

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МИРЗОЕВА МЕХРИНИСО РИЗОЕВНА

**ТЕРИ ДИСХРОМИЯСИ ТАШХИСЛАНГАН БЕМОРЛАРДА КЛИНИК-
ПАТОГЕНЕТИК ВА ДАВОЛАШ ЖИҲАТЛАРИ ШАКЛЛАНИШИДА
ИЧАК ПАРАЗИТОЗЛАРИНИНГ ЎРНИ**

**14.00.10-Юқумли касалликлар
14.00.11-Дерматология ва венерология**

**тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the abstract of dissertation Doctor of Sciences (DSc)

Мирзоева Меҳринисо Ризоевна

Тери дисхромияси ташхисланган беморларда
клиник- патогенетик ва даволаш жиҳатлари
шаклланишида ичак паразитозларининг ўрни..... 3

Мирзоева Меҳринисо Ризоевна

Роль кишечных паразитов в формировании
клинико-патогенетических и терапевтических
аспектов у больных дисхромией кожи..... 27

Mirzoeva Mehriniso Rizoevna

The role of intestinal parasites in the formation
clinical, pathogenetic and therapeutic
aspects in patients with skin dyschromia..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 55

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МИРЗОЕВА МЕХРИНИСО РИЗОЕВНА

**ТЕРИ ДИСХРОМИЯСИ ТАШХИСЛАНГАН БЕМОРЛАРДА КЛИНИК-
ПАТОГЕНЕТИК ВА ДАВОЛАШ ЖИҲАТЛАРИ ШАКЛЛАНИШИДА
ИЧАК ПАРАЗИТОЗЛАРИНИНГ ЎРНИ**

**14.00.10-Юқумли касалликлар
14.00.11-Дерматология ва венерология**

**тиббиёт фанлари бўйича фан доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2022

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.1.DSc/Tib511 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институти, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Таджиев Ботир Мирхашимович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Мавлянова Шахноза Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Ибадова Гулнара Алиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ахмедова Муборахон Джалиловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ҳантов Қахрамон Нажмитдинович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етақчи ташкилот:

АЖ «Жанубий Қозоғистон тиббиёт академияси»

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2022 йил «15» март куни соат 13⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (39 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2022 йил « 2 » март куни тарқатилди.
(2022 йил « 2 » март даги 3 рақамли рестр баённомаси).



Л. Н. Туйчиев

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

Н. У. Таджиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Н.С. Атабеков

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда тери дисхромияси бир қанча касалликларни ўз ичига олиб, болалар ва ўспиринларни шикастловчи гипопигментознинг яхши сифатли шакли учрайди, яъни, Pityriasis albанинг (РА) эпидемиология таҳлилида ичак паразитларидан юқори даражада касалланиш характеридаги субтропик ва тропик иқлимга эга давлатларда кенг тарқалганлиги диққатни тортади. РА беморларининг ичак паразитлари билан касалланиши беморлар иммун статуси ва ичак микробиоценози каби маълумотлар етарли эмас. ЖССТ маълумотларига кўра, «...паразитар касалликлар кўп жиҳатдан тозалikka рия килмаслик, сифатсиз тайёрланган озиқ-овқатлар истеъмол қилиниши ва мулоқотда юқадиган паразитозларнинг кўплиги натижасида витамин Д, микроэлементлар етишмовчилиги ичак микробиотаси бузилиши тери дисхромиясининг келиб чиқишига боғлиқ бўлади»¹. Шу сабабли, тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг асоратлар хавф омилларни самарали даволашни такомиллаштириш замонавий инфектологиянинг энг муҳим муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг даволашни такомиллаштириш борасида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада тери дисхромияси ташхисланган беморларда оддий патоген ва гельминтлар билан инфекцияланишни, беморлар этиопатогенезида унинг компонентлари иштироки билан ичак протистофаунаси тузилишини, Pityriasis alba беморлари тери колонизациясини *Malassezia spp.* ва *Staphylococcus spp.*, ичак паразитлари ва уларсиз тери дисхромияси аниқланган беморларда гуморал иммунитет ҳолати зардобли IgM, IgG, IgA, IgE даражаси ва Д витамини етишмовчилигини ичак паразитлари билан инфекцияланган Pityriasis alba беморларида этиопатогенетик терапиясини ишлаб чиқиш бўйича илмий-тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш билан биргаликда, юқумли касалликларнинг асоратларини камайтиришга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. Бу борада, «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, ташхис кўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ҳамда касалликларни олдини олиш»² каби вазифалари белгиланган. Шундан келиб чиққан ҳолда тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари

¹ Usenko D. V. Ploskireva A. A., Gorelov A. V. Diagnosis and treatment of acute intestinal infection in childhood. *Pediatrician practice // Current Pediatrics*. – 2018. – №3. – P. 12-20.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

шаклланишида ичак паразитозларининг даволашни такомиллаштиришга қаратилган йўналишдаги илмий тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида» ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг ўрнини асослашга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of California, University of Oklahoma, Yale University, George Washington University, University of California Berkeley (АҚШ), Columbia University (АҚШ); (University of Helsinki, Финляндия); University of Genoa, University of Messina (Италия); Pomeranian Medical University (Польша); University of Québec (Канада), National Institute, Turku University, University Osmangazi, Туркия); University of Medical Sciences (Эрон); Deakin University (Австралия); Roseman University of Health Sciences (АҚШ), University of Catania (Италия), University of Oslo (Норвегия), Bambodino Paediatric Dental Clinic (Голландия), An-Najah National University (Фаластин), Umeå University (Швеция); University of Glasgow United Kingdom (Шотландия); Jiroft University of Medical Sciences Iran (эрон); Université de Strasbourg (Франция); Rush University (USA); Boston University (USA) ларда олиб борилмоқда.

Тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг ўрнини оптималлаштиришга қартилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган ҳамда тери касалликлари дери дисхромияси асоратлари ўртасидаги корреяцион боғлиқлиги

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.roseman.edu, www.delamed.org, www.berkeley.edu, www.columbia.edu, www.unict.it, www.uio.no, www.najah.edu, www.mahsa.edu.my, www.cgu.edu.tw, www.uv.es, www.unav.edu, www.aegean.gr, www.rivm.nl, www.utm.my, www.sibs.cas.cn, www.wit.edu.cn, www.unimelb.edu.au, www.yonsei.ac.kr, www.hi.is, www.miun.se, www.bristol.ac.uk, www.keele.ac.uk, www.ujaen.es, www.ucsc.edu, www.umontreal.ca, www.ucd.ie, www.taibahu.edu.sa, www.sysin.ru, www.uefs.br, www.toko.edu.tw, tu-dresden.de, www.ui.ac.id, www.scemz.ru; www.universityofcalifornia.edu; www.vanderbilt.edu; www.rutgers.edu; www.ouhsc.edu; www.umich.edu; www.gla.ac.uk; www.tamuk.edu; www.osaka-u.ac.jp; <https://journal.jmu.ac.ir>; www.unistra.fr; www.rushu.rush.edu; www.bu.edu; ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

исботланган University of Catania, Италия); Blastocystis sp., Giardia sp., Cryptosporidium sp., Trichuris sp., Entamoeba histolytica, Nippostrongylus brasiliensis, Heligmosomoides polygyrus ошқозон ичак тизимидаги паразитларнинг ичакнинг апоптоз тизимида таъсир механизми исботланган (University of Pomeranian Medical, Польша) ОАТР 2Б1 овқат кўшимчаларининг ичак ингибитори сифатидаги дори воситаси ўрнидаги вазифаси исботланган (University of Helsinki, Финляндия); болалар ва ўсмирлар орасида ишлатиладиган овқат кўшимчаларининг атопик дерматитларининг ривожланишидаги ўрни ва хусусиятлари очиқ берилган (University Osmangazi, Туркия); тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг ўрнини асосланган (Бухоро Давлат тиббиёт институти, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Дунёда тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг ўрнини оптималлаштиришга бўйича қатор, жумладан, қуйидаги йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: тери дисхромияси ташхисланган пациентларда патоген ва паразитозлар билан коррекцияланишини асослаш; Pityriasis alba ташхисланган беморлар тери колонизациясини *Malassezia spp.* ва *Staphylococcus spp.* ўрни ва аҳамиятини асослаш; ичак паразитларисиз тери дисхромияси ташхисланган беморларда гуморал иммунитет ҳолати зардобда IgM, IgG, IgA, IgE даражаси ва витамин етишмаслик ҳолатини баҳолашни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда тери пигментациясининг йўқолиши билан кечувчи дерматоз этиопатогенезида ичаклар эукаритининг аҳамиятини ўрганишди. Гельментларнинг гигиеник гипотези ёки уларнинг ҳаёт фаолияти маҳсулотлари иммун жавоб реакциясини моделлайди ва яллиғланиш жараёни жадаллашуви аллергизацияни пасайтиради (Strachan, 1989; Maizels RM, McSorley HJ., 2016). Инсонларда РА нинг оддийгина кечиши ва гельминтлар таъсири, шунингдек кутилиши мумкин бўлган этиопатогенетик механизмлар ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас. Гипопигментация ривожланиши билан ичак паразитларининг бирикиши ҳақида тадқиқотлар ҳам йўқ. Атопик дерматитга хос ўзгаришлар кузатилган РА беморларида гипопигментация худудининг гистологик кўринишида ўхшашлик борлиги ҳақида ягона маълумот мавжуд (Givler 2020). Таъкидланишича, РА этиологияси ҳақида тадқиқотлар ўтказилмаган, фармакотерапия, асосан кальцетривин ингибиторларини ўз ичига олади. Атопик дерматит кузатилган беморларда РА ривожланишини кўрсатувчи ҳолатлар ҳақида мисоллар келтирилган (Miazek et al., 2015). Шу билан бирга РА беморларида ўткир аллергик реакция ва сурункали аллергик касалликларда атопиянинг марказий ўриндаги зардобга ўхшаш IgE даражасини баҳолаш материаллари етарли эмас. (Navines-Ferrer et al., 2016). Ичак протистофаунларининг тузилиши ва ўрни ҳақидаги тадқиқотлар бактериял микрофлоралардан фарқли ўлароқ умуман йўқ ва *Blastocystis sp.*,

Entamoeba coli, *Entamoeba dispar*, *Endolimax nana*, *Chilomastix mesnili*, *Jodamoeba butschlii* нинг ўрни, жумладан дисхромияда ҳам ноаниқлигича қолмоқда (Lukes J et al., 2015). Д витамини суякларда минерал алмашинуви ва суяк-мушак тизими ҳолатининг регулятори сифатида маълум. Кейинчалик аниқланишича, минерал гомеотаздан ташқари Д витамини танқислиги инфекцияси, аутоиммун ва аллергия касалликларни ўз ичига олган патологик ҳолатлар билан бир қаторда бирикади (Mesquita Kde et al., 2013; Vestita et al., 2015; Han et al., 2015; Bergler-Czop and Brzezinska-Wcislo, 2016; Karagun et al., 2016;). РА беморларида Д витаминининг даражаси ҳақида маълумот йўқ.

Ўзбекистонда турли юқумли касалликларни олдини олиш ва ташхислаш ва самарали даволаш борасида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда (Б.М.Таджиев, 2009, 2018; Т.А. Даминов, 2017, 2020; Ф.И. Иноятова, 2020; Л.Н.Туйчиев, 2019, 2020; М.Д. Ахмедова, 2020), бироқ, тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари ўрни асосланмаган.

Шу билан бирга тери дисхромияси ривожланишига таъсир қилувчи омилларни эрта ташхислаш, этиопатогенез таҳлили асосида баҳолаш ва даволашни такомиллаштириш, иммунологик маркерлар ёрдамида асоратлар ривожланишидан огоҳлантириш, ичакка макро- ва микробиотиклар таъсири, тери дисхромияси ривожланишига Д витаминининг даражасини баҳолаш ва даволашнинг замонавий тизими ишлаб чиқилган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим ва илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлари илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот режаларига мувофиқ ФЗ-2019121819 «Болаларда аллергия касалликларда иммунологик ўзгаришларнинг асосида индивидуал даволаш тартибини ишлаб чиқиш» мавзусидаги фундаментал лойиҳа доирасида бажарилган (2019-2021 йй.)

Тадқиқотнинг мақсади тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник–патогенетик ва терапевтик томонларининг шаклланишида ичак паразитларининг ўрнини асослашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тери дисхромияси ташхисланган беморларда оддий патоген ва гельминтлар билан инфекцияланишни тавсифлаш;

тери дисхромияси аниқланган беморлар этиопатогенезида унинг компонентлари иштироки билан ичак протистофаунаси тузилишини баҳолаш;

Pityriasis alba ташхисланган беморлар тери колонизациясини *Malassezia spp.* ва *Staphylococcus spp.* баҳолаш;

ичак паразитлари ва уларсиз тери дисхромияси ташхисланган беморларда гуморал иммунитет ҳолати зардобли IgM, IgG, IgA, IgE даражаси ва Д витамини танқислиги бартараф этиш самарадорлигини баҳолаш билан РА беморларида Д витамини даражасини баҳолаш;

Pityriasis alba билан беморларда эндоген интоксикация даражасини баҳолаш;

ичак паразитлари билан инфекцияланган *Pityriasis alba* беморларида этиопатогенетик терапия усулларини ишлаб чиқиш ва самарадорликни баҳолаш учун кузатиш муддатини белгилаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро Давлат тиббиёт институти, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлари илмий-амалий тиббиёт марказ 2016-2021 йиллар давомида даволанишгача мурожаат қилган 180 нафар беморлар, таққослаш гуруҳига витилиго билан хасталанган 30 нафар бемор ва *Pityriasis versicolor* ташхисланган 20 нафар бемор, назорат гуруҳини эса ўткир ва сурункали касалликлардан ҳеч қандай шикоят қилмаган 100 нафар соғлом одамлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг ўрнини нажас намуналари, иммун статуснинг асосий кўрсаткичларини баҳолаш учун текширилаётганларнинг қон намуналаридан, терининг микробиологик таҳлили ҳар хил ҳудудларидан олинган озуқа суюқлигида эритилган қаттиқ юза микрофлора намуналари (гипо- ва меъёрий пигментация) материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг ўрнини асослашда клиник, паразитологик, иммунологик, микробиологик, лаборатор, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Pityriasis alba беморларида гипопигментация жараёнида кўшимча триггерлар сингари *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Hymenolepis nana* ва *Giardia lamblia* ичак паразитларининг аҳамияти асосланган;

Pityriasis alba этиопатогенезида иштирок этувчи компонентлар идентификацияси билан дисхромия кузатилган беморларда ичак протистофауна тузилиши, уларни эрадикация қилишга қаратилган даволаш самарадорлиги исботланган;

Pityriasis alba беморлари ичагининг макро- ва микробиотик тузилишида ташхисланган негатив ўзгаришлар, шунингдек, иммунологик кўрсаткичлар ўзариши ҳамда хасталикда холикальцеферол етишмовчилиги доминантлиги асосида уларни тузатиш тартиби исботланган;

Pityriasis alba этиопатогенезнинг мультифакторли характери белгиланган ҳамда *Pityriasis albani* даволашда паразитларга қарши терапиянинг юқори самарадорлиги исботланган;

ичак паразитлари ва уларсиз тери дисхромияси ташхисланган беморларда гуморал иммунитет ҳолати зардобли IgM, IgG, IgA, IgE даражаси ва холикальцеферол танқислигини бартараф этиш самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Pityriasis albанинг IgE-ассоцияланган касалликларга тааллуқли эканлиги баҳоланган;

Pityriasis alba беморларининг гуморал кўрсаткичларида ичак паразитларидан инфекцияланишга боғлиқлиги;

Pityriasis alba беморларида ичак паразитлари билан инфекцияланишига боғлиқликда цитокин профили хусусиятлари баҳоланган;

Pityriasis alba кечишида Д витамини танқислиги/етишмовчилигини коррекция қилишга ижобий таъсири баҳоланган;

Pityriasis alba этиопатогенезида *Malassezia spp.* ва *Staphylococcus spp.*нинг клиник ахамиятга эга эмаслиги баҳоланган;

гипопигментоз ифодаланишида апробацияланган усуллар таъсирининг самарадорлиги асосида Pityriasis alba беморларини текшириш ва даволаш алгоритми кўрсатиб берилган;

бластоцист инфекция интенсивлигини аниқ баҳолашга имкон берувчи, паразитлар аниқланишини оширувчи уч мартали копроскопия усули билан паразитологик ташхисоти таклиф қилинган;

олти ҳафта мобайнида даволаш самарадорлигини баҳолаш билан паразитларга қарши терапия курслари ташхисланган;

дисхромия ташхисланган беморларда Д витамини даражаси ва танқислиги коррекция курси белгиланган;

даволашнинг юқорида санаб ўтилган усулларининг самарадорлиги кузатилмаганида иммунсупрессор фаоллиги билан анъанавий дори воситаларини қўллаш тавсия берилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллари, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган сўровнома, лаборатор, биокимёвий ва статистик тадқиқот усуллари асосида тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг ўрнининг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий ахамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий ахамияти терининг дисхромиясининг бошқа касалликлардан фарқли ўлароқ, Pityriasis alba этиопатогенезида оддий патоген ва ичак гельминтларининг ўрнини, Pityriasis albани даволашда паразитларга қарши терапия самарадорлигини, Pityriasis alba беморлари иммун статусини, Pityriasis alba IgE-ассоциацияланган касаллик ҳисобланиши, Pityriasis albанинг клиник яхшиланиши умумий зардобли IgE даражасининг пасайиши, Д витамини танқислигини, *Malassezia spp.* ва *Staphylococcus sp* тери колонизация ассоциациясининг мавжуд эмаслиги, Pityriasis albани даволаш усулларини оммали қўллаш ишлаб чиқиш учун асос бўлиши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти даволаш ва текширишда тавсия қилинган алгоритм оддий усуллардан (паразитологик текширув) ва унча қиммат бўлмаган дори воситаларидан (антипаразитар терапия) фойдаланиш, касалликни эрта босқичларида гипопигментация жараёни триггерини ташхислаш ҳамда Pityriasis albani даволашда ижобий натижаларга эришишни таъминлаш, кейинги босқич Д витамини даражасини, Д витамини етишмовчилигини, дастлабки икки босқич натижалари мавжуд бўлмаганда умумий IgE даражасини ҳамда IgE даражасини камайишига сабаб бўлувчи терапияни қўллаш тавсия қилиниши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг ўрнини бўйича олинган илмий натижалар асосида:

тери дисхромияси ташхисланган беморларда лямблиозни ташхислаш ва даволашдан олинган натижалар бўйича «Pityriasis albani даволашда лямблиоз касаллигини ташхислаш ва самарали даволаш усуларини баҳолаш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 05 мартдаги 8-н-р/180-сон маълумотномаси). Натижада Pityriasis alba касаллигини ташхислаш ва даволаш тактикасини танлашда лямблиоз касаллигини самарали даволаш тартибини танлаш имконини берган;

тери дисхромияси ташхисланган беморларда ичак паразитозларининг ташхислаш натижасида «Pityriasis alba ва паразитларни ташхислаш усулларида гижжаларга қарши дори воситаларни қўллаш тартиби» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 05 мартдаги 8-н-р/181-сон маълумотномаси). Натижада Pityriasis alba ва паразитларни ташхислаш орқали уларга қарши дори воситаларини танлаш ва самарали даволаш тартибини танлаш имконини берган;

Pityriasis alba касаллигида Д витамини етишмаслигини даволаш бўйича «Pityriasis albani касаллигида Д витамини етишмаслигини корекциялаш самарадорлиги» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 04 июндаги 8-н-р/2021-сон маълумотномаси). Натижада Pityriasis alba касаллигининг ривожланишида организмдаги Д витаминининг етишмаслигини олдини олиш орқали касалликни самарали даволаш тартибини танлаш имконини берган;

тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг ўрнини асослаш натижалари соғлиқни сақлаш тизими, жумладан Л.М. Исаев номидаги паразитология илмий текшириш институти клиникасига, Бухоро вилояти дерматовенерология диспансерига, Бухоро вилояти юқумли касалликлари шифохонаси, Вобкент тумани тиббиёт бирлашмаси шифохоналарнинг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги 2021 йил 25 августдаги 8н-з/286-сон маълумотномаси), (Соғлиқни сақлаш вазирлиги 2021 йил 20 декабрдаги 08-09/20118-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши тери дисхромия билан Pityriasis

alba ташхисланган беморларда клиник-патогенетик жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг ўрнини беморларда Д витамин танқислигини олдини олиш, даволаш чора-тадбирларининг самарадорлигини ошириш ҳамда беморлар ҳаёт тарзини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 5 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 29 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 18 та мақола, жумладан 9 таси республика ва 9 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 179 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазибалари, 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 очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник- патогенетик ва даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг даволашнинг замонавий жиҳатлари**» деб номланган биринчи боби ўрганилаётган муаммо бўйича хорижий ва маҳаллий илмий манбалар таҳлиliga бағишланган бўлиб, аҳоли орасида тарқалган паразитар касалликларни тарқалиши унинг оқибатида терида келиб чиқадиган гипопигментацияларни ортиши ва РА уларни пайдо бўлиш сабаблари ичакдаги ўзгаришлари микроэлементлар витамин етишмовчиликлари биологик аҳамияти унинг юқумли касалликлар кўпайиши омиллари муаммолари тўғрисидаги охириги йиллар манбалари шарҳи келтирилган. Муаммонинг ҳал қилинмаган ва ҳал қилиниши зарур бўлган камчилик ва афзалликлари ёритилган.

Диссертациянинг «**Тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг даволаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг объекти ва предмети, шунингдек қўлланилган усуллар ёритиб берилган. деб номланган бобида текширилаётган ва назорат

гуруҳи беморларининг тавсифи ҳамда тадқиқотда қўлланилган усуллар келтирилган. 330 нафар беморлар текширилган, уларнинг 180 нафари РА, 20 нафари РV ва 30 нафари витилигога чалинган беморлар бўлиб, улар консерватив терапиягача Бухоро тиббиёт институти шифохонаси ҳамда Республика эпидемиология, микробиология, инфекция ва паразитар касалликларга ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий марказга мурожаат қилишган; назорат гуруҳини ҳеч қандай ошқозон ичак тракти, ҳеч қандай тери касалликлари, шунингдек, сурункали касалликлар (вирусли гепатит, ОИВ-инфекцияси, туберкулез, ўпканинг сурункали обструктив касалликлари)дан шикоят қилмаган 100 нафар соғлом пациентлар ташкил қилди, улар диспансеризация вақтида режали тиббий кўрув учун Республика ихтисослаштирилган, эпидемиология, микробиология инфекция ва паразитар касалликлар ва Бухоро вилоят юкумли касалликлар касалхонасининг маслаҳат-диспансер бўлимига мурожаат қилишган. Қиёсланаётган ва назорат гуруҳининг ёш ҳамда жинс тузилиши бир хил бўлган.

Паразитологик ташхисот 3 мартали копроскопия усули билан амалга оширилди. Турдиев консервантига 2-4 кун оралиғида нажас намуналари тўпланди. Паразитлар кузатилмаган вақтларда паразитларни 2 марта аниқлаш самарадорлигини оширувчи I.S. Ritchii ўзгарувчан формалин-этилацетат концентрацион усулдан фойдаланилди.

Зардобли IgM, IgG, IgA, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ , ФНО- α каттиқ фазали иммунофермент таҳлил (ИФТ) усули билан (тест тизими ЗАО Вектор-Бест (Новосибирск) тест тизими тўплами) аниқланди, умумий зардобли IgE (набор HUMAN, Германия) ва 25 (ОН) Д витамини (DiaSource, Бельгия) мос келувчи реагентлар тўпламидан фойдаланиб, ИФТ усули билан аниқланди.

Бармоқлар изи методи тери юзасидаги бактерия агрегацияси ёки микроколонияларни ҳисоблашга имкон беради. Агрегация дисперсияси бўлиб ўтаётганда, кейинчалик эса эланаётганда ҳисоб-китоб қилиш ва колонияларга тавсиф беришда озуқа суюқлигида эритилган қаттиқ юза микрофлорасидан намуна олиш усулидан фойдаланилади. Гемолиз шу (стафилококлар) билан қонли агар, Сабуро агари (замбуруғлар, жумладан, *Malassezia spp.*), қонли агардан (грамманфий бактерия) фойдаланилди, шунингдек, бактерияларнинг биокимёвий хусусияти ўрганилди.

Паразитларга қарши терапия самарадорлигининг мезонлари: ичак паразитлари элиминацияси, зардобда IgE умумий даражасининг меъёрлашиши ва даволашга клиник жавоби (гипопигментация худудининг тўлиқ йўқолиши; жадаллашишининг пасайиши, гипопигментация худудининг ҳажми ва/ёки миқдори; гипопигментация худудида кўзга кўринадиган ўзгаришларнинг йўқлиги; даволаш курси туганидан кейин 2 ва 6 ой ўтгач гипопигментация жойининг ҳажми ва/ёки миқдорининг катталашини) бўлган.

Маълумотларни статистик қайта ишлаш Pentium-IV персонал компьютерда Microsoft Office Excel-2007 дастурий пакет ёрдамида амалга

оширилди, унда ўрнатилган йиғиш функцияларидан фойдаланилди. Ўртача ўрганилаётган арифметик (M) кўрсаткичи, ўртача квадрат оғиш (σ), стандарт хато (m), нисбий ҳажм (% даража) ҳисоби билан вариацион қаторлар тизитми усулидан фойдаланилди. (P) хатолар эҳтимолини ҳисоблаш билан Стъюдент (t) мезони бўйича ўртача ҳажмни таққослашдан олинган ўзгаришларнинг статистик аҳамияти аниқланди. Статистикада сезиларли ўзгаришлар учун $P < 0,05$ ишончлилик даражаси қабул қилинди.

Учинчи бобда «Тери дисхромияси бўлган беморларда патоген паразитлар ва протистофаунанинг тузилиши» патоген паразитларни протистофауна тузилишига ва унинг компонентларига таъсири урганиш натижалари баён қилинган.

1-жадвалдан кўринадики, назорат гуруҳига кирувчи шахслар ва РА беморларида паразитлар бўйича тафовут аниқланмади, бироқ *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana* ва *G. lamblia* билан юқиш назорат гуруҳидагиларга нисбатан РА беморларида ишончли даражада юқори бўлган 108 (80,0%) и 32 (32%), OR: 3,1875; CI: 1,19041-5,336; $P < 0,001$) (1-жадвалга қаранг).

Қиёслаш гуруҳларида ичак паразитлари билан умумий инфекцияланиш паст: витилиго ташхисланган беморларда паразитлардан умумий инфекцияланиш (33,3%), Pityriasis versicolor кузатилган беморларда - 5 (25,0%), ҳар иккала ҳолатда $P > 0,05$ тенг кузатилди

1-жадвал

Pityriasis alba билан хасталанган беморларда ичак паразитлари таҳлил натижалари

Текширилган гуруҳлар		РА беморлар (n=180)		Витилиголи беморлар (n=30)		P. Versicolor беморлар (n=20)		Назорат гуруҳ (n=100)	
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Патоген паразитлар билан хасталанган сон (M%)	<i>A. lumbricoides</i>	2	1,1	0	0,0	0	0,0	2	2,0
	<i>E. vermicularis</i>	33	18,3	4	13,3	3	15,0	14	14,0
	<i>H. nana</i>	20	11,1*	1	3,3	1	5,0	4	4,0
	<i>G. lamblia</i>	39	21,7*	5	16,7	3	15,0	12	12,0
	<i>G. lamblia + E. vermicularis</i>	14	7,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Изоҳ: *- назорат гуруҳидаги беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (* - $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Витилиго ва PV, РА беморларида кузатилган етказишнинг контактли механизми билан *G.lamblia* ва *E. vermicularis* микст-паразитозлар учрамади. Бундай бирикма аввало, бемор ва уни ўраб турган атроф муҳити гигиена даражасининг пастлигини кўрсатади.

Ичак протистофаунасининг тузилишини ўрганиш катта қизиқиш уйғотди, у етарлича тўлиқ ўрганилмаган, таркибий қисмларининг мумкин бўлган патогенлиги тўғрисида аниқ фикр йўқ. РА беморларида протистофаунларни тавсифловчи ишлар йўқ. 2-жадвалда қиёсий ва назорат гуруҳларидаги РА беморларида протистофаунларни аниқлаш бўйича маълумотлар келтирилган.

2-жадвал

***Pityriasis alba* беморларида *Blastocystis spp.* ва *E. dispar*, вителиго ҳамда *P.versicolor* билан зарарланиш таҳлил натижалари (M±m)**

Текширилган гуруҳ			РА беморлари (n=100)	Вителиго беморлари (n=30)	PV беморлари (n=20)	Назорат (n=100)	
<i>Blastocystis spp.</i>	Содда жониворлар билан зарарланган жами беморлар	m/p	30	4	2	18	
		%	30,0*	13,3^	10,0^	18,0	
	Кўриш майдонидаги содда жониворлар миқдори	1-2	abs	22	3	2	13
			%	73,3	75,0	100*^	77,2
		3-4	abs	4	1	0	5
			%	13,3	25,0	0	27,8
		5-6	abs	4	0	0	0
			%	13,3	0	0	0
<i>E. dispar</i>	Содда жониворлар юккан жами беморлар	abs	2	0	0	1	
		%	2,0	0	0	1,0	
	Кўриш майдонидаги содда жониворлар миқдори	1-2	abs	2	0	0	1
			%	100	0	0	100
		3-4	abs	0	0	0	0
			%	0	0	0	0
		5-6	abs	0	0	0	0
			%	0	0	0	0

Изоҳ: *- назорат гуруҳидаги беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (* - P<0,05, ** P<0,01, *** - P<0,001); ^- РА гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^ - P<0,05, ^^ P<0,01, ^^ - P<0,001)

Паразитларга қарши терапия тугаганидан кейин 6 ҳафта ўтгач максимал самара кузатилди. 6 ҳафта ўтгач олинган натижалар кейинги 3 ой мобайнидаги кузатувларда турғун характерда бўлган.

Кейинги босқич паразит турида паразитларга қарши терапиянинг ижобий самараси ассоциациясини аниқлаш ҳисобланади. Вителиго ва *P. Versicolor* кузатилган беморларда паразитларга қарши терапия барча ҳолатда

паразитлар элиминациясига олиб келди, аммо асосий касалликнинг кечишига таъсир кўрсатмади.

Ичак протистофаунасининг тузилишини ўрганиш катта қизиқиш уйғотди, у етарлича тўлиқ ўрганилмаган, таркибий қисмларининг мумкин бўлган патогенлиги тўғрисида аниқ фикр йўқ. РА беморларида протистофаунларни тавсифловчи ишлар йўқ. 2 ва 3-жадвалларда қиёсий ва назорат гуруҳларидаги РА беморларида протистофаунларни аниқлаш бўйича маълумотлар келтирилган. Паразитларга қарши терапия тугагандан кейин 6 ҳафта ўтгач максимал самара кузатилди. 6 ҳафта ўтгач олинган натижалар кейинги 3 ой мобайнидаги кузатувларда турғун характерда бўлган.

Кейинги босқич паразит турида паразитларга қарши терапиянинг ижобий самараси ассоциациясини аниқлаш ҳисобланади. Натижалар 3-жадвалда берилган.

3-жадвал

Pityriasis alba ли беморларнинг витилиго и **P.versicolor** беморларнинг **J. butschlii** и **E. Nana** зарарланиш

Текширилганлр гуруҳи		РА беморлари (n=100)	Витилиго беморлари (n=30)	P. versicolor беморлари (n=20)	Назорат (n=100)	
<i>J. butschlii</i>	Содда жониворлар билан зарарланган жами беморлар	9	5	3	6	
		9,0	16,67	15,0	6,0	
	Кўриш майдонидаги содда жониворлар миқдори	1-2	6	4	2	12
			66,67*	80,0*	66,67*	100,0
		3-4	3	1	1	0
			33,33**	20,0	33,3	0,0
5-6	0	0	0	0		
	0,0	0,0	0,0	0,0		
<i>E. nana</i>	Содда жониворлар билан зарарланган жами беморлар	5	2	7	3	
		5,0	6,6	7,0	3,0	
	Кўриш майдонидаги содда жониворлар миқдори	1-2	5	2	7	3
			100,0	100,0	100,0	100,0
		3-4	0	0	0	0
			0,0	0,0	0,0	0,0
5-6	0	0	0	0		
	0,0	0,0	0,0	0,0		

Изоҳ: *- назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (* - P<0,05; ** - P<0,01; P<0,001)

Pityriasis alba кечишида *Blastocystis sp.* элиминациясининг таъсири ҳақидаги маълумотлар алоҳида келтирилади, чунки расман бу қўзғатувчи оддий патогенлар сонига кирмайди. Ўртача ва юқори интенсивликдаги инфекция кузатилган мос тарзда 12 ва 18 нафар бемор сараланиб олинди (3-жадв). Кейинги босқич паразит турида паразитларга қарши терапиянинг ижобий самараси ассоциациясини аниқлаш ҳисобланади.

Pityriasis alba кечишида *Blastocystis sp.* элиминациясининг таъсири хақидаги маълумотлар алоҳида келтирилади, чунки расман бу кўзгатувчи оддий патогенлар турига кирмайди. Ўртача ва юқори интенсивликдаги инфекция кузатилган мос тарзда 12 ва 18 нафар бемор сараланиб олинди.

Антибластицист терапия курсидан кейин 2 ҳафта ўтгач 72,3% беморда ижобий кўрсаткичга эга бўлган, 6 ой ўтгач бу кўрсаткич 60,0% ни ташкил қилган, кейинчалик у турғун ҳолда қолган (4-жадвалга қаранг).

4-жадвал

Паразит турига боғлиқ ҳолда РА беморларида паразитларга қарши даволашнинг клиник натижалари

Клиник натижалар		Гипопигментция майдонларини тўлиқ йўқолиши (УГ)	Жадаллиги, ўлчамларини /ёки УГ сонини камайиши	Кўринадиган ўзгаришларни мавжуд эмаслиги	УГнинг ўлчамлари ва/ёки миқдорини ортиши	
Паразитли РА беморларин сонини (n/%)	H. nana (n=20)	м/р	13	7	0	0
		%	65,0	35,0	0	0,0
	E. vermicularis (n=33)	м/р	11	0	11	11
		%	33,3	0,0	33,3	33,3
	A. lumbricoides (n=2)	м/р.	0	0	2	0
		%	0,0	0,0	100,0***	0,0
	G. lamblia (n=39)	м/р	19	15	5	0
		%	48,7	38,4	12,8***	0,0
	G. lamblia+ E. vermicularis (n=14)	м/р.	0	0	9	5
		%	0,0	0,0	64,3	35,7

Изоҳ: *- назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан гипопигментация жойини кетиши (* - P<0,05; ** - P<0,01; P<0,001)

Витилиго ва *P. Versicolor* беморларининг патоген паразитлар билан умумий касалланишида, шунингдек ичак протистофаунлари тузилиши ва паразитлар таркибида ишончли силжишларнинг йўқлиги бу касалликлар этиопатогенезида протистофаунлар ҳамда паразитларнинг ўрни турлича эканлигини кўрсатади. Антибластицист терапия *Pityriasis alba* кечишида ижобий самара кўрсатади. Натижада паразитларга қарши терапиянинг *Pityriasis alba* кечишига ижобий таъсирида паст частотали ножўя самарага эга препаратлар ва анъанавий паразитологик диагностикада турланувчи усулнинг қўлланиши *Pityriasis alba* этиопатогенези ва кузатилаётган

терапевтик самара асосида ётувчи механизмлар идентификацияси учун асосни яратади.

Диссертациянинг «**Pityriasis alba патогенезининг иммунологик жиҳатлари**» деб номланган тўртинчи бобида М, G, A, E иммуноглобулин синфлари, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ ва ИЛ-1 β цитокинлар, шунингдек, зардобли 25(ОН) Д витамини даражасини аниқлашни ҳам ўз ичига олувчи ҳамроҳ ичак паразитлари билан ва уларсиз тери дисхромияси кузатилган беморларнинг иммунологик текширув натижалари курсатилган.

Назорат гуруҳидаги одамлар ва Pityriasis alba беморларида умумий зардобли IgE миқдори бўйича маълумотлар ичак паразитларининг мавжудлиги ёки мавжуд эмаслигига боғлиқлиги берилган. Аниқланган кўрсаткичлар, умумий IgE даражаси ичак паразитларининг мавжудлиги ёки мавжуд эмаслигига боғлиқ бўлмай назорат гуруҳига нисбатан Pityriasis alba беморларида ишончли юқори бўлган. Назорат гуруҳида умумий IgE 301- \geq 601 ХБ/мл диапазонларда умуман аниқланмади. Бу маълумотлар РА беморларида аллергик негизининг мавжудлиги, паразитлардан инфекцияланган беморларда даражанинг юқорилиги ҳақида маълумот беради.

5-жадвал

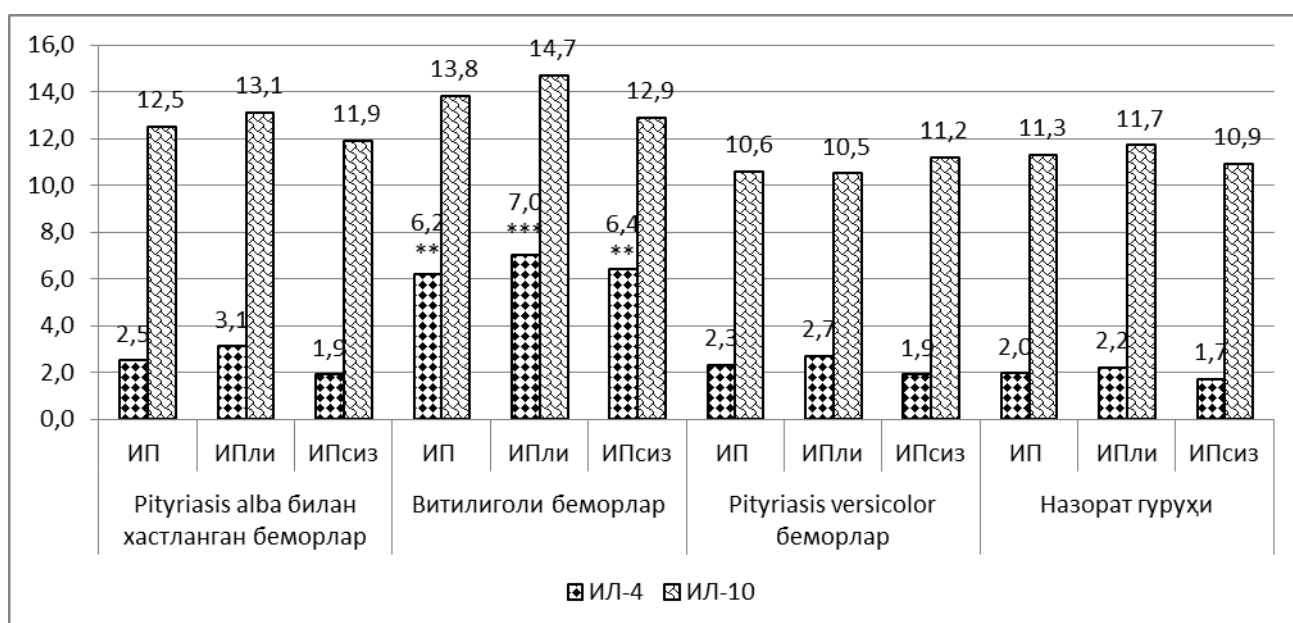
Pityriasis alba билан хасталанган беморлар ва назорат гуруҳидаги яллиғланиш олди (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ) ва яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4, ИЛ-10) .

кўрсаткичлар	НГ		Pityriasis alba		Витилиго		Pityriasis versicolor	
	ИП билан (n=32)	ИПсиз (n=68)	ИП билан (n=108)	ИПсиз (n=72)	ИП билан (n=10)	ИПсиз (n=20)	ИП билан (n=5)	ИПсиз (n=15)
ИЛ-6	28,0 \pm 2,3	24,1 \pm 0,8	52,3 \pm 0,4 ^{***}	42,1 \pm 2,2 ^{***}	92,1 \pm 4,0 ^{***}	68,4 \pm 6,3 ^{***} ^^	33,6 \pm 7,9	27,5 \pm 5,3
ФНО- α	7,8 \pm 0,9	4,4 \pm 0,6	18,7 \pm 4,1 ^{**}	10,4 \pm 2,4 [*]	29,3 \pm 4,3 ^{***}	12,3 \pm 1,9 ^{***} ^^	6,9 \pm 1,1	5,0 \pm 0,3
ИЛ-1 β	9,1 \pm 0,7	7,9 \pm 0,4	16,7 \pm 1,2 ^{***}	13,3 \pm 1,7 ^{**}	24,4 \pm 1,3 ^{***}	18,1 \pm 0,9 ^{***} ^^	10,2 \pm 1,2	8,3 \pm 0,8
ИНФ- γ	35,8 \pm 4,1	39,7 \pm 5,3	44,8 \pm 6,7	30,4 \pm 4,2	87,7 \pm 8,6 ^{***}	48,1 \pm 6,9 ^{***} ^^	22,5 \pm 1,1	17,9 \pm 0,7
ИЛ-4	2,2 \pm 0,6	1,7 \pm 0,4	5,5 \pm 0,5 ^{***}	2,1 \pm 0,3 ^{^^}	7,0 \pm 0,8 ^{***}	6,4 \pm 1,3 [*]	2,7 \pm 0,5	1,9 \pm 0,2
ИЛ-10	11,7 \pm 3,1	10,9 \pm 1,8	13,1 \pm 1,4	11,9 \pm 2,1	14,7 \pm 2,2	12,9 \pm 2,7	10,5 \pm 0,4	11,2 \pm 0,9

Изоҳ: *- назорат гуруҳидаги беморларнинг кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (* - P<0,05, ** P<0,01, *** - P<0,001); ^- РА гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^ - P<0,05, ^^ P<0,01, ^^ - P<0,001)

5-жадвалда берилган яллиғланиш (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ) ва яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4, ИЛ-10) даражаси бўйича маълумотлар Pityriasis alba, витилиго, PV беморлари ва назорат гуруҳидаги кишиларда ичак паразитларининг мавжудлиги ёки мавжуд эмаслигига боғлиқ. Pityriasis alba беморларида (47,2 \pm 1,3 пг/мл) ИЛ-6 даражаси назорат гуруҳига (26,0 \pm 1,5 пг/мл) (P \leq 0,001) нисбатан 1,8 марта ва витилигога чалинган беморларда (80,2 \pm 5,1 пг/мл) 3,0 марта юқори. PV беморларида (30,5 \pm 6,6 пг/мл) назорат гуруҳига (26,0 \pm 1,5 пг/мл) (P \geq 0,05) нисбатан ишончли фарқ аниқланмади. Барча ҳолатларда ИЛ-6 даражаси ичак

паразитлари аниқланган беморларда ичак паразитларисиз беморларга нисбатан юқори бўлган. Бундай қонуният ФНО-α учун хосдир. ФНО-α даражаси назорат гуруҳига нисбатан ($6,1 \pm 0,7$ пг/мл) РА беморларида ($14,55 \pm 3,2$ пг/мл) ва витилиго аниқланган беморларда ($20,8 \pm 3,1$ пг/мл) 2,4 ва 3,4 марта юқори бўлган ($P \leq 0,001$). PV беморларида ФНО-α даражасининг ошишга мойиллиги аниқланди. ИЛ-1β, ИНФ-γ ва ИЛ-4 даражалари витилиго беморларида ($21,2 \pm 1,1$, $67,9 \pm 7,7$ ва $6,2 \pm 1,0$ пг/мл,) назорат гуруҳига нисбатан ($8,5 \pm 0,5$, $37,7 \pm 4,7$ ва $1,95 \pm 0,5$ пг/мл,) сезиларли ошган. Бу цитокинларнинг (ИЛ-1β, ИНФ-γ ва ИЛ-4) сезиларли ошиши назорат гуруҳи билан таққосланганда РА ва ичак паразитлари кузатилмаган беморларда аниқланди, бироқ натижа ишончли эмас эди. Яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-10 даражаси бир гуруҳ беморларда назорат гуруҳига нисбатан ишончли юқори бўлмаган, гарчи барча гуруҳларда кўтарилишга мойиллик бўлганда ҳам.



Изоҳ: *- назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

1-расм. Pityriasis alba билан хасталанган беморлар ва назорат гуруҳидаги (паразитлар билан ва паразитларсиз) яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-4, ИЛ-10)

Яллиғланишга хос- (ИЛ-6, ИЛ-1β) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинлар даражаси PV беморларида назорат гуруҳи диапазонида бўлган. Айрим ҳолатларда цитокинлар даражаси (ИНФ-γ и ФНО-α) назорат гуруҳига ($37,7 \pm 4,7$ и $6,1 \pm 0,7$ пг/мл) нисбатан PV беморларида ($20,2 \pm 0,9$ и $5,9 \pm 0,7$ пг/мл) паст бўлган.

Диссертациянинг «Pityriasis alba беморларида Д витамини етишмовчилигини баҳолаш натижалари» деб номланган бешинчи бобида тери димхромияси патогенезида Д витаминининг ўрнини ва касаллик кечишида унинг танқислигини бартараф этишга ижобий таъсирини баҳолаш

бўйича натижалар кўрсатилган. РА беморларида Д витамини даражасини аниқлаш натижалари 6-жадвалда берилган.

Pityriasis alba беморлари ва назорат гуруҳида Д витамини танқислиги/етишмовчилиги устунлик қилди, меъёрда 6,7% ва 10,0% бўлиши керак. Текширилаётган гуруҳларда Д витамини даражаларида ишончли тафовут аниқланмади.

Аҳолидаги Д витамини танқислиги/етишмовчилигининг юқори даражаси иқлим шароитлари бўйича Ўзбекистонга яқин, қуёшли кунлари кўп бўлган давлатлардан (Эрон, Бирлашган араб амирлиги ва бошқ.) олинган маълумотларга мос келади (6-жадвалга қаранг).

6-жадвал

Pityriasis albали беморларда Д витаминнинг даражаси

Д витамин даражаси (нг/мл)	Д витамин турли даражасидаги беморлар, (%)			
	РА беморлар (n=180)		Назорат гуруҳ (n=100)	
	м/р	%	м/р	%
меъёрий - 30-150	12	6,7	10	10,0
енгил етишмаслиги- 21-29	150	83,3	85	85,0
танқислик - ≤20	18	10,0*	5	5,0

Изоҳ: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Тадқиқотнинг кейинги босқичи Д витамини даражасига боғлиқликда умумий IgE даражасининг тақсимланиши бўлди, Д витамини танқислиги кузатилган РА беморлар гуруҳига 17 нафар бемор кўшилди. Д витаминининг меъёрий даражаси билан 83,3% РА беморларида IgE (≤50 ХБ/мл) паст даражаси аниқланди ва фақат 16,6% беморда IgE даражаси диапазонда 51-100 ХБ/мл га тенг бўлди. IgE (>101 МЕ/мл)нинг ортган даражаси қон гуруҳида Д витаминининг меъёрий концентрацияси кузатилган беморларда аниқланмади.

Тескари кўриниш Д витамини етишмовчилиги кузатилган РА беморларида аниқланди: 16/12,2%, 74/56,4%, 13/9,9% ва 28/21,3%, умумий IgE даражаси 51-100 МЕ/мл, 101-300 МЕ/мл, 301-600 МЕ/мл ва ≥601 МЕ/мл диапазонларда мос тарзда аниқланди.

Умумий IgE нинг энг юқори концентрацияси Д витамини танқислиги кузатилган РА беморларида аниқланди: 16,2%, 32,4% ва 48,7% беморда унинг даражаси 101-300 МЕ/мл, 301-600 МЕ/мл ва ≥600 МЕ/мл ни ташкил қилди. Витилиго ташхисланган беморларда шунга ўхшаш натижали олинган маълумотни таққослашга маълум қизиқиш сабаб бўлди.

IgE (≤50 ХБ/мл) паст даражаси Д витаминининг меъёрдаги концентрацияси билан бир нафар витилигога чалинган беморда ва Д витамини етишмовчилигидаги 9,5±6,3% беморларда аниқланди.

Витилиго ва Pityriasis albали беморлари гуруҳидаги қон зардобиди 25 (ОН) Д витамин даражаси

Қон зардобиди 25 (ОН) Д витамин даражаси	Д витамининг турли даражаси бўлган текширилганлар сони n/M±m					
	РА беморлар (n=180)		Витилиго беморлар (n=30)		Назорат гуруҳи (n=100)	
	м/р	%	м/р	%	м/р	%
меъёрий (>30 нг/мл)	12	6,7	1	3,3	10	10,0
етишмаслик (20-29 нг/мл)	150	83,3	21	70,0	85	85,0
танқислик (<20 нг/мл)	18	10,0 [^]	8	26,7 [*]	5	5,0

Изоҳ: * -назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ахамияти (*-P<0,05);[^]- витилиго беморлари кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ахамияти (^-P<0,05)

Д витамини етишмовчилиги кузатилган витилигога чалинган 61,9% ва 28,5% беморда IgE умумий даражаси 51-100 МЕ/мл ва 101-300 МЕ/мл ни ташкил қилди. Д витамини танқислиги кузатилган 25% ва 75% витилиго беморларида IgE умумий даражаси 51-100 МЕ/мл ва 101-300 МЕ/мл ни ташкил қилди. Витилигога чалинган беморлар гуруҳида IgE даражаси 300 МЕ/мл дан юқори аниқланмади.

Олинган маълумотлар РА беморларида Д витамини танқислиги/ етишмовчилигини бартараф этиш зарурлигини кўрсатади.

Д витамини танқислигини бартараф этиш самарадорлигини баҳолаш учун Д витамини танқислиги кузатилган 7 нафар РА беморини, Д витамини етишмовчилиги аниқланган 36 нафар беморни ажратиб олдик, 43 нафар РА бемор паразитлар элиминациясига қарамай, паразитларга қарши терапияга (беморларнинг умумий 108 нафар сонидан) жавоб бермади.

Уларда IgE умумий даражасининг даволанишдан олдинги кўрсаткичлари билан таққосланганда пасайиш кузатилган, аммо IgE меъёрий кўрсаткичлари диапазондан сезиларли даражада ошган. Ундан ташқари, паразитлар кузатилмаган ва IgE ошган даражаси, Д витамини танқислиги/етишмовчилиги кузатилган 20 нафар РА беморларида Д витамини коррекцияси ўтказилди.

Барча беморлар Д витаминининг 2 ойлик курси билан даволанди.

Д витаминнинг кунлик миқдори 5-8 ёшли болаларга кунига–1000 МЕ, 9-14 ёшли беморлар учун кунига–2000 МЕ/ни ташкил қилади. Даволашни бошлашдан олдин РА беморларида IgE умумий даражаси, Д витамини даражаси, ичак паразитларидан касалланиш аниқланди ва ичак паразитларидан касалланиш йўллари такроран тушунтирилди. Натижалар 7-жадвалда тасвирланган.

8-жадвалдан кўриниб турибдики, Д витаминининг 2 ойлик курси IgE даражаси юқори бўлган беморлар сонини камайтирди, бу тулиқ соғайиш ва УГ интенсивлиги /сонининг пасайишига олиб келиб, клиник кўрсаткичларда акс этди. Умумий ижобий силжишлар 16 (32%) нафар бемордан олинди. Шунга ўхшаш натижа дастлаб паразитлар кузатилмаган РА беморларида 2

ойлик даво курслари натижаларида олинди. Ижобий силжишлар 6 (30%) нафар беморда кузатилди. Самара турғун ҳолатда (даволаш курси тугаганидан кейин 2 ой муддатдаги кузатув). Д витамини танқислиги/етишмовчилигини коррекция қилишда олинган самара аллергик касалликлар назоратида Д витаминининг аҳамияти, таркибида иммуносупрессор ва аллергияга қарши таъсир ифодаланган дори воситаси, такролимус бўлган 0,1% ва 0,03% суртмалар (мазлар)дан маҳаллий фойдаланиш самарадорлиги, лекин, уларнинг ноҳўя таъсири туфайли кўллаш чегараланганлиги ҳақидаги адабиёт материалларига мос келади.

8-жадвал

Паразитлар элиминациясига қарамасдан паразитларга қарши даволашга жавоб бермаган Pityriasis alba беморларидаги клиник курунишга Д витаминни 2 ойлик курсини таъсири

Д витамин даражаси (нг/мл)	РА беморларининг миқдори	IgE даражали беморлар сони (ХБ/ мл)				Беморлар сони	
		Даволашдан олдин / даволашдан кейин				УГни тўлиқ йўқолиши билан кечувчи	УГнинг сонини жадаллигини камайиши билан
		51-100	100-300	301-600	>600		
Танқислик (≤ 20)	7	-/-	3/5	3/2	1/-	3 (12,8%)	1 (14,2%)
Етишмаслик (20-30)	43	-/2	18/20	17/19	8/2	8 (18,6%)	4 (9,3%)
Меъёр (≥ 30)	0	0/0	0/0	0/0	0/0	0	0

Д витамин ва умумий зардобли IgE даражаларини таққослаш бу кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлигини кўрсатди: IgE умумий даражаси Д витамини даражаси билан барча РА беморларида нормадан ташқари 100 МЕ/мл дан ошмаган.

Д витамини даражасининг пасайиши билан РА беморларида қонунга қарши ҳолат аниқланди: умумий зардобли IgE концентрацияси 301- \geq 601 МЕ/мл диапазонда 31,9 \pm 4,0% ва Д витамини етишмовчилиги/танқислиги аниқланган РА беморларида 81,0 \pm 6,4% ($P < 0,01$) аниқланди. Бу маълумотлар IgE назоратида Д витаминининг ўрни ва РА патогенезида унинг иштироки ҳақида хулоса қилишга имкон беради.

Д витамини танқислиги/етишмовчилиги РА беморларида 92,7% ҳолатда учради. Умумий зардобли IgE даражаси Д витамини даражасининг камайиши билан тузалади. IgE даражасининг максимал ҳажми Д витамини танқислигида аниқланади.

РА беморларида Д витамини даражасининг мониторингини ўтказиш тавсия қилинади. РА беморларида Д витамини етишмовчилиги/танқислигини коррекция қилиш мажбурий.

Диссертациянинг «Pityriasis alba аниқланган беморларда тери микробиоти» деб номланган олтинчи бобида ҳамроҳ ичак паразитлари ва уларсиз тери дисхромияси кузатилган болаларни микробиологик текширув тахлили берилган. Биз 20 нафар РА беморларини текширдик, анатомик

соҳани экиш учун гипопигментациянинг тез-тез кўп учрайдиган ҳудудлари: юз, лунж, кўл, тана ва оёқлар, шунингдек, меърий пигментацияли кўшни ҳудудлардан материал танладик. Назорат гуруҳига кирган 20 нафар соғлом инсонларда аналогик жойлашган озуқа суюқлигида эритилган қаттиқ юза микрофлора намуналари олинди.

Қиёслаш гуруҳига кирган 15 нафар PV беморларнинг қорин ва кўкрак соҳасидан гипо- ва гиперпигментация ҳудудидаги озуқа суюқлигида эритилган қаттиқ юза микрофлора намуналари олинди.

Маълумки, текширилган РА беморлари, назорат гуруҳи ва PV беморларининг барчасида 73 та *Malassezia* spp изолятлари ажратилди.

РА беморлари ва назорат гуруҳи инсонларнинг тери колонизацияси даражаси РА этиопатогенезида бу замбуруғлар ўрнининг йўқлигини кўрсатиб, фарқ қилмади. Шу билан бирга назорат гуруҳига нисбатан PV беморларидан ажратилган *Malassezia* spp., штаммининг катта миқдори PV этиологиясида ўрнатилган *Malassezia* spp. нинг роли билан мос келди.

Текширилган РА беморлари, назорат гуруҳи ва PV беморларининг барчасида 73 та *Malassezia* spp изолятлари ажратилди.

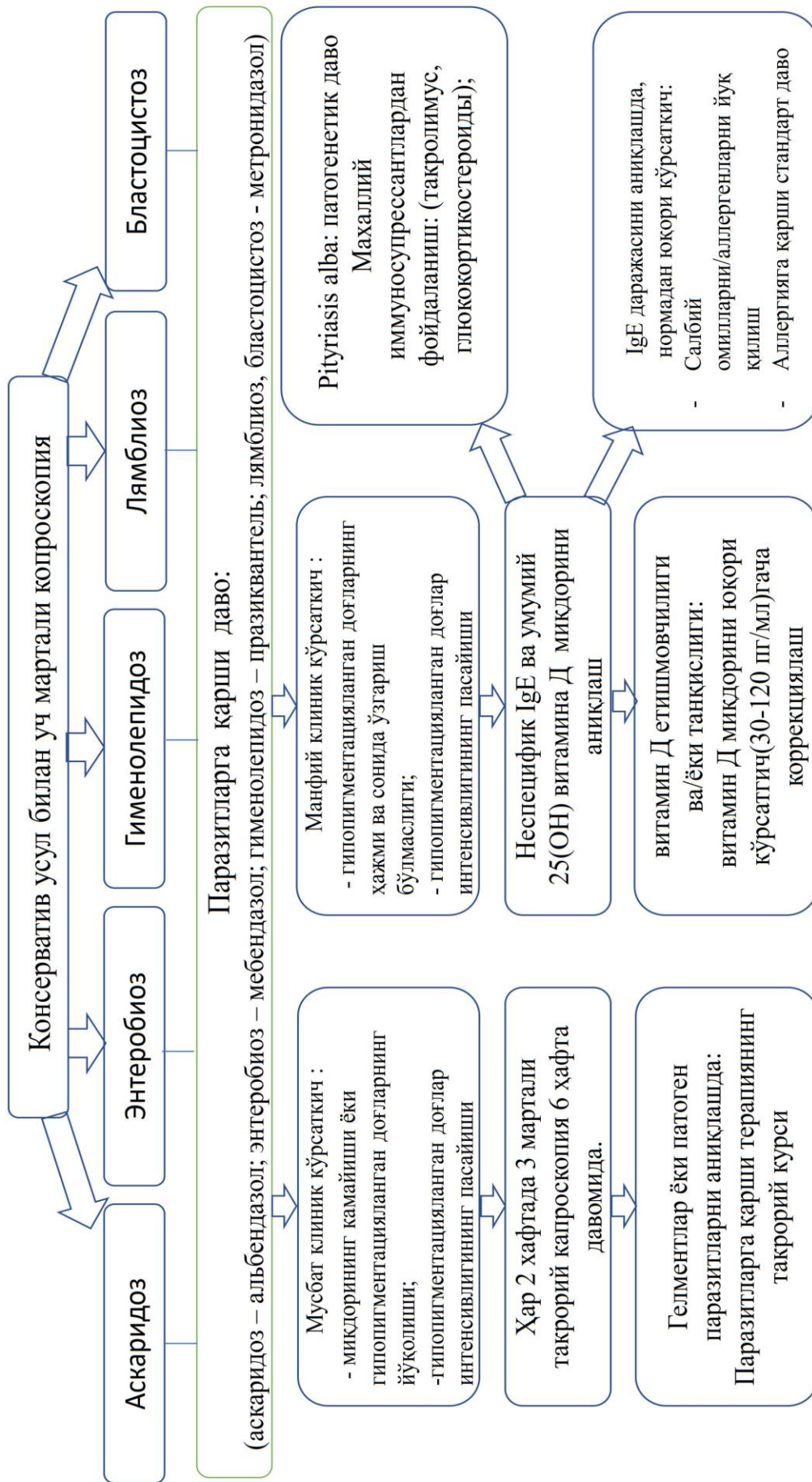
РА беморлари ва назорат гуруҳи инсонларининг тери колонизацияси даражаси РА этиопатогенезида бу замбуруғлар ўрнининг йўқлигини кўрсатиб, фарқ қилмади. Шу билан бирга назорат гуруҳига нисбатан PV беморларидан ажратилган *Malassezia* spp., штаммининг катта миқдори PV этиологиясида ўрнатилган *Malassezia* spp.нинг ўрни билан мос келди.

Staphylococcus spp. турига кирувчилар тери бактериал микрофлораси тузилишида лидерлик қилаётган бактерияга тегишли. Сўнгги йилларда аввалроқ комменсал сифатида кўрилган тери микрофлорасига *Staphylococcus* spp. нинг айрим турларининг патогенези ҳақидаги тасаввурлар ўзгариб турибди. Ҳозирги вақтда коагулаза-негатив стафилококклар нозокомиа патогенлар сифатида қаралмоқда.

Демак, *S. epidermidis* ва *S. haemolyticus* чала тўғилган гўдакларда ёт тана билан боғлиқ бўлган ҳолатда инфекцияни чақиради. *S. saprophyticus* кўпинча ўткир нефрит билан бирлашади, *S. lugdunensis* инфекцион эндокардитни келтириб чиқаради. Шу билан бирга истисно тариқасида *S. saprophyticus* ва *S. lugdunensis*, коагулаза-негатив стафилококклар баъзан соғлом кишиларда вирулентлик омилларининг етишмовчилигидан касалликларни келтириб чиқаради.

Натижалар кўрсатишича, РА ва назорат гуруҳи беморларида стафилококк турларининг ажралиш частотасида ишончли фарқ қилмади, бу РА патогенезида стафилококкли тери колонизациясининг ҳеч қандай аҳамияти йўқлигини кўрсатади. Стафилококкларнинг идентификацияланган турлари кузатилган РА беморларининг тери колонизацияси частотасида ишончли фарқнинг мавжуд эмаслиги паразитлар билан инфекцияланган, антибактериал дори воситаларини қабул қилмаган (топик ёки тизимли) РА беморларида паразитарларга қарши препаратларнинг юқори самарадорлиги ҳақидаги маълумотларимизга мос келади, PV беморларида аналогик кўриниш кузатилади, назорат гуруҳидан ишончли фарқ қилмайди.

PITYRIASIS ALBA NING PARAZITOLOGIK TEKSHIRUV VA DAVOLASH ALGORITMI



Шундай қилиб, ачитки *Malassezia* spp. ва *Staphylococcus* spp. Замбуруғлари тарқалишининг таҳлили РА этиопатогенезида эмас, балким PV этиопатогенезида *Malassezia* spp иштирокини кўрсатади, бу адабиёт материалларига мос келади.

ХУЛОСАЛАР

«Тери дисхромияси ташхисланган беморларда клиник-патогенетик ва даволаш жиҳатлари шаклланишида ичак паразитозларининг ўрни» мавзусидаги фан доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосаларга тақдим этилди:

1. Тери дисхромияси аниқланган беморларда Ўзбекистонда жуда кенг тарқалган ичак паразитлари: *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H.nana* ва *G. Lamblia* ташхисланди. РА беморларида ўртача инфекцияланиш назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлган ($P<0,001$). Витилиго ва *P. versicolor* аниқланган беморларда бу кўрсаткич назорат даражасида бўлган ($P>0,05$).

2. Монопаразитознинг ҳамма ҳолатида паразитларга қарши терапия паразитлар элиминацияси, тўлиқ тузалиш (39,7%) ва (20,3%) яхшилашни чақириб, фақат РА беморларида самара берди. Кузатишнинг максимал самараси паразитар терапия тугаганидан 6 ой кейин кузатилди, кейинги кузатувнинг 3 оyi мобайнида у турғун характерда бўлди. Умуман олганда, ижобий силжиш 60% ҳолатда, сезиладиган ўзгаришларнинг кузатилмаслиги 25,0% ҳолатда, касалликнинг авж олиши 14,9% ҳолатда аниқланди.

3. Pityriasis alba беморларида витилиго ва *P. Versicolor* дан эмас, балки протистофаунадан *Blastocystis* spp. инфекцияланиш юқори даражада эканлиги билан фарқ қилди ($P<0,05$). Фақат РА беморларида инфекциянинг юқори жадаллиги кузатилди. Антибластоцист терапия тугаганидан кейин 6 ой ўтгач 45% беморда тўлиқ тузалиш, 15% беморда яхшиланиш аниқланди.

4. Pityriasis alba беморларида зардобли IgE даражаси паразитлардан захарланганлар ва захарланмаганлар сингари ишончли даражада юқори бўлган; паразитар терапия РА беморларида яхшиланишни кўрсатса, IgE умумий даражасини пасайтирган. Бу далиллар РА ни IgE ассоциацияланган касалликларга киришини кўрсатади.

5. Витилиго аниқланган беморларда IgE умумий даражаси назоратдагига нисбатан ишонарли юқори бўлган. Ичак паразитларидан инфекцияланиш IgE даражасининг ошишини кучайтиради. Ассоциацияланган PV кузатилган беморларда IgE-жавоби мавжуд бўлмайди ёки кучсиз ифодаланган бўлади.

6. Pityriasis alba беморларида зардобли IgA даражаси ишончли камайган. У паразитлар билан инфекциялангандан кейин кўтарилган, аммо назорат ҳажмидан пастлигича қолган. РА беморларида зардобли IgG концентрацияси назорат ҳажмидан юқори бўлган, аммо тафовут ишончсиз бўлган. Паразитар терапиядан кейин 6 ой ўтгач зардобли IgG даражаси ишончли кўтарилди.

7. Паразитлардан ҳоли витилиго беморларида назоратга нисбатан IgM даражасининг пасайишига мойиллик, IgG даражасининг ошиши ва IgA даражасининг пасайиши аниқланди. Паразитлардан ҳоли *P. Versicolor*

кузатилган беморларда IgA эмас, балки IgM ва IgG даражаларининг ишонарли ошгани аниқланди. Ичак паразитлари билан инфекцияланиш IgM, IgG, IgA даражаларини ишончли ошишини кўрсатди.

8. Pityriasis alba ва витилиго аниқланган беморларда цитокинлар даражасининг ифодаланган силжишлари аниқланган. Бу гуруҳларда ИЛ-6 ва ФНО- α даражалари, асосан ҳамроҳ паразитозларда назоратдан ишончли юқори бўлган. ИЛ- β , ИФН- γ ва ИЛ-4 даражалари витилиго аниқланган беморларда ишончли юқори бўлган, РА беморларида эса кўтарилишга мойиллик кузатилган, аммо у ишончсиз характерда бўлган. Дисхромия аниқланган барча беморларда ИЛ-10 даражаси назорат даражасида бўлган. P. Versicolor беморларида текширилган цитокинлар даражасида сезиларли силжишлар аниқланмади.

9. Pityriasis albали беморларида Д витамини танқислиги 92,7% ҳолатда аниқланди. Зардобли IgE умумий даражаси Д витамини даражасининг камайиши билан тўғриланади: умумий IgE нинг энг юқори концентрацияси Д витамини танқислиги кузатилган РА беморларида: 16,2 \pm 7,6%, 32,4 \pm 7,6% ва 48,7 \pm 8,1% унинг даражаси 101-300 МЕ/мл, 301-600 ва >600 МЕ/мл ни ташкил қилди. РА беморларида Д витамини даражасининг мониторингини ўтказиш тавсия қилинади. Д витамини танқислигининг коррекцияси мажбурий ҳисобланади.

10. Ачитқи замбуруғларнинг *Malassezia* spp. ва *Staphylococcus* spp. тарқалганлигининг таҳлили P. versicolor этиопатогенезида РА нинг эмас, балки *Malassezia* spp иштирок этишини кўрсатди. Бу касалликда *Staphylococcus* spp. билан ассоциацияси аниқланмади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ, РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

МИРЗОЕВА МЕХРИНИСО РИЗОЕВНА

**РОЛЬ КИШЕЧНЫХ ПАРАЗИТОВ В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИКО-
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ У
БОЛЬНЫХ С ДИСХРОМИЕЙ КОЖИ**

**14.00.10 – Инфекционные болезни
14.00.11- Дерматология и венерология**

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам**

ТАШКЕНТ–2022

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2021.1.DSc/Tib511

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний

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

Научные консультанты: Таджиев Ботир Мирхамимович
доктор медицинских наук, доцент

Мавлянова Шахноза Зокировна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: Ибадова Гулнара Алиевна
доктор медицинских наук, профессор

Ахмедова Муборахон Джалиловна
доктор медицинских наук, профессор

Хайитов Кахрамон Нажмитдинович
доктор медицинских наук доцент

Ведущая организация: АО Южно-Казахстанская медицинская академия

Защита состоится « 15 » сентябрь 2022 года в 13⁰⁰ часов на заседании Разового Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 по присуждению ученых степеней при Ташкентской медицинской академии, Республиканском специализированном научно - практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний. Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № 839). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан « 2 » сентябрь 2022 г.
(реестр протокола рассылки № 3 от « 2 » сентябрь 2022 г.)



Л.Н. Туйчиев
Председатель Разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.У. Таджиева
Ученый секретарь Разового Научного совета по присуждению ученых степеней доктор медицинских наук, доцент

Н.С. Атабеков
Председатель научного семинара при Разовом Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Дисхромия кожи включает множество заболеваний в мире. Часто встречается доброкачественная форма гипопигментации, наблюдающаяся у детей и подростков, которая в западной литературе классифицируется, как белый лишай. При эпидемиологическом анализе *Pitiriasis Alba* (РА) следует отметить, что он широко распространен в субтропическом и тропическом климате с высокой заболеваемостью кишечными паразитами. Отсутствуют исследования заболеваемости кишечными паразитами у пациентов с РА, а также данные об иммунном статусе пациентов и микробиоценозе кишечника. На сегодняшний день выявление факторов, влияющих на течение заболевания, разработка этиопатогенетической терапии и профилактических мероприятий, сопровождающихся исчезновением пигментации кожи (пятен), является актуальной проблемой медицины. По данным ВОЗ, «...паразитарные заболевания во многом связаны с несоблюдением гигиены, употреблением некачественно приготовленной пищи и большим количеством инфекционных паразитов, дефицитом витамина D и микроэлементов, нарушениями кишечной микробиоты, которые и приводят к дисхромии кожи. Паразитарные заболевания напрямую влияют на образ жизни человека, а недостаток витамина D и питательных микроэлементов в пище, может привести к дисхромии кожи»¹. Поэтому, повышение эффективности лечения факторов риска осложнений кишечных паразитозов при формировании клинических, патогенетических и терапевтических аспектов у пациентов с диагнозом дисхромия кожи является одним из важнейших вопросов современной инфектологии.

Во всем мире проводятся научные исследования с целью улучшения лечения кишечных паразитозов, формирования клинических, патогенетических и терапевтических аспектов у пациентов с диагнозом дисхромия кожи. Выявлено инфицирование общими возбудителями и гельминтами у пациентов с диагнозом дисхромия кожи, структура протистофауны кишечника с участием ее компонентов в этиопатогенезе больных, кожная колонизация больных с РА *Malassezia spp.* и *Staphylococcus spp.*, гуморальный иммунный статус у пациентов с кишечными паразитами и дисхромией кожи без них, сывороточные уровни IgM, IgG, IgA, IgE и дефицит витамина D – эти исследования имеют особое значение.

Развитие медицинского отрасли страны, наряду с приведением медицинской системы в соответствие с мировыми стандартами, ставит ряд задач, направленных на снижение осложнений инфекционных заболеваний за счет внедрения и создания эффективных моделей патронажных служб и диспансеров, поддержки здорового образа жизни и профилактики болезней...².

¹ Usenko D. V. Ploskireva A. A., Gorelov A. V. Diagnosis and treatment of acute intestinal infection in childhood. *Pediatrician practice // Current Pediatrics*. – 2018. – №3. - P. 12-20.

² Указ Президента №-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

Поэтому целесообразно проводить исследования, направленные на совершенствование лечения кишечных паразитозов в формировании клинических, патогенетических и терапевтических аспектов у пациентов с диагнозом кожная дисхромия.

Данное диссертационное исследование направлено на реализацию задач, поставленных в указе Президента Республики Узбекистан № ПФ-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах. Диссертационная работа в определенной степени служит для осуществления этих нормативных актов, постановлений и нормативно-правовых документов.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научные исследования, направленные на изучение влияния кишечных паразитов на развитие дисхромии кожи, а также выявление прогностических маркеров развития данных заболеваний и эффективной терапии проводятся в ведущих мировых научных центрах и высших учебных заведениях, таких, как University of California, University of Oklahoma, Yale University, George Washington University, University of California Berkeley (АҚШ), Columbia University (АҚШ); (University of Helsinki, Финляндия); University of Genoa, University of Messina (Италия); Pomeranian Medical University (Польша); Ewha Womans University (Южная Корея), Turku University, University Osmangazi, Турция); University of Medical Sciences (Иран); Deakin University (Австралия); Roseman University of Health Sciences (АҚШ), University of Catania (Италия), University of Oslo (Норвегия), Bambodino Paediatric Dental Clinic (Голландия), An-Najah National University (Фаластин), Umeå University (Швеция); University of Glasgow United Kingdom (Шотландия); Texas A&M University (США) Osaka University (Япония); Jiroft University of Medical Sciences Iran (Иран); Université de Strasbourg (Франция); Rush University (США); Boston University (США).

Ряд научных исследований, направленных на оптимизацию роли кишечных паразитозов в формировании клинических, патогенетических и терапевтических аспектов у пациентов с диагнозом кожная дисхромия,

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме **диссертации**: www.roseman.edu, www.delamed.org, www.berkeley.edu, www.columbia.edu, www.unict.it, www.uio.no, www.najah.edu, www.mahsa.edu.my, www.cgu.edu.tw, www.uv.es, www.unav.edu, www.aegean.gr, www.rivm.nl, www.utm.my, www.sibs.cas.cn, www.wit.edu.cn, www.unimelb.edu.au, www.yonsei.ac.kr, www.hi.is, www.miun.se, www.bristol.ac.uk, www.keele.ac.uk, www.ujaen.es, www.ucsc.edu, www.umontreal.ca, www.ucd.ie, www.taibahu.edu.sa, www.sysin.ru, www.uefs.br, www.toko.edu.tw, tu-dresden.de, www.ui.ac.id, www.scemz.ru; www.universityofcalifornia.edu; www.vanderbilt.edu; www.rutgers.edu; www.ouhsc.edu; www.umich.edu; www.gla.ac.uk; www.tamuk.edu; www.osaka-u.ac.jp; <https://journal.jmu.ac.ir>; www.unistra.fr; www.rushu.rush.edu; www.bu.edu; и других источников.

позволили получить ряд научных результатов, в том числе: University of Catania, Италия, где доказан механизм действия паразитов желудочно-кишечного тракта *Blastocystis sp.*, *Giardia sp.*, *Cryptosporidium sp.*, *Trichuris sp.*, *Entamoeba histolytica*, *Nippostrongylus brasiliensis*, *Heligmosomoides polygyrus* на апоптотическую систему кишечника (Померанский медицинский университет, Польша). Доказана роль пищевых добавок OATR 2B1, как лекарственного средства в качестве кишечного ингибитора (Университет Хельсинки, Финляндия); раскрыты роль и особенности пищевых добавок, применяемых у детей и подростков в развитии атопического дерматита (Университет Османгази, Турция); обоснована роль кишечных паразитозов в формировании клинических, патогенетических и терапевтических аспектов у пациентов с диагнозом дисхромия кожи Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан).

Во всем мире проводится ряд научных исследований для оптимизации роли кишечных паразитозов в формировании клинических, патогенетических и терапевтических аспектов у пациентов с диагнозом кожная дисхромия, включая следующие области: обоснование коррекции с патогеном и паразитами у пациентов с диагнозом дисхромия кожи, у пациентов с диагнозом *Pityriasis Alba* наблюдается колонизация кожи *Malassezia spp.* и обоснована роль и значение *Staphylococcus spp.*; улучшение оценки сывороточных уровней IgM, IgG, IgA, IgE и статуса недостаточности у пациентов с диагнозом дисхромия кожи без кишечных паразитов.

Степень изученности проблемы. В мире проводятся учения роли эукариотов кишечника в этиопатогенезе дерматозов, протекающих с потерей пигментации кожи. Согласно гигиенической гипотезе гельминты или продукты их жизнедеятельности модулируют иммунный ответ и снижают аллергизацию, интенсивность воспалительного процесса (Strachan, 1989; Maizels R.M., McSorley H.J., 2016). Информация о влиянии гельминтов и обыкновенное течение РА у больных отсутствует так же, как и данные о возможных этиопатогенетических механизмах. Исследований о возможной ассоциации кишечных паразитов с развитием гипопигментации нет. Имеется единственный факт сходства гистологической картины участков гипопигментации у больных РА с изменениями, характерными для атопического дерматита (Givler 2020). Подчеркивается отсутствие исследований этиологии РА, фармакотерапия в основном включает ингибиторы кальциневрина. Приводятся случаи развития РА у больных атопическим дерматитом (Miazek et al., 2015). В то же время, работ по определению уровня сывороточного IgE, играющего центральную роль при атопии в острых аллергических реакциях и хронических аллергических заболеваниях, у больных РА недостаточно материалов для оценивания (Navines-Ferrer et al., 2016). Исследования структуры и роли протистофауны кишечника в отличие от бактериальной микрофлоры по существу

отсутствуют и роль *Blastocystis sp.*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba dispar*, *Endolimax nana*, *Chilomastix mesnili*, *Jodamoeba butschlii* остается неизвестной, в том числе и при дисхромии (Lukes J et al., 2015). Витамин Д известен как регулятор состояния костно-мышечной системы и минерального обмена в костях. Позднее выяснилось, что, помимо минерального гомеостаза, дефицит витамина Д ассоциируется с рядом патологических состояний, включая инфекции, аутоиммунные и аллергические заболевания (Mesquita Kde et al., 2013; Vestita et al., 2015; Han et al., 2015; Bergler-Czop and Brzezinska-Wcislo, 2016; Karagun et al., 2016). Информация об уровне витамина Д у больных РА отсутствует.

В Узбекистане проводится ряд научных исследований по профилактике, диагностике и эффективному лечению различных инфекционных заболеваний (Б.М.Таджиев, 2009, 2018; Т.А. Даминов, 2017, 2020; Ф.И. Иноятова, 2020; Л.Н.Туйчиев, 2019, 2020; М.Д. Ахмедова, 2020), но, у больных с дисхромией кожи клинико-патогенетические и лечебные мероприятия не обоснованы.

В связи с этим, раннее выявление таких факторов, как определение влияния макро- и микробиоты кишечника и уровня витамина Д на развитие дисхромии кожи, усовершенствование ранней диагностики и лечения на основе расшифровки этиопатогенеза, предупреждение развития осложнений с помощью иммунологических маркёров являются актуальными, как с научной, так и с практической точки зрения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, научно-исследовательского учреждения, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний государственного прикладного гранта ФЗ-2019121819 «Раннее выявление аллергических заболеваний у детей и на основании выявленных иммунологических изменений разработка индивидуальной терапии» (2019-2021 гг.).

Цель исследования: обоснование роли кишечных паразитов в формировании клинико-патогенетических и терапевтических аспектов у диагностированных больных с дисхромией кожи.

Задачи исследования:

выявить зараженность простыми патогенами и гельминтами у пациентов с диагнозом дисхромия кожи;

оценить изменения структуры протистофауны кишечника и роли ее компонентов в этиопатогенезе больных дисхромией кожи;

оценить состояние пациентов с диагнозом Pityriasis alba, с колонизациями кожи *Malassezia spp.* и *Staphylococcus spp.*;

определить роль уровня витамина D у пациентов с Pityriasis alba на основе оценивания сывороточных уровней IgM, IgG, IgA, IgE гуморального иммунитета и эффективности преодоления дефицита витамина D у пациентов с дисхромией кожи с диагнозом кишечный паразитоз и без них;

изучить уровень эндогенной интоксикации крови больных с *Pityriasis alba*;

разработать методы этиопатогенетической терапии больных *Pityriasis alba*, инфицированных кишечными паразитами, оценить её эффективность и установить срок их наблюдения.

Объектом исследования стали 180 пациентов, обратившиеся за 2016-2021 года в клинику Бухарского государственного медицинского института и в консультативно-диспансерный отдел клиники Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней. Из них 30 пациентов с витилиго и 20 пациентов с разноцветным лишаем. В контрольную группу вошли 100 абсолютно здоровых людей без жалоб на острые и хронические заболевания.

Предмет исследования. Для проведения паразитологических анализов были использованы образцы стула участников исследования. Для изучения основных показателей иммунного статуса были использованы образцы крови исследуемых. Для проведения микробиологических анализов кожи были использованы образцы смывов из разных участков кожи (с гипо- и нормальной пигментацией).

Методы исследования. Для обоснования роли кишечных паразитозов в формировании клинико-патогенетических аспектов лечения пациентов с диагнозом дисхромия кожи использовались клинические, паразитологические, иммунологические, микробиологические, лабораторные, биохимические и статистические методы исследования

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснована роль кишечных паразитов - *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Hymenolepis nana* и *Giardia lamblia* как дополнительных триггеров формирования процесса развития гипопигментации у больных РА;

доказана структура протистофауны кишечника у больных дисхромией с идентификацией компонентов, участвующих в этиопатогенезе РА и эффективность лечения, направленного на их эрадикацию;

доказаны отрицательные изменения макро- и микробиотической структуры кишечника больных *Pityriasis Alba*, а также изменения иммунологических показателей, порядок их коррекции с учетом преобладания дефицита витамина D;

выявлена многофакторность этиопатогенеза белого лишая и доказана высокая эффективность противопаразитарной терапии при лечении *Pityriasis Alba*;

доказано влияние уровней сывороточных IgM, IgG, IgA, IgE гуморального иммунного статуса и эффективность в преодолении дефицита холекальциферола у больных с дисхромией кожи с диагнозом кишечные паразитозы и без них.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

оценена связь ассоциированного-IgE в заболевании *Pityriasis alba*;

выявлена связь гуморальных показателей при инфицировании кишечными паразитами у больных с Pityriasis alba;

оценена связь цитокинового профиля у больных Pityriasis alba, инфицированных кишечными инфекциями;

установлена положительная эффективность коррекции дефицита витамина Д при Pityriasis alba;

установлено отсутствие роли *Malassezia spp.* и *Staphylococcus spp.* в этиопатогенезе Pityriasis alba;

разработан алгоритм обследования и лечения больных РА на основании эффективности апробированных методов воздействия на выраженность гипопигментоза;

предложена паразитологическая диагностика метода трехкратной копроскопии, повышающая выявляемость паразитов и позволяющая точнее оценить интенсивность бластоцистной инфекции;

впервые разработаны курсы противопаразитарной терапии с оценкой эффективности лечения в течение 6 недель;

у больных дисхромией выявлен дефицит / недостаточность витамина Д и проведен курс его коррекции;

при отсутствии эффективности перечисленных выше методов лечения рекомендуется применение традиционных препаратов с иммуносупрессорной активностью.

Достоверность результатов исследований подтверждается заключениями, полученные на основе применения исследований в работе, современных клинических, правильных практических методов, взаимодополняющих друг друга анкет, гигиенических, лабораторных и биохимических методов, иммунологических, паразитологических, микробиологических и статистических методов, установления наличия связи кишечных паразитов и развития у больных дисхромии, аспектов их клинко-патологического лечения, а также сравнения полученных гарантированных данных, составленных заверенных заключений, основанных международными и местными опытами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования, роль простых возбудителей и кишечных гельминтов в этиопатогенезе Pityriasis alba, эффективность противопаразитарной терапии в лечении Pityriasis alba, иммунный статус пациентов с белым лишаем, обусловленным Pityriasis alba, как IgE-ассоциированное заболевание, улучшение клиники РА, снижение уровня общего сывороточного IgE, снижение уровня и дефицит витамина Д, *Malassezia spp.*; отсутствие кожной ассоциации *Staphylococcus spp.* объясняется тем, что она является основой для разработки массовых методов лечения Pityriasis alba.

Практическая значимость исследования заключается в предложенном алгоритме обследования и лечения РА, позволяющем выявить триггеры процесса гипопигментации на ранней стадии заболевания, используя дешевые методы (паразитологическое обследование) и недорогие препараты

(антипаразитарная терапия) и в достижении положительных результатов в лечении РА. Следующим этапом является определение уровня витамина Д (ВД) и при выявлении дефицита/недостаточности проведение его коррекции. В случаях отсутствия результатов первых двух этапов рекомендуется установить уровень общего IgE и применить соответствующую терапию, способствующая снижению уровня IgE.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов по определению влияния гельминтов и патогенных простейших на этиопатогенез дисхромии кожи и разработке методов коррекции:

утверждены методические рекомендации «Эффективность диагностики и лечения лямблиоза в терапии Pityriasis alba» внедренные в практическое здравоохранение (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-р/180 от 05.03.2021 г.). Данные методических рекомендаций показали на необходимость ранней диагностики лямблиоза кишечника, негативно влияющего на течение РА. Применение противопаразитарных препаратов привело к сокращению продолжительности заболевания, нормализацию показателей воспалительных цитокинов, улучшению клинических симптомов заболевания (полное выздоровление или сокращение числа участков гипопигментации/снижение интенсивности дисхромии кожи;

утверждены методические рекомендации «Способ диагностики гельминтов и применение противопаразитарных препаратов в лечении Pityriasis alba», внедренные в практическое здравоохранение (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-р/181 от 05.03.2021г.). Данные методических рекомендаций указали на необходимость ранней диагностики гельминтов и применения противопаразитарных препаратов, что в большинстве случаев привело к исчезновению клинических симптомов, нормализацию общего сывороточного IgE и показателей провоспалительных цитокинов;

утверждены методические рекомендации «Дефицит/недостаточность витамина Д у больных Pityriasis alba и эффективность его коррекции» внедренные в практическое здравоохранение (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 04.06.2021 от 8-н-р/2021). Данные методических рекомендаций указали на необходимость определения уровня витамина Д у детей с дисхромией кожи и устранения дефицита/недостаточности витамина Д при его выявлении, что привело к существенному улучшению клинических симптомов у детей с РА;

результаты обоснования роли кишечных паразитозов в формировании клинических, патогенетических и терапевтических аспектов у пациентов с диагнозом дисхромия кожи были подтверждены в учреждениях системы здравоохранения, в том числе в Республиканском специализированном научно-практическом центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, в Самаркандском паразитологическом диспансере им. Исаева, в Бухарском областном дерматовенерологическом диспансере, Бухарской областной инфекционной

больнице, в Вабкентской районной больнице (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-з/286 от 25 августа 2021 г), (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 08-09/201181 от 20 декабря 2021 г). Внедрение полученных результатов исследований в профилактике дефицита витамина D, предотвращении снижения сывороточного уровня общего витамина D у пациентов с дисхромией кожи, обусловленной Pityriasis alba, в повышении эффективности лечебных мероприятий и улучшении качества жизни пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждены на 7 научных конференциях, из них 5 международных и 2 республиканские научно-практические конференции.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 18 - в виде статей в журналах, 9 в республиканских, и 9 в зарубежных, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 179 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «**Инфекционные и иммунологические аспекты заболеваний с дисхромией кожи**» диссертации рассматриваются эпидемиология, клиника, этиопатогенез и лечение заболеваний, протекающих с дисхромией кожи. Анализируется значение макро- и микробиоты кишечника в инициации и прогрессировании дисхромии кожи при РА. Подчеркивается, что проведенные до сегодняшнего дня исследования не выявили негативных факторов, которые могли бы служить триггером развития гипопигментных очагов кожи при РА. Информация о влиянии гельминтов на течение заболевания и структуре протистофауны у больных дисхромией кожи в целом практически отсутствует. Особое значение это имеет для Узбекистана, относящегося к регионам, эндемичным по кишечным паразитам. Обсуждаются данные по иммунологическим аспектам патогенеза заболеваний, протекающих с потерей пигментации

кожи. По перечисленным вопросам анализируется отечественная и зарубежная литература.

Во второй главе «**Общая характеристика обследованных пациентов и использованные методы исследования**» диссертации приводится характеристика обследованных больных и контрольных групп и использованных методов. Было обследовано 330 больных, из них 180 больных РА, 20 PV и 30 с витилиго до консервативной терапии, обратившиеся в клинику Бухарской областной инфекционной больницы и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний; в контрольную группу вошли 100 лиц, не имеющих, каких либо жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, и каких либо других кожных заболеваний, а также хронических заболеваний (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронические обструктивные болезни легких), которые обращались в консультативно-диспансерный отдел клиники Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний и Бухарской областной инфекционной больницы для планового медицинского осмотра во время диспансеризации. Половая и возрастная структура групп сравнения и контрольной группы была однотипной.

Паразитологическую диагностику осуществляли методом 3-кратной копроскопии. Пробы стула собирали в консервант Турдыева с интервалом в 2-4 дня. В тех случаях, когда паразиты не выявлялись, использовали модифицированный формалин-этилацетатный концентрационный метод I.S. Ritchii, повышающий эффективность выявления паразитов в 2 раза.

Сывороточные IgM, IgG, IgA, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ , ФНО- α определяли методом твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА) (тест системы с соответствующими наборами реагентов ЗАО Вектор-Бест (Новосибирск), общий сывороточный IgE (набор HUMAN, Германия) и 25 (ОН) витамин Д (DiaSource, Бельгия) определяли методом ИФА, используя соответствующие наборы реагентов.

Метод отпечатков, позволяющий подсчитывать микроколонии или агрегации бактерий, находящихся на поверхности кожи. Метод смывов, при которых происходит дисперсия агрегаций, а в дальнейшем при посевах производится подсчет и характеристика колоний. Использовали кровяной агар с учетом гемолиза (стафилококки), агар Сабуро (грибы, в частности *Malassezia spp.*), кровяной агар (грамотрицательные бактерии), а также изучали биохимические свойства бактерий.

Критериями эффективности противопаразитарной терапии были: элиминация кишечных паразитов, нормализация общего уровня IgE в сыворотке и клинический ответ на терапию (полное исчезновение участков гипопигментации; снижение интенсивности, размера и/или количества участков гипопигментации; отсутствие визуальных изменений в участках

гипо-пигментации; увеличение размера и/или количества участков гипопигментации через 2 и 6 недель после завершения курса терапии).

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2007, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовали методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

Третья глава «**Патогенные паразиты и структура протистофауны у больных с дисхромией кожи**» посвящена изучению влияния паразитоза на структуру протистофауны и ее компонентов.

Из таблицы 1 видно, что достоверных отличий по видам паразитов у больных РА и лиц, входящих в контрольную группу, не обнаружено, но суммарная зараженность *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana* и *G. lamblia* была достоверно выше у больных РА, чем в контроле: 108 (60,0±3,6%) и 32 (32±4,6%), OR: 3,1875; CI: 1,19041-5,336; $P < 0,001$ (табл.1)

Суммарная зараженность кишечными паразитами в группах сравнения была на уровне контроля или ниже: у больных витилиго суммарная зараженность паразитами составляла 10 (33,3%), у больных Pityriasis versicolor - 5 (25%), в обоих случаях $P > 0,05$.

У больных витилиго и PV отсутствовали микст-паразитозы, представленные у больных РА *G. lamblia* и *E. vermicularis* с контактным механизмом передачи. Такое сочетание, вероятнее всего, указывает на низкий уровень гигиены у больного и окружающей его среды.

Таблица 1

Кишечные патогенные паразитозы у больных РА

Обследованная группа		Больные РА (n=180)		Больные витилиго (n=30)		Больные P. versicolor (n=20)		Контрольная группа (n=100)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Зараженность патогенными паразитами n (M/%)	<i>A. lumbricoides</i>	2	1,1	0	0,0	0	0,0	2	2,0
	<i>E. vermicularis</i>	33	18,3	4	13,3	3	15,0	14	14,0
	<i>H. nana</i>	20	11,1*	1	3,3	1	5,0	4	4,0
	<i>G. lamblia</i>	39	21,7*	5	16,7	3	15,0	12	12,0
	<i>G. lamblia</i> + <i>E. vermicularis</i>	14	7,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Противопаразитарная терапия у больных витилиго и *P. Versicolor* во всех случаях приводила к элиминации паразитов, но на течение основного заболевания влияния не оказывала.

Значительный интерес представляло исследование структуры протистофауны кишечника, она вообще изучена недостаточно, нет сложившегося мнения о возможной патогенности ее компонентов. Работы по характеристике протистофауны у больных РА отсутствуют. В таблице 2 приводятся данные по определению протистофауны у больных РА, в группах сравнения и контроле.

Только у больных РА достоверно повышен уровень зараженности *Blastocystis spp.* и определялась высокая интенсивность инфекции (табл. 2).

Таблица 2

Зараженность *Blastocystis spp.* и *E. dispar* больных РА, витилиго и *P. versicolor*

Группа обследованных			Больные РА (n=100)	Больные витилиго (n=30)	Больные PV (n=20)	Контроль (n=100)	
<i>Blastocystis spp.</i>	Всего больных с простейшими	абс.	30	4	2	18	
		%	30,0*	13,3^	10,0^	18,0	
	Количество простейших в поле зрения	1-2	абс.	22	3	2	13
			%	73,3	75,0	100*^	77,2
		3-4	абс.	4	1	0	5
			%	13,3	25,0	0,0	27,8
		5-6	абс.	4	0	0	0
			%	13,3	0,0	0,0	0,0
<i>E. dispar</i>	Всего больных с простейшими	абс.	2	0	0	0	
		%	2,0	0,0	0,0	0,0	
	Количество простейших в поле зрения	1-2	абс.	2	0	0	1
			%	100	0,0	0,0	100,0
		3-4	абс.	0	0	0	0
			%	0,0	0,0	0,0	0,0
		5-6	абс.	0	0	0	0
			%	0,0	0,0	0,0	0,0

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** P<0,01, *** - P<0,001)

Данные о влиянии элиминации *Blastocystis sp.* на течение РА, приводятся отдельно, т.к. официально этот возбудитель не входит в число патогенных простейших. Проведен отбор больных со средней и высокой интенсивностью инфекции: соответственно 12 и 18 человек.

Позитивные сдвиги через 2 недели после окончания курса антибластоцистной терапии (метронидазол) отмечались у 72,3%, через 6 недель этот показатель составлял 60,0%. В дальнейшем он оставался стабильным.

Отсутствие достоверных сдвигов в суммарной зараженности патогенными паразитами больных витилиго и *P. Versicolor*, а также в видовом составе паразитов и структуры протистофауны кишечника указывает на различную роль паразитов и протистофауны в этиопатогенезе этих заболеваний. Антибластоцистная терапия оказывала положительный эффект на течение РА.

Позитивные сдвиги через 2 недели после окончания курса антибластоцистной терапии (метронидазол) отмечались у 72,3%, через 6 недель этот показатель составлял 60,0%. В дальнейшем он оставался стабильным.

Таблица 3

Зараженность *J. butschlii* и *E. nana* больных РА, витилиго и *P. versicolor*

Группа обследованных		Больные РА (n=100)	Больные витилиго (n=30)	Больные <i>P. versicolor</i> (n=20)	Контроль (n=100)	
<i>J. butschlii</i>	Всего больных с простейшими	9	5	3	6	
		9,0	16,67	15,0	6,0	
	Количество простейших в поле зрения	6 66,67*	4	2	12	12
		3 33,33**	80,0*	66,67*	100,0	100±0,0
			1	1	0	0
			20,0	33,3	0,0	0,0
			0 0,0	0	0	0
<i>E. nana</i>	Всего больных с простейшими	5	2	7	3	
		5,0	6,6	7,0	3,0	
	Количество простейших в поле зрения	5 100,0	2	7	3	3
		0 0,0	100,0	100,0	100,0	100±0,0
			0	0	0	0
			0,0	0,0	0,0	0,0
			0 0,0	0	0	0
0,0	0,0	0,0	0,0			

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** P<0,01, *** - P<0,001)

В итоге, позитивное влияние антипаразитарной терапии на течение РА с использованием модифицированных методов традиционной паразитологической диагностики и доступных препаратов с низкой частотой побочных эффектов создает основание для идентификации механизмов, лежащих в основе как этиопатогенеза РА, так и наблюдаемого терапевтического эффекта.

Таблица 4

Клинические результаты антипаразитарной терапии больных РА в зависимости от вида паразита

Клинический результат		Полное исчезновение участков гипопигментации (УГ)	Уменьшение интенсивности/размера или числа УГ	Отсутствие видимых изменений	Увеличение размера и /или количества УГ	
Количество больных РА с паразитами	H. nana (n=20)	абс.	13	7	0	0
		%	65,0	35,0	0	0,0
	E. vermicularis (n=33)	абс.	11	0	11	11
		%	33,3	0,0	33,3	33,3
	A. lumbricoides (n=2)	абс.	0	0	2	0
		%	0,0	0,0	100***	0,0
	G. lamblia (n=39)	абс.	19	15	5	0
		%	48,7	38,4	12,8***	0,0
	G. lamblia+ E. vermicularis (n=14)	абс.	0	0	9	5
		%	0,0	0,0	64,3	35,7

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными полного исчезновения УГ (* - P<0,05; ** - P<0,01; P<0,001)

В четвертой главе диссертации «**Иммунологические аспекты патогенеза Pityriasis alba**» представлены данные иммунологического обследования больных с дисхромией кожи с сопутствующими кишечными паразитами и без них, включая определение иммуноглобулинов классов М, G, А, Е, цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-1 β , а также уровень сывороточного 25(ОН) витамина Д.

Установлены данные по содержанию общего сывороточного IgE у больных РА и лиц контрольной группы в зависимости от присутствия или отсутствия кишечных паразитов. Так, уровень общего IgE достоверно выше у больных РА, независимо от присутствия или отсутствия паразитов, чем в контрольной группе. В контрольной группе общий IgE в диапазоне 301 \geq 601 МЕ/мл вообще не определялся. Эти данные свидетельствуют о наличии аллергического фона у больных РА, уровень которого повышен у больных, зараженных паразитами. Аналогичная тенденция прослеживается у лиц в

контрольной группе: у 89,7% лиц, свободных от паразитов, уровень общего IgE находится в пределах нормы. Этот показатель снижен до 65,6% у зараженных паразитами, при этом диапазон повышения уровня IgE варьировал от 51 до 300 МЕ/мл. У лиц, свободных от паразитов уровень IgE определялся в значительно более узких пределах - от 51 до 100 МЕ/мл. Данный факт позволяет отнести РА к IgE-ассоциированным заболеваниям.

В таблице 5 представлены данные по уровню провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) у больных РА, витилиго, PV и лиц контрольной группы в зависимости от присутствия или отсутствия кишечных паразитов. Уровень ИЛ-6 был 1,8 раз выше у больных РА (47,2 \pm 1,3 пг/мл) и 3,0 раза выше у больных витилиго (80,2 \pm 5,1 пг/мл), чем в контрольной группе (26,0 \pm 1,5 пг/мл) (P \leq 0,005). У больных PV (30,5 \pm 6,6 пг/мл) достоверные различия с контролем (26,0 \pm 1,5 пг/мл) не определялись (P \geq 0,05). Во всех случаях уровень ИЛ-6 был выше у больных с кишечными паразитозами, чем без кишечных паразитозов. Такая же закономерность была характерна для ФНО- α . Уровень ФНО- α был выше в 2,4 и 3,4 раза у больных РА (14,55 \pm 3,2 пг/мл) и витилиго (20,8 \pm 3,1 пг/мл), чем в контроле (6,1 \pm 0,7 пг/мл), соответственно (P \leq 0,005). У больных PV выявлена тенденция к повышению уровня ФНО- α . Уровень ИЛ-1 β , ИНФ- γ и ИЛ-4 достоверно был выше у больных витилиго (21,2 \pm 1,1, 67,9 \pm 7,7 и 6,2 \pm 1,0 пг/мл, соответственно), чем в контроле (8,5 \pm 0,5, 37,7 \pm 4,7 и 1,95 \pm 0,5 пг/мл, соответственно).

Таблица 5

Распределение больных РА и контрольной группы в зависимости от уровня провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10)

Показатели	КГ		Pityriasis alba		Витилиго		Pityriasis versicolor	
	с КП (n=32)	без КП (n=68)	с КП (n=108)	без КП (n=72)	с КП (n=10)	без КП (n=20)	с КП (n=5)	без КП (n=15)
ИЛ-6	28,0 \pm 2,3	24,1 \pm 0,8	52,3 \pm 0,4 ***	42,1 \pm 2,2 ***	92,1 \pm 4,0 ***	68,4 \pm 6,3 *** $\wedge\wedge\wedge$	33,6 \pm 7,9	27,5 \pm 5,3
ФНО- α	7,8 \pm 0,9	4,4 \pm 0,6	18,7 \pm 4,1 **	10,4 \pm 2,4 *	29,3 \pm 4,3 ***	12,3 \pm 1,9 *** $\wedge\wedge\wedge$	6,9 \pm 1,1	5,0 \pm 0,3
ИЛ-1 β	9,1 \pm 0,7	7,9 \pm 0,4	16,7 \pm 1,2 ***	13,3 \pm 1,7 **	24,4 \pm 1,3 ***	18,1 \pm 0,9 *** $\wedge\wedge\wedge$	10,2 \pm 1,2	8,3 \pm 0,8
ИНФ- γ	35,8 \pm 4,1	39,7 \pm 5,3	44,8 \pm 6,7	30,4 \pm 4,2	87,7 \pm 8,6 ***	48,1 \pm 6,9 *** $\wedge\wedge\wedge$	22,5 \pm 1,1	17,9 \pm 0,7
ИЛ-4	2,2 \pm 0,6	1,7 \pm 0,4	5,5 \pm 0,5* **	2,1 \pm 0,3 \wedge $\wedge\wedge$	7,0 \pm 0,8* **	6,4 \pm 1,3* **	2,7 \pm 0,5	1,9 \pm 0,2
ИЛ-10	11,7 \pm 3,1	10,9 \pm 1,8	13,1 \pm 1,4	11,9 \pm 2,1	14,7 \pm 2,2	12,9 \pm 2,7	10,5 \pm 0,4	11,2 \pm 0,9

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P $<$ 0,05, ** P $<$ 0,01, *** - P $<$ 0,001); \wedge - различия относительно данных с КП и без КП (\wedge - P $<$ 0,05, $\wedge\wedge$ - P $<$ 0,01, $\wedge\wedge\wedge$ - P $<$ 0,001)

Установлено, что и у больных РА, и в контрольной группе преобладали дефицит/недостаточность ВД, норма определялась соответственно у 6,7% и 10,0%. Достоверных отличий в структуре уровня ВД у обследованных групп не обнаружено. Высокий уровень дефицита/недостаточности ВД, у населения согласуется с данными, полученными в странах с большим количеством солнечных дней (Иран, Объединенные Арабские Эмираты др.), близких к Узбекистану по климатическим условиям.

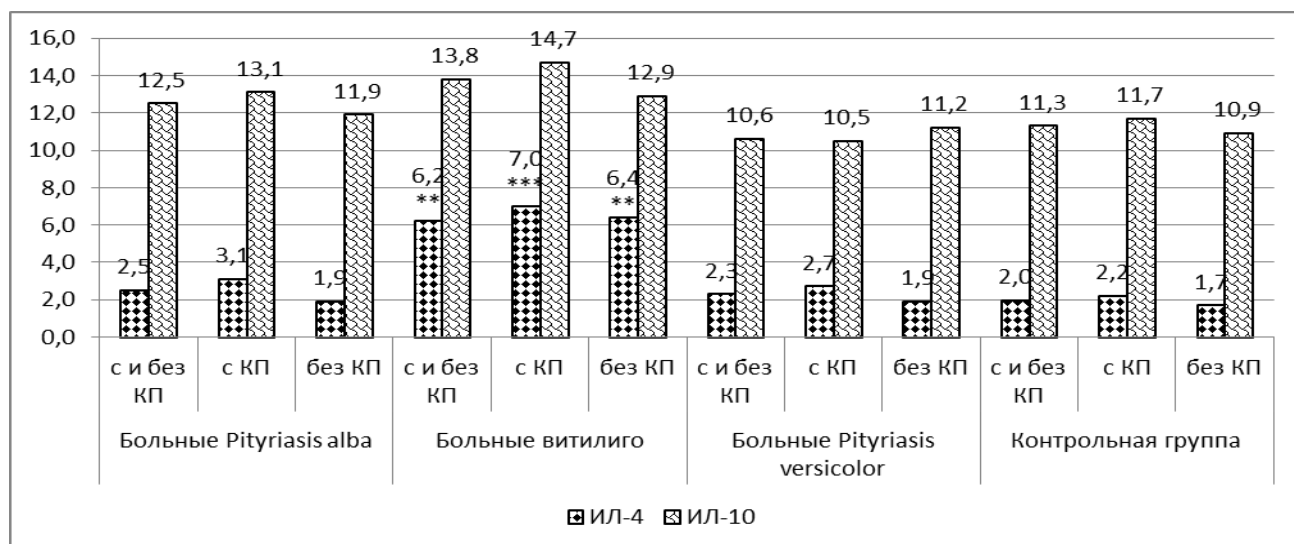


Рис.1. Распределение больных РА и контрольной группы (с паразитами и без них) в зависимости от уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10)

В пятой главе диссертации «Дефицит/недостаточность витамина Д у больных Pityriasis alba» представлены данные по изучению роли дефицита ВД в патогенезе дисхромии кожи и возможного позитивного влияния коррекции его дефицита/недостаточности на течение заболевания.

Результаты определения уровня витамина Д у больных РА представлены в табл. 6

Таблица 6

Уровень витамина Д у больных РА

Уровень витамина Д (нг/мл)	Количество лиц с различным уровнем витамина Д, n (%) среди			
	больные РА (n=180)		контрольной группы (n=100)	
	абс.	%	абс.	%
Норма - 30-150	12	6,7	10	10,0
Недостаточность- 21-29	150	83,3	85	85,0
Дефицит - ≤20	18	10,0*	5	5,0

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05, **-P<0,01, ***-P<0,001)

В таблице 7 приведены данные определения уровня витамина Д у больных РА, витилиго и контрольной группы. Во всех группах доминировала

недостаточность ВД, превышая 70%. Дефицит ВД достоверно чаще встречался у больных РА (20,5±3,0%) и витилиго (26,7±8,0%), чем в контрольной группе (5,0±2,1%) (P<0,05). При отсутствии достоверных отличий в показателях недостаточности и нормального уровня ВД в изучаемых группах прослеживается тенденция к повышению числа лиц контрольной группы с уровнем ВД в пределах нормы. Выявлены достоверные отличия в частоте дефицита ВД у больных витилиго по сравнению с больными РА.

Таблица 7

Уровень 25(ОН) ВД в сыворотке крови больных РА, витилиго и контрольной группе

Уровень 25 (ОН) ВД в сыворотке крови	Число обследованных с различным уровнем ВД, n/M±m					
	Больные РА (n=180)		Больные витилиго (n=30).		Контрольная группа (n=100)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма (>30 нг/мл)	12	6,7	1	3,3	10	10,0
Недостаточность (20-29 нг/мл)	150	83,3	21	70,0	85	85,0
Дефицит (<20 нг/мл)	18	10,0 [^]	8	26,7*	5	5,0

Примечание: *-достоверные различия с контрольной группой (P<0,05); ^-достоверные различия с больными витилиго (P<0,05)

Следующим этапом исследования было распределение уровня общего IgE в зависимости от уровня ВД, с этой целью группу больных РА с дефицитом ВД дополнили 17 больными.

У 83,3±10,7% больных РА с нормальным уровнем ВД определяли низкий уровень IgE (≤50 МЕ/мл) и только у 16,6±10,7% больных уровень IgE был в диапазоне 51-100 МЕ/мл. Повышенный уровень IgE (>101 МЕ/мл) не определялся у больных с нормальной концентрацией ВД в сыворотке крови. Противоположная тенденция выявлена у больных РА с недостаточностью ВД: у 16/12,2±2,8%, 74/56,4±4,1%, 13/9,9±2,6% и 28/21,3±3,5% уровень общего IgE определялся соответственно в диапазонах 51-100 МЕ/мл, 101-300 МЕ/мл, 301-600 МЕ/мл и ≥601 МЕ/мл. Самые высокие концентрации общего IgE обнаружены у больных РА с дефицитом ВД: у 16,2±7,6%, 32,4±7,6% и 48,7±8,1% больных его уровень составлял 101-300 МЕ/мл, 301-600 МЕ/мл и ≥600 МЕ/мл, соответственно. Определенный интерес представляло сопоставление полученных данных с аналогичными результатами у больных витилиго. Низкий уровень IgE (≤50 МЕ/мл) определялся у одного больного витилиго с нормальной концентрацией ВД и 9,5±6,3% больных с недостаточностью ВД. У 61,9±10,5% и 28,5±9,8% больных витилиго с недостаточностью ВД уровень общего IgE составил 51-100 МЕ/мл и 101-300 МЕ/мл, соответственно. У 25±15,3% и 75±15,3% больных витилиго с дефицитом ВД уровень общего IgE составил 51-100 МЕ/мл и 101-300 МЕ/мл, соответственно. В группе больных витилиго уровень IgE выше 300 МЕ/мл не

определялся. Полученные данные указывают на необходимость коррекции дефицита/недостаточности ВД у больных РА.

Чтобы оценить эффективность коррекции дефицита/недостаточности ВД отобраны 7 больных РА с дефицитом и 36 – с недостаточностью ВД, из 43 больных РА, не ответивших на противопаразитарную терапию (из общего числа 108 больных), несмотря на элиминацию паразитов. У них отмечалось снижение уровня общего IgE по сравнению с величинами до лечения, тем не менее, достоверно превышающего диапазон нормальных значений IgE. Кроме того, коррекция ВД проведена 20 больным РА с дефицитом/недостаточностью ВД, свободных от паразитов и повышенным уровнем общего IgE.

Все больные получали 2-месячный курс ВД. Ежедневная доза ВД у больных в возрасте от 5 до 8 лет составила 1000 МЕ/сут., с 9 до 14 лет – 2000 МЕ/сут. Перед началом лечения у больных РА определяли уровень общего IgE, ВД, зараженность кишечными паразитами и повторно проведено знакомство с путями заражения кишечными паразитами.

2-месячный курс ВД снижал количество больных с высоким уровнем IgE, что отразилось на клинических показателях, приводя к полному выздоровлению или снижению числа/интенсивности участков гипопигментации (УГ) (7 табл). Суммарно позитивные сдвиги были получены у 16 (32%) больных. Аналогичный результат был получен в результате 2-месячного курса у больных РА, изначально свободных от паразитов. Позитивные сдвиги были получены у 6 (30%) больных. При наблюдении после завершения курса терапии эффект оставался стабильным в течении 2 месяца. Полученный эффект коррекции дефицита / недостаточности ВД согласуется с данными литературы о роли ВД в контроле аллергических заболеваний и эффективности местного применения 0,1% и 0,03% мазей, содержащих такролимус, препарата с выраженным иммуносупрессорным и противоаллергическим действием, но применение которого ограничено серьезными побочными эффектами. Сопоставление уровня сывороточного ВД и общего IgE показало взаимосвязь этих показателей: уровень общего IgE у всех больных РА с уровнем ВД в пределах нормы не превышал 100 МЕ/мл.

Противоположные закономерности выявлены у больных РА со сниженным уровнем ВД: концентрация общего сывороточного IgE в диапазоне 301- \geq 601 МЕ/мл определялась соответственно у 31,9 \pm 4,0% и 81,0 \pm 6,4% (P<0,01) больных РА с недостаточностью/дефицитом ВД. Эти данные позволяют сделать вывод о роли ВД в контроле IgE и, следовательно, о его участии в патогенезе РА. Наши данные о значении ВД в развитии аллергических механизмов в патогенезе РА подтверждаются позитивным влиянием ВД на течение атопических заболеваний, и данными Lindner et al (2017) о контроле гуморального IgE-ответа ВД.

Коррекция дефицита/недостаточности ВД у больных РА обязательна. Из таблицы видно, что 2-месячный курс ВД снижал количество больных с высоким уровнем IgE, что отразилось на клинических показателях, приводя к полному выздоровлению и снижению числа / интенсивности УГ.

Дефицит/недостаточность ВД у больных РА выявляется в 92,7% случаев. Уровень общего сывороточного IgE коррелирует со степенью снижения уровня ВД. Максимальные величины уровня IgE определяются при дефиците ВД.

Рекомендуется проводить мониторинг уровня ВД у больных РА. Проведение коррекции дефицита/недостаточности ВД у больных РА обязательна.

Таблица 8

Влияние 2-месячного курса ВД на клиническую картину у больных РА, не давших ответ на противопаразитарную терапию, несмотря на элиминацию паразитов

Уровень ВД (нг/мл)	Количество больных РА	Количество больных с уровнем IgE (МЕ/ мл)				Количество больных	
		до лечения/ после лечения				Полным исчезновением УГ	Уменьшением числа / интенсивности УГ
		51-100	100-300	301-600	>600		
Дефицит (≤ 20)	7	-/-	3/5	3/2	1/-	3 (12,8%)	1 (14,2%)
Недостаточность (20-30)	43	-/2	18/20	17/19	8/2	8(18,6%)	4 (9,3%)
Норма (≥ 30)	0	0/0	0/0	0/0	0/0	0	0

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*- $P < 0,05$, **- $P < 0,01$, ***- $P < 0,001$)

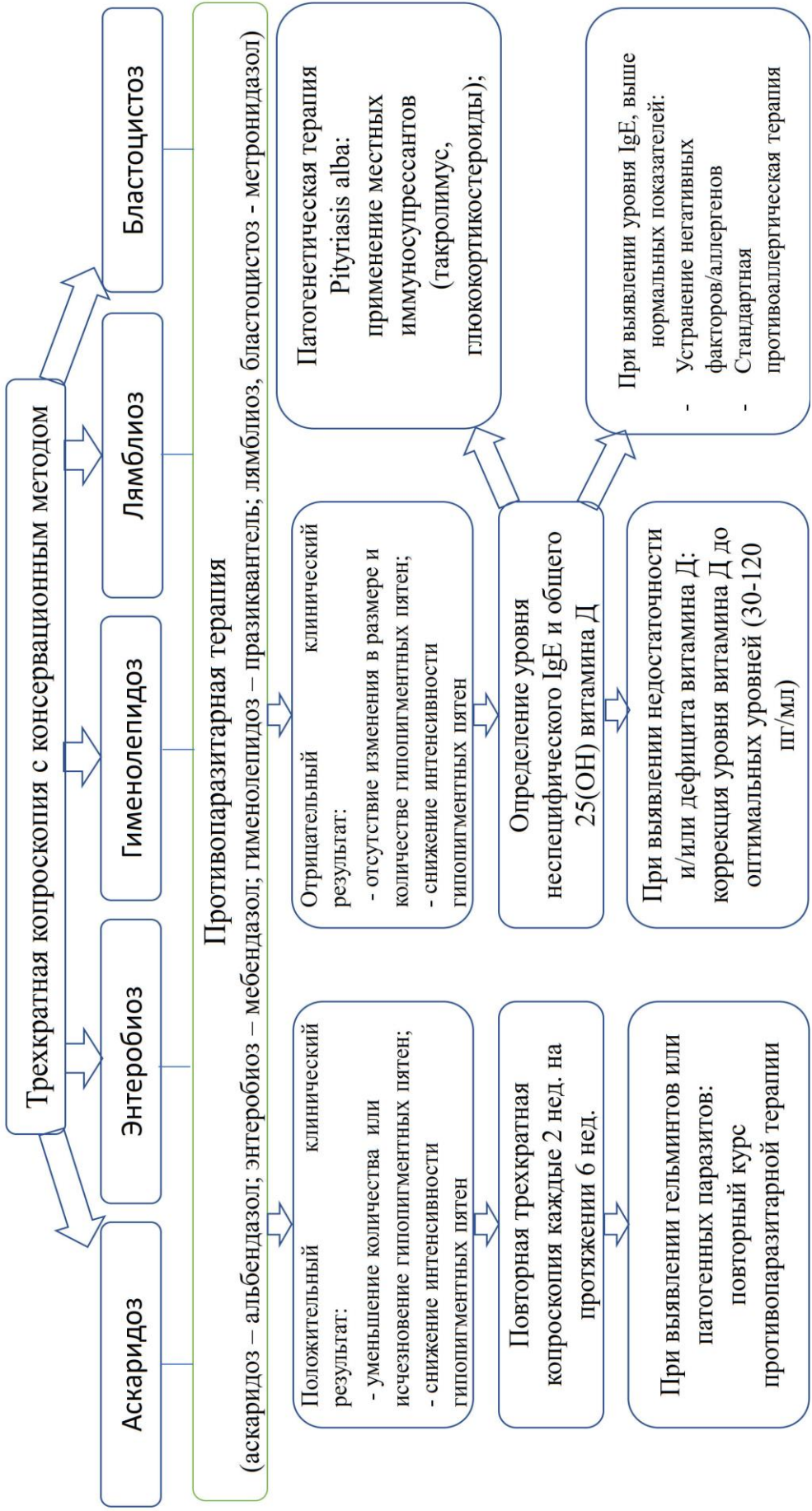
В шестой главе диссертации «**Микробиота кожи у больных Pityriasis alba**» представлены данные микробиологического обследования детей с дисхромией кожи с сопутствующими кишечными паразитами и без них.

Обследованы 20 больных РА, отбирая материалы для посева анатомические зоны, где наиболее часто встречались участки гипопигментации (УГ): лицо щеки, руки, туловище и ноги, а также соседние участки с нормальной пигментацией. У 20 здоровых лиц, входящих в контрольную группу, собраны смывы кожи аналогичной локализации. У 15 больных PV, входящих в группу сравнения, смывы собраны с области груди и живота, с участков гипо- и гиперпигментации.

Всего при обследовании больных РА, контрольной группы и больных PV было выделено 73 изолятов *Malassezia spp.* Уровень колонизации кожи больных РА и лиц контрольной группы достоверно не отличался, указывая на отсутствие роли этих грибов в этиопатогенезе РА. В то же время достоверно большее количество штаммов *Malassezia spp.*, выделено от больных PV по сравнению с контрольной группы, что согласуется с установленной ролью *Malassezia spp.* в этиологии PV.

Представители рода *Staphylococcus spp.* относятся к бактериям, занимающим лидирующее место в структуре бактериальной микрофлоры кожи. За последние годы меняются представления о патогенности некоторых видов *Staphylococcus spp.*, относящихся к микрофлоре кожи, ранее рассматриваемых как комменсалы.

АЛГОРИТМ ПАРАЗИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ RITUIRIASIS ALBA



В настоящее время коагулаза-негативные стафилококки рассматриваются, как нозокомиальные патогены. Так, *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* и часто вызывают инфекции у недоношенных новорожденных в случаях, связанных с инородными телами. *S. saprophyticus* часто ассоциируется с острым нефритом, *S. lugdunensis* вызывает инфекционный эндокардит. Тем не менее, за исключением *S. saprophyticus* и *S. lugdunensis*, коагулаза-негативные стафилококки редко вызывают заболевания у здоровых лиц из-за недостаточности факторов вирулентности.

Результаты показали, что частота выделения видов стафилококка у больных РА и лиц контрольной группы достоверно не отличаются, что указывает на отсутствие какого-либо значения колонизации кожи стафилококками в патогенезе РА. Отсутствие клинических проявлений, ассоциируемых с *S. aureus* согласуется с данными литературы, что более чем у 30% здоровых лиц, кожа которых колонизирована *S. aureus* отсутствует манифестация симптомов, характерных для этого возбудителя (Totte et al., 2016). Отсутствие достоверных различий в частоте колонизации кожи больных РА идентифицированными видами стафилококков согласуется с нашими данными о высокой эффективности применения противопаразитарных препаратов у больных РА, зараженных паразитами, без применения антибактериальных препаратов (топическим или системным). Аналогичная картина наблюдается у больных РV, достоверных отличий от контрольной группы не выявлено.

Таким образом, анализ распространения дрожжевых грибов *Malassezia* spp. и *Staphylococcus* spp. показал участие *Malassezia* spp. в этиопатогенезе РV, но не РА, роль кишечных паразитов в формировании клинко-патогенетических и терапевтических аспектов у больных с дисхромией кожи, что согласуется с данными литературы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора наук (DSc) на тему «Роль кишечных паразитов в формировании клинко-патогенетических и терапевтических аспектов у больных с дисхромией кожи» сделаны следующие выводы:

1. У больных дисхромией кожи диагностированы наиболее распространенные в Узбекистане кишечные паразиты: *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana* и *G. lamblia*. У больных РА установлена более высокая суммарная зараженность, чем в контроле ($P < 0,001$). У больных витилиго и Р. versicolor этот показатель на уровне контроля ($P > 0,05$).

2. Установлена элиминация паразитов после противопаразитарной терапии во всех случаях монопаразитозов, полное выздоровление (39,7%) и улучшение (20,3%) только у больных РА. Отмечен максимальный эффект через 6 мес. после завершения противопаразитарной терапии, который носит стабильный характер в течение 3 мес. дальнейшего наблюдения. В целом

положительные сдвиги отмечены в 60%, отсутствие видимых изменений в 25%, а прогрессирование заболевания в 14,9% случаев.

3. Протистофауна у больных РА, но не витилиго и *P. versicolor*, отличается более высоким уровнем зараженности *Blastocystis spp.* ($P < 0,05$). Только у больных РА наблюдается высокая интенсивность инфекции. Через 6 нед. после окончания антибластоцистной терапии полное выздоровление отмечено у 45% больных, улучшение у 15%.

4. Уровень общего сывороточного IgE у больных РА достоверно повышен, как у зараженных паразитами, так и свободных от них; противопаразитарная терапия, вызывающая улучшение у больных РА, снижает уровень общего IgE. Эти факты позволяют отнести РА к IgE ассоциированным заболеваниям,

5. У больных витилиго уровень общего IgE достоверно выше, чем в контроле. Заражение кишечными паразитами усиливает повышение уровня IgE. Отмечено отсутствие либо слабо выраженная ассоциация больных PV с IgE-ответом.

6. У больных РА достоверно снижен уровень сывороточного IgA. Он повышался после заражения паразитами, но тем не менее оставался ниже контрольной величины. Концентрация сывороточного IgG у больных РА без паразитов была выше контрольной величины, но различия были недостоверны. Через 6 месяцев после завершения противопаразитарной терапии уровень сывороточного IgG достоверно повышался.

7. У больных витилиго, свободных от паразитов по сравнению с контролем, отмечена тенденция к снижению уровня IgM с достоверным повышением уровня IgG и снижением IgA. У больных *P. versicolor*, свободных от паразитов, обнаружено достоверное повышение уровня IgM и IgG, но не IgA. Заражение кишечными паразитами вызывает достоверное повышение уровня IgM, IgG, IgA.

8. Наиболее выраженные сдвиги в уровне цитокинов отмечены у больных РА и витилиго. В этих группах уровень ИЛ-6 и ФНО- α достоверно выше контроля, особенно при сопутствующих паразитозах. Уровень ИЛ- β , ИФН- γ и ИЛ-4 достоверно повышен у больных витилиго, а у больных РА она её повышение носила недостоверный характер. У всех больных с дисхромией ИЛ-10 был на уровне контроля. У больных *P. versicolor* существенных сдвигов в уровне исследованных цитокинов не обнаружено.

9. Дефицит/недостаточность ВД у больных РА выявляется в 92,7% случаев. Уровень общего сывороточного IgE коррелирует со степенью снижения уровня ВД: самые высокие концентрации общего IgE обнаружены у больных РА с дефицитом ВД: у $16,2 \pm 7,6\%$, $32,4 \pm 7,6\%$ и $48,7 \pm 8,1\%$ больных его уровень составлял соответственно 101-300 МЕ/мл, 301-600 и >600 МЕ/мл.

10. Рекомендуется проводить мониторинг уровня ВД у больных РА. Коррекция дефицита / недостаточности ВД обязательна

Анализ распространения дрожжевых грибов *Malassezia spp.* и *Staphylococcus spp.* показал участие *Malassezia spp.* в этиопатогенезе Р

versicolor, но не РА. Ассоциации с *Staphylococcus spp.* при этих заболеваний не обнаружены.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE
TASHKENT MEDICAL ACADEMY, REPUBLICAN SPECIALIZED
EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND PARASITIC
DISEASES SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL CENTER**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

MIRZOEVA MEXRINISO RIZOEVNA

**THE ROLE OF INTESTINAL PARASITES IN THE FORMATION OF
CLINICAL-PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC ASPECTS IN
PATIENTS WITH SKIN DISCHROMY**

**14.00.10 - Infectious diseases;
14.00.11 – Dermatology and venerology**

**DISSERTATION ABSTRACT
of doctor of medical science (DSc) on medical science**

TASHKENT-2022

The theme of doctoral dissertation (DSc) on medical sciences was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2021.1.DSc/Tib511

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute, the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council www.tma.uz and on the website of «Ziyonet» information and educational portal www.ziyonet.uz

Scientific consultant: **Tadjiev Botir Myrkhachimovich**
Doctor of Medical Science, assistant professor

Mavlyanova Shahnoza Zakirovna
Doctor of Medical Science, Professor

Official opponents: **Ibadova Gulnara Alievna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Akhmedova Muborahon Djalilovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Khaitov Kakhromon Najmitdinovich
Doctor of Medical Science, assistant professor

Leading organization: AO «South Kazakh Medical Academy»

Defense will take place «15» march 2022 at 13⁰⁰ at the meeting of one-time Scientific Council DSc. 04 / 30.12.2019.Tib.30.01 at the Tashkent medical academy, Republican specialized epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases scientific practical medical center. Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobi 2. Tel / fax: (+99871) 150-78-25.

The text of the dissertation is available at the Information Research Center of Tashkent medical academy (registered under № 839) Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st.Farobi 2. Tel / fax: (+99871) 150-78-25.

Abstract of dissertation was sent out on «2» march 2022
(mailing report № 3 on «2» march 2022 year)



L. N. Tychiev
Vice-chairman of the one time scientific council on awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N. U. Tadjieva
Scientific secretary of the one time scientific council on awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

N.S. Atabekov
Chairman of the one time scientific council on awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the study: to determine the role of intestinal parasites in the formation of clinical, pathogenetic and therapeutic aspects in patients with skin dyschromia.

The object of the research was 180 pityriasis alba (PA) patients before therapy. The comparison groups included 30 patients with vitiligo and 20 patients with Pityriasis versicolor, the control group - 100 healthy children without any complaints, acute and chronic diseases.

The scientific novelty of the research is follow:

the role of intestinal parasites (*Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Hymenolepis nana*, and *Giardia lamblia*) as additional triggers of the hypopigmentation process in RA patients has been characterized for the first time;

for the first time, the high efficiency of antiparasitic therapy in the treatment of RA was established;

it has been established that different mechanisms underlie skin dyschromia in patients with PA, vitiligo and Pityriasis versicolor;

for the first time, the structure of intestinal protistofauna in patients with dyschromia was determined with the identification of components involved in the etiopathogenesis of PA, and the effectiveness of treatment aimed at their eradication;

it was established that PA belongs to IgE-associated diseases;

determined shifts in the parameters of humoral immunity of patients with PA, depending on the infection with intestinal parasites;

the characteristics of the cytokine profile in PA patients depending on the infection with intestinal parasites were characterized;

the positive effect of vitamin D deficiency / deficiency correction on the course of RA was determined;

the absence of a role for *Malassezia* spp. and *Staphylococcus* spp. in the etiopathogenesis of PA;

based on the revealed negative changes in the structure of the intestinal macro- and microbiota of PA patients, as well as changes in immunological parameters and the dominance of vitamin D deficiency / deficiency, methods of their correction have been developed;

the multifactorial nature of RA etiopathogenesis was determined;

Implementation of research results. Based on scientific results to determine the effect of helminths and pathogenic protozoa on the etiopathogenesis of skin dyschromia and the development of methods for correcting the identified changes in the composition of the macro- and intestinal microbiota with the determination of the duration of observation of patients.

The methodological recommendations "The effectiveness of diagnosis and treatment of giardiasis in the therapy of Pityriasis alba", "Method for the diagnosis of helminths and the use of antiparasitic drugs in the treatment of Pityriasis alba" and "Deficiency / insufficiency of vitamin D in patients with Pityriasis alba and the

effectiveness of its correction" were approved and introduced into practical health care.

The scientific results of the dissertation work were introduced into the practice of the Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital and the Bukhara Multidisciplinary Medical Center (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-d / 121 of 05/22/2019).

The structure and volume of the dissertations. The dissertation consists of the introduction, five chapters, conclusion and list of used literature. The dissertation presented on 180 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Мирзоева М.Р., Худойдодова С.Г., Фарманова М.А. Кишечные паразитозы у детей с гипопигментозом кожи и их связь с этиопатогенезом заболевания // Тиббиёт янги кун. - 2019. - №4(28). - С. 215-219. (14.00.00; №22).

2. Мирзоева М.Р., Тойчиев А.Х., Осипова С.О. Кишечные паразитозы у детей с гиповитаминозом кожи и их возможная связь с этиопатогенезом заболевания // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2019. - С. 151-158. (14.00.00; №15).

3. Khudoyberganov M.R., Ganiev A.G., Mirzoeva M.R., Nazarov K.D. Modern performance representations and treatment atopic dermatitis in children // World Journal of Pharmaceutical Research. - USA, 2020. - P. 1536-1539. (14.00.00; (Scopus).

4. Mirzoeva M.R., Khudayberganov M.R., Ganiev A.G., Nazarov K.D. Immunological Mechanisms of Development of Complicated Forms of Atopic Dermatitis // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA, 2020. - P. 397-399. (14.00.00; №2).

5. Khudoyberganov M.R., Nazarov K.D, Mirzoeva M.R., Ganiev A.G. Heavy bronchialheavy bronchial asthma in children andizhan area // International Engineering Journal for Research & Development. – USA, 2020. - Vol.5. – P. 2349-0721.

6. Mirzoeva M.R., Khamidova N.K. Clinical and epidemiological characteristic of hymenolepidosis children // Academicia an International Multidisciplinary Research Journal. – Indiya, 2020. - P. 169-173. (14.00.00; (2) Journal Impact Factor- 7.3).

7. Toychiev A, Mirzoeva M, Davis N, Islamova J, Osipova S. Pityriasis alba: Possible associations with intestinal helminths and pathogenic protozoa // Int J Clin Pract. – USA, 2020. – Vol.4(2) – P. e13441. (14.00.00; (Scopus).

8. Мирзоева М.Р. Дефицит недостаточность витамина Д у больных Pityriasis alba: возможная связь с этиопатогенезом заболевания // Тиббиёт янги кун. – Бухара, 2020. - №3(31). - С. 387-393. (14.00.00; №22)

9. Mirzoeva M.R., Zhabborova O.I., Sagdullaeva G.U. Etiopathogenetic association with intestinal parasitosis in children with skin hypopigmentosis // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – США, 2020. - №10 (6). - P. 384-387. (14.00.00; №2)

10. Mirzoyeva M.R., Aslonova M.R. The state of vitamin deficiency due to parasitic diseases // Тиббиёт янги кун. – Бухара, 2020. - №2(30). – P. 174-176. (14.00.00; №22)

11. Мирзоева М.Р., Нарзуллаев Н.У., Хамидова Н.К. Болаларда гименолепидознинг клиник ва эпидемиологик хусусияти // Тошкент Тиббиёт

Академияси Ахборотномаси. – Ташкент, 2020. - №5. – С. 104-106 (14.00.00; №13).

12. Mirzoeva M.R. Deficiency // insufficiency of vitamin D in patients with pityriasis alba: a possible link with the etiopathogenesis of the disease. International Journal of Pharmaceutical Research. – USA, 2020. – Vol.12. – P. 3811-3817.

13. Khamidova N.K., Mirzoeva M.R., Narzullaev N. Clinical and immunological study of the effect of different types of therapy on the course of allergic rhinitis in children with hymenolepiasis // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – Romanian, 2021. – Vol 25. - P. 1900-1909. (Скопус).

14. Нарзуллаев Н.У., Хамидова Н.К., Мирзоева М.Р. Клинико-неврологические и иммунологические показатели у детей с гименолепидозной и протозойной инвазиями // Тошкент Тиббиёт Академияси Ахборотномаси – Ташкент, 2021. - №3. – С. 124-127. (14.00.00; №13).

15. Нарзуллаев Н.У., Mirzoeva M.R., Хамидова Н.К. Гименолепидозли болаларда алергик ринитнинг кечишига турли хил терапия турларининг клиник-иммунологик таъсири // Инфекция иммунитет ва фармакология. – Тошкент, 2021. - №2. – С. 391-399. (14.00.00; №15).

16. Mirzoeva M.R., Xudoydodova S.G., Yitmasova T.D. Studies of helminthosis in children with herpetic stomatitis // Тиббиёт янги кун. – Бухара, 2021. - №1 (33). – С.104-106. (14.00.00; №22).

17. Mirzoeva M.R., Narzullayev N.U., Hamidova N.K., Ostonova G.S. Clinical and epidemiological aspects of hymenolepidosis among children // Тиббиёт янги кун. – Бухара, 2021. - №1 (33). – С.300-305 (14.00.00; №22).

18. Таджиев Б.М., Мирзоева М.Р. Влияние противопаразитарной терапии на клиническое течение Pityriasis alba // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2021. - №5, - С. 152-156.

II бўлим (II часть; II part)

19. Мирзоева М.Р., Тойчиева А.Х., Осипова С.О. Уровень витамина Д и общего сывороточного Ig E у больных гипопигментозами с паразитозами и свободных // Материалы научно-практической конференции «Актуальные инфекции Центральной Азии: менеджмент инфекционных болезней на этапе первичной медико-санитарной помощи» Журнал инфектологии. – Астана, 2017. - Том 9, №3. - С. 37-40 (14.00.00; 162).

20. Khamidova N.K., Narzullaev N.U., Mirzoeva M.R. Clinical and epidemiological variants of hymenolipedosis in children // Academic research in modern science international scientific-online conference. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6059603>.

21. Мирзоева М.Р., Абдуллоев Ф.Ф. Особенности течения гименилипедоза у детей: Сб. материалов II международной конференции студентов медиков и молодых учёных. – Бухара, 2020. - С. 281-282.

22. Мирзоева М.Р. Effects of parasites in human body in the warm regions. *Medicine in law // journals. eduindex. org.* – США, 2019. - №38(1). – P. 99-105.

23. Khudoiberganov M.R., Mirzoeva M.R., Mukhammedova M.O. Creation of technology of orthopedic footwear for patients with changes in bone as a result of calcium abortions due to parasitic diseases // *Of the XV international scientific and practical conference.* – Хорезм, 2019. - P. 96-103.

24. Mirzoeva M.R. Insufficiency of vitamin d in patients suffered by pityriasis alba: related parasitic disease // *World medicine journal.* - Poland, 2021. - №1. – P. 555.

25. Mirzoeva M.R., Yitmasova T.D. Studies of helminthiasis in children with herpetic stomatitis // *World medicine journal.* - Poland, 2021. - №1. – P. 565.

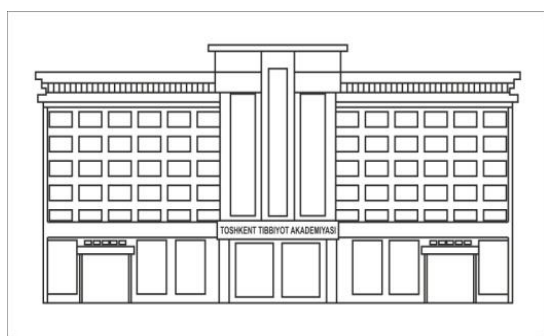
26. Мирзоева М.Р., Мавлянова Ш.З. Способ оценки эффективности диагностики и лечения лямблиоза в терапии pityriasis alba: Методические рекомендации. – Бухара, 2021. – 17 с.

27. Мирзоева М.Р., Таджиев Б.М. Дефицит недостаточность витамина д у больных pityriasis alba и эффективность его коррекции: Методические рекомендации. – Бухара, 2021. – 17 с.

28. Мирзоева М.Р. Способ диагностики гельминтов и применение противопаразитарных препаратов в лечении Pityriasis alba: Методические рекомендации. – Бухара, 2021. – 17 с.

29. Мавлянова Ш.З., Иноятов А.Ш., Мирзоева М.Р. Способ лечения кандидоза кишечника у дерматологических больных: Информационное письмо. – Ташкент, 2021. – 9 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 01 марта 2022 года
Объем – 3,0 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1399 -2022. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru