

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

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

ИНОЯТОВ ДИЛШОД АНВАРОВИЧ

**ЧЕГАРАЛАНГАН СКЛЕРОДЕРМИЯНИ ДАВОЛАШДА
ОРГАНИЗМНИНГ МОЛЕКУЛЯР-БИОКИМЁВИЙ
КЎРСАТКИЧЛАРИГА АСОСЛАНГАН ҲОЛДА
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Иноятов Дилшод Анварович

Чегараланган склеродермияни даволашда организмнинг
молекуляр-биокимёвий кўрсаткичларига асосланган ҳолда
такомиллаштириш..... 3

Иноятов Дилшод Анварович

Совершенствование терапии ограниченной склеродермии
с учетом молекулярно-биохимических показателей организма..... 23

Inoyatov Dilshod Anvarovich

Improvement of therapy of limited scleroderma taking into account
molecular-biochemical indicators of the body..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 47

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

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

ИНОЯТОВ ДИЛШОД АНВАРОВИЧ

**ЧЕГАРАЛАНГАН СКЛЕРОДЕРМИЯНИ ДАВОЛАШДА
ОРГАНИЗМНИНГ МОЛЕКУЛЯР-БИОКИМЁВИЙ
КЎРСАТКИЧЛАРИГА АСОСЛАНГАН ҲОЛДА
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/В478 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати учта тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ва «ZiyoNet» ахборот - таълим порталига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: Арифов Саидкосим Саидазимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: Маннанов Абдушукур Маликович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хайбулина Зарина Руслановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот: Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.20.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «7» май соат 13⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг кичик зали (Тел/Факс: +99871 - 2623314; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот – ресурс марказида танишиш мумкин (527- сон билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел/Факс: +99871 2623314).

Диссертация автореферати 2021 йил «5» апрель куни тарқатилди.
2021 йил «5» апрель даги 103 рақамли тарқатиш баённомаси реестри



А.В. Алимов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

К.Н. Хантов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.И. Ахмедова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусини долзарблиги ва зарурати. Дунёда бириктирувчи тўқима касалликларини кун сайин ортиши кузатилиб, булар орасида чегараланган склеродермия (ЧС) алоҳида ўрин эгалламоқда. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...дерматологик патологиялар структурасида ЧСнинг турли клиник шакллари учраши 0,3 дан 1% гачани ташкил қилади, унинг болалар дерматозлари структурасида учраши 100000 болалар аҳолисига 0,2 дан 0,4 ҳолат атрофида кузатилади...»¹. Хорижий олимларнинг маълумотларига кўра «АҚШнинг Оклохома штатидаги маҳаллий туб хиндулар орасида бошқа аҳолига нисбатан склеродермия билан касалланиш даражаси 8 мартага юқорлиги аниқланган...»². Ҳозирги пайтда касалланишни кўпайишига мойиллик болалар, ўсмирлар ва меҳнат қилишга яроқли ёшдаги шахслар орасида кўпроқ кузатилмоқда. Касалликнинг оғир, қайталанувчи ва турғун косметик нуқсонларга ва бунинг натижасида беморларни ҳаёт сифатини кескин пасайишига олиб келувчи шакллари кўпайиши аниқланмоқда, шу сабабли ЧС муҳим тиббий ва ижтимоий муаммо ҳисобланади. ЧС ни даволашдаги катта тажрибаларга қарамай даво самараси паст ҳолда сақланмоқда, бу эса даволаш усулларини такомиллаштиришни таққозо этади.

Жаҳонда чегараланган склеродермияни даволашда организмнинг молекуляр-биокимёвий кўрсакчларига асосланган ҳолда такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада беморларни чегараланган склеродермиянинг клиник хусусиятлари ва кечишини, эритема ва индурация индексларини, ўчоқлар майдони асослашдан иборат. Чегараланган склеродермияни ривожланиши, кечиши ва шаклларида COL1A1 генининг C/A rs1107946 полиморфизми ҳамда касалликни ривожланиши ва кечишида антинуклеар антитаначалар anti-dsDNA ва anti-ssDNA аҳамиятини асослашдан иборат. Чегараланган склеродермияни ривожланиши ва кечишида бета-фибробластларни трансформацияловчи (TGF-β) ва томирлар VEGF ўсиш омиллари ҳамда поликомпонентли ферментли лонгидаза дори воситасини ва 308 нмли эксимерли нурни қўллаш асосида чегараланган склеродермияни даволаш тартибини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, болалар ва катталар орасида юзага келадиган турли тери касалликларини олдини олиш борасида кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж

¹WHO. World health statistics, 2013; WHO.Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care, 2018

²Ferrel C., Gasparini G., Parodi A. et al. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. // Clin Rev Allergy Immunol.- 2017.- Vol.53(3).- P.306-336.

хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»³ каби вазифалар белгиланган. Бу борада чегараланган склеродермияни келиб чиқиши хафини аниқлаш, эрта ташхислаш ва самаралий даво усуларини ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2017 йил 30 октябрдаги ПФ-5216-сонли «Ўзбекистон Республикасида 2017-2021 йилларда дерматовенерология хизматини яхшилаш бўйича чоралар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4985-сон «Шошилиш тиббий ёрдамни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5590-сон фармонлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хорижий олимлар томонидан чегараланган склеродермиянинг ривожланишини молекуляр механизмлари, генетик омиллар, иммун, яллиғланиш, микроциркулятор бузилишлар, эндоцеллюляр матрикс компонентлари метаболизмини ўрни, бириктирувчи тўқиманинг парчаланиш жараёнини фаоллаштирувчи ва фиброзланиш жараёнини пасайтирувчи турли дори воситаларини ишлаб чиқиш, полифункционал ферментли дори воситалари ва УБН-нурларини қўллаш орқали ЧСни даволаш тактикасини такомиллаштириш бўйича изланишлар олиб борилган, уларнинг биологик фаоллиги аниқланган. Булар тизимли ва чегараланган склеродермиянинг таснифини ишлаб чиқишган, касалликни тарқалиши, болаларда ЧСни ривожланишида этиологик омилларни ўрганишган, чегараланган склеродермияни диагностик мезонларини ишлаб чиқиш, ЧСни даволашни стандартлаштириш, уни даволаш учун УБ нурларни қўллаш, уларни патогенетик таъсир механизмларини ўрганиш билан шуғулланишган (Гусева Н.Г., 2002; Волнухин В.А., Мурадян Н.Л. 2004; 2018; Кубанова А.А., 2014; 2015; Дворников А.С., Хамаганова И.В., Круглова Л.С., 2006; 2017). Болалар ва катталарда ЧСни таснифини баҳолаш, уни клиник кечиши хусусиятлари, патогенези, фиброзланиш механизмлари ва даволаш

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» Фармони.

тактикаси, ЧСда лонгидаза ва фотохимиотерапияни қўллаш бўйича текширувлар ўтказилган. ЧСни тизимли ва маҳаллий даволаш учун дори воситалари кўп бўлишига қарамай, уларни қўллаш самараси кўпчилик ҳолатларда кониқарсиз бўлиб қолмоқда, шунинг учун янги универсал, комплекс таъсир этувчи препаратларни излаш ва фотохимиотерапия усулини қўллаш орқали склеродермияни даволаш усуллари такомиллаштириш бўйича тадқиқотлар давом этмоқда. Сўнгги йилларда дерматологик беморларни даволашда эксимерли нурни қўллашга катта эътибор қаратилмоқда. Турли дерматозларда УБНга нисбатан жами нурланиш дозаси 6 марта кам бўлган 308 нм тўлқин узунлигидаги эксимерли нур билан қисқа чизиқли фототерапияни самараси тўғрисида санокли ишлар мавжуд. Кузьмина Т.С. (2006), Олисова О.Ю. (2005), Верхогляд И.В. (2010), Аманмурадова А.Г. (2014). Муаллифларнинг фикрича, эҳтимол, эксимерли нурни иммунсупрессив таъсири, Т-ҳужайраларни апоптозига, ҳамда ҳужайрали ва гуморал иммунитетни балансини тиклашга таъсир кўрсатиш хусусияти билан боғлиқдир.

Мамлакатимизда чегараланган склеродермияни тарқалиши, этиологик омиллари, патогенетик механизмларини ўрганиш бўйича У.К. Белуха, Л.В. Епишева (1990), С.С. Арифов (2008), А.А. Маннанов, К.Н. Хаитов, А.В. Мун (2016,2020) шуғулланишган, бироқ, чегараланган склеродермияни даволашда организмнинг молекуляр-биокимёвий кўрсаткичларига асосланган ҳолда такомиллаштирилмаган.

Аммо, ЧСда 308 нм ли эксимерли нурни ижобий таъсир механизми охиригача аниқланмаган, бу эксимерли нурнинг таъсирини молекуляр механизми, миқдори, муддати ва қўллаш давомийлигини ўрганиш бўйича комплекс текширувлар ўтказиш зарурлигини кўрсатади. Бундай текширувлар индивидуал даволашни ишлаб чиқиш, даволаш самарасини ошириш ва беморларни ҳаёт сифатини яхшилаш учун зарурдир.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Тери кассаликларини ташхислаш, даволаш ва профилактиканинг замонавий усуллари ишлаб чиқариш» (2017-2020) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: клиник-биокимёвий ва генетик корсаткичларни ҳисобга олган ҳолда чегараланган склеродермиянинг клиник кечиши ва ривожланишини прогностлашнинг ва даволашни таккомилаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

беморларни чегараланган склеродермиянинг клиник хусусиятлари ва кечишини, эритема ва индурация индексларини, ўчоқлар майдони ва сонини баҳолаш;

чегараланган склеродермияни ривожланиши, кечиши ва шаклларида COL1A1 генининг C/A (rs1107946) полиморфизминини ўрнини асослаш;

чегараланган склеродермияни ривожланиши ва кечишида антинуклеар антитаначалар (anti-dsDNA ва anti-ssDNA) аҳамиятини баҳолаш;

чегараланган склеродермияни ривожланиши ва кечишида бета-фибробластларни трансформацияловчи (TGF- β) ва томирлар (VEGF) ўсиш омилларининг аҳамиятини баҳолаш;

поликомпонентли ферментли лонгидаза препарати ва 308 нм ли эксимерли нурни қўллаш асосида чегараланган склеродермияни даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш;

чегараланган склеродермияни даволашда анъанавий ва таклиф этилаётган усулларини самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказида 2013 йилдан 2018 йилгача 102 нафар чегараланган склеродермия бўлган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида биокимёвий, иммунофермент ва молекуляр-генетик текширувлар учун периферик қон ҳамда теридан олинган биоптатлар намуналарини материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, иммунофермент, молекуляр-генетик, морфологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

чегараланган склеродермиянинг тарқалиши даражаси болалар ва ўсмирлар ҳамда меҳнатга лаёқатли аҳолига хос бўлиб, асосан аёлларда кузатилиши, кўпчилик беморларда кўп ўчоқли майдони катта, эритема ва индурация индекслари юқори, склероз ва атрофия босқичида бўлган пиллакчали шакли ҳамда беморларда гепато-билиар ва эндокрин тизими патологиясини кўп учраши асосланган;

чегараланган склеродермияни ривожланишида COL1A1 (rs1107946) гени полиморфизмининг “нобоп” С/А ва мутант А/А генотипик вариантлари ассоциацияси коллаген гени экспрессияси ва парчаланишини сусайиши хисобига касаллик келиб чиқишига мойиллигини, жадал ривожланиши, оғир кечиши ва салбий асоратларга олиб келиши исботланган;

АСЛО, икки ва, айниқса битта спиралли ДНКга нисбатан аутоантитаначалар миқдорини ошиши аниқланди, уларни даражаси касалликнинг шакли, ҳамда патологик жараённинг босқичига боғлиқ бўлиб аутоиммун жараёнлар ривожланиши исботланган;

фиброзли ўчоқларни ривожланишида эндотелий дисфункциясининг ўрни аҳамиятли бўлиб, VEGFни миқдорини пасайиши ва TGF- β ни эса ортиши, улар орасида кучли тесқари коррелятив боғланиши билан исботланган;

патологик ўчоқларни босқичларига боғлиқ ҳолда поликомпонентли ферментли лонгидаза ва 308 нм ли эксимерли нур билан чегараланган склеродермияни даволаш самарадорлиги исботланган;

чегараланган склеродермиянинг ўчоқларида эритема ва индурация индексларини сезиларли даражада пасайиши, қон зардобида TGF- β миқдорини пасайиши, VEGF миқдорини эса ортиши, қўлланилган даволаш

усулининг кучли яллиғланишга қарши ва антифиброз таъсири юқорилиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

чегараланган склеродермияни ривожланишида COL1A1 генининг гомозигот А/А генотиби протектив ўрни асоланган;

чегараланган склеродермияда АСЛО, anti-dsDNA ва айниқса anti-ssDNA миқдорини ошиши касалликнинг шакли ва патологик жараённинг босқичига боғлиқлиги асосланган;

гетерозиготли С/А генотиби мавжуд бўлганда ушбу патология ривожланишининг нисбий хавфни 2,3 мартаба ортганлиги исботланган;

чегараланган склеродермияни жадаллашиб боришини башоратлаш ва даволаш самарадорлигини назорат қилишда anti-ssDNA, TGF-β ва VEGF миқдорини баҳолашни аҳамияти очиб берилган;

чегараланган склеродермияни даволашнинг беморга йўналтирилган алгоритми ишлаб чиқилган;

лонгидаза ва эксимерли фототерапиясини қўллаш патологик ўчоқларнинг босқичига бевосита боғлиқлиги исботланган;

таклиф этилаётган алгоритмнинг самарадорлиги 13% беморда клиник тузалиш, 69,6% даволанганларда яққол яхшиланиш ва 17,4% да эса яхшиланишга олиб келиши исботланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларнинг илмий аҳамияти чегараланган склеродермия ривожланишида мавжуд бўлган назарий билимларни кенгайтиши, даволашнинг дифференциал ёндошувига назарий асос яратилганлиги, ЧС патогенезида COL1A1 rs1107946 генининг гетерозиготли С/А ва гомозиготли А/А генотиби, TGF-β экспрессияси ва VEGF оксиди миқдори фаркланиши ва улар орасидаги узаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти чегараланган склеродермияни ташхислаш, даволаш ва асоратларни олдини олишга қаратилганлиги, чегараланган склеродермияни даволашда янги поликомпонентли лонгидазани тизимли ва маҳаллий қўллаш, эксимер фототерапиясидан фойдаланган ҳолда комплекс усул ишлаб чиқиш орқали усулнинг хавфсиз, юқори самарали ва уларни дерматокосметологияда кенг миқёсда қўллаш учун тавсия қилиш, даволаш усулларини клиник амалиётга тадбиқ қилиш чегараланган склеродермияни даволаш самарасини ошириш, касаллик қайталанишини

камайтириш ва беморларни ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшилаш имконини бериш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Чегараланган склеродермияни даволаш профилактика чораларини таккомиллаштириш бойича олинган натижалар асосида:

«Чегараланган склеродермияни даволаш тактикасини такомиллаштириш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 25 ноябрдаги 8н-д/197-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома чегараланган склеродермияни даволашда организмнинг молекуляр-биокимёвий кўрсаткичлари асосида касалликни эрта ташхислаш, даволаш самарадорлигини ошириш, беморларнинг шифохонада бўлиш вақтини қисқартириш билан биргаликда касалликнинг асоратларини камайтириш имконини берган.

чегараланган склеродермияни даволашда организмнинг молекуляр-биокимёвий кўрсаткичларига асосланган ҳолда такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Навоий ва Самарқанд вилоятлари тери таносил касалликлари диспансерларининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 06 январдаги 8н-з/3-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши касалликни даолаш давомида лонгидазани схема бўйича тизимли ва локал қўллаш 8,8% беморларда клиник соғайиш, 47,1%да – анча яхшиланиш, 41,2%да – яхшиланишга, 82% беморларда йил давомида турғун клиник ремиссияга эришиши билан биргаликда чегараланган склеродермияни ишлаб чиқилган комплекс даволаш усули ремиссияни узайиши, касалликни қайталанишини камайиши ҳамда беморларнинг ҳаёт сифат кўрсаткичи яхшиланиши ҳисобига даволашнинг иқтисодий самарадорлиги ортиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 131 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Чегараланган склеродермиянинг ташхислаш ва даволашнинг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида чегараланган склеродермиянинг хорижий ва маҳаллий адабиётлар манбаларининг мушоҳадаси келтирилган бўлиб, унда касалликнинг таснифи, этиологияси ва ривожланиш патогенези, ушбу патологияни асосий даволаш мезонларига бўлган замонавий қарашлар батафсил ёритилиб, шунингдек, мазкур муаммонинг илмий жиҳатдан ҳал этилишининг муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Диссертациянинг «**Чегараланган склеродермияни даволашда организмнинг молекуляр-биокимёвий кўрсакичлари клиник баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ишнинг мақсади ва вазифаларига мувофиқ материал ва текширув усуллари келтирилган. Тадқиқотлар 2013 йилдан 2018 йилгача РИДВваКИАТМ ДМнинг 2-дерматология бўлимига амбулатор ва стационар даво олиш учун мурожаат қилган беморлар орасида ўтказилди. ЧС билан ҳасталанган 4 ёшдан 68 ёшгача бўлган 102 нафар (асосий гуруҳ) беморлар ва 58 нафар (назорат гуруҳи) амалий жиҳатдан соғлом шахслар текширувдан ўтказилди. ЧС бўлган 102 нафар бемордан 79 нафарини аёллар ва 23 нафарини эркеклар ташкил қилди. Беморларни ёши бўйича бўлиниши, ЧС асосан болаларга (32,35%) ва ёш ва балоғат ёшидагилар (51,97% текширилган беморларда) учун характерлилигини кўрсатди.

ЧС бўлган беморларни РИДВваКИАТМга 2013 йилдан 2018 йилгача бўлган даврда мурожаат қилишини тахлили касалликни прогрессив ўсиб бораётганини кўрсатди. Мисол учун, агар 2013 ва 2014 йилларда мурожаат қилувчилар сони 3-4 беморни ташкил қилган бўлса, 2017 йилда эса бу йилига 31 нафар беморга ошди, бу, бизнинг фикримизча, аҳолига малакали тиббий ёрдам кўрсатишни ўсиши, ҳамда беморларни маслаҳат учун қайта мурожаат қилиши билан боғлиқдир. Энг кам мурожаат қилишлар ҚҚАР, республиканинг Бухоро, Жиззах, Навоий вилоятларидан кузатилди. Энг кўп мурожаат қилишлар Қашқадарё вилояти (15,5%) ва Тошкент шаҳридан (27,2%) эканлигини аниқладик. Тошкент шаҳридан анча юқори мурожаат қилишлар, афтидан, марказни пойтахтда жойлашганлиги ва замонавий инновацион даволаш усуллариининг мавжудлиги ва беморларни такрорий мурожаат билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Касалликларни халқаро таснифини Х қайта кўриб чиқишига мувофиқ ЧСни таснифи, унда ЧСни асосий клиник шакллари «Тери ва тери ости тўқимаси касалликлари» XII синфида кўрсатилган: L 94.0 шифри билан – чегараланган склеродермия, L 94.1 – чизикли склеродермия.

Тадқиқотга беморларни киритиш мезонлари сифатида ҳам касалликни эритема (шиш) ва ёки тери остидаги қаттиқланиш босқичдаги типик кўриниши, ҳамда жараёни тизимли белгилари йўқлиги ҳисобланди.

Беморларни даволаш тизимига ажартишда четлаштириш мезонларида – аввал ёки ҳозирги пайтда тери ва ички органларда хавфли ўсмалар борлигига кўрсатмалар мавжудлиги, келоид пайдо бўлишига мойиллик, кўзғалиш даврида бўлган рухий касалликлар, ультрабинафша нурларига юқори сезувчанлик.

Тадқиқотда ЧСни клиник таснифи қўлланилди, унинг асосига склеродермиянинг пилакчали ва чизикли шакллари ажратиш киритилган. Ўчоқларни ривожланиш босқичлари: эритема, атрофия ва склерозни акад. В.А. Волнухин (2013) томонидан тавсия қилинган мезонларга мувофиқ қўйилди.

ЧС 14 нафар беморларда чизикли, 88 нафарида – пилакчали шаклларида ифодаланди. Ўтказилаётган даволаш чоралари қараб барча текширилган беморлар 3 гуруҳга бўлинди: 1-чи гуруҳ (44 беморлар), ЎзССВ томонидан тасдиқланган дерматовенерология ва тиббий косметология бўйича диагностика ва даволаш стандартлари асосида анъанвий даволанган. Бунда фермент дори воситаси сифатида Лидаза 64 бирлик миқдорда мушак орасига ҳамда электрофорез усулида 10 кун давомида қабул қилинган. Қолган даво муолажалар амбулатор шароитда даволовчи шифокор назоратида амалга оширилган. Даво муолажалари ҳар 2-3 ойда такрорланган.

2-гуруҳ (36 нафар беморлар) ССВ томонидан тасдиқланган дерматовенерология ва тиббий косметология бўйича диагностика ва даволаш стандартлари асосида анъанвий даволанган. Аммо фермент препарат сифатида Лонгидаза 3000 бирлик миқдорида мушак орасига ҳамда электрофорез усулида қўлланилган. Бу препарат ҳар 3 кунда 3000 бирликда (клиникада 3 маротаба, қолган инъекцияси эса амбулатор шароитда даволовчи шифокор назоратида амалга оширилган. Электрофорез ҳар куни 10 кун давомида стационар шароитда ўтказилган. Даво муолажалари ҳар 2-3 ойда такрорланган.

3-гуруҳ (22 нафар бемор) дерматовенерология ва тиббий косметология бўйича диагностика ва даволаш стандартлари асосида анъанвий даволанган. Аммо фермент препарат сифатида Лонгидаза 3000 бирлик миқдорида мушак орасига ҳамда электрофорез усулида қўлланилган. Бу препарат ҳар 3 кунда 3000 бирликда (клиникада 3 маротаба, қолган инъекцияси эса амбулатор даволовчи врач назорати остида амалга оширилган. Электрофорез ҳар куни 10 кун давомида стационар шароитда ўтказилган. Қўшимча бу беморлар 380 Нм тўлқин узунлигида Эксимер нурли фототерапиясни қабул қилган. Бунда ҳар бир ўчоқга кунора 10 кун давомида 5 сеанс ўтказилган. Нурланишни дозаси минимал эритема миқдоридан келиб чиққан ҳолда аниқланган. Бундай даво муолажалари ҳар 2-3 ойда такрорланган. 380 Нм эксимер нурлантириш

MEDTEST дастури асосида ҳар бир беморга индивидуал танланган. Минимал эритема дозаси болаларда, катта ёшдаги беморларга нисбатан 1,5-2 баравар кичик бўлди, ва шунинг учун уларга бериладиган умумий нурланиш миқдори катталарникидан фаркланди.

Даволаш самараси клиник соғайган, анча яхшиланган, яхшиланган ва даволашдан самара олмаган беморлар бўйича қайд қилинди. Клиник соғайиш деб 95% ва ундан кўп ҳолатда барча клиник белгиларни йўқолиши ва терининг ЭИ (эритема интенсивлиги) ва ИИ (индурация индекси)ни 2 баллдан пасайиши, зарарланиш майдонини қисқариши ҳисобланди. Соғайишда битаётган ўчоқлар соҳасида терининг пигментацияси ва атрофияси бўлиши мумкин деб ҳисобланди. Анча яхшиланиш деб 50% дан ортиқ клиник симптомларни камайиши ва ЗМ (зарарланиш майдони)ни бир оз камайиши билан ЭИ ва ИИни 1 баллга пасайиши ҳисобланди; яхшиланиш деб ўчоқда белгиларни 50%дан кам қайтиши ва ЭИ ва ИИни умумий ҳисобда 1 баллга камайиши ҳисобланди. Самара бўлмаган деб 25%дан кам бундан ижобий ўзгаришлар бўлганда ёки даволаш курсидан сўнг ўзгаришлар бўлмаганини ҳисобладик.

Қонни гематологик текширувларини ЎЗР ССВ РИДВваКИАТМ ДМнинг клиник диагностика билан патоморфология лабораториясида автоматлаштирилган усул билан реактивларни стандарт тўплами ёрдамида «Mindray BC-5000» (Хитой) гематологик анализаторида ўтказдик.

Биокимёвий текширувлар «Mindray 200 BS» (Хитой) авто-анализаторида ўтказилди.

Қон зардобидида икки спиралли (anti-dsDNA) ва бир спиралли (anti-ssDNA) ДНКга антитаначалар миқдорини ЎЗР ССВ РИДВваКИАТМ ДМнинг экспериментал илмий лабораториясида Bioscience (АҚШ) тўпланини қўллаш орқали иммун фермент таҳлили усули билан аниқланди. Қон зардобидида TGF- β_1 ва VEGF миқдорини тижорат тест тизими (Bender Med. systems) ёрдамида микропланшетли компьютерлаштирилган AT-858 (LTD, Хитой)да қаттиқ фазада иммун фермент таҳлили усули билан аниқланди. Таҳлил ишлаб чиқарувчи фирма баённомасига мувофиқ ўтказилди. Коллаген 1 генотипини текшириш илмий ҳамкорлик тўғрисидаги шартномага мувофиқ ГваҚҚИТИнинг профессор Бобоев Қ.Т. раҳбарлигидаги молекуляр тиббиёт ва хужайрали технологиялар бўлими лабораториясида ўтказилди. I типли коллагенни битта нуклеотидли COL1A1 генини алмашилишини учрашининг частотасини ўрганиш учун материал сифатида ЧС бўлган 61 нафар беморнинг (асосий гуруҳ) периферик қонидаги лейкоцитлардан олинган геномли ДНК намунаси ишлатилди. Генетик маълумотларни солиштириш учун профессор Бобоев Қ.Т. томонидан ГваҚҚИТИнинг 58 та донорлар натижалари лутфан тақдим қилинди.

Алел ва генотипларнинг вариантлари учраши (f) қуйидаги формула бўйича ҳисоблаб чиқдик: $f=n/2N$ и $f=n/N$. Ўрганилган генетик маркерларни прогностик самарасини (AUC-классификатор) стандарт формула бўйича аниқладик: $AUC=(Se+Sp)/2$. Генотиплар частотасини Харди-Вайнберг мувозанатига мос келишини χ^2 критерийи бўйича баҳоладик. Алел ва

генотиплар фарқи χ^2 критерийини ва Фишернинг аниқ критерийини қўллаш орқали аниқланди, шансларни ва 95% ли ишонч интервалини тегишлилигини баҳолашни, нисбий хавфни (CI ва OR) «OpenEpi 2009, Version 2.3» дастурлар пакети ёрдамида ўтказилди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 7,0» персонал компьютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Чегараланган склеродермияни клиник кечиши хусусиятлари ва патогенетик механизмлари**» деб номланган учинчи бобида ЧС бўлган беморларни клиник-лаборатор текширувлари натижалари келтирилган. 65,7% беморларда 1 тадан 3 тага ўчоқлар, 24,6% беморларда 4 тадан 6 тагача ўчоқлар ва 9,8% текширилган беморларда кўп миқдорда тери зарарланиши аниқланди. Битта беморнинг ўзида ўчоқлар ривожланишини турли стадиялари аниқланди. Мисол учун, эритема стадияси 18,4% да, склероз – 46,6% да, эритема+склероз – 7,8% да, атрофия – 11,7% да, склероз+атрофия – 12,6% да, эритема+склероз+атрофи – 2,9% ҳолатда кузатилди. Касалликни стадиясига қараб беморлар қичишиш, оғриқ, терини санчиши ва тортишиши сезгилари, бўғимларда ҳаракатни чегараланганлиги, танани зарарланган соҳаларини ҳажмини ўзгариши ва деформация мавжудлиги каби шикоятларни айтишди. Шунини айтиш керакки, ўчоқлар асосан қўл-оёқларда (28,2%), танада (26,2%) ва бошда (32%) жойлашган.

Ўтказилган текширувларимиз кўрсатдики, ЭИ ЧСни шакллариغا боғлиқ бўлмади ва $2,64 \pm 0,05$ баллни ташкил қилди, эритема ва шиш стадиясидаги ўчоқлар ЭИ ни юқори кўрсаткичларини ($2,74 \pm 0,06$ балл) кўрсатди, склероз стадиясида эса ЭИ паст бўлди, аммо ИИ кўтарилди ва $2,79 \pm 0,05$ баллни ташкил қилди.

Шу билан бир вақтда касалликнинг шаклига қараб ўчоқлар сони фарқ қилди, мисол учун пилакчали шакли бўлган беморларда ўчоқлар сони ўртача $3,26 \pm 0,24$ ни ташкил қилиб, касалликни чизиқли шаклига ($1,61 \pm 0,19$) нисбатан 2,02 ($P < 0,01$) марта кўп кузатилди, умумий гуруҳда битта беморда ўртача $3,05 \pm 0,24$ ўчоқни ташкил қилди. Ўзгаришларни бундай йўналишлари зарарланиш ўчоқларини майдонида ҳам аниқланди: пилакчали шакли бўлган беморларда уларнинг майдони ўртача $42,90 \pm 4,28$ см²ни ташкил қилиб, касалликни чизиқли шаклига ($19,27 \pm 2,34$ см²) нисбатан 2 ($P < 0,01$) баробар катта эканлиги аниқланди. Зарарланишни умумий майдони битта беморда ўртача $37,17 \pm 4,06$ см²ни ташкил қилди.

Дифференциал диагностика учун 9 ҳолатда терининг зарарланган ўчоқларидан олинган биоптатларни морфологик текширувлари ўтказилди. Ўтказилган текширувлар патоморфологик кўринишларни касаллик стадиясига боғлиқлигини кўрсатди. Мисол учун, эритема/шиш стадиясида лимфоцитар инфильтрация билан биргаликда дерма ва қон томирларида шиш ва коллагенни гомогенланиши кузатилди. Қаттиқланиш стадиясида терининг эпидермис ва сўрғичсимон қаватни атрофияси, гиалиноз белгилари билан дермада коллаген тутамларини қўшилиб кетиши, ёғ ва тер безларини атрофияси аниқланди. Ушбу стадияда морфологик қон томирларини

калинлашиши ва мукоидли шишиши, қон томирларини кескин торайиши, эндотелиал хужайраларни гипертрофияси, қон томирларининг деворини склерози аниқланди. Атрофия стадиясида асосан тери ва унинг ортиқларини барча қаватларини сезиларли атрофияси аниқланди. Олинган маълумотларга асосан мунозарали ҳолатларда касалликни стадияси аниқланди.

ЧСни ривожланиши ва кучайиши сабаблари орасида беморлар асабли стресс, юқумли касалликлар, жароҳатлар, иқлимни ўзгариши ва ҳашаротлар чақиши каби экзоген омилларни кўрсатишди. Аммо 95,1% беморлар касалликни бошланиши ва кучайишига сабаб бўлган омилларни кўрсата олишмади.

Беморларни текширилганда 77,7% беморларда ёндош касалликлар аниқланди, монопатология кўринишида – 49% да ва микст-патология – 31,4% да. Текширилган беморларда асосан диффузли буқоқ ва гипотиреоз кўринишидаги эндокрин тизими касалликлари (26,72%), гепато-билиар тизими (20,61%): жигар касалликлари, ўт чиқарувчи йўллар дискинезияси, сурункали (тошли ва тошсиз) холециститлар юқори частотада аниқланди. Ёндош тери касалликларидан 3 нафар беморда витилиго, 1 нафарида – кандидозли инфекция аниқланди.

Клиник текширувлар билан бир қаторда тизимли касалликлар учун характерли бўлган айрим иммунологик кўрсаткичларни таҳлил қилдик. Қон зардобида АСЛО миқдорини таҳлили ушбу кўрсаткични меъёрда бу 200 ХБ/мл гача бўлганда ЧСни пилакчали шакли бўлган беморларда $232,3 \pm 10,3$ ХБ/мл гача кўпайишга мойиллигини кўрсатди, айти шу пайтда ЧСни чизиқли шакли бўлган беморларда АСЛО миқдорини меъёрий кўрсаткичлардан 1,45 ($P < 0,05$) марта ортиши ва $290,0 \pm 48,4$ ХБ/мл гача кўпайишини кузатдик, бу айниқса склероз стадиясида зарарланиш ўчоқлари бўлган беморларда $321,00 \pm 15,13$ ХБ/мл ($P < 0,01$) гача кўтарилди.

Кейинги этапда ЧС бўлган беморларнинг қон зардобидида икки спиралли (anti-dsDNA) ва бир спиралли (anti-ssDNA) ДНКга антитаначалар миқдорини аниқладик. Меъёрда уларнинг қон зардобидидаги концентрацияси 30 ХБ/мл дан камдир. Бу йўналишда ўтказилган текширувлар ЧС бўлган беморларда икки спиралли (нативли) ДНКда аутоантитаначалар миқдорини пасайишга мойиллигини кўрсатди (1-жадвалга қаранг). Аммо бу ўзгаришларни йўналиши ва кўриниши патологик ўчоқнинг стадиясига боғлиқ бўлди. Anti-ssDNA антитаначалар миқдорида дахлдорлигига қарасак, уларни миқдори барча ҳолатларда ўсди, айниқса чизиқли шакли бўлган беморларда (33,72% га, $P < 0,05$), склероз стадиясида зарарланиш ўчоқлари бўлган беморларда (43,6% га кўпайган, $P < 0,05$) ва атрофия стадияси бўлган беморларда (21,2% га ошган, $P < 0,05$) намоён бўлди.

Шуни айтиш лозимки, атрофия стадиясида anti-dsDNA миқдорини ошишини аниқланиши, афтидан, икки спиралли нативли ДНКни лизиси ҳисобига зарарланган ўчоқларда репликатив жараёнларни анча пасайиши ҳақида далолат беради. Бу уни денатурацияланган, бир спиралли шаклини кўпайишига олиб келди, бу ушбу гуруҳ беморларида anti-ssDNA антитаначалари миқдорини кўпайиши билан намоён бўлди.

1-жадвал

Текширилувчи гуруҳ беморларининг қон зардобиди икки спиралли (anti-dsDNA) ДНК ва бир спиралли (anti-ssDNA) ДНКга антитаначалар миқдори (M±m)

Кўрсаткичлар	anti-dsDNA, пг/мл	anti-ssDNA, пг/мл	Δ% anti- dsDNA	Δ% anti- SS- B(La)
Меъёр	25 гача	25 гача		
ЧС, n=50	22,79±1,36	29,03±1,79	-9,84	+16,12
Пилакчали, n=46	22,94±1,41	28,70±1,82	-8,24	+14,80
Чизиқли, n=4	21,25±0,83	33,43±1,21*	-15,00	+33,72
Эритема босқичи, n=22	16,51±0,93*	21,90±2,18	-33,96	-12,40
Склероз босқичи, n=18	23,34±1,30	35,90±3,10*	-6,64	+43,60
Атрофия босқичи, n=10	37,26±2,41*	30,30±2,32*	+49,04	+21,20

Изоҳ: * - назорат ва тажриба гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги фарқ ишончли.

Бу айниқса чизиқли шакли ва склероз стадияси бўлган беморларда аниқ кузатилди, буни эритема стадиясини склерозга ўтишини прогностик тести сифатида таклиф қилиш мумкинлигига имкон беради. Фикримизча, ЧС бўлган беморларда anti-ssDNAни кучайиб кўтарилиши динамикада салбий прогностик аломатдир.

Ўтказилган текширувлар кўрсатдики, ЧС бўлган 40 нафар беморларда TGF-β ни миқдори назоратдаги кўрсаткичлардан 1,38 марта (P<0,05) кўп бўлди (2-жадвалга қаранг). Бунда касалликнинг шакли ва патологик жараённинг стадиясига қараб унинг миқдорини ўзгаришини айрим фарқланувчи хусусиятларини аниқладик. Шу билан бир вақтда склероз стадиясида патологик ўчоқлар кўп бўлган беморларда ушбу омилнинг кўрсаткичлари 1,8 марта ортди, атрофия стадиясида эса камайишга мойил бўлди.

Ўтказилган текширувлар ЧС бўлган беморларнинг қон зардобиди VEGF миқдорини ишончли пасайишини кўрсатди: беморларнинг умумий популяциясида ушбу кўрсаткични амалий соғлом шахслар кўрсаткичларига нисбатан 1,44 марта пасайишини кузатдик. Аммо буларни кўриниши касалликнинг шакли ва патологик жараённинг стадиясига боғлиқ бўлди.

Аниқланган ўзгаришларга қайси механизмлар аҳамиятли эканлиги сабабини билиш учун TGF-β кўрсаткичини ангиогенез параметрлари билан боғлиқлини корреляцион таҳлилини ўтказдик. TGF-β кўрсаткичини VEGF параметри билан ўртача тесқари боғлиқлиги (r=-0,49) мавжудлиги аниланди.

Текширилувчи гуруҳ беморларининг қон зардобада қон томирларни ўсиш омили ва β трансформацияловчи ўсиш омилининг миқдори ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	VEGF, пг/мл	TGF- β , пг/мл	$\Delta\%$ VEGF	$\Delta\%$ TGF- β
Назорат гуруҳи, n=12	3,36 \pm 0,14	79,73 \pm 3,38		
ЧС, n=40	2,33 \pm 0,08*	110,10 \pm 5,40*	-30,7	+38,1
Пилакчали, n=32	2,41 \pm 0,09*	106,38 \pm 5,97*	-28,3	+33,4
Чизиқли, n=8	2,06 \pm 0,07*	122,83 \pm 8,89*	-38,7	+54,1
Эритема босқичи, n=13	2,93 \pm 0,06	99,25 \pm 4,51*	-12,8	+24,5
Склероз босқичи, n=17	2,12 \pm 0,08*	143,82 \pm 4,47*	-36,1	+80,4
Атрофия босқичи, n=10	2,02 \pm 0,05*	65,20 \pm 2,08	-39,9	-18,2

Изоҳ: * - назорат ва тажриба гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги фарқ ишончли, $P < 0,05$.

Интеграл кўрсаткичлар бўйича қараганда, ЧСни ривожланишида TGF- β ва эндотелий ва ангиогенезни дисфункцияси омиллари ўртасида аниқ боғлиқлик мавжуддир.

ЧС бўлган беморларда фактларга асосланмаган эҳтимоллик боғлиқлиги TGF- β кўрсаткичи билан VEGF кўрсаткичи – $P=0,80-0,78$ ни ташкил қилди. Фикримизча, ЧСни ривожланиш механизмларида VEGF ни пасайиб кетиши ва TGF- β ни экспрессияси билан боғланган эндотелийни дисфункцияси асосий ўринни эгаллайди. Коллагенни катаболизмига TGF- β ни тормозловчи таъсири кўшувчи тўқиманинг ўсиш омилини кескин кучайтиради. Олинган натижалар коллагенни синтезланиш жараёнини устун бўлиши тўғрисида далолат беради.

Хужайралараро матриксни асосий компонентларидан бири коллаген, айниқса I типли коллагендир. COL1A1 генининг C/A (rs1107946) полиморфизмининг аллел ва генотиплари даражасини таҳлили кўрсатдики, C ва A аллелларини учраш даражаси қуйидагини ташкил қилди: 67,2% ва 32,8% – асосий гуруҳ беморларида, 82,8% ва 17,2% – назорат гуруҳида ($\chi^2=7,6$; $P=0,005$; OR=2,3; 95%CI 1,269-4,319), олинган натижалар 3-жадвалда кўрсатилган.

C/C, C/A ва A/A генотиплар частотасини имкониятлар нисбати коэффицентига мувофиқ ҳисоблаб чиқдик, мутант C/A генотипини тарқатувчиси бўлганда ЧСни ривожланиш хавфи салкам 2,5 марта ошишини аниқладик ва бундай фарқ статистик ишончли ($\chi^2=5,6$; $P=0,02$; OR=2,4; 95%CI 0,159-5,189) бўлди. Асосий гуруҳ беморларида A/A гомозиготли генотипини ишончли юқори учрашиши назорат гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштирилганда юқори бўлди ($\chi^2=1,7$; $P=0,2$; OR=4; 95%CI 0,434-36,89) ва уни асосий гуруҳда учрашини ошиши ЧСни ривожланишида уни протектив роли ҳақида далолат беради.

3-жадвал

Беморлар ва назорат гуруҳида COL1A1 генининг C/A (rs1107946) полиморфизмининг аллел ва генотипларини тақсимланиш частотаси

№	Гуруҳ	n	Аллеллар частотаси				Генотипларни тақсимланиш частотаси					
			C		A		C/C		C/A		A/A	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ	61	82	67,2	40	32,8	25	41,0	32	52,5	4	6,6
2	Назорат гуруҳи	58	96	82,8	20	17,2	39	67,2	18	31,0	1	1,7

Бизнинг текширувларимизда COL1A1ни юқори экспрессияси билан бирга келувчи C/Ани ташувчиларда (OR=2,3) COL1A1ни оқсил маҳсулотини паст экспрессияси билан бирга келувчи C/C генотипини ташувчиларга нисбатан ЧСни ривожланиш эҳтимоли анча юқори бўлди. Модомики COL1A1 генининг А аллели ҳам ушбу оқсилни экспрессиясини кучайтиради ва салбий оқибатларга олиб келади, у ҳолда, шубҳасиз, ушбу аллел мавжуд бўлган генотиплар дисплазияни ривожланишидаги хавф омилларидан бири ҳисобланади. Касалликни COL1A1 генининг rs1107946 полиморфизмига боғлиқ ҳолда кечишини таҳлили кўрсатдики, ЧСни тарқалган ўчоқлари ривожланиши 14,3% беморларда ёввойи тип гени мавжуд бўлганда кузатилади, гетерозиготда у 40%гача кўтарилади ва ушбу генни мутацияси мавжуд бўлганда 60% ҳолатда аниқланади.

Диссертациянинг «Чегараланган склеродермияни турли даволаш усуллари самарасини баҳолаш» деб номланган тўртинчи бобида таклиф қилинаётган ЧСни даволаш усуллари самараси натижалари келтирилган. 1-гуруҳда ЧСни базисли даволаш ўтказишда шиш ва эритема кўринишларини камайишини кўрсатди, аммо склеродермияни пиллакчали шаклидаги бинафша-қизғиш бўялган овал доғлар каби кўринишлар сақланиб қолди. Буни тасдиғи бошланғич кўрсаткичларга нисбатан ЭИни 1,4 марта пасайишидир (P<0,05) (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Чегараланган склеродермия бўлган беморларда даволашдан сўнг клиник индекслар динамикаси(M±m)

Гуруҳлар	Эритемани интенсивлиги		Индурация индекси	
	даволашгач а	даволашдан сўнг	даволашгача	даволашдан сўнг
1-гуруҳ, n=44	2,68±0,05	1,91±0,06 ^а	2,73±0,04	1,91±0,03 ^а
2-гуруҳ, n=36	2,53±0,05	1,67±0,06 ^{а,б}	2,72±0,05	1,56±0,07 ^а
3-гуруҳ, n=22	2,74±0,09	1,61±0,12 ^{а,б}	2,74±0,11	1,35±0,15 ^{а,б}

Изоҳ: а – даволашгача ва даволашдан сўнгги кўрсаткичлар ўртасидаги фарқ ишончли; б – таклиф қилинаётган ва базисли даволашни олган беморлар гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги фарқ ишончли.

Зарарланиш ўчоқларининг рангини интенсивлиги бир оз камайган бўлсада, қизғиш-оч бинафша ҳалқа билан ўралган оқиш рангга эга бўлди. Қаттиқланиш стадиясида уларни қаттақлигини камайиши, юмшаши, периферик зонада оч бинафша ҳалқани бир оз йўқолишини кузатдик. Базисли даволаш ўтказилганда бошланғич кўрсаткичларга нисбатан зарарланиш ўчоқларини ИИси 1,43 ($P<0,01$) марта камайди. Атрофия стадиясида анъанавий даволаш муваффақиятсиз бўлди. Биз таклиф қилган схема бўйича лонгидазани кўллаш (2-гурух) ЭИ ва ИИни анча сезиларли пасайишига имкон берди. Шу билан бир қаторда бошланғич кўрсаткичларга нисбатан зарарланиш ўчоқларини камайишига мойиллик ва зарарланиш майдонини 1,2 ($P<0,05$) марта ишончли камайишини кузатдик.

Базисли даволаш олган ЧС бўлган беморларда клиник соғайиш кузатилмади, анча яхшиланиш – 31,82%да, яхшиланиш – 40,91%да, самара бўлмагани – 27,27%да кузатилди (5-жадвалга қаранг). Лонгидаза билан даволаш натижалари куйидагиларни кўрсатди: клиник соғайиш – 8,33% беморларда, анча яхшиланиш – 52,78%да, яхшиланиш – 36,11%да ва атиги 2,78% беморда ижобий силжишлар кузатмадик.

5-жадвал

Чегараланган склеродермия бўлган беморларни турли усуллар билан даволашни натижалари

Гуруҳлар	Даволаш натижалари			
	Клиник соғайиш	Анча яхшиланиш	Яхшиланиш	Самарани йўқлиги
1-гурух, n=44	0 (0,00%)	14 (31,82%)	18 (40,91%)	12 (27,27%)
2-гурух, n=36	3 (8,33%)	19 (52,78%)	13 (36,11%)	1 (2,78%)
3-гурух, n=23	3 (13,04%)	16 (69,56%)	4 (17,40%)	0 (0,00%)



1-расм. Бемор М. Чегараланган склеродермия, пилакчали шакли, даволашдан олдинги ҳолат.



2-расм. Шу бемор, эксимерли нур терапияси ва лонгидаза билан комплекс даволангандан сўнг.

Лонгидаза билан бирга эксимерли нурлаш орқали даволаш натижалари таҳлили юқори клиник самарани кўрсатди: клиник соғайиш 13,04% беморда

эришилди, анча яхшиланиш – 69,56%да, яхшиланиш – 17,4%да кузатилди. 6-8 сеанс ўтказиш энг яхши самара берди (1чи ва 2чи расмларга қаранг).

Ўтказилган текширувлар амалий соғлом шахслар кўрсаткичига нисбатан барча учта гуруҳ беморлари қон зардобида TGF-β миқдорини 1,39 (P<0,05), 1,38 (P<0,05) ва 1,39 (P<0,05) марта ишончли кўтарилишини кўрсатди (6-жадвалга қаранг).

ЧС бўлган беморларда базисли даволашни ўтказиш дастлабки параметрларга нисбатан қон зардобида TGF-β миқдорини 1,24 марта ишончли пасайишига ва бироз VEGF ни паст миқдорини 1,14 марта кўтарилишига олиб келди.

6-жадвал

Текширилувчи гуруҳ беморларининг қон зардобида даволаш жараёнида қон томирларни ўсиш омили ва β трансформацияловчи ўсиш омилининг миқдори (M±m)

Кўрсаткичлар	VEGF, пг/мл		TGF-β, пг/мл	
	даволашгача	даволашдан сўнг	даволашгача	даволашдан сўнг
Назорат гуруҳи, n=12	3,36±0,14		79,73±3,38	
1-гуруҳ, n=11	2,36±0,20 ^а	2,68±0,16 ^{а,б}	111,00±10,52 ^а	89,36±6,11 ^а
2-гуруҳ, n=13	2,38±0,12 ^а	3,04±0,11 ^{а,б}	109,96±9,94 ^а	86,40±3,65 ^{а,б}
3-гуруҳ, n=16	2,29±0,12 ^а	3,12±0,11 ^{а,б}	110,66±8,62 ^а	81,21±1,69 ^{а,б}

Изоҳ: * - назорат ва тажриба гуруҳлари кўрсаткичлари ўртасидаги фарқ ишончли, P<0,05.

ЧСни комплекс даволаш чораларига лидаза ўрнига комплекс препарат лонгидазани киритиш дастлабки кўрсаткичларга нисбатан TGF-β миқдорини анча сезиларли камайишига, VEGF ни паст миқдорини 1,28 марта кўтарилишига олиб келди. ЧСни комплекс даволаш чораларига тизимли ва локал лонгидазани комплекс қўллаш орқали эксимерли нурлашни киритиш дастлабки кўрсаткичларга нисбатан TGF-β ни юқори миқдорини жиддий 1,36 (P<0,05) марта камайишига ва VEGF ни паст миқдорини 1,36 (P<0,05) марта кўтарилишига олиб келди. Бунда ушбу омилни пасайиш самараси кўриниши базисли даволаш олган беморларга нисбатан ишончли бўлди ва бу кўрсаткич амалий жиҳатдан соғлом шахслар кўрсаткичидан сезиларли фарқ қилмади.

Олинган натижалар асосида биз қуйдаги даволаш алгоритимини ЧСнинг индурация индекси баллари ва атрофия босқичини ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилди.

Чегараланган склеродермияли беморларни асосий гуруҳида узоқ вақт кузатиш натижалари 23 нафар беморда, назорат гуруҳида – 19 нафар беморда 18 ой давомида кузатилди. Назорат гуруҳини кузатиш пайтида мос равишда атиги 10 (52,6%) нафар беморда даволашдан сўнг яхшиланиш 12 ой давом этди, 18 ойдан сўнг самара 8 (42,1%) нафар беморларда, жараённи ремиссияси билан 11 (57,9%) нафар беморда 1 йил давомида сақланиб қолди. Асосий

гурухда 18 (78,3%) нафар беморда даволашдан сўнг яхшиланиш 12 ой давом этди, 18 ойдан сўнг самара 16 (69,6%) нафар беморларда, жараённи ремиссияси билан 30,4% беморда сақланиб қолди. Клиник соғайиш 8,8% беморларда – анча яхшиланиш ва яхшиланиш – мос равишда 47,1% ва 41,2% беморларда, 12 ой давомида 82% беморда турғун клиник самара қайд қилинди, фарқли ўлароқ назорат гуруҳидаги беморларда анча яхшиланиш ва яхшиланиш – мос равишда 30% ва 36,66% беморларда, 12 ой давомида 53% беморларда ремиссияга эришилди.

ХУЛОСАЛАР

«Чегараланган склеродермияни даволашда организмнинг молекуляр-биокимёвий кўрсаткичларига асосланган ҳолда такомиллаштириш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертация тадқиқотлари натижасида куйидаги хулосалар олинди:

1. Чегараланган склеродермиянинг ривожланиши асосан болаларга, меҳнат фаолиятга эга бўлган ва аёлларга хос бўлди, ҳамда кўп ўчоқли пилакчали шакли кузатилди. ЧС бўлган беморларга ёндош кассаликлардан кўпроқ гепато-билиар тизими кассаликлари ва гипотиреоид ҳолатлар кузатилган.

2. Чегараланган склеродермияли беморлар ва соғлом донорлар орасида текширилаётган COL1A1 генини (rs1107946) полиморфизмининг аллел вариантлари частотаси ($\chi^2=7,6$; $P=0,005$; $OR=2,3$; $95\%CI$ 1,269-4,319) бўйича статистик аҳамиятга эга бўлган фарқлар аниқланди. Гетерозиготли генотипни учраш частотасини ошиши ЧСни ривожланишининг юқори хавфи бўлиши билан COL1A1 генини (rs1107946) полиморфизмининг С/А генотипи билан бирга келишини исботлади ($OR=2,4$). COL1A1 генининг гетерозиготли ва мутант типлари кўп ўчоқли ва жадал прогрессияланувчи беморларда аниқланган.

3. Чегараланган склеродермия билан хасталанган беморларда АСЛО, икки спиралли ва айниқса бир спиралли ДНКга антитаначалар миқдори кўпайди: эритема ва шиш стадиясида ўчоқлар бўлган беморларда anti-dsDNA миқдори камайди, атрофия стадиясида ишончли кўпайди. Anti-ssDNA антитаначалари миқдори чизиқли шакли бўлган, склероз ва атрофия стадиясида зарарланган ўчоқлар бўлган беморларда юқори бўлди. ЧС бўлган беморларда anti-ssDNAни кучайиб кўтарилиши динамикада салбий прогностик аломатдир.

4. Чегараланган склеродермияни ривожланиш механизмида TGF- β ни экспрессияси ва VEGF ни пасайиб кетиши, айниқса чизиқли шакли ва склероз стадиясида ўчоқлар бўлганда, асосий ўринни эгаллайди, бу фибробластларни фаоллашиши ва дифференциацияланмаган коллагенни синтезини тезлашиши билан боғлиқдир. Кузатилаётган TGF- β ни атрофия стадиясида пасайиши ўчоқларда пролифератив жараённи секинлашиши ва патологик жараённи дерманинг пастки қаватларига чуқурлашишидан далолат беради.

5. Чегараланган склеродермия билан хасталанган беморларда лонгидазани схема бўйича тизимли ва локал қўллаш, айниқса 308 нм ли эксимерли нурлашни маҳаллий қўллаш орқали бирга олиб бориш 8,3% ва 13% беморларда клиник соғайишга, 52,8% ва 69,6%да – анча яхшиланишга, 36,1% ва 17,4% беморларда – яхшиланишга олиб келди. 1,5 ва 2 йилдан кейинги катамнестик таҳлил ишлаб чиқилган усулни юқори самарасини кўрсатди. Таклиф қилинаётган ЧСни даволаш усуллари TGF- β ни юқори миқдорини сезиларли даражада пасайтирди, VEGFни паст кўрсаткичларини кўтарди, уларни яллиғланишга қарши ва фиброзга қарши таъсирини кўрсатди.

6. Чегараланган склеродермиянинг эритема ва склероз даражаси бўйича ҳамда атрофия босқичини ҳисобга олган ҳолда, кўп компонентли лонгидаза фермент дори воситаси ва 308 Нм ли эксимер нури билан даволаш алгоритми ишлаб чиқилган. Прогрессия ва стабилизация босқичларида индивидуал даволашга ёндошиш усуллари асосланди.

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

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

ИНОЯТОВ ДИЛШОД АНВАРОВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ ОГРАНИЧЕННОЙ
СКЛЕРОДЕРМИИ С УЧЕТОМ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОХИМИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНИЗМА**

14.00.11 – Дерматология и венерология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации (PhD) доктора философии по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2018.1.PhD /В478

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

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet».

Научный руководитель: Арифов Саидкосим Саидазимович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Маннанов Абдушукур Маликович
доктор медицинских наук, профессор
Хайбулина Зарина Руслановна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится «7» мая 2021 г. в 13⁰⁰ часов на заседании научного совета по принуждению ученых степеней DSc.04/30.12.2019.Tib.20.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте по адресу: 100140, Ташкент, ул. Богишамол, 223. Малый зал Ташкентского педиатрического медицинского института (Тел\факс: +99871-2623314; e-mail: mail@tashpmi.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за № 529 по адресу 100140, Ташкент, ул. Богишамол, 223. Тел\факс: +99871-2623314.

Автореферат диссертации разослан «5» апреля 2021 года
Реестр протокола рассылки № 109 от «5» апреля 2021 года



Alh
А.В. Алимов
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней доктор медицинских наук, профессор

MH
К.Н. Хантов
Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней доктор медицинских наук, профессор

sdj
Д.И. Ахмедова
Зам. председателя научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в мире отмечается рост заболеваний соединительной ткани, среди которых особое место занимает ограниченная склеродермия (ОС). Согласно данным ВОЗ, «... доля различных клинических форм ОС составляют от 0,3 до 1% в структуре дерматологической патологии, при этом частота ОС в структуре детских дерматозов колеблется от 0,2 до 0,4 случая на 100 тыс. детского населения...»⁴. Так, по данным зарубежных ученых, среди коренных индейцев американского штата Оклахома уровень заболеваемости склеродермией в 8 раз выше, чем среди других жителей штата...»⁵ Следует отметить нарастающую тенденцию к росту заболеваемости среди детей, подростков и лиц трудоспособного возраста. Участились тяжелые ее формы, приводящие к рецидивам и стойким косметическим дефектам, резко ухудшающим качество жизни пациентов, превращая данную патологию в серьезную медицинскую и социальную проблему. Несмотря на имеющийся опыт лечения ОС, эффективность его держится на сравнительно низком уровне, что создает затруднения совершенствование методов лечения данного заболевания.

При изучении патогенетических основ развития ограниченной склеродермии отдельное внимание уделяется разработке действенных методов лечения, прежде всего, на основе оценки изменений молекулярно-биохимических показателей при данной патологии. Следовательно, изучение у больных с ОС клинических особенностей формирования патологических очагов склеродермии, площади поражения, картины течения процесса, определения индекса эритемы (ИЭ) и индекса индурации (ИИ) являются вполне обоснованными. Следует отметить важность выявления полиморфизма локуса гена COL1A1 C/A rs1107946, а также изменений показателей антинуклеарных антител anti-dsDNA и anti-ssDNA при развитии и течении различных форм ограниченной склеродермии. Особое значение в развитии и течении ограниченной склеродермии имеет разработка эффективной схемы лечения данной патологии, патогенетически обоснованной комплексным использованием поликомпонентного ферментного препарата лонгидазы, который воздействует на трансформацию бета-фибробластов (TGF- β) и сосудистые факторы роста (VEGF), а также эксимерных источников излучения с длиной волны в диапазоне 308 нм.

В нашей стране проводятся комплексные реформы по развитию и приведению системы медицины в соответствие с мировыми стандартами, в частности, по профилактике различных кожных заболеваний, возникающих у

¹WHO. World health statistics, 2013; WHO. Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care, 2018.

²Ferrel C., Gasparini G., Parodi A. et al. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review // Clin. Rev. Allergy Immunol. - 2017. - Vol. 53 (3). - P. 306-336.

детей и взрослых. Определены такие задачи, как «... повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создание эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации ...»⁶. В связи с этим необходимо поднять на новый уровень качество оказываемых медицинских услуг, уделять внимание созданию здоровой среды, ранней диагностике ограниченной склеродермии и повышению эффективности ее лечения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, определенным в Указах Президента Республики Узбекистан № 4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», УП № 5216 от 30 октября 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию дерматовенерологической службы в Республике Узбекистан на 2017-2021 годы», УП № 4985 от 16 марта 2017 года «О мерах по совершенствованию экстренной медицинской помощи», ПП № 3071 от 20 июня 2017 г. «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», УП № 5590 от 7 декабря 2018 г. «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», а также в иных нормативно-правовых актах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы

Зарубежными учеными были исследованы молекулярные механизмы развития ограниченной склеродермии, влияние генетических факторов, иммунных, воспалительных и микроциркуляторных нарушений на развитие данного заболевания, были изучены особенности метаболизма компонентов эндоцеллюлярного матрикса. Результатом этих исследований стало создание различных лекарственных средств, активизирующих процессы распада соединительной ткани, с одной стороны, и замедляющих процессы фиброза стромы, с другой, совершенствование тактики лечения ОС с использованием полифункциональных ферментных препаратов и УФ-лучей, установлена их биологическая активность.

На основе проведенных исследований была разработана классификация системной и ограниченной склеродермии, частота встречаемости и распространенность заболевания, изучены этиологические факторы развития

⁶ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 г.

ОС у детей, также были разработаны диагностические критерии и стандарты лечения ограниченной склеродермии, были изучены патогенетические механизмы действия УФ-лучей при лечении данной патологии (Гусева Н.Г., 2002; Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., 2004; 2018; Кубанова А.А., 2014, 2015; Дворников А.С., Хамаганова И.В., Круглова Л.С., 2006, 2017).

Проводились исследования по сравнительной оценке классификации ОС у детей и взрослых, особенностям патогенеза и клинического течения, механизмов фиброобразования, тактики лечения, эффективности лонгидазы и фотохимиотерапии.

Несмотря на множество препаратов для системного и местного лечения ОС, эффективность их применения в большинстве случаев остается неудовлетворительной, поэтому ведутся исследования, направленные на улучшение лечения склеродермии за счет поиска новых универсальных комплексных препаратов, и разработку эффективных методов фотохимиотерапии. В последние годы большое внимание уделяется использованию эксимерного света в лечении дерматологических заболеваний. Имеются единичные работы об эффективности узкополосной фототерапии эксимерным светом с длиной волны 308 нм при различных дерматозах, при которой суммарная доза облучения в 6 раза меньше, чем при УФО (Кузьмина Т.С., 2006; Олисова О.Ю., 2005; Верхогляд И.В., 2010; Аманмурадова А.Г., 2014). По мнению авторов, вероятно, это связано с иммуносупрессивным действием эксимерного света, способностью запускать апоптоз Т-клеток, а также способностью восстанавливать баланс клеточного и гуморального иммунитета.

В нашей стране изучением распространенности, этиологических факторов и патогенетических механизмов развития ограниченной склеродермии занимались У.К. Белуха, Л.В. Епишева (1990), С.С. Арифов (2008), А.А. Маннанов, К.Н. Хаитов, А.В. Мун (2016-2020), однако при лечении ограниченной склеродермии не были учтены изменения молекулярно-биохимических показателей. Следует отметить, что на сегодняшний день не существует общепринятых рекомендаций по использованию эксимерного света 308 нм при ОС, механизм его положительного действия до конца не выяснен, что указывает на необходимость проведения комплексных исследований по изучению молекулярных механизмов действия эксимерного света, дозы, срока и длительности его применения. Такие исследования важны для разработки индивидуальной терапии, повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии в рамках темы:

«Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики кожных заболеваний» (2017-2020).

Цель исследования: на основе изучения клинико-биохимических и генетических показателей разработать новые методы прогнозирования развития ограниченной склеродермии, её клинического течения и усовершенствовать тактику лечения.

Задачи исследования заключаются в следующем:

определить клиническое течение ограниченной склеродермии, показатели индексов эритемы и индурации, площади и количество очагов поражения;

обосновать роль полиморфизма C/A (rs1107946) гена COL1A1 в развитии различных форм ограниченной склеродермии и его течения;

дать оценку значимости антинуклеарных антител (anti-dsDNA и anti-ssDNA) в развитии и течении ограниченной склеродермии;

оценить влияние трансформирующего фактора роста бета-фибробластов и факторов роста сосудов (VEGF) в развитии и течении ограниченной склеродермии;

разработать алгоритм лечения ограниченной склеродермии с использованием поликомпонентного фермента лонгидазы и эксимерного света с длиной волны 308 нм;

оценить эффективность существующих и предложенных способов лечения ограниченной склеродермии.

Объектом исследования были 102 больных, наблюдавшихся с 2013 по 2018 гг. в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии.

Предметом исследования были периферическая кровь и сыворотка для биохимических, иммуноферментных и молекулярно-генетических исследований, а также образцы биоптатов кожи.

Методы исследований. В диссертационной работе использованы общеклинические, биохимические, иммуноферментные, молекулярно-генетические, морфологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено, что ограниченная склеродермия в основном выявляется в детском и подростковом возрасте, а также у лиц трудоспособного возраста, чаще у лиц женского пола; у большинства больных наблюдается бляшечная форма с множественными очагами на стадиях склероза и атрофии, увеличение площади поражения; повышение индексов эритемы и индурации коррелирует с высокой частотой патологии гепатобилиарной и эндокринной систем;

доказана значимость ассоциации «неблагоприятного» генотипического вариантов C/A и A/A полиморфизма (rs1107946) гена COL1A1 в развитии ограниченной склеродермии, определяющей предрасположенность к развитию и прогрессированию и тяжелому течению заболевания с неблагоприятным исходом;

выявлено повышение содержания АСЛО, аутоантител к двухспиральной и особенно к односпиральной ДНК, которое зависит как от формы заболевания, так и от стадии патологического процесса;

доказана доминирующая роль дисфункции эндотелия в формировании фиброзных очагов, сопряженная с угнетением VEGF и экспрессией TGF- β , что подтверждено наличием сильной обратной корреляционной связи;

разработан алгоритм лечения ОС поликомпонентным ферментом лонгидазой и эксимерной фототерапией с длиной волны 308 нм в зависимости от стадии патологических очагов;

доказана высокая эффективность предложенного алгоритма лечения ограниченной склеродермии, проявляющаяся в значительном снижении интенсивности эритемы и индукции очагов поражения, подавлении выработки TGF- β и повышении VEGF, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном и антифиброзном действии, причем противовоспалительное действие оказалось значительно более выраженным.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана протективная роль гомозиготного генотипа A/A гена COL1A1 в развитии ограниченной склеродермии;

выявлена взаимосвязь между повышением показателей АСЛО, anti-dsDNA и особенно anti-ssDNA, с одной стороны, и формой и стадией развития ограниченной склеродермии, с другой;

доказано, что наличие гетерозиготного генотипа S/A достоверно увеличивает относительный риск развития данной патологии в 2,3 раза;

установлена прогностическая значимость определения уровня anti-ssDNA и anti-dsDNA, TGF- β и VEGF в прогнозировании прогрессирования ограниченной склеродермии и оценки эффективности терапии;

разработан пациент-ориентированный алгоритм лечения ограниченной склеродермии;

показано, что эффективность лечения с использованием лонгидазы и эксимерной фототерапии напрямую зависит от стадии развития патологического очага;

доказана эффективность предложенного алгоритма лечения: так, клиническое выздоровление наступает у 13% больных, у 69,6% пациентов достигнуто значительное улучшение состояния, у 17,4% больных выявлена тенденция к улучшению.

Достоверность результатов исследования основывается на подходах и методах, использованных в исследовании, релевантности теоретических данных полученным результатам, методологической точности исследований, адекватности числа пациентов, анализе с использованием статистических методов, а также сравнении результатов исследования с международными и местными данными, вывод и полученные результаты подтверждены компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследований

Научная значимость результатов исследования заключается в расширении знаний и создании теоретических основ, определяющих дифференцированный подход к лечению ограниченной склеродермии. В патогенезе ОС важная роль принадлежит гетерозиготному С/А и гомозиготному А/А генотипам (rs1107946) гена COL1A1, экспрессии TGF- β и ингибированию VEGF, а также взаимосвязи между ними.

Практическая значимость работы заключается в том, что она направлена на повышение эффективности диагностики, лечения и профилактики осложнений ограниченной склеродермии. Разработан комплексный метод лечения ограниченной склеродермии с системным и локальным применением нового поликомпонентного препарата лонгидаза и эксимерной фототерапии. Предложенный метод лечения безопасен и высокоэффективен, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в дерматокосметологии. Внедрение данного метода в клиническую практику позволит повысить эффективность лечения ограниченной склеродермии, уменьшить количество рецидивов и значительно повысить качество жизни больных.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов по усовершенствованию лечебно-профилактических мероприятий у больных ограниченной склеродермией:

утверждена методическая рекомендация «Совершенствование тактики лечения ограниченной склеродермии» (заключение Министерства здравоохранения РУз №8н-д/197 от 25 ноября 2020 г.). Данная методическая разработка на основе изучения молекулярно-генетических параметров дает возможность проведения ранней диагностики, повысить эффективность лечения, значительно уменьшить сроки госпитализации, что в совокупности приводит к достоверному снижению осложнений при развитии данной патологии;

полученные результаты по определению молекулярно-биохимических показателей развития ограниченной склеродермии и разработке алгоритма лечения ОС внедрены в систему здравоохранения, в частности используются в практической деятельности Навоийского и Самаркандского областных кожно-венерологических диспансеров (заключение в Министерства здравоохранения РУз №8н-з/3 от 06 января 2021 года). Использование в лечении больных ограниченной склеродермией на системном и локальном уровне лонгидазы по разработанной схеме способствовало клиническому выздоровлению 8,8% больных, у 47,06% пациентов значительно улучшилось состояние и у 41,18% больных достигнуто улучшение показателей. Следует отметить, что у 82% больных в течение 1-го года сохранялась стойкая клиническая ремиссия. Следовательно, применение разработанного комплексного метода лечения больных ограниченной склеродермией позволило повысить экономическую эффективность за счет удлинения

клинической ремиссии, уменьшения частоты рецидивов заболевания, улучшения качества жизни больных.

Апробация результатов исследования. Основные положения работы доложены и обсуждены на 2-х международных и 3-х республиканских конференциях.

Публикации по результатам исследования. По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 8 статей, в том числе 7 в республиканских научных журналах, включенных в перечень ВАК, 2 – в международных научных журналах, издана также одна методическая рекомендация и стандарты диагностики и лечения.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 131 страницу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи, охарактеризованы объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость результатов, представлены данные о внедрении результатов исследования в практику, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние проблемы ограниченной склеродермии: патогенез и принципы лечения»** проведен подробный обзор научных исследований по теме диссертации и определена степень изученности проблемы. Обзор посвящен современным представлениям о классификации, этиологии и патогенезе развития ОС, основных принципах лечения данной патологии, определены вопросы, требующие своего решения.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика обследованных больных и методы исследования»** в соответствии с целями и задачами работы описаны материал и методы. Исследования проводились среди больных, в 2013-2018 гг. обратившихся за стационарной и амбулаторной помощью в отделение 2-й дерматологии ГУ «РСНПМЦДВиК» МЗ РУз. Обследованы 102 больных ОС (основная группа) и 58 практически здоровых лиц (контрольная группа) в возрасте от 4-х до 68 лет. Из 102 больных было 79 женщин и 23 мужчины. Распределение больных по возрасту показало, что ОС была в основном характерна для лиц юного (32,35%) и молодого возраста (52,9%).

Анализ обращаемости больных ОС в ГУ «РСНПМЦДВиК» МЗ РУз в течение 2013-2018 гг. показал прогрессивное ее увеличение. Так, в 2013 и 2014 гг. обратились 3-4 пациента, а к 2017 г. их число увеличилось до 31

пациента в год, что, на наш взгляд, связано с наличием в центре современных инновационных методов лечения и повторным обращением больных за консультацией.

Согласно классификация ОС по данным Международной классификации болезней X пересмотра, в которой основные клинические формы ОС представлены в классе XII «Болезни кожи и подкожной клетчатки»: шифр L 94.0 – локализованная (ограниченная) склеродермия, L 94.1 – линейная склеродермия.

Критериями включения больных в исследование являлись как типичная картина заболевания в стадии эритемы (отек) и/или уплотнения, так и отсутствие признаков системности процесса.

Критериями исключения служили наличие в прошлом или в настоящий момент указаний на наличие злокачественных новообразований кожи и внутренних органов, склонность к келоидообразованию, психические заболевания в стадии обострения, повышенная чувствительность к ультрафиолетовым лучам.

В работе использована клиническая классификация ОС, в основу которой положено выделение бляшечной и линейной форм склеродермии. Стадии развития очагов – эритема, атрофия и склероз – устанавливали согласно критериям, рекомендованным акад. В.А. Волнухиным (2013).

У 14 пациентов с ОС была представлена линейной, у 88 – бляшечной формой. В зависимости от проводимых лечебных мероприятий все обследованные пациенты были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 44 больных, получавших базисное лечение согласно Стандартам диагностики и лечения по дерматовенерологии и медицинской косметологии, утвержденным МЗ РУз, с использованием ферментного препарата лидаза 64 Ед внутримышечно и в виде электрофореза в течение 10 дней ежедневно. Пациенты получали лечение в стационаре в течение 10 дней, продолжение курса проводили в амбулаторных условиях под наблюдением лечащего врача. Курсы лечения повторяли через 2-3 месяца.

Во 2-ю группу включены 36 пациентов, лечение у которых проводилось согласно Стандартам диагностики и лечения по дерматовенерологии и медицинской косметологии, утвержденным МЗ РУз, с использованием ферментного препарата лонгидаза 3000 Ед внутримышечно и в виде электрофореза. Каждые 3 дня внутримышечно вводили по 3000 ЕД препарата: 3 инъекции больные получали в стационаре, остальные в зависимости от возраста и стадии заболевания амбулаторно под наблюдением лечащего врача. Электрофорез проводили ежедневно в течение 10 дней в условиях стационара. Курсы лечения повторяли через 2-3 месяцев.

22 пациента 3-й группы получали лечение согласно Стандартам диагностики и лечения по дерматовенерологии и медицинской косметологии, утвержденным МЗ РУз, с использованием ферментного

препарата лонгидаза 3000 Ед внутримышечно и в виде электрофореза. Внутримышечно препарат вводили каждые 3 дня по 3000 ЕД (3 инъекции в стационаре, остальные в зависимости от возраста и стадии процесса амбулаторно под наблюдением лечащего врача).). Электрофорез проводили ежедневно в течение 10 дней в условиях стационара. Дополнительно больные этой группы получали фототерапию эксимерным светом с длиной волны 308 нм методом облучения очагов через день в течение 10 дней, на курс 5 сеансов после определения МЭД на коже вне очагов поражения. Курсы лечения повторяли через 2-3 месяца.

Облучение эксимерным светом 308 нм проводили после определения минимально эритемной дозы (МЭД) для конкретного больного с помощью программного Medtest. Сеансы эксимерной фототерапией проводили через день, на курс 5 сеансов. У детей МЭД была в 1,5-2 раза ниже, чем у взрослых, в связи с этим общая доза облучения отличалась от таковой у взрослых.

Эффективность лечения оценивали по больным с клиническим выздоровлением, значительным улучшением, улучшением и не получивших эффекта от лечения. Клиническим выздоровлением считали исчезновение 95% и более всех клинических проявлений и снижение ИЭ и ИИ кожи от 2 баллов, сокращение площади поражения. Пигментация и атрофия кожи в области разрешившихся очагов были допустимы при выздоровлении. Значительным улучшением считали уменьшение клинических симптомов на более 50% и снижение ИЭ и ИИ на 1 балл при незначительном уменьшении ПП; улучшением считали спад признаков в очаге меньше 50% и уменьшение ИЭ и ИИ в общей сложности на 1 балл. За отсутствие эффекта принимали такие же положительные изменения менее 25% или отсутствие изменений после курса терапии.

Гематологическое исследование крови проводили автоматическим методом на гематологическом анализаторе Mindray BC-5000 (Китай) с помощью стандартных наборов реактивов в клинико-диагностической лаборатории с патоморфологией ГУ «РСНЦДКиВ».

Биохимические исследования проведены на автоанализаторе Mindray 200 BS (Китай).

Уровень антител к двуспиральной ДНК (anti-dsDNA) и односпиральной (anti-ssDNA) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Bioscience (США) в экспериментальной научной лаборатории ГУ «РСНПМЦДВиК». Уровень TGF- β_1 и VEGF определили в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа в микропланшетном компьютеризированном AT-858 (LTD, Китай) с помощью коммерческих тест-систем (BenderMed.systems). Анализ проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Исследования генотипа коллагена 1 осуществляли в лаборатории отдела молекулярной медицины и клеточных технологий НИИГиПк под

руководством д.м.н. профессора К.Т. Бабаева согласно договору о научном сотрудничестве. Материалом для изучения частоты встречаемости однонуклеотидной замены COL1A1 в гене коллагене I типа служили образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови 61 пациента с ОС (основная группа). Для сравнения генетических данных результаты 58 доноров НИИГиПК были любезно представлены проф. К.Т. Бабаевым.

Частоту вариантов аллелей и генотипов (f) вычисляли по формуле: $f=n/2N$ и $f=n/N$. Прогностическую эффективность (AUC-классификатор) изученных генетических маркеров определяли по стандартной формуле: $AUC=(Se+Sp)/2$. Соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга оценивали по критерию χ^2 . Различие частот аллелей и генотипов устанавливалось с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера, оценку отношения шансов и 95% доверительного интервала, относительного риска (CI и OR) проводили с помощью пакет программы OpenEpi 2009, Version 2.3.

В третьей главе диссертации «**Особенности клинического течения и патогенетические механизмы ограниченной склеродермии**» представлены результаты клинико-лабораторного обследования больных ОС. У 65,7% пациентов имелись от 1-го до 3-х очагов, у 24,6% – от 4-х до 6 очагов, у 9,8% обследованных имели место множественные очаги поражения кожи. У одного и того же больного очаги были в различных стадиях развития. Так, стадия эритемы отмечалась в 18,4% случаев, склероза – в 46,6%, эритемы+склероза – в 7,8%, атрофии – в 11,7%, склероза+атрофии – в 12,6%, эритемы+склероза+атрофии – в 2,9%. В зависимости от стадии заболевания больные предъявляли жалобы на зуд, чувство стянутости и снижение чувствительности кожи в очагах поражения. Следует отметить, что очаги выявлялись в основном в конечностях (28,2%), на туловище (26,2%) и на голове (32%).

Проведенные нами исследования показали, что ИЭ не зависели от формы ОС и составили $2,64 \pm 0,05$ балла, очаги в стадии эритемы и отека имели высокие показатели ИЭ ($2,74 \pm 0,06$ балла), а в стадии склероза ИЭ были ниже, однако возрастали ИИ, составляя $2,79 \pm 0,05$ балла.

В то же время количество очагов отличалось от формы заболевания. Так, при бляшечной форме количество очагов было в 2,02 ($P < 0,01$) раза больше, чем при линейной ($1,61 \pm 0,19$), в среднем составляя $3,26 \pm 0,24$, в общей группе у одного больного в среднем выявлялось $3,05 \pm 0,24$ очага. Такая направленность изменений была выявлена и в площади очагов поражения: площадь их у пациентов с бляшечной формой была в 2 ($P < 0,01$) раза больше, чем у больных с линейной формой ($19,27 \pm 2,34$ см²), составляя в среднем $42,90 \pm 4,28$ см². Общая площадь поражения на одного пациента в среднем была равна $37,17 \pm 4,06$ см².

В 9 случаях для дифференциальной диагностики нами были проведены морфологические исследования биоптатов из пораженного участка кожи. Выявлена зависимость патоморфологической картины от стадии заболевания. Так, в стадии эритемы/отека отмечались отек и гомогенизация коллагена дермы и стенок сосудов с лимфоцитарной инфильтрацией. В стадии уплотнения обнаружена атрофия эпидермиса и сосочкового слоя кожи, слияние коллагеновых пучков в дерме с признаками гиалиноза, атрофия сальных и потовых желез. В этой стадии морфологически выявлялись утолщение и мукоидное набухание сосудистой стенки, резкое сужение просвета сосудов, гипертрофия эндотелиальных клеток, склероз стенок сосудистого русла. В стадии атрофии в основном встречалась выраженная атрофия всех слоев кожи и придатков. На основании полученных результатов были установлены стадии заболевания в спорных случаях.

Среди причин возникновения и обострения ОС больные называли нервный стресс, инфекционные, травмы, экзогенные факторы в виде смены климата и укуса насекомого. Однако 95,1% пациентов не смогли указать факторы, приведшие к началу или обострению болезни.

При обследовании больных сопутствующие заболевания были выявлены у 77,7%, в виде монопатологии – у 49%, микст-патологии – у 31,4%. У обследованных с высокой частотой выявлялись заболевания эндокринной системы (26,72%), в основном в виде диффузного зоба и гипотиреоза, гепатобилиарной системы (20,61%), такие как заболевания печени, дискинезии желчевыводящих путей, хронические калькулезные и некалькулезные холециститы. Из сопутствующих кожных заболеваний у 3 больных диагностировано витилиго, у 1 – кандидозная инфекция.

Наряду с клиническими исследованиями, мы анализировали некоторые иммунологические показатели. Анализ уровня АСЛО в сыворотке крови показал тенденцию к увеличению данного показателя у пациентов с бляшечной формой ОС до $232,3 \pm 10,3$ МЕ/мл при норме до 200 МЕ/мл. В то же время у пациентов с линейной формой ОС его уровень возрастал до $290,0 \pm 48,4$ МЕ/мл, превышая нормативные величины в 1,45 ($P < 0,05$) раза, особенно при очагах поражения в стадии склероза – до $321,00 \pm 15,13$ МЕ/мл ($P < 0,01$).

На следующем этапе мы определили содержание anti-dsDNA и anti-ssDNA в сыворотке крови больных ОС. В норме концентрация их в сыворотке крови менее 30 МЕ/мл. Проведенные исследования показали тенденцию к снижению уровня аутоантител в двуспиральной (нативной) ДНК у пациентов с ОС (табл. 1). Однако направленность и выраженность этих изменений зависела от стадии патологического очага. Что же касается содержания антител к anti-ssDNA, то уровень их во всех случаях возрастал, особенно у больных с линейной формой (на 33,72%, $P < 0,05$), с очагами

поражения на стадии склероза (увеличение на 43,6%, $P<0,05$) и атрофии (повышение на 21,2%, $P<0,05$).

Таблица 1

Содержание антител anti-dsDNA и anti-ssDNA в сыворотке крови у пациентов с ОС, $M\pm m$

Показатель	anti-dsDNA, пг/мл	anti-ssDNA, пг/мл	$\Delta\%$ anti-dsDNA	$\Delta\%$ anti-SS- B(La)
Норма	до 25	до 25		
ОС, n=50	22,79 \pm 1,36	29,03 \pm 1,79	-9,84	+16,12
Бляшечная, n=46	22,94 \pm 1,41	28,70 \pm 1,82	-8,24	+14,80
Линейная, n=4	21,25 \pm 0,83	33,43 \pm 1,21*	-15,00	+33,72
Стадия эритемы, n=22	16,51 \pm 0,93*	21,90 \pm 2,18	-33,96	-12,40
Стадия склероза, n=18	23,34 \pm 1,30	35,90 \pm 3,10*	-6,64	+43,60
Стадия атрофии, n=10	37,26 \pm 2,41*	30,30 \pm 2,32*	+49,04	+21,20

Примечание. * – $P<0,05$ различия между показателями пациентов контрольной и опытной групп.

Следует отметить, что выявленное нами повышение уровня anti-dsDNA в стадии атрофии, видимо, свидетельствуют о значительном замедлении репликативных процессов на пораженном участке за счет лизиса двуспиральной нативной ДНК. Это привело к увеличению его денатурированной, односпиральной формы, что проявлялось повышенным уровнем антител anti-ssDNA у этих больных. Особенно четко это проявлялось у пациентов с линейной формой и в стадии склероза, что позволяет рекомендовать этот показатель в качестве прогностического теста перехода стадии эритемы в склероз. На наш взгляд, прогрессирующее повышение anti-ssDNA у пациентов ОС в динамике является неблагоприятным прогностическим признаком.

Проведенные исследования показали, что у 40 больных ОС уровень TGF- β превышал контрольные значения в 1,38 раза ($P<0,05$) (табл. 2). При этом мы выявили некоторые отличительные особенности изменений его содержания в зависимости от формы заболевания и стадии патологического процесса. В то же время у пациентов с преобладанием патологических очагов в стадии склероза значения данного фактора возрастали в 1,8 раза, а в стадии атрофии имели тенденцию к снижению.

Проведенные исследования выявили достоверное снижение уровня VEGF в сыворотке крови больных ОС: в общей популяции больных мы наблюдали снижение данного показателя в 1,44 раза относительно значений практически здоровых лиц. Однако выраженность их зависела от формы заболевания и стадии патологического очага.

Чтобы объяснить, какие механизмы ответственны за выявленные нарушения, нами проведен корреляционный анализ связи показателя TGF- β с параметрами ангиогенеза. Выявлено, что значения TGF- β имеют умеренную положительную связь с параметром VEGF ($r=-0,49$). Из интегральных показателей следует, что между TGF- β и факторами дисфункции эндотелия и ангиогенеза существует чёткая зависимость в формировании ОС.

Таблица 2

Содержание фактора роста сосудов и трансформирующего фактора роста β в сыворотке крови у пациентов с ОС, М \pm м

Показатель	VEGF, пг/мл	TGF- β , пг/мл	$\Delta\%$ VEGF	$\Delta\%$ TGF- β
Контроль, n=12	3,36 \pm 0,14	79,73 \pm 3,38		
ОС, n=40	2,33 \pm 0,08*	110,10 \pm 5,40*	-30,7	+38,1
Бляшечная, n=32	2,41 \pm 0,09*	106,38 \pm 5,97*	-28,3	+33,4
Линейная, n=8	2,06 \pm 0,07*	122,83 \pm 8,89*	-38,7	+54,1
Стадия эритемы, n=13	2,93 \pm 0,06	99,25 \pm 4,51*	-12,8	+24,5
Стадия склероза, n=17	2,12 \pm 0,08*	143,82 \pm 4,47*	-36,1	+80,4
Стадия атрофии, n=10	2,02 \pm 0,05*	65,20 \pm 2,08	-39,9	-18,2

Примечание. * – P<0,05 различия между показателями контрольной и опытной групп.

У больных ОС априорная вероятность связи с TGF- β составила с показателем с VEGF – P=0,80-0,78. На наш взгляд, в механизмах формирования ОС важное место занимает дисфункция эндотелия, сопряженная с угнетением VEGF и экспрессией TGF- β . Тормозящее влияние TGF- β на катаболизм коллагена резко усиливает фактор роста соединительной ткани. Полученные результаты свидетельствуют о доминировании процессов синтеза коллагена.

Одним из основных компонентов межклеточного матрикса является коллаген, особенно коллаген I типа. Анализ частот аллелей и генотипов полиморфизма C/A (rs1107946) гена COL1A1 показал, что частота встречаемости аллелей C и A составила 67,2 и 32,8% – в основной группе пациентов, 82,8 и 17,2% – в контрольной ($\chi^2=7,6$; P=0,005; OR=2,3; 95%CI 1,269-4,319) (табл. 3).

Рассчитав частоту генотипов C/C, C/A и A/A согласно коэффициенту соотношения шансов, установили, что риск развития ОС повышается почти в 2,5 раза при носительстве мутантного C/A генотипа, такое различие оказалось статистически значимым ($\chi^2=5,6$; P=0,02; OR=2,4; 95%CI 0,159-5,189). Достоверно высокая частота гомозиготного генотипа A/A в контрольной группе, напротив, у больных была выше, чем в контрольной группе ($\chi^2=1,7$;

$P=0,2$; $OR=4$; $95\%CI$ 0,434-36,89). Увеличение его в основной группе свидетельствует о его протективной роли в отношении развития ОС.

Таблица 3

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма C/A (rs1107946) гена COL1A1 у пациентов с ОС

Группа	Число б-х	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		C		A		C/C		C/A		A/A	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная	61	82	67,2	40	32,8	25	41,0	32	52,5	4	6,6
Контрольная	58	96	82,8	20	17,2	39	67,2	18	31,0	1	1,7

В наших исследованиях вероятность развития ОС у носителей C/A, ассоциированного с высокой экспрессией COL1A1, оказалась значительно выше ($OR=2,3$), чем у носителей C/C генотипа, ассоциированного с низкой экспрессией белкового продукта COL1A1. Поскольку аллель A гена COL1A1 также повышает экспрессию данного белка и ассоциирован с неблагоприятным исходом, то, очевидно, генотипы с наличием этого аллеля, являются одним из факторов риска развития дисплазии. Анализ течения заболевания в зависимости от полиморфизма rs1107946 гена COL1A1 показал, что развитие распространенных очагов ОС выявляются у 14,3% больных с наличием гена дикого типа, при гетерозиготе она возрастает до 40%, а при наличии мутации данного гена выявляется в 60% случаев.

В четвертой главе диссертации «**Оценка эффективности различных методов лечения ограниченной склеродермии**» приведены данные об эффективности предложенных методов лечения ОС. Проведение базисной терапии ОС у пациентов 1-й группы привело к уменьшению явлений отека и эритемы, но такие проявления как фиолетово-розовая окраска овальных пятен бляшечной формы склеродермии сохранялись. Очаги поражения приобретали белесый оттенок, были окружены розовато-сиреневым венчиком, хотя интенсивность окраски несколько уменьшилась. Подтверждением является снижение ИЭ в 1,4 раза ($P<0,05$) относительно исходных значений (табл. 4).

В стадии уплотнения мы наблюдали уменьшение их плотности, смягчение, некоторое исчезновение в периферической зоне сиреневого кольца. При проведении базисной терапии ИИ очагов поражения уменьшился в 1,43 раза ($P<0,01$) относительно исходных значений. В стадии атрофии традиционная терапия оказалась безуспешной. Применение лонгидазы по предложенной нами схеме (2-я гр.) способствовало более выраженному снижению ИЭ и ИИ. Наряду с этим мы наблюдали тенденцию к уменьшению очагов поражения и достоверное уменьшение площади поражения в 1,2 раза ($P<0,05$) относительно исходных показателей.

Таблица 4

Показатели клинических индексов у больных ОС, $M \pm m$

Группа	ИЭ		ИИ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1-я, n=44	2,68±0,05	1,91±0,06 ^a	2,73±0,04	1,91±0,03 ^a
2-я, n=36	2,53±0,05	1,67±0,06 ^{a,б}	2,72±0,05	1,56±0,07 ^a
3-я, n=22	2,74±0,09	1,61±0,12 ^{a,б}	2,74±0,11	1,35±0,15 ^{a,б}

Примечание. а – различия между показателями до и после лечения достоверны; б – различия между показателями группы больных, получавших предложенную и базисную терапию, достоверны.

У пациентов с ОС, получавших базисное лечение, *клинического выздоровления* не было достигнуто, *значительное улучшение* наступило у 31,82%, *улучшение* – у 40,91%, *эффект отсутствовал* у 27,27% (табл. 5). После лечения лонгидазой *клиническое выздоровление* было достигнуто у 8,33% пациентов, *значительное улучшение* наступило у 52,78%, *улучшение* – у 36,11%, лишь у 2,78% пациента мы не наблюдали положительных сдвигов.

Таблица 5

Результаты лечения больных ОС, абс. (%)

Группа	Результат лечения			
	клиническое выздоровление	значительное улучшение	улучшение	без эффекта
1-я, n=44	-	14 (31,82)	18 (40,91)	12 (27,27)
2-я, n=36	3 (8,33)	19 (52,78)	13 (36,11)	1 (2,78)
3-я, n=23	3 (13,04)	16 (69,56)	4 (17,40)	-

Лечение эксимерным светом в сочетании с лонгидазой показало высокую клиническую эффективность: *клиническое выздоровление* достигнуто у 13,04% пациентов, *значительное улучшение* – у 69,56%, *улучшение* – у 17,4%. Наиболее эффективным было проведение 6-8 сеансов.



Рис. 1. Больная М. ОС, бляшечная форма, до лечения.



Рис. 2. Та же больная после комплексного лечения эксимерной фототерапией и препаратом лонгидаза.

Проведенные исследования показали достоверное повышение уровня TGF- β в сыворотке крови в 1,39 ($P<0,05$), 1,38 ($P<0,05$) и 1,39 ($P<0,05$) раза относительно значений практически здоровых лиц во всех трех группах (табл. б).

Проведение базисной терапии у больных ОС привело к достоверному снижению содержания TGF- β в сыворотке крови в 1,24 раза и некоторому повышению низкого уровня VEGF в 1,14 раза относительно исходных параметров.

Таблица 6

Содержание фактора роста сосудов и трансформирующего фактора роста β в сыворотке крови у пациентов с ОС, $M\pm m$

Группа	VEGF, пг/мл		TGF- β , пг/мл	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Контроль, n=12	3,36 \pm 0,14		79,73 \pm 3,38	
1-я, n=11	2,36 \pm 0,20 ^a	2,68 \pm 0,16 ^{a,б}	111,00 \pm 10,52 ^a	89,36 \pm 6,11 ^a
2-я, n=13	2,38 \pm 0,12 ^a	3,04 \pm 0,11 ^{a,б}	109,96 \pm 9,94 ^a	86,40 \pm 3,65 ^{a,б}
3-я, n=16	2,29 \pm 0,12 ^a	3,12 \pm 0,11 ^{a,б}	110,66 \pm 8,62 ^a	81,21 \pm 1,69 ^{a,б}

Примечание. * – $P<0,05$ различия между показателями контрольной и опытной групп.

Проведение базисной терапии у больных ОС привело к достоверному снижению содержания TGF- β в сыворотке крови в 1,24 раза и некоторому повышению низкого уровня VEGF в 1,14 раза относительно исходных параметров. Включение в комплекс лечебных мероприятий ОС вместо лидазы комплексного препарата лонгидаза привело к более выраженному снижению содержания TGF- β , повышению низкого уровня VEGF в 1,28 раза относительно исходных значений. Включение в комплекс лечебных мероприятий ОС эксимерного света в комплексе с системным и локальным введением лонгидазы способствовало существенному снижению высокого уровня TGF- β в 1,36 ($P<0,05$) и повышению низкого уровня VEGF в 1,36 ($P<0,05$) раза. При этом снижение данного фактора было достоверно более выраженным, чем у больных, получавших базисную терапию, данный показатель существенно не отличался от значений практически здоровых лиц.

На основании результатов проведенных исследований мы рекомендуем алгоритм лечения больных ОС, учитывающий возраст пациента, индекс индурации и стадию атрофии.

Отдаленные результаты у больных ОС 3-й группы с комплексным назначением лонгидазы и эксимерной фототерапии были прослежены в течение 18 месяцев у 22 пациентов, в контрольной группе – у 19. За время наблюдения в контрольной группе улучшение после терапии длилось в течение 12 месяцев лишь у 10 (52,6%) пациентов, через 18 месяцев эффект сохранялся у 8 (42,1%), ремиссия в течение 12 и 18 месяцев сохранялась у 47,4

и 57,9% больных. В 3-й группе достигнутое за время лечения улучшение в течение 12 месяцев сохранялось у всех 100% больных, через 18 месяцев – у 18 (81,8%), ремиссия достигнута у 18,2%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Совершенствование терапии ограниченной склеродермии с учетом молекулярно-биохимических показателей организма» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Ограниченная склеродермия в основном развивается у детей и лиц трудоспособного возраста, лиц женского пола, характеризуется преобладанием бляшечной формы с множественными очагами. Наиболее часто из сопутствующих заболеваний у больных ОС встречались патологии гепатобилиарной системы и гипотиреоидные состояния.

2. Выявлено статистически значимое отличие между пациентами с ОС и здоровыми донорами по частотам аллельных вариантов исследуемого полиморфизма (rs1107946) гена COL1A1 ($\chi^2=7.6$; $P=0.005$; $OR=2.3$; 95%CI 1.269-4.319). Повышение частоты встречаемости гетерозиготного генотипа подтверждает ассоциированность C/A генотипа полиморфизма (rs1107946) гена COL1A1 с высоким риском формирования ОС ($OR=2,4$), и зависит от течения заболевания: множественные очаги характерны для гетерозиготного и мутантного типа данного гена.

3. У пациентов с ОС содержание к АСЛО антител к двуспиральной и особенно односпиральной ДНК возрастало: содержание anti-dsDNA у пациентов с очагами в стадии эритемы и отека снижалось, достоверно возрастало в стадии атрофии. Содержания антител к anti-ssDNA было выше у больных с линейной формой, с очагами поражения на стадии склероза и атрофии. Прогрессирующее повышение anti-ssDNA у пациентов с ОС в динамике является неблагоприятным прогностическим признаком.

4. В механизме формирования ОС важное место занимает экспрессия TGF- β и угнетение VEGF, особенно с линейной формой и очагами на стадии склероза, что связано активизацией фибробластов и ускорением синтеза недифференцированного коллагена. Наблюдаемое снижение TGF- β в стадии атрофии свидетельствует о замедлении пролиферативных процессов в очаге и углублении патологического процесса в нижние слои дермы.

5. Системное и локальное применение лонгидазы по схеме, особенно в сочетании с местным применением эксимерного света 308 нм у больных с ОС, привело к клиническому выздоровлению у 8,3 и 13% пациентов, значительному улучшению – у 52,8 и 69,6%, улучшению – у 36,1 и 17,4%. Катамнестический анализ через 1,5 и 2 года выявил высокую эффективность разработанного метода. Предложенные методы лечения ОС значительно подавляли высокий уровень TGF- β , повышали низкие показатели VEGF, что свидетельствует об их противовоспалительном и антифиброзном действии.

6. Разработан алгоритм лечения ограниченной склеродермии с использованием поликомпонентного фермента лонгидазы и эксимерного света 308 нм в стадиях эритемы и склероза, эксимерного света – в стадии атрофии; обоснованы курсовые способы индивидуальной терапии в стадиях прогрессирования и стабилизации.

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

**REPUBLICAN SPECIALIZATION SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER DERMENOVEROLOGY AND COSMETOLOGY**

INOYATOV DILSHOD ANVAROVICH

**IMPROVEMENT OF THERAPY OF LIMITED SCLERODERMIA
TAKING INTO ACCOUNT MOLECULAR-BIOCHEMICAL
INDICATORS OF THE BODY**

14.00.11 - Dermatology and Venereology

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

TASHKENT – 2021

The topic of the doctoral dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2018.1.Dsc / Tib.478

The dissertation was carried out at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education.

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» Information and Educational Portal at www.ziyo.net.

Scientific supervisor: Arifov Saidkosim Saidazimovich
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: Mannanov Abdushukur Malikovich
Doctor of Medicine, Professor

Khaibulina Zarina Ruslanovna
Doctor of Medicine, Docent

Leading organization: Tashkent Medical Academy

The defence of the doctoral dissertation will be held on «7» MAY 2021, at 13⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No 527). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city; Tel./fax: (+998) 71-262-33-14.

The abstract of the dissertation was distributed on «5» APRIL 2021 year.
(Registry record No 103 dated «5» APRIL 2021 year)



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

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

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

The aim of the research study of molecular mechanisms of pathogenesis and development of a differentiated approach to the treatment of limited scleroderma

The object of the research multicomponent enzyme longidase and excimer light with a wavelength of 308 nm, 102 patients with limited scleroderma and 56 practically healthy individuals.

The scientific novelty of the research consists of the following:

over the past 10 years, an increase in the number of patients with OS has been shown, especially children, adolescents and women of working age with a high frequency of plaque form, mainly with multiple lesions in the stage of sclerosis and atrophy, an increase in the area of the lesion, erythema index and induration against the background of comorbid states with a high frequency of pathology of the hepatobiliary and endocrine systems;

the significance of the association of «unfavorable» genotypic variants of C / A and A / A polymorphism (rs1107946) of the COL1A1 gene in the development of OS, which determines the predisposition to the development and progression of the disease with an unfavorable outcome, was proved;

an increase in the content of ASLO, antibodies to double-stranded and, especially, single-stranded DNA, was revealed, the severity of which depended both on the form of the disease and the stage of the pathological process;

the important role of endothelial dysfunction in the formation of fibrous foci, associated with VEGF inhibition and TGF- β expression, was proved, which was confirmed by the presence of a strong inverse correlation;

an algorithm for the treatment of limited scleroderma with a polycomponent enzyme longidase and excimer light of 308 nm was developed, depending on the stage of pathological foci;

the high efficiency of the proposed algorithm for the treatment of limited scleroderma has been proven, manifested by a significant decrease in the intensity of erythema and induration of lesions, suppression of the production of TGF- β and an increase in VEGF, which indicates a pronounced anti-inflammatory and antifibrotic effect, and the anti-inflammatory effect was significantly more pronounced

Implementation of research results.

standards for diagnostics and treatment in dermatovenerology and medical cosmetology were drawn up and approved: "2019" (No. 266 dated 28.10.2019, approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent), the results obtained allowed the implementation of the optimal method of treatment and diagnosis of patients with limited scleroderma;

approved the methodological recommendation "Improving the tactics of treating limited scleroderma" (approved by the Ministry of Health No. 8n-r / 396 dated October 03, 2020). Systemic and local use of longidase according to the scheme promoted clinical recovery was achieved in 8.82% of patients, significant improvement - in 47.06%, improvement - in 41.18%, with persistent clinical remission of the process in 82% of patients within 1 year;

This method of treating OS has been introduced into the practical activities of the Samarkand and Regional Skin and Venereal Dispensaries and the Navoi

Regional Skin and Venereal Dispensaries (approved by the Ministry of Health in 25 November 2020 year no 8n/d-197). As a result, the expediency of complex intramuscular and local application of longidase in patients with various clinical forms of limited scleroderma has been scientifically substantiated for the first time.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of introduction, 4 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 131 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Арифов С.С., Исмагилов А.И., Иноятлов Д.А. Ангиогенные факторы в развитии поражения кожи у больных с ограниченной и системной формами склеродермии // Дерматовенерология и эстетическая медицина: Научно-практический журнал. – Ташкент, 2016. – №1. – С. 38-41 (14.00.00; №1)

2. Muysinov O.Kh., Yuldosheva N., Kalandarov A., Inoyatov D.A. The activity of matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with scleroderma // European science review. – Vena, 2017. -- №11-12. – P. 67-70(14.00.00; №19).

3. Арифов С.С., Иноятлов Д.А., Сайфуллаева С.А. Эндотелиальные и воспалительные факторы в патогенезе ограниченной и системной склеродермии // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2018. – №3. – С. 101-104. (14.00.00; №13).

4. Арифов С.С., Иноятлов Д.А. Оценка эффективности фототерапии эксимерным светом с длиной волны 308 Нм при лечении ограниченной склеродермии // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2020. – №3. – С. 171-176 (14.00.00; №3).

5. Халидова Х.Р., Алимухамедова Ю.А., Иноятлов Д.А. Содержание антинуклеарных антител в крови больных ограниченной склеродермией // Дерматовенерология и эстетическая медицина: Научно-практический журнал. – Ташкент, 2020. – №1-2. – С. 111-114 (14.00.00; №1).

6. Arifov S.S., Inoyatov D.A., Babayev K.A. Molecular genetic studies of a single nucleotide substitution colla1 in the type i collagen gene in patients with limited scleroderma// Медицинский журнал Узбекистана. – 2020. – №SI-2. – P. 96-104 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-0664-2020-SI-2>

7. Иноятлов Д.А., Арифов С.С. Алгоритм лечения больных ограниченной склеродермией // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2020. – №4. – С. 162-168 (14.00.00; №3).

II бўлим (II часть; PartII)

8. Исмагилов А.И., Иноятлов Д.А. Ретроспективный анализ факторов риска и особенности течения ограниченной склеродермии // Илмий кашфиётлар йўлида: Ёш олимлар илмий-амалий анжумани. – Тошкент, 2013. – С. 12.

9. Юлдашева Н., Эргашова Ш., Иноятлов Д.А. Роль генетических факторов в развитии коллагенопатии // Республика илмий-амалий видеоконференцияси материаллари. – Тошкент, 2020. – 27 б.

10. Арифов С.С., Исмагилов А.И., Иноятв Д.А. Содержание оксипролина и оксизина в сыворотке крови больных ограниченной склеродермией // Материалы 4-го съезда дерматовенерологов и косметологов республики. – Ташкент, 2016. – №3-4 (31-32). – С. 5-8.

11. Арифов С.С., Исмагилов А.И., Иноятв Д.А. Лонгидаза в терапии с разными формами ограниченной склеродермии // Дерматовенерология и эстетическая медицина: Научно-практический журнал. – Ташкент, 2017. – №2 (34). – С. 15.

12. Арифов С.С., Абидов А.М., Иноятв Д.А. Особенности клинического течения ограниченной склеродермии и современные принципы лечения // Дерматовенерология и эстетическая медицина: Научно-практический журнал. – Ташкент, 2018. – №3. – С. 21-22.

13. Юлдашева Н.Г., Иноятва Ф.Х., Иноятв Д.А. Исследование полиморфизма гена коллагена I типа у больных с ограниченной склеродермией // 12-е Санкт-Петербургские дерматологические чтения: Сборник научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 48-50.

14. Арифов С.С., Иноятв Д.А. Современные принципы лечения ограниченной склеродермии // 12-е Санкт-Петербургские дерматологические чтения: Сборник научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 13-15.

15. Стандарты диагностики и лечения по дерматовенерологии и медицинской косметологии. – Ташкент, 2019.

16. Сабилов У.Ю., Арифов С.С., Иноятв Д.А. Совершенствование тактики лечения ограниченной склеродермии: Методические рекомендации. – Ташкент, 2020. – 20 с.

17. Kulmanova M., Muydinov O., Sultonova M., Mustanov T., Inoyatov D. Analysis of the COL1A1 collagen gene in patients with limited scleroderma International // Journal of Psychosocial Rehabilitation. - United Kingdom, 2020. - Vol. 24. - P. 437-446

18. Кулманова М.У., Муйдинов О.Х., Иноятв Д.А. Состояние эндотелиальной системы и фиброангиогенеза у больных склеродермией // EUROPE SCIENCE AND WE | EVROPA, VEDA A MY | 2020 Praha, Czech Republic Conference Proceedings. – P. 116.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 29 марта 2021 года
Объем – 2,53 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0933 -2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru