрольной здоровых лиц выявляемость функционирующих генотипов G/G выявлено у 31 из 33, что составило 96,9%, тогда как гетерозиготных генотипов G/A - у 2 из 21 и составило 6,1%, что в 5,1 раз был ниже по сравнению с показателями основной группы больных с АП. Мутантные гомозиготные генотипы A/A гена FGB в обеих обследуемых группах не обнаружено.

Анализ полученных результатов показывает, что распределение всех генотипов полиморфизма G/A гена FGB в группе больных с акантолитической пузырчаткой и контроля здоровых лиц соответствует РХВ. Изучение генетической структуры данного маркера, выявило повышение ожидаемой мутантности в основной группе больных в 1,3 раза по отношению здоровой группы.

Таблица 1
Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма (rs1800790) G-455A гена FGB по РХВ в группе больных с АП

Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P
	Наблюдаемая	Ожидаемая		
G/G	57,14	52,7	0,155	0.15
G/A	30,9	39,7	0,821	
A/A	11,9	7.5	1,088	
Всего	1,00	1,00	2,064	

Анализ результатов молекулярно-генетических исследований свидетельствует о том, что аллель А и гетеро/ гомозиготные генотипы полиморфизма G/A гена FGB являются значимыми молекулярно-генетическими маркерами риска развития акантолитической пузырчатки у больных в узбекской популяции ($P<0,05$), что требует пристального подхода в комплексной диагностики для раннего прогнозирования дерматоза ($\chi^2=15.8$; $P=0,005$; $OR=6.9$; 95% CI 1,44-33,5; $\chi^2=15.8$; $P=0,005$; $OR=9.8$; 95% CI 0,5-184,5).

Причем у больных со стероидрезистентной формой АП с гетерозиготным вариантом генотипа G/A гена FGB частота рецидивности составила 76,9% (у 10 из 13), с гомозиготным вариантом A/A – 60% случаев соответственно (рис. 2).

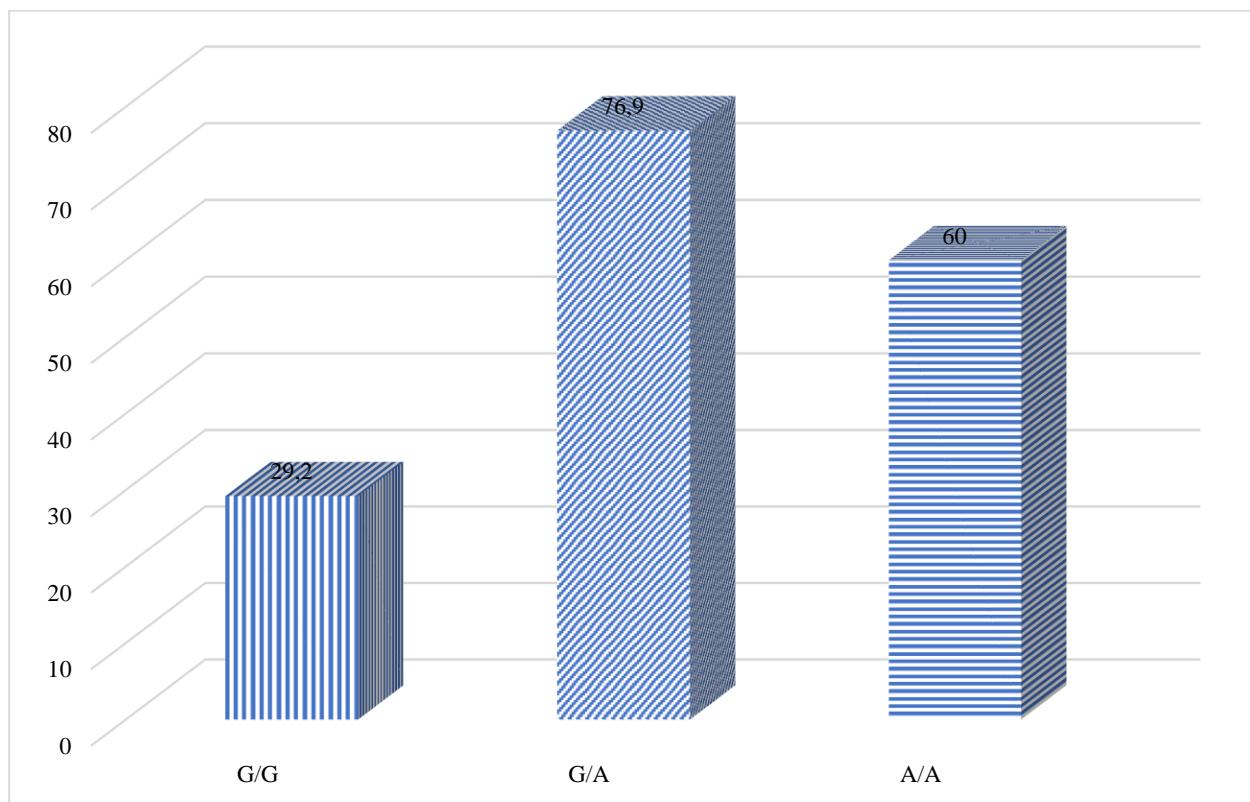


Рис. 2. Характеристика частоты рецидивности заболеваемости у больных стероидрезистентных форм АП с учетом ассоциации полиморфизма генотипов гена FGB (%)

Таким образом, результаты генетических исследований показали достоверную связь аллеля «А» и гетерозиготного генотипа G/A полиморфизма G455A (rs1695) гена FGB с механизмом развития акантолитической пузырчатки. Тогда как благоприятный вариант аллеля «G» полиморфизма G455A (rs1695) гена FGB имеет протективную связь с развитием АП.

Молекулярно-генетические исследования гена PAI1 показали, что частота распределения функциональных генотипов 5G/5G у больных АП определялась в 61,9% (26/42), а в группе здоровых лиц в 91,2% (31/34), что в 1,5 раза превышало показатели основной группы больных ($\chi^2=9.1$; $P=0,01$; $OR=0.16$; 95% CI 0,04-0,6) (таблица 2).

Таблица 2

Частота распределения генотипов полиморфизма гена PAI 5G/4G в группах больных с АП и здоровых лиц

Группы	Частота аллелей				Частота распределение генотипов			
	5G		4G		5G/5G		4G/5G	
	n*	%	n*	%	n	%	n	%
1 Основная группа n=42 (84)	64	76.2	20	23.8	26	61.9	12	28.6
2 Контроль n=34 (68)	65	95.6	3	4.4	31	91.2	3	8.8
							4	9.5
							0	

Примечание: n – число обследованных пациентов; *n – число исследованных хромосом

Гетерозиготный вариант генотипов 5G/4G гена PAI-1 у больных АП превышал в 3,3 раза показателей здоровых лиц и составил 28,6% (12/42), а в контрольной группе 8,8% (3/34) соответственно ($\chi^2=9.1$; $P=0,01$; $OR=4.13$; 95% CI 1,06-16,12). Тогда, как мутантный гомозиготный генотип 4G/4G гена PAI-1 в основной группе определялся в 9,5% (4/42), а в контрольной группе здоровых лиц не определялся ($\chi^2=9.1$; $P=0,01$; $OR=8.06$; 95% CI 0,42-155,28). Полученные данные являются статистически достоверными.

Результаты генетических исследований выявили что риск развития АП в случае наличия в геноме вариантного аллеля 4G полиморфизма гена PAI-1 увеличивается в 6,7 раз ($OR=6,7$). При этом гетерозиготный генотип полиморфизма 1799768 гена PAI-1 является генетической детерминантой, определяющий формирование акантолитической пузырчатки, а его носительство – фактором предрасположенности к развитию данной патологии и повышающий ее риск в 4 раза ($OR=4,1$).

В развитие многих заболеваний важное значение придается генам детоксикации ксенобиотиков, которые участвуют не только в развитии хронических, но и острых заболеваний [Мавлянова Н.Н., Бобоев К.Т., 2018]. Важная функция генов детоксикации ксенобиотиков — взаимодействие с эндогенными факторами, для глутатионтрансфераз эндогенными субстратами являются билирубин и гормоны, участвующие в биосинтезе простагландинов.

При анализе распределения частот встречаемости аллелей и генотипов данного полиморфизма в группе больных АП обнаружены достоверные различия по сравнению с группой контроля (таблица 3).

Таблица 3

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Пе 105 Val гена GSTP1 в основной группе (больные АП) и контрольной группе

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа	Контроль	
Аллель A	70	89	$\chi^2=28.95$; $P<0.00008$; $OR=36.14$; 95%CI 5.08- 286.63
Аллель G	30	11	
Генотип A/A	27	44	$\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=0.03$; 95%CI 0.00-0.21
Генотип A/G	16	1	$\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=20.71$; 95%CI 2.61-163.9
Генотип G/G	7	0	$\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=15.69$; 95%CI 0.87-283.09

Исследование распределения частот генотипов данного полиморфизма также выявило достоверные различия между больными АП (основной) и контрольной здоровой группой сравнения в общей выборке ($P<0.0001$). Выявлены повышенные ассоциации «функционально неблагоприятных» генотипов A/G и G/G – 12% и 14% соответственно ($\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=20.71$; 95%CI 2.61-163.9; $\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=15.69$; 95%CI 0.87- 283.09). Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития АП в основной группе при наличии полиморфизма A/G и G/G в 20,7 и 15,7 раз выше по сравнению с контрольной здоровой группой ($OR=20.71$; $OR=15.69$). Такие показатели в исследуемых группах имели статистически достоверный характер ($P<0.05$).

Функционально неблагоприятный аллель G гена GSTP1 в 27,3 раза статистически достоверно преобладал в исследованных хромосомах больных АП по сравнению с популяционной выборкой ($P<0.05$). Выявлены ассоциации «функционально неблагоприятных» генотипов A/G ($\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=20.71$; 95%CI 2.61-163.9;) и G/G ($\chi^2=24.1$; $P<0.0006$; $OR=15.69$; 95%CI 0.87-283.09) с развитием акантолитической пузырчатки. У больных с благоприятными генотипами A/A гена GSTP1 частота рецидивности составила 11,1 % (3 из 27), тогда как с гетеро- A /G (9 из 16) и гомозиготными мутантными G/G вариантами (4 из 7 больных) частота рецидивов превышала в 5,1 раз и составила в среднем 56,3% и 57,1% соответственно. Полученные результаты имели статистически достоверный характер ($P<0.05$).

Интересные данные показали, исследования частоты рецидивности дерматоза у больных стероидрезистентных форм АП в зависимости от ассоциации полиморфизма генотипов гена GSTP1.

Так у больных с благоприятными генотипами A/A гена GSTP1 частота рецидивности составила 11,1% (3 из 27), тогда как с гетеро- A /G (9 из 16) и гомозиготными мутантными G/G вариантами (4 из 7 больных) частота рецидивов превышала в 5,1 раз и составила в среднем 56,3% и 57,1% соответственно.

Полученные результаты имели статистически достоверный характер ($P<0,05$).

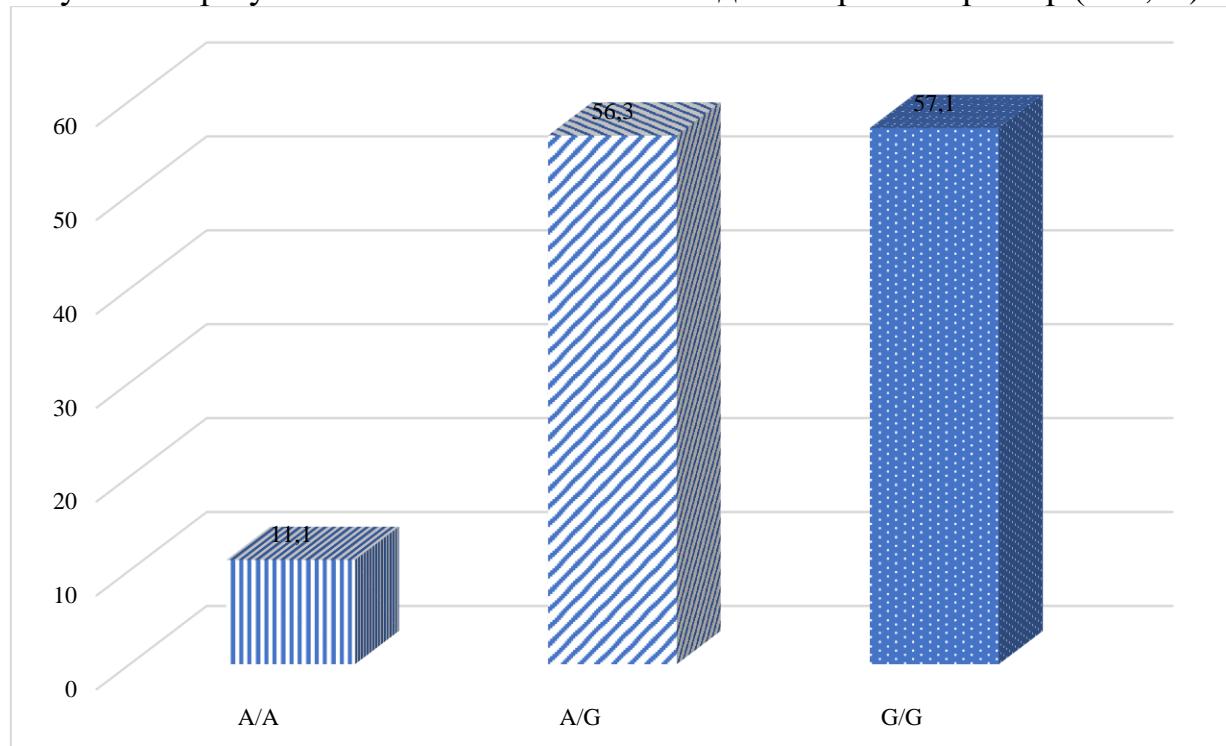


Рис. 3. Показатели частоты рецидивности у больных со стероидрезистентной формой АП с учетом ассоциации полиморфизма генотипов гена *GSTP1* (%)

Таким образом, аллель G и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма *C.313A>G* гена *GSTP1* являются значимыми маркерами повышенного риска развития акантолитической пузырчатки у больных узбекской популяции. ($\chi^2=28.95$; $P<0,00008$; $OR=36.14$; 95%CI 5.08- 286.63). Аллель A и функционально благоприятный генотип A/A являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2=28.95$; $P<0,00008$; $OR=0,03$; 95%CI 0.0- 0.2).

В пятой главе «**Состояние антител класса IgG к десмоглеинам 1 и 3 и С-реактивного белка в сыворотке крови у больных с акантолитической пузырчаткой**» приводятся данные ИФА-исследования 65 больных с акантолитической пузырчаткой в возрасте от 18 до 67 лет. Результаты ИФА-исследования показали, что среди 65 больных АП у 57 в сыворотке крови были выявлены высокие уровни аутоантител класса IgG к десмоглеину-1 (Dsg-1) и IgG к десмоглеину-3 (Dsg-3), что составило 87,7% случаев, характеризующиеся прогрессированием аутоиммунного процесса. Анализ количественной характеристики аутоантител к десмоглеинам выявило повышение концентрации в сыворотке крови у больных пузырчаткой. Так, уровень аутоантител IgG к десмоглеину-1 составил в среднем $21,3\pm1,02$ пг/мл, а у IgG к десмоглеину-3 $19,8\pm0,9$ нг/мл, что в 6,2 и 5,6 раз превышало показатели здоровых лиц. Полученные результаты имели статистически достоверный характер ($P<0,05$). Повышение уровня аутоантител класса IgG к десмоглеинам-1 и -3 наиболее часто отмечалось у больных с носительством мутантного варианта A гена FGB, что составило 66,6% случаев.

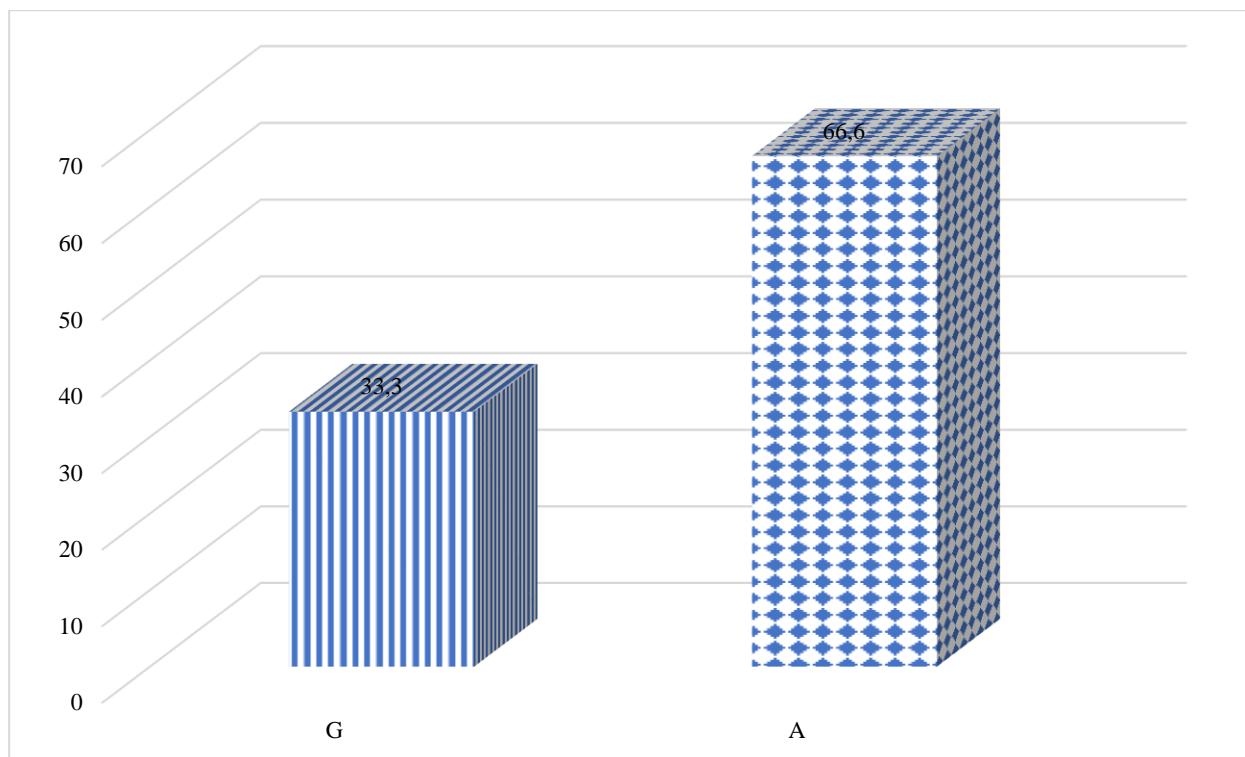


Рис. 4. Показатели высокой концентрации десмоглеина Dsg-1/3 с учетом аллельных вариантов гена FGB (%)

Корреляционный анализ количественной оценки акантолитических клеток Тцанка в очагах поражения с повышенным уровнем аутоантител IgG к десмоглеину-1 ($r=+0,54$) и аутоантител IgG к десмоглеину-3 ($r=+0,65$) выявил прямую корреляционную связь, имеющую статистически достоверный характер ($P < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о смешанном типе поражения дермального и слизистого характера.

В развитии иммунного ответа наряду антителами и цитокинами, выделяемые лимфоцитами, также участвуют острофазные белки сыворотки, концентрация которых быстро нарастает при инфекционно-воспалительном процессе. Так, С-реактивный белок способен связывать широкий спектр лигандов – компонентов микроорганизмов, токсинов, также частиц поврежденных тканей, препятствуя тем самым их распространению [Barnes E.V., Narain S., 2005].

Результаты исследования показали, что у больных истинной пузырчаткой наблюдается высокая выявляемость С-реактивного белка, что составило 87,7% случаев. Анализ количественной характеристики С-реактивного белка в сыворотке крови у больных пузырчаткой выявил увеличение титра в 3,8 раза по сравнению с показателями контрольной группы и составило в среднем $18,3 \pm 0,5$ МЕ/мл и имело корреляционную связь с аутоантителами к десмоглеинам Dsg-1 (- $r=+0,56$) и Dsg-3 ($r=+0,4$) и имели статистически достоверный характер ($P < 0,05$), что характеризовало острую фазу развития воспалительного процесса.

Повышение уровня СРБ свидетельствует об активизации аутоантител, способствующий развитию осложнений как бактериального и/или вирусного, грибкового характера. На наш взгляд, полученные данные имеют

диагностическое и прогностическое значение в клиническом течении заболевания и определение титра СРБ будет способствовать дальнейшему выбору адекватного лечения.

Шестая глава «**Совершенствование наружной терапии у больных акантолитической пузырчатки**» посвящена разработке оптимальных методов лечения у больных АП. Лечение больных АП является весьма сложной терапевтической проблемой, требующей взвешенного подхода, как с позиции достижения клинической эффективности, так и с позиции необходимости минимизации риска развития возможных осложнений. Единственным методом лечения данного заболевания, обладающим морбидостатическим действием, является назначение системных глюкокортикоидных (ГКС) препаратов в дозах 1,5-2,0 мг/кг/сут (в пересчете на преднизолон).

С целью снижения глюкокортикоидной нагрузки, риска развития побочных эффектов и осложнений от проводимой системной глюкокортикоидной терапии, в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии (РСНПМЦДВиК МЗ РУз) был разработан способ комбинированной терапии больных акантолитической пузырчатки с использованием наружного назначения тромбоцитарной массы собственной плазмы крови пациента в количестве 5 мл смешанного в 150 мл стерилизованной активированной кремнистой воде («ASW-Фатидерм»), который назначался путем вспрыскивания на кожу очагов поражения 3 раза в день в течение 10 дней.

«ASW-Фатидерм» – тоник, органическая минеральная вода, состоит из комплексов кремнистых (SiO_2) лечебных минералов Узбекистана, препарат отечественного производства ООО «FATIDERM». pH – 7,9. Благодаря уникальному составу тоник активизирует процессы регенерации клеток слизистых оболочек и кожи, обладает противовоспалительным, регенерирующим, антиоксидантным, тонизирующим свойствами, также способствует уменьшению уровня колонизации условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, *E. Coli*, *candida spp.*, вирусов) в очагах поражения. Наличие минералов (Na, K, Ca, Mg, Fe, Zn, Au и др.) повышает лечебный эффект лекарственных препаратов.

Заявляемый способ лечения эрозивно-язвенных поражений кожи апробирован у 67 больных с истинной пузырчаткой. Среди клинических форм пузырчатки у 51 диагностирована вульгарная и у 6 – себорейная форма пузырчатки.

Для изучения эффективности терапии больные были разделены на 2 группы и у всех был проведен факториальный дизайн исследования: I – группа (контрольная) – 18 больных с пузырчаткой (16 – вульгарная пузырчатка, 2 – себорейная форма), получавшие комплексное лечение согласно стандарту лечения (гипосенсибилизирующая, глюкокортикоидная, по показаниям антибактериальная терапия) и наружное лечение с использованием аэрозоля Оксикорт путем вспрыскивания 2-3 раза в день в течение 10 дней. II – группа (основная) – 48 больных с АП (45 – вульгарная форма и 3 – себорейная),

получавшие комплексную терапию и наружное лечение - инновационный способ с использованием тромбоцитарной массы в дозе 5 мл собственной плазмы крови пациента в комбинации с активизированной кремнистой водой “ASW-Фатидерм”.

У всех больных проводились клинические – индекс Ikeda (Ikeda's SIP – Ikeda's Severity Index for Pemphigus) и лабораторные (биохимические исследования крови, иммунологические, цитологические исследования из очагов поражения на клетки Тцанка и эозинофилию) и исследования микрофлоры кожи до и после лечения. Индекс Ikeda рассчитывался по площади поражения кожи и слизистых оболочек, наличию симптома Никольского, количество новых пузырей в день (таблица 4).

Таблица 4

Сравнительная клиническая характеристика способов лечения эрозивно-язвенных поражений кожи у больных АП (в днях) ($M \pm m$).

Метод лечения	Уменьшение инфильтрации	Уменьшение гиперемии	Эпителизация эрозий/язвы	Отрицательный анализ на клетки Тцанка
I – Группа (контрольная) n=19	7,1 \pm 0,3	9,6 \pm 0,2	16,6 \pm 0,5	14,7 \pm 0,4
II – Группа (основная) n=48	3,8 \pm 0,2 *	6,4 \pm 0,1 *	5,6 \pm 0,1 *	5,4 \pm 0,2 *

Примечание: р – достоверность данных после лечения по отношению к показателям I группы ($P < 0,05$)

Как следует из таблицы, комбинированное применение тромбоцитарной массы с активизированной кремниевой водой путем вспрыскивания на очаги поражения способствовало улучшению динамики рассасывания кожно-патологического процесса в короткие дни лечения и снижению количества клеток Тцанка в 2,1 раза по сравнению с показателями контрольной группы ($P < 0,05$).

Также, комплексное лечение АП согласно стандартам с применением наружного назначения тромбоцитарной массы с активизированной кремнистой водой способствовало снижению выявляемости аутоантител IgG к десмоглеину Dsg-1 в 1,6 раза и Dsg-3 в 1,7 раза по сравнению до лечения, что можно рекомендовать для широкого применения в дерматологической практике. На наш взгляд, положительный эффект заявляемого способа можно объяснить усилением факторов роста тромбоцитарной массы собственной плазмы под воздействием составляющим компонентами лечебных минералов в активизированной кремниевой воде, что способствует повышению эффективности полипептидов в плазме, подавлению роста атипичных клеток и стимулирует процесс регенерации клеток.

Таблица 5

Сравнительная оценка терапевтической эффективности у больных АП (абс, %)
(в течение 1 года)

Метод лечения	Клиническое улучшение	Улучшение	Без эффекта	Рецидивность
III- Группа (контрольная) n=19	6 (31,6%)	9 (47,4%)	3 (15,8%)	6 (31,6%)
IV- Группа (основная) n=48	25 (52,1%)*	39 (47,9%)	-	7 (14,6%) *

Примечание: * – достоверность данных по отношению к показателям I группы (Р<0,05)

Как видно из таблицы, инновационный метод лечения способствовал повышению терапевтической эффективности у больных основной группы. Комплексное лечение больных с применением разработанной инновационной местной терапии способствовало повышению терапевтической эффективности в 1,6 раза в снижению количества рецидивов в 2,1 раза соответственно.

На основании молекулярно-генетических и иммунологических, цитологических исследований нами разработан алгоритм персонализированного метода лечения у больных АП с учетом ассоциации полиморфизма гена эндотелиальной системы.

Таблица 6

Алгоритм лечения акантолитической пузырчатки с учетом аллельных вариантов гена GSTP1 и эндотелиальной системы и индекса Ikeda

Индекс Ikeda	Ген GSTP1 A/A; FGB G/G ; PAII 5G/5G	Ген GSTP1 A/G; FGB G/A ; PAII 5G/4G	Ген GSTP1 G/G; FGB A/A ; PAII 4G/4G
Легкая степень	ГКС системного действия / или метотрексат. Дезинтокисационная терапия (реополиглюкин, сукцинасол и др.) Поддерживающая терапия (витаминтерапия группы C, A,E), препараты калия, гепатопротекторы . Наружно: ТПКС, тромбоцитарная масса в комбинации с активированной кремнистой водой ASW – фатидерм 150 мл	ГКС в дозе 1 мг /кг веса по схеме / или в комбинации с цитостатиками. Дезинтокисационная терапия (реополиглюкин, сукцинасол и др.) Поддерживающая терапия (витаминотерапия группы C, A,E), препараты калия, гепатопротекторы . Плазмаферез №2 с	ГКС системного характера 1 мг/ кг или малая пульстерафия с метилпреднизолоном 250 мг в/в капельно в течение 3- дней с последующим переходом на системную глюкокортикоидную терапию (преднизолон и др.) в дозе 1мг /кг веса по схеме (70–80 мг в сутки). Дезинтокисационная терапия (реополиглюкин, сукцинасол и др.) Поддерживающая терапия (витаминотерапия группы C, A, E), препараты калия, гепатопротекторы . Плазмаферез №2

		Наружно: тромбоцитарная масса в комбинации с активизированной кремнистой водой ASW – Фатидерм 150 мл
Средняя степень	ГКС системного действия / или метотрексат. Дезинтокисационная терапия (реополиглюкин, сукцинасол и др.) Поддерживающая терапия (витаминотерапия группы С, А, Е), препараты калия, гепатопротекторы. Поддерживающая терапия (витаминотерапия группы С, А, Е), препараты калия, гепатопротекторы. Плазмофорез №2 Наружно: ТПКС, тромбоцитарная масса в комбинации с активизированной кремнистой водой ASW – фатидерм 150 мл	Малая пульс-терапия с метилпреднизолоном (майпред) 500 мг в/в капельно в течение 3-5 х дней с последующим переходом на системную глюкокортикоидную терапию (преднизолон и др.) в дозе 1 мг /кг веса по схеме (70–80 мг в сутки). Дезинтокисационная терапия (реополиглюкин, сукцинасол и др.) Поддерживающая терапия (витаминотерапия группы С, А, Е), препараты калия, гепатопротекторы . Плазмаферез №2 Наружно: ТПКС, тромбоцитарная масса в комбинации с активизированной кремнистой водой
Тяжелая степень	Малая пульс-терапия с метилпреднизолоном (майпред) 500 мг в/в капельно в течение 3-5 х дней с последующим переходом на системную глюкокортикоидную терапию (преднизолон и др.) в дозе 1 мг /кг веса по схеме (70–80 мг в сутки). Дезинтокисационная терапия (реополиглюкин, сукцинасол и др.) Поддерживающая терапия (витаминотерапия группы С, А, Е), препараты калия, гепатопротекторы. Плазмаферез №2 Наружно: ТПКС, тромбоцитарная масса в комбинации с активизированной кремнистой водой	Малая пульс-терапия с метилпреднизолоном (майпред) 500 мг в/в капельно в течение 5 х дней с последующим переходом на системную глюкокортикоидную терапию (преднизолон и др.) в дозе 1 мг /кг веса по схеме (70–80 мг в сутки). Дезинтокисационная терапия (реополиглюкин, сукцинасол и др.) Поддерживающая терапия витаминотерапия группы С, А, Е), препараты калия, гепатопротекторы . Плазмаферез №2 Наружно: ТПКС, тромбоцитарная масса в комбинации с активизированной кремнистой водой. Пульс-терапия с метилпреднизолоном (майпред) 1000 мг в/в капельно в течение 5 х дней с последующим переходом на системную глюкокортикоидную терапию (преднизолон и др.) в дозе 1 мг /кг веса по схеме (70–80 мг в сутки). Дезинтокисационная терапия (реополиглюкин, сукцинасол и др.) Поддерживающая терапия (витаминотерапия группы С, А, Е), препараты калия, гепатопротекторы . Плазмаферез №2 Наружно: ТПКС, тромбоцитарная масса в комбинации с активизированной кремнистой водой

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Клинико-лабораторные исследования показали, что среди 88 больных с АП наиболее часто диагностировалась вульгарная форма в 81,8% (72), тогда как себорейная форма диагностировалась в 17,04% (15) и вегетирующая в 1,1% (1) случаев. По клиническому индексу Ikeda легкое течение отмечалось у 10 (11,4%), средняя тяжесть у 29 (32,9%) и тяжелое течение у 49, что составило 55,7% случаев. Среди них стероид чувствительные (СЧ) пациенты составили 57,9% и стероидрезистентные 42,04% соответственно. Среди триггерных факторов у больных АП со стероиднорезистентной формой дерматоза большинство больных (83,8%) связывали с нервным стрессом, отменой ГКС препарата – 29,7% больных, 21,6% – связывали с вирусным заболеванием.

2. Результаты молекулярно-генетических исследований генов эндотелиальной системы выявили роль ассоциации гетеро/гомозиготных генотипов полиморфизма G/A гена FGB и 5G/4G гена PAI-1 в качестве генетических детерминантов, определяющие формирование тяжелой формы акантолитической пузырчатки, а их носительство – факторами предрасположенности к развитию данной патологии. ($\chi^2=15.8$; $P=0,0005$; $OR=9.8$; 95% CI 0,5-184,5; $\chi^2=8,59$ $p<0,003$; $OR=6,36$; 95%CI 1,67-24,3).

3. Аллель G и гетеро/гомозиготные генотипы полиморфизма *C.313A>G* гена GSTP1 являются значимыми маркерами повышенного риска развития акантолитической пузырчатки в Узбекистане ($\chi^2=28.95$; $P<0,00008$; $OR=36.14$; 95%CI 5.08- 286.63). Аллель A и функционально благоприятный генотип A/A являются достоверными протективными маркерами в отношении развития патологии ($\chi^2=28.95$; $P<0,00008$; $OR=0,03$; 95%CI 0.0- 0.2).

4. У больных АП в 87,7% случаев отмечается повышенная концентрация антител класса IgG к десмоглеину Dsg-1 и -3 и С-реактивного белка, что характеризует прогрессирование аутоиммунного процесса. Повышение уровня аутоантител класса IgG к десмоглеинам -1 и -3 наиболее часто отмечалось у больных с носительством мутантного варианта A гена FGB в 66,6% случаев.

5. Разработан алгоритм персонализированного подхода к комплексной терапии больных АП с учетом аллельных вариантов ассоциации полиморфизма генов эндотелиальной системы (FGB, PAI1) и гена ферментов детоксикации GSTP1 и способ наружной терапии с применением тромбоцитарной массой в комбинации с активизированной кремнистой водой, что привело к скорейшему рассасыванию кожно-патологического процесса и усилиению регенерации кожи, способствующие уменьшению койко-дней и улучшению качества жизни.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/28.02.2023.Tib. 158.01 FOR THE
AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTER OF
DERMATOVENEROLOGY AND COSMETOLOGY**

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

KODIROVA MINNURA ALGAPPAROVNA

**MOLECULAR GENETIC MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF
ACANTHOLYTIC PEPHIGUS AND OPTIMIZATION OF THERAPY
METHODS**

14.00.11 - Dermatology and venereology

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

TASHKENT – 2025

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2021.1.PhD/Tib1831

The dissertation was carried out at Samarkand State Medical University.

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

Scientific supervisor:

Mavlyanova Shakhnoza Zakirovna
doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Tashkenbaeva Umida Alisherovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Ismoilova Adolat Abdurahimovna
Doctor of Medical Sciences, Professor,

Leading organization:

Azerbaijan State Medical University

The dissertation defense will take place on "_____" 2025. at ____ hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/28.02.2023.Tib. 158.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy street, house 3. Tel./fax: (+99871) 215-50-14, e-mail: niidiv@mail.ru)

The dissertation can be found at the Information Resource Center at the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology (registered under No. ____). (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy street, house 3. Tel./fax: (+99871) 215-50-14).

Abstract of dissertation sent out on «____» 2023 year
(mailing report _____ on «____» 2025 year)

U.Yu. Sabirov

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

J.B.Mullakhanov

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

A.B. Rakhmatov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study to establish molecular genetic markers of the risk of developing acantholytic pemphigus based on identifying variants of the association of polymorphism of endothelial dysfunction genes and the detoxification enzyme gene and improve treatment methods.

The object of the research There were 88 patients with akatholytic pemphigus who received inpatient treatment at the clinic of the Russian National Medical Research and Medical Center of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and 45 practically healthy individuals.

The scientific novelty of the research consists of the following:

The role of unfavorable allelic variants of polymorphisms in genes encoding xenobiotic biotransformation enzymes (GSTP1) and endothelial system genes (PAI1, FGB) has been established in the mechanism of the development of severe clinical forms and steroid-resistant types of acantholytic pemphigus.

It has been proven that the presence of mutant and heterozygous genotypes of xenobiotic biotransformation enzyme genes (GSTP1) and endothelial system genes (PAI1, FGB) leads to a 2.5-fold increase in the expression of IgG autoantibodies to desmoglein 1 and desmoglein 3 in patients with acantholytic pemphigus.

A 3.8-fold increase in the level of C-reactive protein (CRP) in the blood serum of patients with pemphigus vulgaris has been established, which shows a direct correlation with the levels of autoantibodies to desmogleins Dsg1 and Dsg3. This reflects the acute phase of the disease with the addition of secondary infections of bacterial, viral, and/or fungal origin, and has diagnostic and prognostic significance in the clinical course of the disease.

An innovative method of topical treatment has been developed, characterized by the combined use of platelet-rich plasma and activated siliceous water "ASW-Fatiderm." This method promotes a reduction in the number of acantholytic cells in the affected areas and accelerates the regeneration of skin lesions within a short time, resulting in reduced inpatient days.

Implementation of Research Results: Molecular genetic prediction based on the assessment of detoxification genes (GSTP1) and endothelial system genes (FGB, PAI1), as well as the innovative topical treatment method using enriched platelet-rich plasma and activated siliceous water (ASW-Fatiderm), has been introduced into dermatological practice at the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, as well as in its Khorezm and Surkhandarya branches. This contributed to improved therapeutic efficacy, a reduction in the required dosage of systemic and topical glucocorticosteroids, a decrease in the number of acantholytic cells in the lesions, enhanced skin regeneration, shortened hospital stays, and an overall improvement in patients' quality of life.

Structure and Scope of the Dissertation: The dissertation consists of an introduction, six chapters—including a literature review and original research sections—conclusions, practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 128 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Mavlyanova SH.Z. Alimukhamedova Yu.A. Abdukadirov A.O. Kodirova M.A. To the state of the Autoimmune Process in Patients with Acantholytic Pemphigus. //Journal of Cell and Molecular Biology. – 2019. - p.1-4.
2. Мавлянова. Ш.З., Колдарова Э.В., Мутавалиев М.С., Кодирова М.А. Современный взгляды на патогенез акантолитической пузырчатки. Дерматовенерология и эстетическая медицина. // Научно-практический журнал. №4/2020 – с. 5- 8. [14.00.00; №1]
3. Mavlyanova SH.Z , .Sabirov U.Y., Kodirova M.A., Mutavaliev M.S. C-reaktive protein status in patients with pemphigus acantholiticus.// Ejop Europe's Journal of. PSYCHOLOGY . ISSN 1841-0413.- P. 1-4.
4. Mavlyanova SH.Z. , Kodirova M.A. State of C-Reactive Protein And Nitric Oxide In Blood Serum In Patients With Acantholytic. Pemphigus. Journal of Pharmaceutical Negative Results | Volume 13| Special Issue 9 | 2022.- с.98-104.
5. Мавлянова Ш.З., Кодирова М.А., Алимухамедова Ю. А. Состояние антител класса IgG к десмоглеинам 1 и 3 у больных с акантолитической пузырчаткой. Дерматовенерология и эстетическая медицина Научно-практический журнал № 1-2/2022 (53-54) Ташкент- 2022. – с. 94-97. [14.00.00; №1]
6. Мавлянова Н.Н., Кодирова М.А., Хужахмедов Ж.Д. Анализ частоты выявляемости аллелей и ассоциации полиморфизмов генотипов (RS1800790) G-455A гена FGB у больных с акантолитической пузырчаткой // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. - №4. – С. 575-607 [14.00.00; №3]
7. Мавлянова Ш.З., Кодирова М.А. Состояние С-реактивного белка у больных акантолитической пузырчаткой.// Дерматовенерология и эстетическая медицина Научно-практический журнал № 1/2024(61) Ташкент 2024.107-111-бетлар.

II часть (II бўлим; II part)

8. Мавлянова Ш.З., Алимухамедова Ю. А. Кодирова М.А. К результатам выявляемости антител к десмоглеинам у больных акантолитической пузырчаткой. // Дерматовенерология и эстетическая медицина Научно-практический журнал № 3/2022 (55) – Ташкент. 2022. – с. 34.
9. Мавлянова Ш.З., Исмагилов А.И., Мутавалиев М.С. Кодирова М.А. Инновационные подходы к лечению кандидозов слизистой оболочки полости рта у больных с акантолитической пузырчатки. Клинико-диагностические индексы в оценке тяжести пузырчатки. Проблемы Медицинской Микологии. Том 23 №2. /2021 .- с 107-108.

10. Мавлянова Ш.З., Кодирова М.А. К результатам молекулярно-генетических исследований ассоциации полиморфизма гена (rs1800790) G-455A гена FGB у больных с акантолитической пузырчаткой. // Актуальные вопросы педиатрической дерматовенерологии Международной Научно-Практической конференции. – Ташкент – 2022. – с. 88-89.

11. Мавлянова Ш.З., Исмагилов А.И., Кодирова М.А. Анализ молекулярно-генетических исследований ассоциации полиморфизма гена (RS1800790) G-455A Гена FGB у больных с акантолитической пузырчаткой // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием. Санкт-Петербург, 2024 «Боткинские чтения». – Санкт-Петербург, 2024. – С. 132-133

12. Mavlyanova Sh.Z. Kodirova M.A. On the results of molecular Genetic studies of allelic variants Of the GSTP1 detoxification enzyme Gene in patients with acatholytic Pemphigus living in Uzbekistan. // Journal of Healthcare and Life-Science Research. Vol. 3, No. 01, 2024 ISSN: 2181-4368 . p 147-148.

13. Мавлянова Ш.З., Кодирова М.А. Алгоритм лечения акантолитической пузырчатки с учетом молекулярно-генетических показателей гена фермента детоксикации GSTP1. //Методическая рекомендация. – Ташкент -2023. – 23с.

Автореферат «_____» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.

Bosmaxona litsenziyasi:



9338

Bichimi: 84x60 1/16. «Times New Roman» garniturası.

Raqamli bosma usulda bosildi.

Shartli bosma tabog‘i: 3,5. Adadi 100 dona. Buyurtma № 1/25.

Guvohnoma № 851684.

«Tipograff» MCHJ bosmaxonasida chop etilgan.

Bosmaxona manzili: 100011, Toshkent sh., Beruniy ko‘chasi, 83-uy.