

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРБЕРУВЧИ  
DSc.04/28.02. 2023.Tib.158.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

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

**ХИКМАТОВ РУСТАМ САЙФИЛЛАЕВИЧ**

**ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА  
ТИЗИМЛИ ЭНЗИМОТЕРАПИЯСИНИ ҚЎЛЛАШНИНГ  
ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАНИШИ**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология**

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

**ТОШКЕНТ – 2024**

УЎК: 618+61:578.7+615.8+615.849.19

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of Dissertation Abstract of Doctor of Philosophy (PhD)**

**Хикматов Рустам Сайфиллаевич**

Тери лейшманиози билан оғриган беморларда тизимли энзимотерапиясини қўллашнинг патогенетик асосланиши.....3

**Хикматов Рустам Сайфиллаевич**

Патогенетическое обоснование применения системной энзимотерапии у больных кожным лейшманиозом .....26

**Khikmatov Rustam Sayfillayevich**

Pathogenetic rationale for the use of systemic enzyme therapy in patients with cutaneous leishmaniasis.....49

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works.....55

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН  
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ  
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРБЕРУВЧИ  
DSc.04/28.02. 2023.Tib.158.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

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

**ХИКМАТОВ РУСТАМ САЙФИЛЛАЕВИЧ**

**ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА  
ТИЗИМЛИ ЭНЗИМОТЕРАПИЯСИНИ ҚЎЛЛАШНИНГ  
ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАНИШИ**

**14.00.11 – Дерматология ва венерология**

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

**ТОШКЕНТ – 2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.4.PhD/Tib2259 рақам билан рўйхатга олинган.**

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, русс ва инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.dermatology.uz](http://www.dermatology.uz)) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Сабилов Улугбек Юсупханович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

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

**Гильдиева Маргарита Сабиловна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Андижон Давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги DSc.04/28.02.2023.Tib.158.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий-3. Тел./факс: (+99878) 147-02-06; e-mail: niidiv@mail.ru).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил:100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани Фаробий-3. Тел./факс: (+99878) 147-02-06 .

Диссертация автореферати 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**С.С. Арифов**

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

**Ж.Б. Муллахонов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**С.С. Арифов**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва актуаллиги.** Дунёда тери лейшманиози (ТЛ) муаммоси ҳозирги вақтда амалиёт шифокорлари учун долзарбдир. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, “...дунёда 120 миллиондан ортиқ лейшманиоз ҳолатлари мавжуд, шу жумладан висцерал тури”<sup>1</sup>. Ҳозирги вақтда Марказий Осиё мамлакатларида висцерал ва тери (шаҳар типига) лейшманиозлар деярли йўқ қилинган, аммо зооноз тери лейшманиози (ЗТЛ) минтақавий патологияда маълум бир ўринни эгаллашда давом этмоқда ва бу касалликнинг ўнлаб, юзлаб янги ҳолатлари қайд этилиб, ҳар йили рўйхатга олинмоқда. Асосий эндемик ўчоқлар қадимдан Ўзбекистон ва Туркманистон ҳудудида, шунингдек қўшни Қозоғистоннинг айрим вилоятларида жойлашган. Ушбу ҳудудларда эпизодларнинг намоён бўлиш даражаси ҳар хил бўлиб, аҳоли пунктлари ва табиий ўчоқларнинг ўзаро жойлашуви, аҳолининг ўчоқлар билан алоқада бўлиш частотаси ва иммун қатламининг мавқеи сабаб ҳар бир ерда аҳолининг касалланиш ҳолати ўзига хос хусусиятларга эга.

Бугунги кунда жаҳонда трансмиссив касалликларни даволаш ва олдини олишда катта муваффақиятларга эришилганига қарамай, тери лейшманиозини даволаш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Тери лейшманиозининг ривожланиши ва даволашнинг патогенетик механизмларини ўрганишга бағишланган кўплаб илмий тадқиқотларга қарамай, у бизнинг минтақамизда иммуногенетик ва цитокинли бузилишларни ҳисобга олган ҳолда ўрганилмаган. Юқоридаги кўрсаткичларни ўрганиш дерматознинг турли клиник шакллари ривожланишининг патогенетик механизмларини чуқурроқ тушунишга, шунингдек, тери лейшманиозини даволаш усуллари такомилаштиришга имкон беради.

Мамлакатимизда тиббиёт тизимини ривожлантириш ва халқаро стандартларга мослаштириш, хусусан, болалар ва катталарда учрайдиган турли тери касалликларининг олдини олиш борасида кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларда “... аҳолига тиббий ёрдамни кўрсатиш самарадорлиги, сифати ва улардан фойдаланиш имкониятини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини, ташхислаш ва даволашнинг юқори технологияли усуллари яратиш, диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзи ва касалликларнинг олдини олиш тарғиб қилиш...” вазифалари кўрсатилган<sup>2</sup>. Шунини таъкидлаш керакки, тери лейшманиози кам сонли протозой касалликлардан бири бўлиб, унинг юқиши одатда барқарор, кучли

<sup>1</sup> World Health Organization website, 2017., <http://www.who.int/healthinfostatistics>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сонли “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Фармони.

ва узок муддатли иммунитетнинг ривожланишига олиб келади. Лейшманиялар облигат, ҳужайра ичи паразитлари бўлиб, ҳўжайиннинг гистиофагоцитар тизими ҳужайраларига кириб, ўзгариб, кўпайиш ва яшашга қодир, шунинг учун организмнинг жавоб реакцияси ўзига хос хусусиятларга эга. Аксарият олимлар тери лейшманиозига турғун иммунитетнинг мавжудлигини ўтказилган касаллик натижасида инсон организмида ҳужайрали иммун жавоб пайдо бўлиши билан изоҳлайдилар. Ҳужайравий бўғин билан бир қаторда иммунитетнинг гуморал бўғини ҳам маълум бир аҳамиятга эга бўлиб, у ҳам специфик антителаларнинг синтезига таъсир кўрсатишга қодирдир. Иммунитет жавобнинг хусусияти бўйича бундай зиддиятлар кўпинча иммун ҳолатни баҳолашда турли хил лаборатор усуллар қўлланилиши, алоҳида антигенларнинг ўзига хослиги ва ҳатто лаборатория ходимларининг субъективлигига боғлиқ. Келтириб ўтилган маълумотлар иммунитетни ривожлантириш масалаларини ҳал қилиш учун иммун ҳолатни янада чуқурроқ тадқиқ қилиши зарурлигини, шунингдек, тери лейшманиозининг асоратли шакллари, хусусан, металеишманиозни ривожланиши имкониятларини кўрсатади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12ноябрдаги ПФ-6110-сонли “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислоҳотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Президент Фармони, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сонли “Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги Президент Қарори, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017 — 2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида” Президент Қарори, 2020 йил 12 ноярдаги ПҚ-4891-сонли “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги Президент қарори ҳамда ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур диссертация иши Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммоларнинг ўрганилганлик даражаси.** Бутун дунёда хорижлик олимлар тери лейшманиозининг ривожланиш механизмида генетик ва метаболик бузилишларнинг ролини ўрганиш ҳамда уни даволаш механизмларини ишлаб чиқишга қаратилган илмий изланишлар олиб боришмоқда. Тери лейшманиозининг эпидемиологияси, ташхислаш ва даволаш соҳасида бутун дунёда олиб борилган тадқиқотлар натижасида, айниқса, тери лейшманиозининг кўзгатувчилари ва ушбу патологияни юқтирмайдиган генлар полиморфизмига оид илмий изланишларда бир қатор

натижаларга эришилди. Ҳозирги вақтда организмнинг кимёвий омиллар таъсирига, шу жумладан дори воситаларни қабул қилишга индивидуал жавоб кўрсатадиган далиллар мавжуд. Кўпчилик олимлар тери лейшманиозининг барқарор иммунитетнинг мавжудлигини ўтказилган касаллик натижасида инсон организмда хужайравий иммун жавоби пайдо бўлиши билан изоҳлайдилар [Skott P. ва б., 1996]. Хужайравий бўғин билан бир қаторда иммунитетнинг гуморал бўғини ҳам маълум бир аҳамиятга эга бўлиб, у специфик антителаларнинг синтезига ҳам таъсир қилиши мумкин [Reeds S.G.,1996; Arraes S.M. et al., 2008]. Замонавий қарашларга кўра, иммун тизимининг бузилиши иммун жавоб турларини (Th1- ва Th2-типлари) белгилайдиган маълум бир цитокинлар билан чамбарчас боғлиқ, бу йўналишдаги тадқиқотлар санокли бўлиб, бир-бирига жуда зиддиятлидир [Kurksuoglu N.et al.,1990; Ota H. Et al.,2008].

МДХ мамлакатлари тиббий адабиётларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, тери лейшманиозининг этиологияси ва патогенези тафсилотларини очиб бериш цитокин ҳолатининг муҳим ролини тушунишга олиб келади, чунки иммун тизимининг турли хужайралари медиатор функциясини бажарадиган, яъни иммун жавобни белгилаб берадиган биологик фаол коммуникацион молекулаларини ишлаб чиқаради. Цитокинлар - бу организмнинг химоя реакцияларини шакллантириш ва тартибга солишда иштирок этадиган полипептид медиаторлар гуруҳидир. Нейро-иммун-эндокрин ўзаро таъсирларда энг муҳим ролни айнан цитокинлар ўйнайди, улар иммун жавобда ўзаро хужайравий-кооператив таъсирни амалга оширади. С.А.Плескановская тери лейшманиозини ўзидан кейин қайта юқишда турғун, кўпинча умрбод иммунитет қолдирадиган кам сонли протозой касалликлардан бири деб таъкидлайди. Қайта инфекцияга қарши иммунитет секин ривожланади ва хўжайин организмнинг лейшмания билан узоқ муддатли ўзаро таъсирида етарли интенсивликка эришади.

Ўзбекистонда ўтказилган бир қатор илмий тадқиқотлар тери лейшманиози юқиши одатда турғун, кучли ва узоқ муддатли иммунитет ҳосил қиладиган кам сонли протозой касалликлардан бири эканлигини исботлади. Кўпчилик олимлар тери лейшманиозига доимий иммунитетнинг мавжудлигини ўтказилган касаллик натижасида инсон организмда хужайрали иммун жавоб пайдо бўлиши билан изоҳлайдилар [Аляви С.Ф., 2000; Маннонов А.М., 2004; Рахматов А.Б., 2014].

Шуни таъкидлаш керакки, дерматознинг клиник тузилишини ҳар томонлама ўрганиш, иммун ва цитокин ҳолатларининг баҳолаш, шунингдек, этиотроп ва тизимли энзимотерапия қўлланилиши фонида яллиғланиш реакциясининг оғирлиги учун жавобгар бўлган эндоген интоксикациянинг табиатини тадқиқ қилиш биздаги ва хорижий дерматологияда амалга оширилмаган. Бугунги кунга қадар тери лейшманиозининг патогенезида биотрансформация ферментларининг иштирокининг генетик мойиллиги ва метаболик механизмлари ўрганилмаган. Тери лейшманиозини даволаш масалалари ҳам амалда деярли ҳал этилмаган.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим ёки илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази режасига мувофиқ ПЗ – 2017092826 “Тери лейшманиози патогенезида ксенобиотиклар детоксикацияси тизимининг генлари полиморфизмининг роли, унинг дори воситаларининг биотрансформациясидаги ролини аниқлаш ҳамда даволаш ва профилактик чора-тадбирларни персоналлаштириш” номли грант лойиҳасига мос келади.

**Тадқиқот мақсади** тери лейшманиозига чалинган беморларни тизимли энзимотерапияни ўз ичига олган даволашни такомиллаштириш эди.

**Тадқиқот вазифалари** қуйидагилардан иборат:

зооноз тери лейшманиози кечишининг клиник вариантларини ўрганиш.

зооноз тери лейшманиозининг турли хил вариантларида иммун ва цитокин ҳолатининг бузилишлари табиатини ўрганиш.

зооноз тери лейшманиозининг турли хил вариантларида эндоген интоксикация табиатини ўрганиш.

тери лейшманиозига чалинган беморларда ксенобиотиклар детоксикацияси тизими генларининг тарқалишини ўрганиш.

олиб борилган тадқиқотлар асосида зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни ўз ичига тизимли энзимотерапияни олган даволашнинг патогенетик жиҳатдан асосланган, комплекс усулини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқот объектига** Бухоро вилоятида яшовчи 120 нафар зооноз тери лейшманиозига чалинган беморлар кирди.

**Тадқиқот предмети**га биокимёвий, иммунологик, иммунофермент ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун периферик қон ва зардоб, шунингдек, лейшманияни аниқлаш бўйича микробиологик маълумотлар, жумладан ПЗР текширувлари кирди.

**Тадқиқот усуллари.** Умумклиник, биокимёвий, иммунофермент, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

беморлар организмнинг гомеостаз кўрсаткичлари билан боғлиқ зооноз тери лейшманиозининг клиник полиморфизми ва асоратли шакллари исботланган;

иммун ва цитокинли ҳолатнинг зооноз тери лейшманиозини клиник намоён бўлишига патогенетик таъсири ва уларнинг иммунитетни шакллантиришдаги аҳамияти исботланган;

зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда кўрсаткичлари дерматознинг клиник кечиши вариантлари билан боғлиқ эндоген интоксикациянинг ривожланиш механизмлари исботланган;

зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда биринчи марта цитохром P450 детоксикация генларининг тарқалиши билан боғлиқ бўлган терапияга қаршилик механизмлари исботланди. Зооноз тери

лейшманиозининг асоратли шакллари билан МТНFRнинг (метилентетрагидрофолатредуктазининг) маълум бир генлари, хусусан TT генотипининг ўзаро алоқаси исботланган;

зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни даволашда стандарт дори воситалар мажмуасига тавсия этилган тизимли энзимотерапияни киритиш орқали яллиғланиш олди цитокинларини ишлаб чиқарилишини камайтириш ва иммунологик кўрсаткичларни меъёрига келтириш билан бир қаторда эндоген интоксикация синдроми кучини пасайтириш ва юқори самарага эришиш мумкинлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

Зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда диагностик хатоларни камайтирадиган ва ўз вақтида тўғри даволашни тайинлайдиган, шунингдек, даволаш-реабилитацион чора-тадбирларига шахсий ёндашувни амалга ошириш имконини берадиган текширув алгоритми ишлаб чиқилиши асосланган;

Тери лейшманиозига чалинган беморларда иммуно-цитокин тизими кўрсаткичларини аниқлаш учун лаборатор скринингни клиник амалиётга жорий этилиши ва комплекс терапияда тизимли энзимотерапиянинг қўлланилиши терапевтик натижалар ва ихтисослаштирилган тиббий ёрдам самарадорлигини ошириши билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** услубий ёндашувлар ва усуллар, олинган натижаларнинг назарий маълумотлар билан мувофиқлиги, тадқиқотнинг тўғри режалаштирилганлиги, тиббий статистиканинг замонавий, апробация қилинган, тўғри усулларида фойдаланган ҳолда даволанган беморларнинг етарли миқдорда эканлиги, шунингдек олинган натижаларни хорижий ва ўзимиздаги тадқиқотлар билан холисона солиштириш, олинган тадқиқот хулосалари ва натижаларини ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаштириш орқали тасдиқланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, у тери лейшманиозига молекуляр генетик омилларни аниқлаш, диагностика қилиш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш асосида республикада келгусида чуқур изланишлар олиб боришга замин яратди. Тери лейшманиозининг патогенезида организмнинг иммун ва цитокин тизимлари орқали даволаш самарадорлигини белгиловчи ксенобиотиклар детоксикация тизими (цитохром P-450) CYP2D6 ва CYP2C19 генларининг полиморфизми муҳим роль ўйнайди. Ушбу тадқиқот натижалари тери лейшманиозининг патогенези ҳақидаги тушунчаларни кенгайтиради. Илмий иш давомида олинган маълумотлар ушбу касалликни даволашда тизимли энзимотерапияни қўллашнинг патогенетик асосланганлигини тасдиқлайди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни даволашнинг юқори самарали комплекс усул ишлаб чиқилган бўлиб, унда тизимли энзимотерапия қўлланилади. Бунда зарарланиш ўчоқларида тўлиқ бактериал негативация ва

ўзгарган иммун-цитокин ҳолати кўрсаткичларини тиклаб, ижобий терапевтик самара кўрсатишга имкон беради. Зооноз тери лейшманиозини ишлаб чиқилган патогенетик даволаш усули республика дерматовенерология муассасалари тиббий амалиётига жорий этилган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Эксперт кенгашининг 2024 йил 29 мартдаги 02-10/12-сонли хулосасига мувофиқ (Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 10 июндаги 02-10/2-сонли хати илмий ишланмаларни жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига юборилди) бошқа соғлиқни сақлаш муассасалари учун инновациялар:

*биринчи илмий янгилик:* биринчи марта зооноз тери лейшманиози ва унинг асоратли шакллари ривожланишининг маълум сабабларидан ташқари, минтақавий хусусиятни ҳисобга олган ҳолда металеишманиоз ҳолатларига олиб келиши мумкин бўлган касалликнинг оғир шаклларини ривожланишига таъсир этувчи триггерлар ва омиллар рўйхати кўшилди, бу диагностика босқичини, асосиз текширувлар ва муолажаларни қисқартиради, шунингдек, даволаш самарадорлигини оширади. Илмий тадқиқот натижалари Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2021 йил 21 июндаги 38-U-сонли буйруғи билан Хоразм вилояти ҳудудий филиали ҳамда ушбу марказнинг 2021 йил 17 июлдаги 143/1-сонли буйруғи билан Бухоро вилояти ҳудудий филиали амалиётига жорий этилди. **Илмий инновациянинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: зооноз тери лейшманиозини эрта ташхислаш эрта даволанишга имкон беради, бу кўпчилик беморларда чуқур ва аниқ яралар ҳосил бўлишига олиб келмайди, айниқса жароҳатлар асосан терининг очиқ соҳаларида жойлашганлиги учун бу ўз навбатида косметик нуқсонни яъни, терининг чандиқлари билан боғлиқ бўлади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: лейшманияни аниқлаш учун қўшимча равишда ташкил этилган лаборатория текширувларини ҳисобга олган ҳолда диагностика босқичини ўртача 2 баравар камайтиради, бу ётоқ кунларига қараб 2 ётоқ кунини ташкил қилади. 1 ётоқ-кун нархи 165 000 сўмдан келиб чиққан ҳолда, самарадорлик 120 беморга 19 800 000 сўмни ташкил қилади. Анъанавий текшириш ва даволаш усулларида фойдаланган ҳолда харажатлар ҳар бир бемор учун 3 300 000 сўмни ташкил этади, ишлаб чиқилган усул эса стационар даволаниш муддатини ўртача 5 кунга қисқартириш имконини беради, бу ҳар бир бемор учун 2 145 000 сўм иқтисодий эквивалентда ифодаланади. **Хулоса:** Зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни даволаш такомиллаштирилиб, бу бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларини ҳар бир беморга 1 155 000 сўм миқдоридан тежаш имконини берди.

*иккинчи илмий янгилик:* зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда яралар лейшманиома (1-гуруҳ) 38 нафар (31,7%) беморда;

лимфангит ва лимфаденит белгилари бўлган лейшманиомалар (2-гурух) – 28 нафар (23,3%) беморда; тарқалган дўмбоқчали лейшманиомалар (3-гурух) – 25 та (20,8%) беморда ҳамда лимфангит белгилари ва тарқалган дўмбоқчали лейшманиомалар (4-гурух) - 28 та (24,2%) беморда кузатилгани аниқланди. Шундай қилиб, кўриб чиқиладиган дерматозга чалинган беморларнинг 68,3 фоизида зооноз лейшманиознинг асоратли шакллари аниқланади. Илмий тадқиқот натижалари Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2021 йил 21 июндаги 38-U-сонли буйруғи билан Хоразм вилояти ҳудудий филиали ҳамда ушбу марказнинг 2021 йил 17 июлдаги 143/1-сонли буйруғи билан Бухоро вилояти ҳудудий филиали амалиётига жорий этилди. **Илмий инновациянинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ўтказилган тадқиқотлар дерматознинг эрта босқичларида маълум мавсумийликни ҳисобга олган ҳолда терининг очиқ жойларида ўзига хос шаклланишлар пайдо бўлганда дерматовенерологик хизматда беморларни эрта даволаш зарурлигини кўрсатади, бу эса тегишли даволанишга имкон бериб, косметик нуқсонларнинг ривожланишига тўсқинлик қилади. **Илмий инновациянинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:** лейшманияни аниқлаш учун қўшимча равишда ташкил этилган лаборатория текширувларини ҳисобга олган ҳолда ташхислаш босқичини ўртача 2 барабар камайтиради, бу ётоқ кунларига қараб 2 ётоқ кунини ташкил қилади. 1 ётоқ-кун нархи 165 000 сўмдан келиб чиққан ҳолда, самарадорлик 120 беморга 19 800 000 сўмни ташкил қилади. Анъанавий текшириш ва даволаш усулларидадан фойдаланган ҳолда харажатлар ҳар бир бемор учун 3 300 000 сўмни ташкил этади, ишлаб чиқилган усул эса стационар даволаниш муддатини ўртача 5 кунга қисқартириш имконини беради, бу ҳар бир бемор учун 2 145 000 сўм иқтисодий эквивалентда ифодаланади. **Хулоса:** зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни даволаш такомиллаштирилиб, бу бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларини ҳар бир бемор учун 1 155 000 сўм миқдоридан тежаш имконини берди.

*учинчи илмий янгилик:* Sintol (Россия) томонидан синтез қилинган ПЗР ядроли (Изоген, Россия) праймерларнинг махсус тўпламлари ёрдамида барча клиник ҳолатларда ПЗР тадқиқотлари билан тасдиқланган зоонозли тери лейшманиозининг қўзғатувчиси тури аниқланди. Ўрганилган намуналарда лейшмания мавжудлигини аниқлаш учун биринчи босқичда лейшмания ДНКсининг консерватив ва турларга хос бўлимларини аниқлаш учун ПЗР таҳлили ўтказилди. Кейинчалик, лейшмания турларини аниқлаш учун аллелга хос ПЗР ўрнатиш техникаси ишлаб чиқилди. MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) генлари қуйидаги генотиплар билан ўрганилган: CC-CT-TT, улар зоонозли тери лейшманиозининг клиник кўринишлари билан боғлиқ. Биринчи марта олинган маълумотлар бизга ушбу вектор орқали трансмиссив касалликнинг кечишини башорат қилиш имконини беради. Илмий тадқиқот натижалари Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий

тиббиёт марказининг 2021 йил 21 июндаги 38-U-сонли буйруғи билан Хоразм вилояти ҳудудий филиали ҳамда ушбу марказнинг 2021 йил 17 июлдаги 143/1-сонли буйруғи билан Бухоро вилояти ҳудудий филиали амалиётига жорий этилди. **Илмий инновациянинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагилардан иборат: зоонозли тери лейшманиозини ўз вақтида аниқлаш ва даволаш яллиғланиш ҳосил бўлишининг оғирлигини камайтиришга ва ушбу дерматознинг реабилитация даврини сезиларли даражада енгиллаштиришга имкон берди. своевременном выявление и лечение зоонозного кожного лейшманиоза позволило уменьшить выраженность воспалительных явлений и значительно облегчить реабилитационный период данного дерматоза. **Илмий инновациянинг иқтисодий самарадорлиги** куйидагича: лейшманияни аниқлаш учун кўшимча равишда ташкил этилган лаборатория текширувларини ҳисобга олган ҳолда диагностика босқичини ўртача 2 баравар камайтиради, бу ётоқ кунларига қараб 2 ётоқ кунини ташкил қилади. 1 ётоқ-кун нархи 165 000 сўмдан келиб чиққан ҳолда, самарадорлик 120 беморга 19 800 000 сўмни ташкил қилади. Анъанавий текшириш ва даволаш усулларидадан фойдаланган ҳолда харажатлар ҳар бир бемор учун 3 300 000 сўмни ташкил этади, ишлаб чиқилган усул эса стационар даволаниш муддатини ўртача 5 кунга қисқартириш имконини беради, бу ҳар бир бемор учун 2 145 000 сўм иқтисодий эквивалентда ифодаланади. **Хулоса:** зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни текшириш ва даволаш учун аниқ диагностик пакетлар бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларини ҳар бир беморга 1 155 000 сўм миқдорида тежаш имконини берди.

**Тўртинчи илмий янгилик:** Зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларнинг умумий гуруҳида ИЛ-4 миқдорида озгина ўзгариш бўлиши билан бирга  $\alpha$ -ЎНО миқдорининг 2,7 баравар кўпайиши, организмда яққол яллиғланиш реакцияси бўлиши тўғрисида тасдиқлашга имкон бериб, бу клиник жиҳатдан асоратланган дерматоз шаклларининг кўпайиши билан ифодаланган, тизимли энзимотерапия кўринишида яллиғланишга қарши даволашни ўтказиш зарурлигини тавсифлаш мумкин. Шуни таъкидлаш керакки, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг экспрессияси бўйича маълумотлар иммунитетнинг хужайравий бўғини ва эндоген интоксикацияни ифодаланганлигининг маълум бир кўрсаткичлари билан бевосита боғлиқ эди. Бундан ташқари, цитохром P450 (CYP) генларини ўрганиш тегишли тузатишни талаб қиладиган дори воситаларининг биотрансформациясининг ўзгаришини кўрсатди ва ўтказилган тадқиқотларда тизимли энзимотерапия қўлланилди. Илмий тадқиқот натижалари Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2021 йил 21 июндаги 38-U-сонли буйруғи билан Хоразм вилояти ҳудудий филиали ҳамда ушбу марказнинг 2021 йил 17 июлдаги 143/1-сонли буйруғи билан Бухоро вилояти ҳудудий филиали амалиётига жорий этилди. **Илмий инновациянинг ижтимоий самарадорлиги** куйидагича: яллиғланиш олди цитокинлар

титрининг 2,7 баробар кўпайиши  $\alpha$ -ЎНО зооноз тери лейшманиозининг асоратли кечишининг белгиларидан бири бўлиб хизмат қилиши мумкин ва тизимли энзим терапия зарурлигини кўрсатади. **Илмий инновациянинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: лейшманияни аниқлаш учун кўшимча равишда ташкил этилган лаборатория текширувларини ҳисобга олган ҳолда диагностика босқичини ўртача 2 барабар камайтиради, бу ётоқ кунларига қараб 2 ётоқ кунини ташкил қилади. 1 ётоқ-кун нархи 165 000 сўмдан келиб чиққан ҳолда, самарадорлик 120 беморга 19 800 000 сўмни ташкил қилади. Анъанавий текшириш ва даволаш усулларидадан фойдаланган ҳолда харажатлар ҳар бир бемор учун 3 300 000 сўмни ташкил этади, ишлаб чиқилган усул эса стационар даволаниш муддатини ўртача 5 кунга қисқартириш имконини беради, бу ҳар бир бемор учун 2 145 000 сўм иқтисодий эквивалентда ифодаланади. **Хулоса:** зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни текшириш ва даволаш учун аниқ диагностик пакетлар бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларини ҳар бир беморга 1 155 000 сўм миқдоридан тежаш имконини берди.

**беинчи илмий янгилик:** иммун ҳолат ва цитокин статусини, шунингдек эндоген интоксикация кўрсаткичларини ўрганиш асосида, зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда тизимли энзимотерапияни стандарт схема билан биргаликда қўллаш асослаб берилди. Бу лейшмицид, яллиғланишга қарши ва шишларга қарши таъсирга эга бўлиб, шунингдек оғриқни камайтириш, тўқималарнинг регенерациясини тезлаштириш ва терининг чандиқларини олдини олиш имконини берди ҳамда беморларнинг турмуш фаровонлигини сезиларли даражада яхшилади. Илмий тадқиқот натижалари Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2021 йил 21 июндаги 38-U-сонли буйруғи билан Хоразм вилояти ҳудудий филиали ҳамда ушбу марказнинг 2021 йил 17 июлдаги 143/1-сонли буйруғи билан Бухоро вилояти ҳудудий филиали амалиётига жорий этилди. **Илмий инновациянинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни комплекс даволашда тизимли энзим терапиясининг жорий этилиши реабилитация даврини қисқартириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, шунингдек, терида чандиқли атрофия пайдо бўлиш эҳтимолини сезиларли даражада камайтириш имконини берди. **Илмий инновациянинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: лейшманияни аниқлаш учун кўшимча равишда ташкил этилган лаборатория текширувларини ҳисобга олган ҳолда диагностика босқичини ўртача 2 барабар камайтиради, бу ётоқ кунларига қараб 2 ётоқ кунини ташкил қилади. 1 ётоқ-кун нархи 165 000 сўмдан келиб чиққан ҳолда, самарадорлик 120 беморга 19 800 000 сўмни ташкил қилади. Анъанавий текшириш ва даволаш усулларидадан фойдаланган ҳолда харажатлар ҳар бир бемор учун 3 300 000 сўмни ташкил этади, ишлаб чиқилган усул эса стационар даволаниш муддатини ўртача 5 кунга қисқартириш имконини беради, бу ҳар бир бемор учун 2 145 000 сўм иқтисодий эквивалентда ифодаланади. **Хулоса:** Зооноз

тери лейшманиозининг асоратли ва асоратсиз шакллари даволашнинг янги усулининг жорий этилиши беморларнинг бюджет ва бюджетдан ташқари маблағларини ҳар бир беморга 1 155 000 сўмдан тежаш имконини берди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика конференцияларида муҳокама қилинди.

**Тадқиқот натижаларининг нашр этилиши.** Диссертация мавзуси бўйича 15 та илмий ишлар, шу жумладан 7 та журнал мақолалари, жумладан, улардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан докторлик (PhD) диссертациясининг асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган 6 та маҳаллий ва 1 та хорижий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация иши кириш, диссертантнинг илмий тадқиқотидан иборат тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 132 бетни ташкил қилади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг **кириш қисмида** ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва талабгорлиги, тадқиқот мақсади, объекти ва предмети, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасидаги фан ва технология ривожланишининг асосий устивор йўналиши билан ўзаро боғлиқлиги, илмий янгиликлар ва амалий натижалар келтирилиши, олинган тадқиқот натижалари ва уларни жорий қилинишининг назарий ва амалий аҳамиятини тушунтирилиши, диссертация натижалари, структураси ва ҳажмининг нашр қилиниши ёритиб берилган.

"Тери лейшманиозини ташхислаш ва даволашнинг замонавий жиҳатлари" номли диссертациясининг **биринчи бобида** диссертация мавзуси бўйича илмий тадқиқотлар батафсил кўриб чиқилди ва муаммони ўрганилганлик даражаси аниқланди. Шарҳ тери лейшманиозининг таснифи, этиологияси ва патогенези, унинг мураккаб шакллари ва металеишманиози, ушбу патологияни даволашнинг асосий тамойиллари, ҳал қилишни талаб қиладиган аниқланган масалалар ҳақидаги замонавий ғояларга бағишланган.

"Тадқиқот материаллари ва усуллари" номли диссертациясининг **иккинчи бобида** илмий ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ турли хил иммунологик кўрсаткичлар ва цитокин ҳолатини, шунингдек эндоген интоксикация кўрсаткичларини ўрганиш материаллари ва усуллари тавсифланган. Тадқиқотлар 2018-2020 йилларда Бухоро вилояти тери-таносил касалликлари диспансерига стационар ва амбулатор ёрдам сўраб мурожаат қилган беморлар ўртасида ўтказилди. Бухоро вилояти аҳолиси орасида зооноз тери лейшманиози билан касалланган 120 нафар бемор текширилди. Клиник шаклларга кўра, зооноз тери лейшманиозига чалинган беморлар қуйидагича тақсимланди: асоратсиз ярали лейшманиомалар (беморларнинг I гуруҳи) 38 нафар (31,7%) бемор; лимфангоит ва лимфаденитли лейшманиомалар (беморларнинг II гуруҳи) – 28 та (23,3%)

беморда; тарқалган дўмбоқчали лейшманиомалар (беморларнинг III гуруҳи) 25 та (20,8%) беморда; лимфангит ва тарқалган дўмбоқчали лейшманиомалар (беморларнинг IV гуруҳи) 29 та (24,2%) беморда кузатилди.

Ташхисни умумқабул қилинган клиник-лаборатор мезонлар асосида қўйдик. Барча ҳолатларда ташхис лейшманияни (Боровский таначаларини) теридаги зарарланган ўчоқлардан микроскопик аниқлаш билан тасдиқланди.

Иммунокомпетент хужайралар фенотиби “Сорбент-ЛТД” томонидан ишлаб чиқарилган моноклонал антителалар ёрдамида Ф. Ю. Гариб ва ҳаммуал. усулида аниқланди (1995). Зардоб иммуноглобулинлари концентрациясини миқдорий аниқлаш G.Mancini бўйича радиал иммунодиффузия усули билан амалга оширдик.

Цитокин ҳолати кўрсаткичлари иммунофермент анализ (ИФА) ёрдамида инсон цитокинларини аниқлаш учун махсус тўпламлар ёрдамида ўрганилди: биологик суюқликларда ва культурал муҳитда ИЛ-4, альфа-ЎНО. ИФА натижалари икки тўлқинли режимда оптик зичликни ўлчанган ҳолда спектрофотометр ёрдамида қайд этилди. Натижаларни рўйхатдан ўтказишга фақат 450 нм филтър билан рухсат берилади.

Эндоген интоксикация кўрсаткичлари қон зардобидида қуйидаги кўрсаткичлар бўйича ўрганилди: эритроцитларнинг сорбцион лаёқати (ЭСЛ) А. А. Тогойбаев ва б. (1988) ҳамда Н.И.Габриэляна ва б. (1981) усули бўйича ўрта молекуляр оғирликдаги пептидлар (ЎМП) (1981).

ПЗР-тадқиқотларини ўтказиш учун PCR-core тўпламлари (Изоген, Россия), SintoI фирмаси (Россия) томонидан синтез қилинган праймерларни қўлладик. Амплификацияни Терцик-М (“ДНК технологияси”, Россия) дастурлаштирилган термоциклерида амалга оширдик. Генетик таҳлил учун дастлабки материал тери лейшманиозига чалинган бемор терисининг эпителия тўқимасидан олинган қиринди бўлди. Биринчи босқичда ДНК (лейшмания ДНКси) ажратиб олинди. ДНКни тери қириндисидан ажратиб олиш учун “Проба-ГС” тўплами (“ДНК технологияси”, Россия томонидан ишлаб чиқарилган) ёрдамида сорбент ДНК экстракцияси усулини қўлладик. Ушбу тўпламнинг ишлаш принципи хаотропик агент гуанидин тиоционатни ўз ичига олган лизис эритмаси ёрдамида хужайра лизиси ва хужайра оксилларини денатурациясига, сўнгра нуклеин кислоталарни изопропанол билан чўктиришга ва уларни таҳлил қилиш учун эритмага ажратишга асосланган. ДНК мавжудлигини текшириш учун 1% агарозли гель электрофорези ўтказилди. Гел электрофорези учун 0,5 хТВЕ-буферни ишлатдик ва 30-60 дақиқа давомида 120В кучланиш бердик. ДНК концентрацияси ва тозалигини аниқлашда флуорометр (Qubit) ёрдамида ўлчадик.

Ўрганилаётган намуналарда лейшмания мавжудлигини аниқлаш учун биринчи босқичда лейшмания ДНКсининг консерватив ва турларга хос бўлимларини аниқлаш учун ПЗР таҳлилинини ўтказдик. Шу мақсадда Leish U1, Leish U2 ва Leish-proбенинг ўзига хос маркер гени учун олигонуклеотид

праймерлари ва флуоресцент зондларини лойихалаш ҳамда синтез қилиш амалга оширилди.

Кейинчалик, *Leishmania* турларига мансублигини аниқлаш учун аллелга специфик ПЗРни ўтказиш усули ишлаб чиқилди. Қуйидагиларни аниқлаш учун махсус олигонуклеотид праймерлари ва флуоресцент зондлар ишлаб чиқилган: *L.infantum*, *L.major*, *L.tropica*. Буни қўйиш учун (Real-Time PCR) Real-Time PCR7500 термал цикли (Applied Biosystem, АҚШ) ёрдамида амалга оширилди.

Молекуляр генетик тадқиқотлар Инновацион ривожланиш вазирлиги ҳузуридаги илғор технологиялар марказида (раҳбар – т.ф.д. Далимова Д.А.) ўтказилди, бу ерда МТНFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) ва СYP2D6, СYP2C19 генларидаги полиморфик вариантларининг аллеллари ва генотиплари уюшмалари ПЗР диагностикаси йўли билан ўрганилди, уларнинг клиник шаклларга қараб тақсимланиши тери лейшманиози, шунингдек, МТНFR ва СYP2D6, СYP2C19 генларининг турли хил вариантлари ўртасидаги ўзаро таъсири (рестрикция усули), уларнинг тери лейшманиози патогенезига комплекс таъсири баҳоланди.

Олинган маълумотларга ўртача арифметик қиймат (M), ўртача квадрат оғиш, стандарт хато (m), нисбий қийматларни ҳисоблаш (частота,%), Стьюдент критерийси (r) хато эҳтимолини ҳисоблаш билан (p), билан статистик функциялар кутубхонасидан фойдаланган ҳолда Excel-2006 пакетида ишлаб чиқилган дастурлар ёрдамида Pentium-4 шахсий компьютерида статистик ишлов берилди.

"Зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларнинг клиник ва иммунологик хусусиятлари" номли диссертациясининг **учинчи бобид**а тери лейшманиози билан касалланган 120 нафар беморни клиник-лаборатор текшируви натижалари келтирилган. Беморларнинг анамнезини ўрганилганда, кўпчилик беморларда касалликнинг илк босқичида терининг турли қисмларида нўхат катталигидаги ёрқин қизил рангдаги ўзига хос тошмалар пайдо бўлганлиги аниқланди, улар ўртача субъектив сезишлар ва енгил шиш билан бирга намоён бўлган. Беморлар терисида яралар дўмбоқчалар пайдо бўлганидан ўртача 15-20 кун ўтиб кузатилган. Одатда, ҳосил бўлган яраларларнинг марказий қисмида нуқта шаклдаги некроз пайдо бўлиб, унинг юзасида зич қуюқ қобиқ пайдо бўлади. Қобиқ олиб ташланганида, яранинг туби оқиш ранг бўлиб, озгина сероз ажралма чиқади. Шунини таъкидлаш керакки, лейшманиомалар атрофдаги инфилтратнинг парчаланиши туфайли катталашган. Баъзи ҳолларда лейшманиоз яраларининг периферик ўсиши содир бўлди, натижада йирингли некротик мўл оқма билан нотўғри шаклдаги кенг жароҳатлар пайдо бўлди.

Ўзида ЗТЛнинг турли хил клиник вариантлари бўлган беморларнинг аксарияти 20 дан 50 ёшгача (72,5%) бўлиб, ушбу муаммонинг долзарблигини тасдиқлайди, чунки касаллик фаол ҳаёт тарзига эга бўлган ва фаол меҳнатга лаёқатли, чивин чақишига мойил бўлган популяцияда учрайди.

89,2% беморларда касалликнинг энг узок давомийлиги 45 кунгача бўлган. Бу беморларни тиббий ёрдамга кеч мурожаат қилинишини кўрсатади, бу эса ЗТЛнинг асоратли шакллари ривожланишига олиб келади, ўз навбатида бу эса кейинчалик даволаниш жараёнини мураккаблаштиради.

Беморларни текшириш пайтида терида овал ёки нотўғри шаклдаги яралари жароҳатлар аниқланди. Одатда, бу яраларнинг туби нотекис ва чуқур бўлиб, сероз-йирингли оқмали оқиш рангга эга. Баъзи беморларда йирингли-некротик оқма қуриган ва бундай ҳолларда яра жигарранг-йирингли қобик билан қопланган. Яраларнинг чети кўпинча ўткир кесилган хусусиятга эга эди, баъзи жойларда эса арра тишли бўлган. Одатда, яралар атрофида ёрқин қизил, кўкимтир – қизил рангдаги зич ўзига хос инфилтрат аниқланди ва соғлом теридан яққол ажралган. Кўпгина ҳолларда инфилтрат ўлчами 3 дан 10 мм гача, баъзи ҳолларда эса 20-30 мм гача бўлган ўзига хос гардишли валиксимон кўринишга эга эди. Эътиборга молик жиҳати шундаки, лейшманиомалар атрофидаги инфилтратнинг консистенцияси ўртача зич ва хамирсимон хусусиятга эга, юзасида эса кичик тангачалар кўринади. Баъзи беморларда бу инфилтратда оч сарғишли нуқта шаклидаги ялтираб турувчи кичик некроз ўчоқларини аниқлаш мумкин. Яра четидаги инфилтратнинг хусусиятига қараб касалликнинг давомийлигини нисбатан тахмин қилиш мумкин. Демак, дастлабки босқичларда инфилтратнинг қирралари силлиқ, шишган бўлади, теридаги патологик жараённинг давомийлиги ошиши билан инфилтрат ғадир-будир шаклга кириб, унинг қирралари аррасимон кўринишга эга бўлади ва лейшманиома атрофида тарқалган дўмбоқчалар пайдо бўлади.

Зооноз тери лейшманиозининг яралари жароҳатлари жойлашувига эътибор қаратиш лозим, уларнинг намоён бўлиши турлича бўлади ва бу маълумотлар 1-жадвалда келтирилган.

## Зооноз тери лейшманиозиди лейшаманияларнинг жойлашиши.

ЗТЛнинг клиник шакллари	Жойлашуви			
	Бош абс. %	Бўйин ва тана абс. %	Қўллар абс. %	Оёқлар абс. %
I гуруҳ (n=38)	5 4,2	16 13,3	10 8,3	7 5,8
II гуруҳ (n=28)	3 2,5	5 4,2	2 1,7	18 15,0
III гуруҳ (n=25)	1 0,8	3 2,5	4 3,3	17 14,2
IV гуруҳ (n=29)	3 2,5	2 1,7	8 6,7	16 13,3
Жами 120	12 10,0	26 21,7	24 20,0	58 48,3

1-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, кўпчилик беморларда ЗТЛнинг специфик намоён бўлиши қўл ва оёқларнинг терисида жойлашган, уларнинг частотаси жойлашувнинг аналогик кўрсаткичидан ошиб кетган, масалан, бошда 14-15 марта. Тошмаларнинг оёқлар терисида жойлашуви, қон томир ва лимфа тизимининг табиатини ҳисобга олган ҳолда, лимфангит ва лимфаденит кўринишидаги тегишли асоратларга олиб келади.

Тугунлар (лимфангитлар) пайдо бўлиши билан бир қаторда, лейшманиозли яраинг ўзидан 0,5-1-3-5 см масофада, терида юзаки жойлашган тарқалган дўмбоқчалар пайдо бўлиши мумкин. дўмбоқчаларнинг ўлчами жуда ўзгарувчан: наша донидан то катта нўхатгача бўлиб, уч ёки ундан ортиқ дўмбоқчалар гуруҳларида жойлашган, тўқ қизил рангли дўнглик юзасига эга конгломератлар ҳосил бўлади. Зооноз тери лейшманиози клиник кечиши вариантларидан кўришиб турибдики, ҳар бир клиник ҳолат нафақат шакли, балки асоратларининг табиати бўйича ҳам қатъий индивидуалдир. Юзага келадиган асоратлар ва уларнинг клиник кўринишларининг ифодаланганлиги, алал-оқибат беморларнинг турмуш фаровонлигини сезиларли даражада камайтирадиган турли хил косметик нуқсонларга олиб келади.

Зооноз тери лейшманиозининг асоратли шакллари ривожланишининг олдини олиш учун ушбу касалликнинг патогенетик механизмларини, яллиғланиш реакциялари механизмларини (цитокин ҳолати) ва терида патологик жараённи кечишини аниқлаб берадиган беморнинг иммун тизими ҳолатини ўрганиш керак.

Зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни комплекс иммунологик текшириш 120 нафар беморда ҳужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичларини уларнинг клиник ва анамнестик кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда ўрганишдан иборат эди.

Назорат гуруҳидагиларнинг (21 ёшдан 36 ёшгача бўлган 19 нафар амалий соғлом шахслар) кўрсаткичлари билан солиштирилган умумий танлаб олинган беморларнинг иммун ҳолатини ўрганиш натижалари 2-жадвалда келтирилган.

**Зоноз тери лейшманиозига чалинган беморларда иммун ҳолати кўрсаткичлари.**

Иммун кўрсаткичлар %	Назорат гуруҳи (n=19)	(ЗТЛ) беморлар (n=120)	Ишончилилик
Лимфоцитлар	32,3±0,78	45,2±1,31	<0,001
СД <sub>3</sub> ,%	58,3±0,78	38,3±1,16	<0,001
СД <sub>19</sub> ,%	16,6±0,23	31,5±1,22	<0,001
СД <sub>4</sub> ,%	38,5±0,50	20,2±0,56	<0,001
СД <sub>8</sub> ,%	18,9±0,43	38,0±1,01	<0,001
ИРИ	2,06±0,06	0,58±0,02	<0,001
IgA, г/л	2,3±0,05	0,55±0,01	<0,001
IgM, г/л	1,4±0,03	1,75±0,04	>0,05
IgG, г/л	12,1±0,28	27,7±0,72	<0,001
АИК, ш.б.	14,1±0,30	35,4±0,96	<0,001

2-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, зоноз тери лейшманиозига чалинган беморларда (умумий танлаб олинган беморлар) назорат гуруҳидаги маълумотларга солиштирганда В-лимфоцитлар миқдори сезиларли даражада ошган: 31,5±1,22% ва 16,6±0,23%, мос равишда  $p < 0,001$ . Зоноз тери лейшманиозига чалинган беморларда умумий Т-лимфоцитлар миқдори сезиларли даражада камайди ва  $p < 0,001$  бўлганда назорат гуруҳида 58,3±0,78% га нисбатан 38,3±1,16% ни ташкил этди. Т-лимфоцитлар субпопуляцияси ҳолатига келсак, биз назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан Т-хелперлар миқдорини сезиларли даражада пасайганини аниқладик (мос равишда 20,2±0,56% ва 38,5±0,50%,  $p < 0,001$ ) ва аксинча, Т-супрессорлар миқдорини сезиларли даражада ошганини кузатдик (мос равишда 38,0±1,01% ва 18,9±0,43%  $p < 0,001$ ). Аниқланган ўзгаришлар, мос равишда иммунорегулятор индекс (ИРИ) кўрсаткичининг сезиларли даражада пасайишига олиб келиб, зоноз тери лейшманиозига чалинган беморларда ҳаммаси бўлиб 0,58±0,002 ни ташкил қилади, назорат гуруҳида эса 2,06±0,06 бўлади, яъни, ЗТЛга чалинган беморларда ИРИ индекси тахминан 4 баравар камайиб, бу ушбу дерматозли беморларда иммун тизимининг сезиларли даражада бостирилишига ишончли далилдир.

Иммунитетнинг гуморал бўғинини қийматлари ҳам табиатан турлича бўлиб, IgA миқдорининг сезиларли даражада пасайиши (назоратда гуруҳидаги 2,3±0,05 г/л га нисбатан 0,55±0,01 г/л  $p < 0,001$ ) ҳамда IgG қийматининг сезиларли рашишда ўсиши билан ифодаланган (назорат гуруҳидаги 12,1±0,28 г/л га нисбатан 27,7±0,72 г/л  $p < 0,001$ ). IgM кўрсаткичига келсак, ЗТЛга чалинган беморлар ва назорат гуруҳи қийматлари ўртасидаги фарқлар сезиларли эмас эди (назорат гуруҳида 1,4±0,03 г/л га нисбатан 1,75 ± 0,04 г/л,  $p > 0,05$ ). Олинган натижалар зоноз

тери лейшманиозига чалинган беморларнинг умумий намунасида ҳужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичларининг сезиларли даражада ўзгарганини кўрсатади. Бундан ташқари, ушбу касалликда эндоген интоксикация белгиларининг ривожланиши билан бевосита боғлиқ бўлган айланиб юрувчи иммун комплексларининг сезиларли даражада кўпайгани аниқланади (назорат гуруҳидаги  $14,1 \pm 0,30$  ш.б.га нисбатан  $35,4 \pm 0,96$  ш.б.  $p < 0,001$ ).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, умуман олганда, зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда иммун тизимида бузилишлар кузатилиб, бу ҳужайравий иммунитет фаоллигининг пасайиши ва гуморал иммунитетнинг фаоллиги кучайиши билан ифодаланади.

Зооноз тери лейшманиозининг турли хил вариантларида ЗТЛга чалинган беморларнинг умумий намунасида аниқланган ҳужайравий ва гуморал иммунитет бўғинларидаги кўрсаткичлар бузилишининг умумий тамойиллари бир хил бўлиб қолади. Ҳатто ягона лейшманиоз яралари мавжуд бўлгандаям беморлар организмида ҳам гуморал камроқ даражада, ҳам ҳужайравий кўпроқ даражада иммунитетнинг бўғинларида бузилишлар юзага келади. Биз IV гуруҳ беморларида этиологик омилнинг тарқалишини кўрсатадиган, клиникада лейшманиозли яралар борлиги билан намоён бўладиган, уларнинг атрофида лимфангитлар ва албатта дўмбоқчали тошмалар ҳосил бўладиган, демак ўтказиладиган даволанишга нисбатан яққол торпидлик кузатиладиган сезиларли ўзгаришларни аниқладик. Лейшманиозли яраларнинг асоратлари (лимфангитлар ва лимфаденитлар ҳодисалари) пайдо бўлганида, эндоген интоксикациянинг оғирлашиши кучаяди, бу назорат гуруҳидаги аналогик кўрсаткичларга солиштирганда қонда айланиб юрувчи иммун комплекслар кўрсаткичларининг деярли 2 баравар ошиши билан намоён бўлади.

Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, зоонозли тери лейшманиозида ҳужайравий иммунитет пасайиши ва гуморал иммунитет фаоллашуви кузатилиб, унинг ифодаланганлиги ЗТЛга чалинган беморларда асоратли шаклларининг борлиги, айниқса, лимфангит ва дўмбоқчали тошмалар намоён бўладиган лейшманиозли яралар мавжудлигининг устунлиги билан бўлди. Олинган натижалар, зоонозли тери лейшманиози кечишининг барча вариантларида, айниқса унинг асоратли шакллари юзага келганида иммуномодуловчи дори воситаларини қўллаш зарурлигини кўрсатади.

Иммун тизимининг турли ҳужайралари медиатор вазифаларини бажарадиган биологик фаол коммуникацион молекулаларини ишлаб чиқара олади, яъни иммун жавоб ихтисослигини белгилаб беради ва бу моддалар цитокинлар деб аталади (Лысикова М. ва б., 2004; Akuffo H. ва б., 1990; Arraes S.M. ва б., 2008).

Зооноз тери лейшманиозига чалинган 84 нафар беморнинг қон зардобидидаги цитокин ҳолати кўрсаткичларини назорат гуруҳидаги амалий соғлом шахсларнинг ўхшаш кўрсаткичлари билан таққосланган тадқиқот натижалари келтирилган.

Зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларнинг умумий намунасида алоҳида цитокинларни ўрганиш натижалари 3-жадвалда келтирилган.

**3-жадвал.**

**Зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда цитокин ҳолатининг кўрсаткичлари.**

Текширилган гуруҳлар	Цитокинлар	
	ИЛ-4, пг/мл	α-ЎНО-, пг/мл
Назорат гуруҳи	1,9±0,10	5,3±0,26
ЗТЛ беморлар (n=84)	3,1±0,39	14,5±0,75*

Изоҳ: \* -  $p < 0,05$  бўлганида назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг ишончилиги.

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларнинг умумий намунасида яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-4 нинг назорат гуруҳидаги худди шу кўрсаткич билан солиштирганда бироз кўтарилган: мос равишда 1,9±0,10 пг/мл ва 3,1±0,39 пг/мл  $p > 0,05$ . Яллиғланишга қарши цитокин – альфа-ЎНО миқдори бўйича тескари ҳолат кузатилди, унинг миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичига солиштирганда тахминан 2,7 марта ошди: мос равишда 14,5 ± 0,75 пг/мл ва 5,3 ± 0,26 пг/мл. Бу тери лейшманиозига чалинган беморларда яллиғланиш реакциясига далилдир.

Лейшманиянинг пайдо бўлиши ва яраси билан боғлиқ яллиғланиш жараёни организмнинг компенсатор-мослашувчи тизимларини сақлашга қаратилган иммунологик, шу жумладан цитокинли бузилишлар оқимига олиб келиб, бунга юқорида аниқланган яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар кўрсаткичларининг ўзгариши далилидир. Юқоридаги цитокинлар (ИЛ-4 ва альфа-ЎНО) ҳужайравий ва гуморал иммун реакцияларни рағбатлантиришда, шунингдек, микробларга қарши чидамлилиқни тартибга солишда иштирок этишини ҳисобга олсак, зооноз тери лейшманиозида цитокинли ҳолатнинг бузилиши ҳисобига ушбу цитокинларнинг ишлаб чиқариш жараёни пасаяди ёки йўқолади, натижада ЗТЛнинг асоратли шакллари ривожланиши учун қулай шароит яратилади.

Кўриб чиқилаётган цитокинларнинг миқдори ва зооноз тери лейшманиози касаллигининг давомийлиги ўртасида маълум бир даражада боғлиқлик аниқланади. Демак, агар касаллик 7 кундан 30 кунгача давом этса (лейшманиянинг пайдо бўлиши ва энгил яра бўлиши) ИЛ-4 нинг миқдори 2,1±0,36 пг/мл ва альфа-ЎНО эса 6,75 ± 0,48 пг/мл ни ташкил этди, дерматознинг давомийлиги 46 дан 60 кунгача бўлганида, асосан α-ЎНО цитокини мос равишда 2 баравар кўпайди, ИЛ-4 миқдори эса бир хил даражада сақланиб қолиб, бу организмнинг яллиғланишга қарши фаоллиги йўқлигини кўрсатади. Бундан маълум бўладики, касалликнинг давомийлиги ортса, зооноз тери лейшманиозининг клиник кўринишларининг

яллиғланишли табиатига жавоб берадиган иммунологик танқислик ва цитокинларнинг фаоллиги тахминан 2 баравар ошади.

Зооноз тери лейшманиозининг классик кечиши лейшманиомаларнинг шаклланиши билан ифодаланиб, у кўпроқ ўзининг ривожланишида чандикқа айланадиган яралар билан пайдо бўлади. Унинг табиати асосан яралар жараянининг ифодаланганлиги ва зооноз тери лейшманиозининг асоратли шакллари ривожланиши эҳтимоли билан белгиланади. Шу сабабли, натижалари 4-жадвалда келтирилган зооноз тери лейшманиозининг клиник кечиши вариантларига қараб цитокин ҳолатидаги ўзгаришлар хусусиятини ўрганиш муҳим аҳамиятга эга эди.

#### 4-жадвал.

**Зооноз тери лейшманиозининг турли клиник вариантларида цитокин ҳолатининг хусусияти.**

Текширилган гуруҳлар	Цитокинлар	
	ИЛ-4, пг/мл	α-ЎНО-, пг/мл
Яра бўлган лейшманиомалар (n=23)	2,8±0,27	9,7±0,46*
Лимфангит ва лимфаденит бўлган лейшманиомалар (n=20)	1,1±0,43	15,7±1,32*
Тарқалган дўмбоқчали лейшманиомалар (n=19)	1,8±0,71	16,2±2,31*
Лимфангит ва тарқалган дўмбоқчали лейшманиомалар (n=22)	2,3±0,61	16,9±1,15*
Назорат гуруҳи	1,9±0,10	5,3±0,26
ЗТЛ умумий гуруҳ (n=84)	3,1±0,39	14,5±0,75

Изоҳ: \* -  $p < 0,05$  да назорат гуруҳи маълумотларига нисбатан фарқларнинг ишончилиги.

Зооноз тери лейшманиози кечишининг турли клиник вариантлари бўлган беморларда кўриб чиқиладиган дерматознинг оғирлиги ва яллиғланиш реакцияси ифодаланганлигига жавоб берадиган маълум бир цитокинларнинг фаоллиги ўртасида бевосита боғлиқлик мавжуд. Демак, I гуруҳ беморларида α-ЎНО кўрсаткичлари назорат гуруҳидаги шунга ўхшаш кўрсаткичлар билан солиштириганда сезиларли даражада ошди, аммо шу билан бирга улар ЗТЛга чалинган беморларнинг III ва IV гуруҳлари кўрсаткичларидан сезиларли даражада фарқ қилди. Бу эса, афтидан зооноз тери лейшманиозининг асоратли шакллари ривожланишида цитокинларнинг фаол иштирок этишидан далолат беради.

Шундай қилиб, зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда алоҳида цитокинларнинг фаоллиги хусусияти иммуномодуляцион ва шубҳасиз, яллиғланишга қарши дори воситалар ёрдамида тузатилиши мумкин бўлган иммун жавоб бузилишининг Th2 турини кўрсатади. Ушбу дори воситаларининг хоссалари бир гуруҳга – тизимли энзимотерапия препаратлари гуруҳига бирлаштирилган бўлиб, уларни қўллаш жорий тадқиқотда режалаштирилган.

Эндоген интоксикация турли касалликларда ривожланиши мумкин, бунда патогенезга кўра тўқималарнинг парчаланиши кучаяди, метаболик жараёнлар тезлашади ҳамда иммунологик ва микроциркуляция бузилиши белгилари аниқланади (Виссарионова В.А., 2001; Рансбергер К., 2003; Gollob K.J. et al., 2008).

Биз ўз олдимизга зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда эндоген интоксикация синдромининг оғирлигини ушбу дерматознинг кечишини клиник вариантларига қараб баҳолаш вазифасини қўйдик.

Ўтказилган тадқиқотлар зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда эндоген интоксикация кўрсаткичларининг сезиларли даражада ошишини аниқлади ва бу 5-жадвалда келтирилган.

#### 5-жадвал.

**ЗТЛга чалинган беморларда эндоген интоксикациянинг назорат гуруҳига солиштиригандagi хусусияти.**

Текширилган гуруҳлар	ЭИС кўрсаткичлари	
	ЭСЛ (%)	ЎМП (бир.экст.)
ЗТЛ беморлар (n=120)	38,9±0,91*	0,955±0,004*
Назорат гуруҳи (n=22)	29,6±1,45	0,215±0,003

Изоҳ: \* -  $p < 0,05$  бўлганида икки гуруҳ ўртасидаги фарқларнинг ишончилиги.

Зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларнинг умумий гуруҳида ўрганилаётган ЭСЛ, ЎМП ва АИК кўрсаткичларининг назорат гуруҳи билан солиштириганда (22 нафар амалий соғлом шахслар) сезиларли даражада ошгани кузатилиб, ушбу дерматозда эндоген интоксикация мавжудлигига далил эканлигини тасдиқлайди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичида зооноз тери лейшманиозининг турли клиник вариантлари бўлган беморларда эндоген интоксикация ҳолати ўрганилди ва олинган натижалар 6-жадвалда келтирилган.

#### 6-жадвал.

**Эндоген интоксикациянинг зооноз тери лейшманиозининг клиник кечиши вариантларига боғлиқлиги.**

Текширилган гуруҳлар	ЭИС кўрсаткичлари	
	ЭСЛ (%)	ЎМП (бир.экст.)
Яра бўлган лейшманиомалар (n=38)	34,7±1,52*	0,905±0,009*

Лимфангит ва лимфаденит бўлган лейшманиомалар (n=28)	38,1±1,22*	0,902±0,010*
Тарқалган дўмбоқчали лейшманиомалар (n=25)	42,01±1,92*	0,991±0,043*
Лимфангит ва тарқалган дўмбоқчали лейшманиомалар (n=29)	42,2±2,22*	0,991±0,022*
Назорат гуруҳи (n=22)	29,6±1,45	0,215±0,013

Изоҳ: \* -  $p < 0,05$  бўлганида назорат гуруҳига нисбатан фарқларнинг ишончилиги.

Ўтказилган татқиқотлар шуни кўрсатадики ЗТЛнинг клиник кўриниши ва эндоген интоксикациянинг ўрганилган кўрсаткичлари ўртасида бевосита боғлиқлик бор. Демак, лейшманиома ярага айланганида, яъни касалликнинг бошланғич даврида ЭИСнинг куйидаги кўрсаткичларида ошиш қайд этилган: ЭСЛ –  $34,7 \pm 1,52\%$  назорат гуруҳида –  $29,6 \pm 1,45\%$ ,  $p < 0,05$ ; ЎМП –  $0,905 \pm 0,009$  бир.экт. назорат гуруҳида  $0,215 \pm 0,013$  бир.экт. Лимфангит ва тарқалган дўмбоқчалар лейшманиомали зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда ЭИС кўрсаткичларида фақат ярали лейшманиомалар бўлган беморлар гуруҳидаги клиник кўриниш билан солиштирганда сезиларли ўзгаришлар аниқланди: мос равишда ЭИС –  $42,2 \pm 2,22\%$  ва  $34,7 \pm 1,52\%$   $p < 0,001$ ; ЎМП –  $0,991 \pm 0,022$  бир.экт. ва  $0,905 \pm 0,009$  бир.экт.  $p > 0,05$ . Қайд этилган маълумотлардан кўриниб турибдики ўрта оғирликдаги молекуляр пептидлар кўрсаткичлари барча ўрганилаётган гуруҳларда амалий жиҳатдан бир хил қийматга эга, аммо назорат гуруҳидаги аналогик кўрсаткичларга солиштирганда қийматлар сезиларли даражада ошган.

Ўтказилинган татқиқотлар шуни кўрсатадики, зооноз тери лейшманиозининг эрта босқичларидаёқ, унинг асоратли шакллари ҳали юзага келмасидан касалликнинг кичик белгилари (АИК кўрсаткичи бўйича биттадан ортиқ лейшманиома ҳамда ЭИС ва ЎМП кўрсаткичлари бўйича уч ва ундан ортиқ элементларни бирга келиши) пайдо бўлганида, эндоген интоксикация симптомлари юзага келиб, теридаги патологик жараённи кейинги кечишини белгилаб беради.

Маълум бир адабиётларда баъзи дерматозларда, хусусан псориазда (Хўжамбердиев.О.А.,2006), экземада (Рахматов.А.Б. ва б. 2000) ва бошқа касалликларда ЭИС ривожланиши ҳақида маълумотлар бор. Эътиборлиси, барча ЭИС мавжуд патологияларда асосий касалликнинг кечиши оғирлашади ва ўтказилаётган терапияга резистентлик пайдо қилади.(Бурмакова.Л.М. ва ҳаммуал., 1999; Уманский.М.А.,1979 ва ҳаммуал; Химкина.Л.Н. ва ҳаммуал 2001).

Зооноз тери лейшманиозининг турли хил клиник шаклига чалинган 90 нафар беморда ПЗР усулида молекуляр-генетик тадқиқот ўтказилган. Тадқиқотда барча ҳолатларда 90 та намунада *L.tropica* ДНКси аниқланган.

Тери лейшманиозига чалинган беморларда СС-СТ-ТТ генотипли МТНFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) гени ўрганилган. Тадқиқот ўтказилган 90 та намунада қуйидаги натижалар қайд этилган: СС генотипи 18 та (20%) беморда, СТ генотип 63 та (70%) ва ТТ генотип 9 та (10%) аниқланган.

Бугунги кунга келиб, ирсий омилларнинг турли хил фармакологик препаратларни қўллаш реакцияларининг ўзгарувчанлигига ҳиссаси 20 дан 96% гача эканлиги аниқланди. Дори воситаларига ҳар хил индивидуал сезувчанликка эга бўлган полиморф генларнинг ассоциациясини аниқлаш нафақат касалликнинг ўзини патогенезини аниқлашга, балки беморнинг биокимёвий индивидуаллигини ҳисобга олган ҳолда оптимал даволаш стратегиясини ишлаб чиқишга имкон беради, бу шахсийлаштирилган тиббиёт концепциясига мос келади.

Кўпгина ксенобиотиклар бевосита биологик таъсирга эга эмас. Улар организмга кириб, турли хил ўзгаришларга (биотрансформацияга) дучор бўлади, шундан сўнг организмдан чиқарилади. Биотрансформация реакциялари детоксификация тизимининг махсус ферментлари – Р-450 цитохроми томонидан бошқарилади. Генетик полиморфизм оқибатида ушбу ферментларнинг фаоллигидаги ирсий ўзгаришлар ва уларнинг ишидаги номутаносиблик организмнинг турли ксенобиотикларга етарли даражада жавоб бермаслигига олиб келади. Бунинг оқибатида дори воситаларни қабул қилганда ножўя реакциялар ёки терапевтик самара кузатилмаслиги мумкин. Маълумки, кўпгина дори воситаларнинг метаболизми жигарда микросомал фермент тизимлари иштирокида бўлади, уларнинг асосийси (СҮР) Р-450 цитохром тизимидир. Ҳар бир цитохром Р-450 изоферменти турли хромосомаларда жойлашган ўзининг генлари билан кодланади. Метаболизм генларининг полиморфизми туфайли тегишли ферментларнинг фаоллиги турли хил одамларда сезиларли даражада фарқ қилиши мумкин. Кўп сонли аллеллик ёки генлар экспрессиясининг кучайиши дори воситалар элиминацияси тезлигининг ошишига олиб келиши мумкин, бу уларнинг самарадорлигини пасайтиради ва дастлабки самарага эришиш учун дозани ошириш заруриятига олиб келади.

Шундай қилиб, тадқиқотлардан маълум бўлдики, тери лейшманиозига чалинган беморларда микросомал оксидланишнинг сусайиши кузатилади, бу эндоген интоксикациянинг кучайишини ва ўтказилаётган терапияга қаршилиқни юзага келтиради, шу сабабли Р-450 цитохромида ўзларининг индуктив хусусиятларини намоён қиладиган дориларни қўллаш зарурияти туғилади. Бизнинг тадқиқотларимизда тизимли энзимотерапиясидан (вобэнзимдан) фойдаланиш кўрсатилган.

Диссертациянинг “Зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни даволаш жараёнида иммунологик ва цитокин кўрсаткичларининг

динамикаси” номли **тўртинчи бобида** тери лейшманиозини даволашнинг тавсия этилган усулининг самарадорлиги ҳақида маълумотлар берилган. Биз Стандартда кўрсатилган анъанавий дори воситалар билан биргаликда тизимли энзимотерапия (Вобэнзим) усулидан фойдаландик. Вобэнзим 20 кун давомида кунига 3 марта 3 та таблеткадан буюрилган. Даволаш усулига кўра, зооноз тери лейшманиозига чалинган беморлар II гуруҳга бўлинган: I гуруҳ (n=57) беморлар стандарт даволанишни олган; II гуруҳ (n=63) беморлар Вобэнзим билан комбинацияда стандарт даволанишни олдилар.

Даволаш самарадорлиги мезонларига лейшманияни йирингли-некротик пардадан тозалаш муддати, паразитдан соғайиши, яраларнинг эпителизацияси ва зооноз тери лейшманиозининг ўзига хос асоратларининг тўлиқ сўрилиб кетишини киритишган (7-жадвалга қаранг).

#### 7-жадвал.

#### Лейшмания ярасидан тозаланиш муддатининг касалликнинг давомийлигига боғлиқлиги.

Касаллик давомийлиги (суткалар)	I гуруҳ (n=57)	II гуруҳ (n=63)
7 – 30	6,25±0,16	4,7±0,13*
31- 45	9,7±0,27	6,15±0,27*

Изоҳ: \* -  $p < 0,05$  бўлганида I ва II гуруҳлардаги беморлар ўртасидаги фарқларнинг ишончлилиги.

ЗТЛни даволаш терида юзаки чандиқли атрофия шаклланиши билан барча элементларнинг регрессиясига олиб келди, бунда энг яхши терапевтик самара вобэнзим билан биргаликда комплекс даволашни олган беморларда эришилди. Шундай қилиб, агар ЗТЛнинг асоратли шакли бўлган I гуруҳ беморларида яранинг тўлиқ битиши даволаниш бошланган вақтдан бошлаб 29,14±1,55 кун ичида содир бўлган бўлса, II гуруҳ беморларида у 23,6±1,91 кунни ташкил қилди.

Вобэнзимни қўшимча равишда олган ЗТЛга чалинган беморларда нисбатан яхши терапевтик самарадорлик эндоген интоксикация даражасининг сезиларли даражада пасайиши билан изоҳланади, маълумотлар 8-жадвалда келтирилган.

#### 8-жадвал.

#### Ўтказилган даволаш жараёнида зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда ЭИС кўрсаткичларининг динамикаси.

Кузатилган гуруҳлар	ЭИС кўрсаткичлари	
	ЭСЛ (%)	ЎМП (бирл.экст.)
I гуруҳ (стандарт)		
Даволанишгача	39,2±1,34	0,926±0,016
Даволанишдан сўнг	33,2±2,52*	0,515±0,008
II гуруҳ (стандарт + Вобэнзим)		

Даволанишгача	38,6±1,25	0,959±0,016
Даволанишдан сўнг	27,1±1,16*	0,185±0,001*
Назорат гуруҳи	29,6±1,71	0,215±0,003

Изоҳ: \* - ўтказилган даволашдан олдин ва кейин кўрсаткичлар орасидаги фарқларнинг ишончилиги,  $p < 0,05$ .

Юқорида таъкидланганидек, тизимли энзимотерапия препаратлари иммуномодуловчи таъсир кўрсатиш хусусиятига эга (Насонова В.А., 2003; Дюсенбаева Н.К., 2006), шу сабабдан биз зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда ўз ичига Вобэнзим препаратини олган ишлаб чиқилган даволаш усули бўйича иммунитетнинг ҳужайравий ва гуморал бўғинларидаги кўрсаткичларнинг маълумотларини таҳлил қилдик. Ўтказилган тадқиқотлар натижалари 9-жадвалда келтирилган.

### 9-жадвал.

#### Тизимли энзимотерапия билан даволанган зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда иммунологик кўрсаткичларнинг динамикаси.

Иммунитет кўрсаткичлари	Назорат гуруҳи	ЗТЛ беморлар	
		I гуруҳ (n=42)	II гуруҳ (n=42)
Лимфоцитлар,%	32,3±0,75	42,4±2,15 40,5±1,30	45,4±2,18 26,4±0,73*
СД <sub>3</sub> -ҳужайралар,%	58,3±0,75	37,9±1,64 42,0±0,67	36,1±1,86 50,1±0,72*
СД <sub>19</sub> - ҳужайралар,%	16,6±0,36	32,0±2,17 31,1±0,66	30,8±2,0 17,0±0,49*
СД <sub>4</sub> - ҳужайралар,%	38,5±0,36	21,1±0,90 24,5±0,45	20,5±0,94 40,2±0,82*
СД <sub>8</sub> - ҳужайралар,%	18,9±0,53	35,3±1,40 21,3±0,57*	38,4±1,67 15,1±0,48*
ИРИ	2,0±0,05	0,65±0,04 1,18±0,04	0,59±0,04 2,77±0,11*
IgA, г/л	2,4±0,05	0,55±0,02 1,51±0,02	0,56±0,02 1,69±0,01*
IgM, г/л	1,4±0,06	1,79±0,07 2,0±0,02	1,72±0,08 2,4±0,01
IgG, г/л	12,1±0,28	28,4±1,18 20,1±0,89*	26,3±1,31 10,2±0,78*
АИК, ш.б.	14,0±0,50	35,8±1,65 27,2±0,14*	35,7±1,53 15,5±1,18*

Изоҳ: \* -  $p < 0,05$  бўлганида даволашдан олдин ва кейинги кўрсаткичлар орасидаги фарқнинг ишончилиги; суратда даволанишгача бўлган

маълумотлар, махражда эса даволанишдан кейинги маълумотлар кўрсатилган.

Икки хил даволаш усулини ўз ичига олган зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда иммунологик кўрсаткичлар динамикаси бўйича тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, II гуруҳ беморлари иммун ҳолати кўрсаткичларига Вобэнзимнинг сезиларли даражадаги ижобий таъсири аниқланди. Шундай қилиб, беморларнинг I гуруҳида иммунорегуляцион индекс қиймати  $0,65 \pm 0,04$  дан  $1,18 \pm 0,04$  гача кўтарилди ва бу фарқлар ишончли хусусиятга эмас эди. ЗТЛ беморларининг II гуруҳида ИРИ қийматларининг ўсиши даволанишгача бўлган бошланғич миқдорга солиштирганда ишончли характерга эга эди: мос равишда  $2,77 \pm 0,11$  ва  $0,59 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ . Вобэнзим қабул қилган ЗТЛга чалинган беморлар гуруҳида ҳужайравий иммунитетнинг сезиларли даражада ошиши ва гуморал иммунитет фаоллигининг пасайиши кузатилиб, афтидан маълум бир цитокинлар томонидан В-ҳужайралар секрециясининг пасайиши билан боғлиқ. Эндотоксемия ривожланиши далинини кўрсатадиган АИК каби кўрсаткичнинг динамикаси иккала гуруҳда даволанишдан кейин аввалги ҳолати кўрсаткичига тушди: I гуруҳда –  $35,8 \pm 1,65$  ш.б.дан  $27,2 \pm 0,14$  ш.б.гача.  $p < 0,05$ ; II гуруҳда –  $35,7 \pm 1,53$  ш.б.дан  $15,5 \pm 1,18$  ш.б.гача  $p < 0,05$ .

Шундай қилиб, Вобэнзим зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда яққол иммуномодуляцияловчи таъсирни кўрсатиб, бу ЗТЛ II гуруҳидаги беморларда кўпроқ ижобий самара кўрсатганлиги билан изоҳланади.

Кейинчалик биз табиийки, даволаш усулига қараб, зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда цитокинлар (ИЛ-4 ва  $\alpha$ -ЎНО) миқдорига оид маълумотларни таҳлил қилдик ва ушбу тадқиқот натижалари 10-жадвалда келтирилган.

#### 10-жадвал.

#### Зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда даволаш усулига қараб цитокинлар миқдори ўзгаришининг динамикаси.

Цитокинлар	Назорат гуруҳи	ЗТЛ беморлар	
		I гуруҳи (n=30)	II гуруҳи (n=31)
ИЛ-4, пг/мл	$1,9 \pm 0,10$	$2,47 \pm 0,58$ $2,98 \pm 0,75$	$2,39 \pm 0,62$ $4,15 \pm 0,33^*$
$\alpha$ -ЎНО, пг/мл	$5,3 \pm 0,26$	$12,44 \pm 1,41$ $10,13 \pm 1,75$	$13,80 \pm 1,44$ $6,31 \pm 0,73^*$

Изоҳ: сурат даволанишгача бўлган маълумотларни кўрсатади, махраж эса даволанишдан кейинги маълумотларни кўрсатади; \* - даволанишгача ва кейинги фарқларнинг ишончилиги  $p < 0,05$ .

Ўтказиладиган даволаш ўрганилаётган цитокинлар (ИЛ-4 ва  $\alpha$ -ЎНО) кўрсаткичларини меъёрига олиб келади, бу иккинчи гуруҳдаги беморларда кўпроқ намоён бўлади. Шундай қилиб, ИЛ-4 миқдори дастлабки кўрсаткичларга солиштирганда сезиларли даражада ошгани кузатилиб ( $2,39 \pm 0,62$  пг/мл ва  $4,15 \pm 0,33$  пг/мл  $p < 0,05$ ), бу яллиғланишга қарши иммун тизими фаоллигининг ошганидан далолат беради. Яллиғланиш олди  $\alpha$ -ЎНО цитокини экспрессиясига келсак, бу цитокиннинг миқдори ҳам биринчи, ҳам иккинчи гуруҳда камайган, фақат иккинчи гуруҳда бу ўзгаришлар ушбу цитокиннинг аввалги кўрсаткичларига солиштирганда ишончли характерга эга бўлди ( $13,80 \pm 1,44$  пг/мл ва  $6,31 \pm 0,73$  пг/мл  $p < 0,05$ ). Шундай экан, зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни комплекс даволашда тизимли энзимотерапияни киритилиши яллиғланишга қарши цитокинларнинг миқдорини ошишига ва яллиғланиш олди цитокинларнинг экспрессиясининг пасайишига олиб келади, бунда эса, яллиғланишга қарши яхши самарага эришилиб, кўриб чиқиладиган дерматознинг клиник кўринишларига шубҳасиз таъсир қилади.

Шундай қилиб, зооноз тери лейшманиозининг турли клиник шакллари комплекс даволашда тизимли энзимотерапиядан, хусусан, Вобэнзим препаратидан фойдаланишда ўзига хос патогенетик асосга эга бўлиб, бу касалликнинг клиник кўринишларини тез бартараф этади ва турли хил асоратлар ривожланиши ҳамда терининг чандикли атрофияси ифодаланганлигини камайтирди. Бу ҳолат иммун ва цитокинли статуснинг кўрсаткичларига Вобэнзимнинг меъёрга келтирувчи таъсири, шунингдек эндоген интоксикацияни ифодаланганлигини камайтириш билан оқибатида бўлади. Бундан ташқари шуни эътиборга олиш керакки, зооноз тери лейшманиозининг муҳим клиник белгиларини (зарарланиш ўчоқларини шиши ва инфильтрацияси, шунингдек субъектив ҳисларнинг мавжудлигини), ҳам Вобэнзим препаратини қўллаганда йўқ бўлади. Қўлланилишнинг қулайлиги ва яққол терапевтик самара бериши, зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни даволашда ишлаб чиқилган усулни кенг қўлланилиши гаровидир.

### **Хулосалар:**

1. Зооноз тери лейшманиозининг замонавий клиник кечиши беморларнинг 31,7 фоизида ярали лейшманиомаларнинг шаклланиши билан тавсифланса, қолган беморларда лимфангит ва лимфаденит белгилари билан лейшманиома шаклида дерматознинг асоратланган шакллари (23,3%), дўмбоқчали тарқалган лейшманиомалар (20,8%), лимфангитли лейшманиомалар ва контаминацияланган дўмбоқчалар (24,2%) аниқланади, улар торпид клиник кечиши ва косметик нуқсонларни ривожланиш хавфи юқорилиги билан ажралиб туради.

2. Зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда Th2-типидаги иммун жавоб аниқланиб, иммунитетнинг ҳужайравий бўғини функциясида пасайиш кузатилди. Айниқса, ИРИ кўрсаткичи бўйича яллиғланиш олди

citoкени ( $\alpha$ -ЎНО) миқдори сезиларли даражада ошди:  $14,5 \pm 0,74$  нг/мл, назорат гуруҳида  $\pm 0,26$  нг/мл қарши  $p < 0,001$  ва яллиғланишга қарши цитокин (ИЛ-4) миқдори ортди:  $8,1 \pm 0,39$  нг/мл, назорат гуруҳида  $1,9 \pm 0,1$  нг/мл  $p < 0,01$ . Гуморал иммунитетнинг фаоллигида ҳам ўсиш кузатилди: СД19 нинг ўсиши –  $31,5 \pm 1,22\%$ , назорат гуруҳида  $16,6 \pm 0,23\%$   $p < 0,001$ . Яққол ўзгаришлар касалликнинг асоратли шаклларида кузатилди.

3. Зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларда эндоген интоксикациянинг сезиларли белгилари кузатилиб, улар дерматознинг давомийлиги ва клиник шаклига бевосита боғлиқ бўлди. Бунда назорат гуруҳи кўрсаткичларига солиштирганда ЭСЛ кўрсаткичи 1,8 баравар, ЎМП кўрсаткичи эса 1,6 бараварга ошди.

4. MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) генини ўрганиш генотипларнинг қуйидаги тақсимотини аниқлашга имкон берди: СС генотипи 18 нафар (20%), СТ – 63 та (70%), ТТ – 9та (10%) тери лейшманиозига чалинган беморда учрайди, бунда охириги генотип дерматознинг оғир шакллари билан бевосита боғлиқ эди. P-450 цитохром генларининг полиморфизмини ўрганиш ўтказилган даволанишга организмнинг жавоби йўқлиги ёки заифлашишига олиб келадиган микросомал оксидланишнинг бузилиши сабабларини аниқлашга имкон берди.

5. Дерматовенерологик амалиётда зооноз тери лейшманиозига чалинган беморларни даволаш усули ишлаб чиқилди ва жорий этилди, бунда стандарт даволаш комплексига тизимли энзимотерапия (вобэнзим) препарати киритилиб, у ижобий терапевтик, иммуномодуляцион таъсирни кўрсатади, шунингдек, ушбу дерматозда эндоген интоксикацияни бартараф этади ва натижада лейшманиоз яралар ҳамда уларнинг чандиқларини тозалашни тезлаштиради.

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

---

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

**ХИКМАТОВ РУСТАМ САЙФИЛЛАЕВИЧ**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ  
СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КОЖНЫМ  
ЛЕЙШМАНИОЗОМ**

**14.00.11 – Дерматология и венерология**

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

**Ташкент – 2024**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве Высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2021.4.PhD/Tib2259.**

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.dermatology.uz](http://www.dermatology.uz)) и на Информационно-образовательном портале “ZiyoNet ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:** **Сабиров Улугбек Юсупханович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Маннанов Абдушукур Маликович**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Гильдиева Маргарита Сабировна**  
доктор биологических наук, профессор

**Ведущая организация:** **Андижанский Государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в «\_\_» часов на заседании Научного совета DSc.04/28.02.2023.Tib.158.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, Фаробий-3. Тел./факс: (+99878) 147-02-06; e-mail: niidiv@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года.  
(Реестр протокола рассылки №\_\_ от \_\_\_\_\_ 2024года).

**С.С. Арифов**

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

**Ж.Б. Муллаханов**

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

**С.С. Арифов**

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире проблема кожного лейшманиоза (КЛ) в настоящее время актуальна для практикующих врачей. По данным Всемирной организации здравоохранения, «... в мире насчитывается более 120 млн случаев лейшманиоза, включая и висцеральный»<sup>1</sup>. В настоящее время в странах Центральной Азии висцеральный и кожный (городской тип) лейшманиоз практически ликвидирован, однако зоонозный кожный лейшманиоз (ЗКЛ) продолжает занимать определенное место в краевой патологии и ежегодно регистрируются десятки и сотни свежих случаев данного заболевания. Основные эндемические очаги с давних времен располагаются на территории Узбекистана и Туркменистана, а также в отдельных регионах соседнего Казахстана. Степень проявлений эпизодий на этих территориях различна и заболеваемости населения в каждом из них присущи свои характерные особенности, обусловленные взаиморасположением населенных пунктов и природных очагов, степенью контакта населения с очагами и уровнем иммунной прослойки.

В мире в настоящее время, несмотря на большие успехи в лечении и профилактике трансмиссивных заболеваний, терапия кожного лейшманиоза остается актуальной проблемой. Несмотря на большое количество научных исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов развития и лечения кожного лейшманиоза, с учетом иммуногенетических и цитокиновых нарушений в нашем регионе не изучалось. Исследования вышеуказанных параметров позволяет глубже понять патогенетические механизмы развития различных клинических форм дерматоза, а также усовершенствовать методы лечения кожного лейшманиоза.

В нашей стране проводятся комплексные реформы по развитию и приведению системы медицины в соответствие с мировыми стандартами, в частности, по профилактике различных кожных заболеваний, возникающих у детей и взрослых. В комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения указаны задачи «... по повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также созданию системы медицинской стандартизации, высокотехнологических методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей диспансеризации...»<sup>2</sup>. Необходимо подчеркнуть, что кожный лейшманиоз является одним из немногих протозойных заболеваний, перенесение которого приводит, как правило, к развитию стойкого, напряженного и длительного иммунитета. Лейшмании являются облигатными, внутриклеточными паразитами, которые способны проникать,

---

<sup>1</sup> World Health Organization website, 2017., <http://www.who.int/healthinfostatistics>

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан за №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ».

трансформироваться, размножаться и выживать в клетках гистиофагоцитарной системы хозяина, поэтому ответная реакция организма имеет свои особенности. Большинство авторов объясняют наличие стойкого иммунитета кожного лейшманиоза тем, что в организме человека развивается в результате перенесенного заболевания клеточный, иммунный ответ. Наряду с клеточным звеном, имеет определенное значение и гуморальное звено иммунитета, которое также способно влиять на синтез специфических антител. Указанные разногласия по характеру иммунного ответа во многом обусловлены применением различных лабораторных методов оценки иммунного статуса, специфичностью отдельных антигенов и даже субъективизма лабораторных служащих. Приведенные данные указывают на необходимость дальнейших исследований иммунного статуса для решения вопроса развития иммунитета, а также возможности развития осложненных форм кожного лейшманиоза, в частности, металеишманиоза.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, определенным в Указах Президента Республики Узбекистан УП №6110 от 12 ноября 2020 года "О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», ПП №4887 от 10 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения», ПП №3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», ПП №4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также и других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** В мире зарубежными учеными проводятся научные исследования, направленные на изучение роли генетических и метаболических нарушений в механизме развития кожного лейшманиоза и разработку механизмов его лечения. В результате исследований, проводимых в области эпидемиологии, диагностики и лечения кожного лейшманиоза во всем мире, получен ряд научных результатов, особенно касающихся возбудителей кожного лейшманиоза и полиморфизма генов невосприимчивости к данной патологии. В настоящее время имеются данные, указывающие на индивидуальный ответ организма на воздействие химических факторов, в том числе и на прием лекарственных препаратов. Большинство авторов объясняют наличие стойкого иммунитета кожного лейшманиоза тем, что в организме человека развивается в результате перенесенного заболевания клеточный, иммунный ответ [Scott P. и др., 1996].

Наряду с клеточным звеном, имеет определенное значение и гуморальное звено иммунитета, которое также способно влиять на синтез специфических антител [Reeds S.G.,1996; Arraes S.M. et al., 2008]. Согласно современным представлениям нарушения иммунной системы тесно сопряжены с определенными цитокинами, которые определяют типы иммунного ответа (Th1- и Th2- типы), причем исследования в этом направлении единичны и носят весьма противоречивый характер [Kurksuoglu N.et al.,1990; Ota H. et al., 2008].

Анализ медицинской литературы стран СНГ показал, что раскрытие деталей этиологии и патогенеза кожного лейшманиоза приводит к пониманию важной роли цитокинового статуса, так как разнообразные клетки иммунной системы способны продуцировать биологически активные коммуникационные молекулы, обуславливающие медиаторные функции в иммунной системе, т.е. определяющие профиль иммунного ответа. Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. Наиболее важную роль в нейро-иммуно-эндокринных взаимодействиях играют именно цитокины, которые осуществляют клеточно-кооперативные взаимодействия в иммунном ответе. С.А.Плескановская, указала, что кожный лейшманиоз является одним из немногих протозойных болезней, оставляющий стойкий, чаще всего пожизненный иммунитет к повторному заражению. Невосприимчивость к реинфекции развивается медленно и достигает достаточной напряженности при длительном взаимодействии организма хозяина с лейшманиями.

В Узбекистане проведены ряд научных исследований которыми доказано, что кожный лейшманиоз является одним из немногих протозойных заболеваний, перенесение которого приводит, как правило, к развитию стойкого, напряженного и длительного иммунитета. Большинство авторов объясняют наличие стойкого иммунитета кожного лейшманиоза тем, что в организме человека развивается в результате перенесенного заболевания клеточный, иммунный ответ [Аляви С.Ф., 2000; Маннонов А.М., 2004; Рахматов А.Б., 2014].

Стоит отметить, что комплексное изучение клинической структуры дерматоза, оценка состояния иммунного и цитокинового статуса, а также характера эндогенной интоксикации, отвечающих за выраженность воспалительной реакции, на фоне применяемых этиотропной и системной энзимотерапии в отечественной и зарубежной дерматологии не проводилось. На сегодняшний день генетическая предрасположенность и метаболические механизмы участия ферментов биотрансформации в патогенезе кожного лейшманиоза не изучены. Вопросы терапии кожного лейшманиоза остаются также практически неразрешенными.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа соответствует грантовому проекту ПЗ – 2017092826

«Роль полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе кожного лейшманиоза, выявление его роли в биотрансформации лекарственных препаратов и персонализация лечебных и профилактических мероприятий» по плану Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

**Целью исследования** являлось совершенствование лечения больных кожным лейшманиозом включением системной энзимотерапии.

**Задачи исследования** заключаются в следующем:

изучить клинические варианты течения зоонозного кожного лейшманиоза.

изучить характер нарушений иммунного и цитокинового статуса при различных вариантах зоонозного кожного лейшманиоза.

изучить характер эндогенной интоксикации при различных вариантах зоонозного кожного лейшманиоза.

изучить распределение генов системы детоксикации ксенобиотиков у больных кожным лейшманиозом.

разработать, патогенетически обоснованный, комплексный метод лечения больных зоонозным кожным лейшманиозом с включением системной энзимотерапии.

**Объектом исследования** являлись 120 больных зоонозным кожным лейшманиозом, являющихся жителями Бухарской области.

**Предметом исследования** явились периферическая кровь и сыворотка для проведения биохимических, иммунологических, иммуноферментных и молекулярно-генетических исследований, а также микробиологические данные по выявлению лейшманий из очагов поражений, включая и ПЦР-исследования.

**Методы исследования.** Были использованы общеклинические, биохимические, иммуноферментные, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказан клинический полиморфизм зоонозного кожного лейшманиоза и его осложненных форм, связанных с показателями гомеостаза организма пациентов;

доказано патогенетическое влияние состояния иммунного и цитокинового статусов на клинические проявления зоонозного кожного лейшманиоза и их значения в формировании иммунитета;

доказаны механизмы развития эндогенной интоксикации у больных зоонозным кожным лейшманиозом, показатели которой связаны с клиническими вариантами течения дерматоза;

доказаны механизмы устойчивости к проводимой терапии у больных с зоонозным кожным лейшманиозом, связанную с распределением генов детоксикации цитохрома P450. Доказана взаимосвязь определенных генов

МТНFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) с осложненными формами зоонозного кожного лейшманиоза, в частности генотип ТТ;

доказана высокая эффективность предложенного алгоритма лечения больных зоонозным кожным лейшманиозом включением системной энзимотерапии в стандартный комплекс препаратов, проявляющийся высоким процентом клиничко-микробиологического очищения, подавлением выработки провоспалительных цитокинов и нормализацией иммунологических показателей, наряду с уменьшением выраженности синдрома эндогенной интоксикации.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Разработан алгоритм обследования больных с зоонозным кожным лейшманиозом, позволяющий минимизировать диагностические ошибки и своевременно назначать адекватную терапию, а также осуществлять персонализированный подход к лечебно-реабилитационным мероприятиям.

Внедрение в клиническую практику лабораторного скрининга на определение показателей иммуно-цитокиновой системы у больных с кожным лейшманиозом и применение в комплексной терапии системной энзимотерапии позволит улучшить терапевтические результаты и эффективность специализированной помощи.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается методологическими подходами и методами, совместимостью теоретических данных с полученными результатами, правильным планированием исследований, достаточным числом больных, обработанных с помощью современных, апробированных, корректных методов медицинской статистики, а также объективным сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением полученных выводов и результатов исследования уполномоченными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что оно заложило основу для будущих углубленных исследований в нашей республике на основе разработки новых методов выявления, диагностики и лечения молекулярно-генетических факторов при кожном лейшманиозе. В патогенезе кожного лейшманиоза важная роль принадлежит полиморфизму генов системы детоксикации ксенобиотиков (цитохром Р-450) СYP2D6 и СYP2C19, которые предопределяют эффективность лечения через иммунную и цитокиновую систему организма. Результаты этого исследования расширяют представление о патогенезе кожного лейшманиоза. Данные полученные в ходе работы, подтверждают патогенетическую обоснованность использования системной энзимотерапии при лечении этого заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что разработан высокоэффективный, комплексный метод лечения больных с зоонозным кожным лейшманиозом, в котором используется системная энзимотерапия, что позволяет получать положительный терапевтический эффект, способствует полной бактериальной негативации в очагах

поражений и восстановления выявленных изменений в показателях иммуноцитокринового статуса. Разработанный патогенетический метод лечения зоонозного кожного лейшманиоза внедрен в лечебную практику дерматовенерологических учреждений республики.

**Внедрение результатов исследования.** Согласно заключению Экспертного совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 29 марта 2024 года №02-10/12 (в Министерство здравоохранения направлено письмо Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 10 июня 2023 года 02-10/2 о внедрении научных разработок) инновации для других учреждений здравоохранения:

*первая научная новизна:* впервые, помимо известных причин развития зоонозного кожного лейшманиоза и его осложненных форм, дополнен перечень триггеров и факторов, влияющих на развитие тяжелых форм, способных приводить к явлениям металеишманиоза с учетом региональных особенностей, что позволит сократить диагностический этап и необоснованные обследования и вмешательства, а также повысит эффективность проводимого лечения. Результаты научных исследований внедрены в практику Хорезмского областного регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии приказом №38-У от 21.06.2021г и Бухарского областного регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии приказом №143/1 от 17.07.2021г. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: ранняя диагностика зоонозного кожного лейшманиоза позволит проводить на ранних этапах лечение, которое у большинства пациентов не приведет к развитию глубоких и выраженных язвенных образований, что в конечном счете, будет связано с рубцовой атрофией кожи, тем более, зная, что очаги поражения локализуются преимущественно на открытых участках кожи, т.е. выраженный косметический дефект кожи. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: учет дополнительно установленных лабораторных тестов для выявления лейшманий сокращает диагностический этап в среднем в 2 раза, что в расчете на койко-дни составит 2 койко-дня. Из расчета стоимости 1 койко-дня 165 000 сум эффективность составит 19 800 000 сум на 120 пациентов. Затраты с применением традиционных методов обследования и лечения составляют 3 300 000 сум на одного пациента, в то время как разработанная методика позволяет сокращать сроки стационарного лечения в среднем на 5 дней, что выражается в экономическом эквиваленте в 2 145 000 сум на одного пациента. **Заключение:** улучшено лечение больных зоонозным кожным лейшманиозом,

что позволило сэкономить бюджетные и внебюджетные средства больных из расчета на одного больного 1 155 000 сум.

*вторая научная новизна:* установлено, что изъязвленные лейшманиомы (1-группа) наблюдалась у 38 (31,7%) больных; лейшманиомы с явлениями лимфангаитов и лимфаденитов (2-группа) – у 28 (23,3%) больных; лейшманиомы с бугорками обсеменения (3-группа) – у 25 (20,8%) больных; лейшманиомы с явлениями лимфангитов и бугорками обсеменения (4-группа) – у 28 (24,2%) больных зоонозным кожным лейшманиозом. Таким образом, выявляются осложненные формы зоонозного лейшманиоза у 68,3% больных рассматриваемого дерматоза.

Результаты научных исследований внедрены в практику Хорезмского областного регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии приказом №38-У от 21.06.2021г и Бухарского областного регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии приказом №143/1 от 17.07.2021г. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: проведенные исследования указывают на необходимость раннего обращения пациентов в дерматовенерологическую службу при появлении специфических образований на открытых участках кожи, учитывая определенную сезонность дерматоза, что позволит на ранних этапах, проводить соответствующее лечение, предупреждающее развитие косметических дефектов. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: учет дополнительно установленных лабораторных тестов для выявления лейшманий сокращает диагностический этап в среднем на 2 раза, что в расчете на койко-дни составит 2 койко-дня. Из расчета стоимости 1 койко-дня 165 000 сум эффективность составит 19 800 000 сум на 120 пациентов. Затраты с применением традиционных методов обследования и лечения составляют 3 300 000 сум на одного пациента, в то время как разработанная методика позволяет сокращать сроки стационарного лечения в среднем на 5 дней, что выражается в экономическом эквиваленте в 2 145 000 сум на одного пациента. **Заключение:** улучшено лечение больных зоонозным кожным лейшманиозом, что позволило сэкономить бюджетные и внебюджетные средства больных из расчета на одного больного 1 155 000 сум.

*третья научная новизна:* установлен тип возбудителя зоонозного кожного лейшманиоза, подтвержденный проведением ПЦР-исследований во всех клинических случаях, с помощью применения специальных наборов PCR-core (Изоген, Россия) праймеры, синтезированные фирмой Sintol (Россия). Для идентификации наличия лейшманий в исследуемых образцах на первом этапе был проведен ПЦР-анализ для выявления консервативных и видоспецифических участков ДНК лейшманий. Далее была разработана методика постановки аллель специфической ПЦР для определения видовой принадлежности лейшманий. Были изучены гены MTHFR

(метиленгидрофолатредуктаза) со следующими генотипами: СС-СТ-ТТ, которые были связаны с клиническими проявлениями зоонозного кожного лейшманиоза. Впервые полученные данные позволят в дальнейшем заниматься прогнозированием течения данного трансмиссивного заболевания. Результаты научных исследований внедрены в практику Хорезмского областного регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии приказом №38-У от 21.06.2021г и Бухарского областного регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии приказом №143/1 от 17.07.2021г. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: своевременное выявление и лечение зоонозного кожного лейшманиоза позволило уменьшить выраженность воспалительных явлений и значительно облегчить реабилитационный период данного дерматоза. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: учет дополнительно установленных лабораторных тестов для выявления лейшманий сокращает диагностический этап в среднем в 2 раза, что в расчете на койко-дни составит 2 койко-дня. Из расчета стоимости 1 койко-дня 165 000 сум эффективность составит 19 800 000 сум на 120 пациентов. Затраты с применением традиционных методов обследования и лечения составляют 3 300 000 сум на одного пациента, в то время как разработанная методика позволяет сокращать сроки стационарного лечения в среднем на 5 дней, что выражается в экономическом эквиваленте в 2 145 000 сум на одного пациента. **Заключение:** конкретизация диагностического пакета при обследовании и лечении больных зоонозным кожным лейшманиозом позволила сэкономить бюджетные и внебюджетные средства больных из расчета на одного больного 1 155 000 сум.

*четвертая научная новизна:* 2,7-кратное повышение содержания ФНО- $\alpha$  в общей группе больных зоонозным кожным лейшманиозом, наряду с незначительным изменением содержания ИЛ-4, позволило утверждать о выраженной воспалительной реакции организма, что клинически выражалось учащением клинических случаев осложненных форм дерматоза, может характеризовать необходимость проведения противовоспалительной терапии в виде системной энзимотерапии. Следует отметить, что данные по экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов находились в прямой зависимости с определенными показателями клеточного звена иммунитета и выраженностью эндогенной интоксикации. Кроме того, изучение генов цитохрома Р-450 (СYP) показало изменение в биотрансформации лекарственных препаратов, что требует соответствующей коррекции и в проведенных исследованиях была использована системная энзимотерапия. Результаты научных исследований внедрены в практику Хорезмского областного регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и

косметологии приказом №38-У от 21.06.2021г и Бухарского областного регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии приказом №143/1 от 17.07.2021г. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: 2,7-кратное повышение титра провоспалительного цитокинов ФНО-α может служить одним из маркеров осложненного течения зоонозного кожного лейшманиоза и указывает на необходимость применения системной энзимотерапии. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: выявлен и конкретизирован спектр значимых провоспалительных цитокинов, сопровождающих осложненное течение зоонозного кожного лейшманиоза, что позволит сократить сроки терапии и использовать их оценку для мониторинга эффективности терапии. Из расчета стоимости 1 койко-дня 165 000 сум эффективность составит 19 800 000 сум на 120 пациентов. Затраты с применением традиционных методов обследования и лечения составляют 3 300 000 сум на одного пациента, в то время как разработанная методика позволяет сокращать сроки стационарного лечения в среднем на 5 дней, что выражается в экономическом эквиваленте в 2 145 000 сум на одного пациента. **Заключение:** конкретизация диагностического пакета при обследовании и лечении больных зоонозным кожным лейшманиозом позволила сэкономить бюджетные и внебюджетные средства больных из расчета на одного больного 1 155 000 сум.

*пятая научная новизна:* на основании изучения состояния иммунного и цитокинового статусов, а также показателей эндогенной интоксикации было обосновано применение системной энзимотерапии в сочетании со стандартной схемой у больных зоонозным кожным лейшманиозом, что позволило оказывать противолейшмицидное, противовоспалительное, противоотечное действие, а также уменьшать болевые ощущения, ускорять регенерацию тканей и осуществлять профилактику рубцовой атрофии кожи, что значительно улучшает качество жизни пациентов. Результаты научных исследований внедрены в практику Хорезмского областного регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии приказом №38-У от 21.06.2021г и Бухарского областного регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии приказом №143/1 от 17.07.2021г. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: внедрение системной энзимотерапии в комплексное лечение больных зоонозным кожным лейшманиозом позволило сократить сроки реабилитации и улучшить качество жизни пациентов, а также значительно уменьшить вероятность рубцовой атрофии кожи. **Экономическая эффективность научной инновации** заключается в следующем: предложен и внедрен комплексный метод лечения неосложненных и осложненных форм зоонозного кожного лейшманиоза,

позволивший сократить длительность пребывания в стационаре на 5 койко-дней, что сказалось на экономической эффективности разработанного метода терапии рассматриваемого дерматоза. Из расчета стоимости 1 койко-дня 165 000 сум эффективность составит 19 800 000 сум на 120 пациентов. Затраты с применением традиционных методов обследования и лечения составляют 3 300 000 сум на одного пациента, в то время как разработанная методика позволяет сокращать сроки стационарного лечения и таким образом выражаться в экономическом эквиваленте в 2 145 000 сум на одного пациента. **Заключение:** внедрение нового метода терапии осложненных и неосложненных форм зоонозного кожного лейшманиоза позволило сэкономить бюджетные и внебюджетные средства больных из расчета на одного больного 1 155 000 сум.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования обсуждены на 2-х международных и 4-х республиканских конференциях.

**Публикации по результатам исследования.** По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 7 журнальных статей, из них в том числе 6 в отечественных и 1 в зарубежном журналах рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторской диссертации (PhD).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав собственных исследований, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 132 страницы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации «Современные аспекты диагностики и лечения кожного лейшманиоза» проведен подробный обзор научных исследований по теме диссертации и определена степень изученности проблемы. Обзор посвящен современным представлениям о классификации, этиологии и патогенезе развития кожного лейшманиоза, его осложненных форм и металеишманиоза, основных принципах лечения данной патологии, определены вопросы, требующие своего разрешения.

Во второй главе диссертации «Материалы и методы исследования» в соответствии с целями и задачами работы описаны материал и методы исследования различных иммунологических показателей и цитокинового

статуса, а также показатели эндогенной интоксикации. Исследования проводились среди больных, в 2018-2020 гг., обратившихся за стационарной и амбулаторной помощью в Бухарский ОКВД. Было обследовано 120 больных зоонозным кожным лейшманиозом, являющихся жителями Бухарской области. По клиническим формам больные были распределены следующим образом: изъязвленные лейшманиомы без осложнений (I группа больных) отмечались у 38 (31,7%) больных; лейшманиомы с лимфангоитами и лимфаденитами (II группа больных) – у 28 (23,3%) больных; лейшманиомы с бугорками обсеменения (III группа больных) – у 25 (20,8%) больных; лейшманиомы с лимфангоитами и бугорками обсеменения (IV группа больных) – у 29 (24,2%) больных зоонозным кожным лейшманиозом.

Диагноз устанавливали на основании общепринятых клинико-лабораторных критериев. Во всех случаях диагноз подтверждался микроскопическим обнаружением лейшманий (телец Боровского) с очагов поражений.

Фенотип иммунокомпетентных клеток определяли с использованием моноклональных антител производства «Сорбент-LTD» по методу Ф.Ю.Гариба и соавт. (1995). Количественное определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов проводили методом радиальной иммунодиффузии по G.Mancini.

Показатели цитокинового статуса были изучены с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием специальных наборов для определения человеческих цитокинов: ИЛ-4, ФНО-альфа в биологических жидкостях и культуральных средах. Результаты ИФА регистрируются с помощью спектрофотометра, измеряя оптическую плотность в двухволновом режиме. Допустима регистрация результатов только с фильтром 450 нм.

Показатели эндогенной интоксикации были изучены в сыворотке крови по следующим параметрам: сорбционная способность эритроцитов (ССЭ) по методу А.А.Тогойбаева и соавт.(1988) и среднемолекулярные пептиды (СМП) по методу Н.И.Габриэляна и соавт.(1981).

Для проведения ПЦР-исследований использовались наборы PCR-cofe (Изоген, Россия), праймеры, синтезированные фирмой Sintol (Россия). Амплификацию проводили на программированном термоциклере Терцик-М («ДНК-технология», Россия). Исходным материалом для генетического анализа был соскоб эпителиальной ткани кожи больного кожным лейшманиозом. На первом этапе проводили выделение ДНК (ДНК лейшманий). Для выделения ДНК из соскоба кожи использовали сорбентный метод выделения ДНК при помощи набора «Проба-ГС» (производство «ДНК-технологии», Россия). Принцип действия данного набора основано на лизисе клеток и денатурации клеточных белков с помощью раствора для лизиса, содержащего хаотропный агент гуанидин тиоционата, с последующим осаждением нуклеиновых кислот изопропанолом и дальнейшей экстракцией их в раствор для проведения анализа. Для проверки

наличия ДНК проведен гель-электрофорез на 1% агарозном геле. Для постановки гель-электрофореза использовали 0,5xTBE-буфер и проводили в течение 30-60 мин при 120В. Определение концентрации и чистоты ДНК измеряли при помощи флуорометра (Qubit).

Для идентификации наличия лейшманий в исследуемых образцах на первом этапе проведен ПЦР-анализ для выявления консервативных и видоспецифических участков ДНК *Leishmania*. С этой целью был проведен дизайн и синтез олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентных зондов к специфическому маркерному гену *Leish U1*, *Leish U2* и *Leish-probe*.

Далее была разработана методика постановки аллель-специфической ПЦР для определения видовой принадлежности *Leishmania*. Произведен дизайн специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентных зондов для выявления: *L.infantum*, *L.major*, *L.tropica*. Постановка (Real-Time PCR) проводилась при помощи амплификатора Real-Time PCR7500 (Applied Biosystem, USA).

Молекулярно-генетические исследования проведены в Центре передовых технологий при Министерстве инновационного развития (руководитель – д.м.н. Далимова Д.А.), где были изучены методом ПЦР-диагностики ассоциации аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктаза) и генов *CYP2D6*, *CYP2C19*, их распределение в зависимости от клинических форм кожного лейшманиоза, а также взаимодействие между различными вариантами генов *MTHFR* и генов *CYP2D6* и *CYP2C19* (метод рестрикции), с оценкой их комплексного влияния на патогенез кожного лейшманиоза.

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете Excel-2006 с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения, стандартной ошибки ( $m$ ), относительных величин (частота, %), критерия Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $p$ ).

В третьей главе диссертации «Клинико-иммунологическая характеристика больных зоонозным кожным лейшманиозом» представлены результаты клинико-лабораторного обследования 120 больных кожным лейшманиозом. При изучении анамнеза пациентов было установлено, что у большинства больных вначале заболевания отмечалось появление на различных участках кожного покрова специфических высыпаний ярко-красного цвета величиной с горошину, которые сопровождалось умеренными субъективными ощущениями и незначительным отеком. Изъязвление наблюдалось у больных в среднем на 15-20 сутки с момента появления бугорков. Как правило, в центральной части образовавшихся бугорков развивался точечный некроз с образованием на поверхности плотной темной корки. При удалении последней представлялось дно язвочки белесоватого цвета с незначительным серозным отделяемым. Необходимо отметить, что лейшманиомы увеличивались в размерах за счет распада окружающего

инфильтрата. В некоторых случаях происходил периферический рост лейшманиозных язв, вследствие чего образовывались обширные очаги поражения неправильной формы с обильными гнойно-некротическими отделяемым.

В основном больные с различными клиническими вариантами ЗКЛ были в возрасте от 20 до 50 лет (72,5%), что подтверждает актуальность данной проблемы, так как заболевание встречается у активного, трудоспособного населения, который активно перемещается и подвергается укусам moskitov.

Наибольшее число больных (89,2%) было с давностью заболевания до 45 дней. Это указывает на позднюю обращаемость пациентов за врачебной помощью, когда развиваются осложненные формы ЗКЛ, что в последующем приводит к развитию торпидности в отношении проводимого лечения.

При обследовании больных были выявлены язвенные поражения кожи овальной или неправильной формы. Как правило, поверхность дна этих язв была неровной и глубокой, имела белесоватый оттенок с серозно-гнойным отделяемым. У отдельных больных гнойно-некротическое отделяемое подсыхало и в этих случаях язва как бы покрывалась буровато-гнойной коркой. Края язв чаще всего имели резко обрезанный характер, в отдельных участках – фестончатый. Как правило, вокруг язв выявлялся плотный специфический инфильтрат ярко-красного, синюшно-красного цвета, причем резко отграниченный от здоровой кожи. В большинстве случаев инфильтрат имел валикообразный характер со своеобразным ободком, составляющим от 3 до 10мм, в отдельных случаях достигающий до 20-30мм. Обращает на себя внимание характер консистенции инфильтрата вокруг лейшманиом, имеющий умеренно плотный, тестоватый характер, на поверхности которого выявлялись небольшие чешуйки. У некоторых больных в указанном инфильтрате могут выявляться небольшие очаги некроза, которые просвечиваются в виде слегка желтоватых точек. По характеру краевого инфильтрата можно относительно судить о давности заболевания. Так, на ранних этапах края инфильтрата имеют ровный, отечный характер, с увеличением давности существования кожно-патологического процесса, края инфильтрата приобретают бугристый характер, края язвы приобретают фестончатый характер и вокруг лейшманиом появляются бугорки обсеменения.

Следует обратить внимание на характер локализаций язвенных поражений зоонозного кожного лейшманиоза, проявления которого имеют разнообразный характер и эти данные представлены в таблице 1.

**Таблица 1.**

**Локализация лейшманиом при зооножном кожном лейшманиозе.**

Клинические формы ЗКЛ	Локализация			
	Голова	Шея и туловище	Конечности верхние	Конечности нижние
	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %

I группа

(n=38)	5 4,2	16 13,3	10 8,3	7 5,8
II группа (n=28)	3 2,5	5 4,2	2 1,7	18 15,0
III группа (n=25)	1 0,8	3 2,5	4 3,3	17 14,2
IV группа (n=29)	3 2,5	2 1,7	8 6,7	16 13,3
Итого: 120	12 10,0	26 21,7	24 20,0	58 48,3

Как видно из представленных данных в таблице 1, у большинства больных специфические проявления ЗКЛ локализовались на коже верхних и еще чаще нижних конечностях, частота которых превышала аналогичный показатель локализации, к примеру, на голове в 14-15 раз. Локализация на коже нижних конечностях, с учетом характера сосудистой и лимфатической систем и приводит к соответствующим осложнениям в виде развития лимфангитов и лимфаденитов.

Наряду с образованием узлов (лимфангитов), вокруг лейшманиозных язв могут формироваться бугорки обсеменения, располагаясь поверхностно в самой коже на расстоянии 0,5-1-3-5см от самой язвы. Величина бугорков весьма вариабельна: от конопляного зерна до крупной горошины, располагаясь сгруппировано в количестве трех и более бугорков, с образованием конгломератов с бугристой поверхностью темно-красного цвета. Как видно по клиническим вариантам течения зоонозного кожного лейшманиоза, каждый клинический случай строго индивидуален не только по формам, но и по характеру осложнений. Возникающие осложнения, выраженность их клинических проявлений, в конечном счете, приводит к различным косметическим дефектам, значительно снижающие качество жизни самих пациентов.

Для предупреждения развития осложненных форм зоонозного кожного лейшманиоза необходимо изучение патогенетических механизмов данного заболевания, механизмы воспалительной реакции (цитокиновый статус) и состояние иммунной системы пациента, которые и определяют течение кожно-патологического процесса.

Комплексное иммунологическое обследование больных зоонозным кожным лейшманиозом состояло в изучении показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у 120 больных с учетом их клинических и анамнестических параметров.

Результаты исследования иммунного статуса в общей выборке больных в сопоставлении с данными контрольной группы (19 практически здоровых лиц в возрасте от 21 до 36 лет) представлены в таблице 2.

**Таблица 2.**

**Показатели иммунного статуса у больных зоонозным кожным лейшманиозом.**

Показатели иммунитета	Контрольная	Больные ЗКЛ	Достоверность
-----------------------	-------------	-------------	---------------

	группа (n=19)	(n=120)	
Лимфоциты,%	32,3±0,78	45,2±1,31	<0,001
СДЗ,%	58,3±0,78	38,3±1,16	<0,001
СД19,%	16,6±0,23	31,5±1,22	<0,001
СД4,%	38,5±0,50	20,2±0,56	<0,001
СД8,%	18,9±0,43	38,0±1,01	<0,001
ИРИ	2,06±0,06	0,58±0,02	<0,001
IgA, г/л	2,3±0,05	0,55±0,01	<0,001
IgM, г/л	1,4±0,03	1,75±0,04	>0,05
IgG, г/л	12,1±0,28	27,7±0,72	<0,001
ЦИК, у.е.	14,1±0,30	35,4±0,96	<0,001

Как видно из представленных данных в таблице 2, у больных зоонозным кожным лейшманиозом (общая выборка больных) отмечается достоверное повышение содержания В-лимфоцитов по сравнению с данными контрольной группы: 31,5±1,22% и 16,6±0,23%, соответственно при  $p<0,001$ . Содержание общих Т-лимфоцитов у больных зоонозным кожным лейшманиозом достоверно снижалось и составляло 38,3±1,16% против 58,3±0,78% в контрольной группе при  $p<0,001$ . Что касается состояния субпопуляции Т-лимфоцитов, то нами было выявлено достоверное снижение уровня Т-хелперов по сравнению с данными контрольной группы (20,2±0,56% и 38,5±0,50%, соответственно при  $p<0,001$ ) и, наоборот, значительное повышение содержания Т-супрессоров (38,0±1,01% и 18,9±0,43%, соответственно при  $p<0,001$ ). Выявленные изменения приводят соответственно к значительному снижению показателя иммунорегуляторного индекса (ИРИ), который у больных зоонозным кожным лейшманиозом составляет всего 0,58±0,002 против 2,06±0,06 в контроле, т.е. показатель ИРИ у больных ЗКЛ был понижен примерно в 4 раза, что является убедительным доказательством достоверного угнетения иммунной системы у больных указанным дерматозом.

Значения гуморального звена иммунитета имели также неоднородный характер и были представлены достоверным снижением содержания IgA (0,55±0,01г/л против 2,3±0,05г/л в контроле при  $p<0,001$ ) и достоверным повышением значения IgG (27,7±0,72г/л против 12,1±0,28г/л в контроле при  $p<0,001$ ). Что касается показателя IgM, различия значений у больных ЗКЛ и контрольной группы имели недостоверный характер (1,75±0,04г/л против 1,4±0,03г/л в контроле при  $p>0,05$ ). Полученные результаты указывают на значительные нарушения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в общей выборке больных зоонозным кожным лейшманиозом. Тем более, что выявляется значительное повышение циркулирующих иммунных комплексов, имеющих непосредственное отношение к развитию признаков эндогенной интоксикации при данном заболевании (35,4±0,96 у.е. против 14,1±0,30 у.е. в контроле при  $p<0,001$ ).

Таким образом, полученные данные показывают, что в целом у больных зоонозным кожным лейшманиозом наблюдаются нарушения в системе иммунитета, которая выражается снижением активности клеточного и усилением гуморального звена иммунной системы.

При различных вариантах зоонозного кожного лейшманиоза сохраняется общие принципы нарушения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, выявленные в общей выборке больных ЗКЛ. Даже при наличии одиночных лейшманиозных язв в организме больных формируются нарушения как гуморального в меньшей степени, так и клеточного в большей степени звеньев иммунитета. Нами выявлены наиболее значимые изменения у больных IV группы, представленные в клинике наличием лейшманиозных язв, образованием по их периферии явлений лимфангитов и обязательно бугорков обсеменения, указывающие на распространение этиологического фактора, а значит, развития выраженной торпидности в отношении проводимого лечения. При появлении осложнений лейшманиозных язв (явлений лимфангитов и лимфаденитов) усиливается выраженность эндогенной интоксикации, что проявляется увеличением почти в 2 раза показателя циркулирующих иммунных комплексов по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы.

Полученные данные указывают, что при зоонозном кожном лейшманиозе отмечается угнетение клеточного и активация гуморального звена иммунитета, выраженность которых преобладала у пациентов ЗКЛ с наличием осложненных форм, особенно при наличии лейшманиозных язв с явлениями лимфангита и бугорками обсеменения. Полученные результаты указывают на необходимость использования иммуномодулирующих препаратов при всех вариантах течения зоонозного кожного лейшманиоза, но особенно при возникновении его осложненных форм.

Разнообразные клетки иммунной системы способны продуцировать биологически активные коммуникационные молекулы, обуславливающие медиаторные функции в иммунной системе, т.е. определяющие профиль иммунного ответа и эти вещества называются цитокинами (Лысикова М. и соавт., 2004; Akuffo H. et al., 1990; Arraes S.M. et al., 2008).

Приведены результаты исследований состояния показателей цитокинового статуса в сыворотке крови у 84 больных зоонозным кожным лейшманиозом, в сопоставлении с аналогичными показателями лиц контрольной группы (практически здоровые лица).

Результаты изучения отдельных цитокинов в общей выборке больных зоонозным кожным лейшманиозом представлены в таблице 3.

**Таблица 3.**

**Показатели цитокинового статуса у больных зоонозным кожным лейшманиозом.**

Обследованные группы	Цитокины	
	ИЛ-4, пг/мл	ФНО-альфа, пг/мл
Контрольная группа	1,9±0,10	5,3±0,26



течения зоонозного кожного лейшманиоза, результаты которых представлены в таблице 4.

**Таблица 4.**  
**Характер цитокинового статуса при различных клинических вариантах зоонозного кожного лейшманиоза.**

Обследованные группы	Цитокины	
	ИЛ-4, пг/мл	ФНО- $\alpha$ , пг/мл
1. Изъязвленные лейшманиомы (n=23)	2,8 $\pm$ 0,27	9,7 $\pm$ 0,46*
2. Лейшманиомы с явлениями лимфангитов и лимфаденитов (n=20)	1,1 $\pm$ 0,43	15,7 $\pm$ 1,32*
3. Лейшманиомы с бугорками обсеменения (n=19)	1,8 $\pm$ 0,71	16,2 $\pm$ 2,31*
4. Лейшманиомы с явлениями лимфангитов и бугорками обсеменения (n=22)	2,3 $\pm$ 0,61	16,9 $\pm$ 1,15*
5. Контрольная группа	1,9 $\pm$ 0,10	5,3 $\pm$ 0,26
6. Общая группа ЗКЛ (n=84)	3,1 $\pm$ 0,39	14,5 $\pm$ 0,75

Примечание: \* - достоверность различий по сравнению с данными контрольной группы при  $p < 0,05$ .

Среди больных с различными клиническими вариантами течения зоонозного кожного лейшманиоза отмечается прямая зависимость между тяжестью течения рассматриваемого дерматоза и активностью определенных цитокинов, отвечающих за выраженность воспалительной реакции. Так, у больных I группы данные ФНО-альфа были достоверно повышены по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы, но в то же время, достоверно отличались от данных III и IV групп больных ЗКЛ, что является, по-видимому, доказательством активного участия цитокинов в развитии осложненных форм зоонозного кожного лейшманиоза.

Таким образом, характер активности отдельных цитокинов у больных зоонозным кожным лейшманиозом указывает на преимущественный Th2-тип нарушений иммунного ответа, который можно корригировать с помощью иммуномодулирующих и, несомненно, противовоспалительных препаратов, свойства которых объединены в одной группе – препаратах системной энзимотерапии, использование которых и планировалось в настоящем исследовании.

Эндогенная интоксикация может развиваться при различных заболеваниях, при которых, согласно патогенезу, наблюдается повышенный распад тканей, усиливаются процессы метаболизма и выявляются признаки

иммунологических и микроциркуляторных нарушений (Виссарионова В.А.,2001; Рансбергер К.,2003; Gollob K.J. et al., 2008).

Мы поставили перед собой задачу оценить выраженность синдрома эндогенной интоксикации у больных зоонозным кожным лейшманиозом в зависимости от клинических вариантов течения указанного дерматоза.

Проведенные исследования позволили выявить значительное повышение показателей эндогенной интоксикации у больных зоонозным кожным лейшманиозом, что представлено в таблице 5.

**Таблица 5.**

**Характер эндогенной интоксикации у больных ЗКЛ по сравнению с контрольной группой.**

Обследованные группы	Показатели СЭИ	
	ССЭ (%)	СМП (ед.экст.)
Больные ЗКЛ (n=120)	38,9±0,91*	0,955±0,004*
Контрольная группа (n=22)	29,6±1,45	0,215±0,003

Примечание: \* - достоверность различий между двумя группами при  $p < 0,05$ .

В общей группе больных зоонозным кожным лейшманиозом отмечается достоверное повышение изученных показателей ССЭ; СМП и ЦИК по сравнению с контрольной группой (22 практически здоровых лиц), что подтверждает факт наличия эндогенной интоксикации при указанном дерматозе.

Далее было изучено состояние эндогенной интоксикации у больных с различными клиническими вариантами течения зоонозного кожного лейшманиоза и полученные результаты представлены в таблице 6.

**Таблица 6.**

**Зависимость выраженности эндогенной интоксикации от клинического варианта течения зоонозного кожного лейшманиоза.**

Обследованные группы	Показатели СЭИ	
	ССЭ (%)	СМП (ед.экст.)
1. Изъязвленные Лейшманиомы (n=38)	34,7±1,52*	0,905±0,009*
2. Лейшманиомы с лимфангитами и лимфаденитами (n=28)	38,1±1,22*	0,902±0,010*
3. Лейшманиомы с бугорками обсеменения		

(n=25)	42,01±1,92*	0,991±0,043*
4. Лейшманиомы с лимфангитами и бугорками обсеменения		
(n=29)	42,2±2,22*	0,991±0,022*
5. Контрольная группа (n=22)	29,6±1,45	0,215±0,013

Примечание: \* - достоверность различий по сравнению с контрольной группой при  $p < 0,05$ .

Как показывают проведенные исследования, выявляется прямая зависимость между клиническими проявлениями ЗКЛ и изученными показателями эндогенной интоксикации. Так, при возникновении изъязвленной лейшманиомы, т.е. в самом начальном периоде заболевания уже отмечалось повышение показателей СЭИ: ССЭ –  $34,7 \pm 1,52\%$  против  $29,6 \pm 1,45\%$  в контроле при  $p < 0,05$ ; СМП –  $0,905 \pm 0,009$  ед.экст. против  $0,215 \pm 0,013$  ед.экст. в контроле. У больных зоонозным кожным лейшманиозом, характеризующийся наличием лейшманиом в сочетании с явлениями лимфангита и бугорков обсеменения выявлены наиболее значимые изменения со стороны показателей СЭИ даже по сравнению с группой больных, клиническая картина которых была представлена только изъязвленными лейшманиомами: ССЭ –  $42,2 \pm 2,22\%$  и  $34,7 \pm 1,52\%$ , соответственно при  $p < 0,01$ ; СМП –  $0,991 \pm 0,022$  ед.экст. и  $0,905 \pm 0,009$  ед.экст. при  $> 0,05$ . Как видно из приведенных данных, показатель среднемолекулярных пептидов во всех обследованных группах имел практически одинаковые значения, но достоверно был повышен по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы.

Как показали проведенные исследования, уже на ранних этапах развития зоонозного кожного лейшманиоза, даже при минимальных проявлениях заболевания (более одной лейшманиомы по показателю ЦИК и три и более элементов уже в сочетании с показателями ССЭ и СМП), не говоря уже об осложненных его формах, появляются признаки эндогенной интоксикации, которые и определяют дальнейшее течение кожно-патологического процесса.

В доступной литературе имеются сведения о развитии СЭИ различной интенсивности при некоторых дерматозах, в частности при псориазе (Худжамбердыев О.А., 2006), экземе (Рахматов А.Б. и соавт., 2000) и других заболеваниях. Следует отметить, что при любой патологии СЭИ отягощает течение основного заболевания и способствует появлению резистентности к проводимой терапии (Бурмакова Л.М. и соавт., 1999; Уманский М.А. и соавт., 1979; Химкина Л.Н. и соавт., 2001).

Молекулярно-генетические исследования методом ПЦР (в режиме реального времени) были проведены у 90 больных с различными клиническими формами зоонозного кожного лейшманиоза. При исследовании 90 образцов во всех случаях было выявлено наличие ДНК *L.tropica*.

Среди больных кожным лейшманиозом был изучен ген MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) со его следующими генотипами: СС-СТ-ТТ. Проведенные исследования 90 образцов показало следующие результаты: генотип СС был установлен у 18 (20%) больных, генотип СТ – у 63 (70%), генотип ТТ – у 9 (10%) больных кожным лейшманиозом.

На сегодняшний день установлено, что вклад генетических факторов в вариабельности реакций на введение различных фармакологических препаратов составляет от 20 до 96%. Выявление ассоциаций полиморфных генов с различной индивидуальной чувствительностью к лекарственным препаратам позволяет не только уточнить патогенез самого заболевания, но и разработать оптимальную стратегию лечения с учетом биохимической индивидуальности пациента, что отвечает концепции персонализированной медицины.

Большинство ксенобиотиков не оказывают прямого биологического эффекта. Поступая в организм, они подвергаются различным превращениям (биотрансформации), после чего выводятся из организма. Реакции биотрансформации контролируются специальными ферментами системы детоксикации – цитохром Р-450. Наследственные изменения активности этих ферментов и не сбалансированность в их работе, обусловленные генетическим полиморфизмом, приводят к неадекватной реакции организма на различные ксенобиотики. Следствием этого могут быть нежелательные побочные реакции или отсутствие терапевтического эффекта при приеме лекарственных средств. Как известно, метаболизм большинства лекарственных средств, происходит в печени с участием микросомальных ферментных систем, главной из которых является система цитохрома (СYP) Р-450. Каждый изофермент цитохрома Р-450 кодируется своими генами, которые локализуются на разных хромосомах. Вследствие полиморфизма генов метаболизма активность соответствующих ферментов у разных лиц может существенно варьировать. Множественный аллелизм или повышенная экспрессия генов могут приводить к повышению скорости элиминации лекарственных средств, что является причиной снижения их эффективности и приводит к необходимости повышения дозы для достижения первоначального эффекта.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных кожным лейшманиозом отмечается угнетение микросомального окисления, что будет сказываться в усилении эндогенной интоксикации и появлении резистентности к проводимой терапии, так как появляется необходимость использования лекарственных препаратов, проявляющих свои индукторные

свойства на цитохром Р-450, что в наших исследованиях было показано применением системной энзимотерапии (вобэнзим).

В четвертой главе диссертации «Динамика иммунологических и цитокиновых показателей у больных зоонозным кожным лейшманиозом в процессе проведения лечения» приведены данные об эффективности предложенного метода лечения кожного лейшманиоза. Нами использован метод системной энзимотерапии (Вобэнзим) в комбинации с традиционными средствами, указанные в Стандарте. Вобэнзим назначался по 3 таблетки 3 раза в день в течение 20 дней. В зависимости от методики лечения больные зоонозным кожным лейшманиозом были подразделены на II группы: I группа (n=57) больных получала стандартное лечение; II группа (n=63) больных получала стандартное лечение в комбинации с Вобэнзимом.

Критериями эффективности лечения считали сроки очищения лейшманиом от гнойно-некротического налета, паразитологического выздоровления, эпителизации язв и полное рассасывание специфических осложнений зоонозного кожного лейшманиоза (см.таблица 7.).

**Таблица 7.**

**Зависимость срока очищения лейшманиозных язв от давности заболевания.**

Давность заболевания (сутки)	I группа (n=57)	II группа (n=63)
7 – 30	6,25±0,16	4,7±0,13*
31- 45	9,7±0,27	6,15±0,27*

Примечание: \* - достоверность различий между больными I и II группами при  $p < 0,05$ .

Лечение способствовало регрессу всех элементов с образованием поверхностной рубцовой атрофии кожи, причем лучший терапевтический эффект был достигнут у больных ЗКЛ, получавших комплексное лечение в сочетании с вобэнзимом. Так, если у больных I группы с осложненной формой ЗКЛ полное заживление происходило на 29,14±1,55 сутки с момента лечения, то у больных II группы- на 23,6±1,91 сутки.

Более выраженный терапевтический эффект у больных ЗКЛ, получавших дополнительно препарата Вобензим, объясняется в значительном снижении уровня эндогенной интоксикации, данные которых представлены в таблице 8.

**Таблица 8.**

**Динамика показателей СЭИ у больных зоонозным кожным лейшманиозом в процессе проводимой терапии.**

Наблюдаемые группы	Показатели СЭИ	
	ССЭ (%)	СМП (ед.экст.)
I группа (стандарт)		
До лечения	39,2±1,34	0,926±0,016

После лечения II группа (стандарт + Вобэнзим)	33,2±2,52*	0,515±0,008
До лечения	38,6±1,25	0,959±0,016
После лечения	27,1±1,16*	0,185±0,001*
Контрольная группа	29,6±1,71	0,215±0,003

Примечание: \* - достоверность различий между показателями до и после проведенного лечения при  $p < 0,05$ .

Как указывалось, препараты системной энзимотерапии способны оказывать иммуномодулирующий эффект (Насонова В.А., 2003; Дюсенбаева Н.К., 2006), ввиду чего были проанализированы данные по показателям клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных зоонозным кожным лейшманиозом пролеченных разработанным методом, включающей препарат Вобэнзим. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 9.

**Таблица 9.**

**Динамика иммунологических показателей у больных зоонозным кожным лейшманиозом леченных системной энзимотерапией.**

Показатели иммунитета	Контроль	Больные ЗКЛ	
		I группа (n=42)	II группа (n=42)
Лимфоциты, %	32,3±0,75	42,4±2,15	45,4±2,18
		40,5±1,30	26,4±0,73*
СД3-клетки, %	58,3±0,75	37,9±1,64	36,1±1,86
		42,0±0,67	50,1±0,72*
СД19-клетки, %	16,6±0,36	32,0±2,17	30,8±2,0
		31,1±0,66	17,0±0,49*
СД4-клетки, %	38,5±0,36	21,1±0,90	20,5±0,94
		24,5±0,45	40,2±0,82*
СД8-клетки, %	18,9±0,53	35,3±1,40	38,4±1,67
		21,3±0,57*	15,1±0,48*
ИРИ	2,0±0,05	0,65±0,04	0,59±0,04
		1,18±0,04	2,77±0,11*
IgA, г/л	2,4±0,05	0,55±0,02	0,56±0,02
		1,51±0,02	1,69±0,01*
IgM, г/л	1,4±0,06	1,79±0,07	1,72±0,08
		2,0±0,02	2,4±0,01
IgG, г/л	12,1±0,28	28,4±1,18	26,3±1,31
		20,1±0,89*	10,2±0,78*
ЦИК, у.е.	14,0±0,50	35,8±1,65	35,7±1,53
		27,2±0,14*	15,5±1,18*

Примечание: \* - достоверность различий между показателями до и после проведенного лечения при  $p < 0,05$ ; в числителе указаны данные до лечения, в знаменателе – после лечения.

Как показали представленные данные по динамике иммунологических показателей среди больных зоонозным кожным лейшманиозом, получавшие две методики лечения, во II группе пациентов были выявлены значительное положительное влияние Вобэнзим на показатели иммунного статуса. Так, в I группе больных иммунорегуляторный индекс повышался со значений  $0,65 \pm 0,04$  до  $1,18 \pm 0,04$  и данные различия не имели достоверный характер. Во II группе пациентов ЗКЛ повышение значений ИРИ уже имели достоверный характер по сравнению с исходным уровнем до проводимого лечения:  $2,77 \pm 0,11$  и  $0,59 \pm 0,04$ , соответственно, при  $p < 0,05$ . В группе больных ЗКЛ, получавших Вобэнзим, отмечалось достоверное повышение активности клеточного звена иммунитета и снижение активности гуморального звена иммунитета, что, по-видимому, было связано с уменьшением секреции В-клетками определенных цитокинов. Динамика такого показателя, как ЦИК, указывающего на факт развития эндотоксемии, то в обеих группах данный показатель после проведенного лечения снижался по сравнению с исходным уровнем: при I группе – с  $35,8 \pm 1,65$  у.е. до  $27,2 \pm 0,14$  у.е. при  $p < 0,05$ ; при II группе – с  $35,7 \pm 1,53$  у.е. до  $15,5 \pm 1,18$  у.е. при  $p < 0,05$ .

Таким образом, Вобэнзим оказывает выраженный иммуномодулирующий эффект у больных зоонозным кожным лейшманиозом, чем и объясняется больший положительный эффект у больных II группы ЗКЛ.

Далее естественно нами были проанализированы данные, касающиеся уровня цитокинов (ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$ ) у больных зоонозным кожным лейшманиозом в зависимости от методики лечения и результаты этих исследований представлены в таблице 10.

**Таблица 10.**  
**Динамика содержания цитокинов у больных зоонозным кожным лейшманиозом в зависимости от методики лечения.**

Цитокины	Контрольная группа	Больные ЗКЛ	
		I группа (n=30)	II группа (n=31)
ИЛ-4, пг/мл	$1,9 \pm 0,10$	$2,47 \pm 0,58$ $2,98 \pm 0,75$	$2,39 \pm 0,62$ $4,15 \pm 0,33^*$
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	$5,3 \pm 0,26$	$12,44 \pm 1,41$ $10,13 \pm 1,75$	$13,80 \pm 1,44$ $6,31 \pm 0,73^*$

Примечание: в числителе указаны данные до лечения и в знаменателе – после лечения; \* - достоверность различий до и после лечения при  $p < 0,05$ .

Проведенное лечение приводит к нормализации показателей изученных цитокинов (ИЛ-4 и ФНО-альфа), причем в большей степени

выраженное у больных второй группы. Так, отмечалось достоверное повышение содержания ИЛ-4 по сравнению с исходными величинами ( $2,39 \pm 0,62$  пг/мл и  $4,15 \pm 0,33$  пг/мл при  $p < 0,05$ ), что является доказательством увеличения противовоспалительной активности иммунной системы. Что касается экспрессии провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ , то содержание данного цитокина как в первой, так и во второй группе снижалось, только во второй группе эти изменения носили достоверный характер по сравнению с исходными величинами данного цитокина ( $13,80 \pm 1,44$  пг/мл и  $6,31 \pm 0,73$  пг/мл при  $p < 0,05$ ). Следовательно, включение в комплексное лечение больных зоонозным кожным лейшманиозом системной энзимотерапии способствует увеличению противовоспалительной и снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, а значит достигается хороший противовоспалительный эффект, который несомненно сказывается на клинических проявлениях рассматриваемого дерматоза.

Таким образом, применение системной энзимотерапии, в частности, препарата Вобэнзим, в комплексном лечении различных клинических форм зоонозного кожного лейшманиоза имеет свое патогенетическое обоснование, что способствует более быстрому разрешению клинических проявлений заболевания и уменьшению развития различных осложнений и выраженности рубцовой атрофии кожи, что обуславливается нормализующим влиянием Вобэнзима на показатели иммунного и цитокинового статуса, а также уменьшению выраженности эндогенной интоксикации. Кроме того, необходимо отметить и такие важные клинические признаки зоонозного кожного лейшманиоза, которые также устраняются при применении препарата Вобэнзим (отечность и инфильтрация очагов поражения, а также наличие субъективных ощущений). Простота использования и выраженный терапевтический эффект являются залогом широкого использования разработанного метода лечения больных зоонозным кожным лейшманиозом.

### **Выводы:**

1. Современное клиническое течение зоонозного кожного лейшманиоза характеризуется образованием изъязвленных лейшманиом у 31,7% больных, в то время как у остальных пациентов выявляются осложненные формы дерматоза в виде лейшманиом с явлениями лимфангитов и лимфаденитов (23,3%), лейшманиом с бугорками обсеменения (20,8%), лейшманиом с лимфангитами и бугорками обсеменения (24,2%), которые отличаются торпидностью клинического течения и высоким риском развития косметических дефектов.

2. У больных зоонозным кожным лейшманиозом выявлен Th2-тип иммунного ответа, когда наблюдалось снижение функции клеточного звена иммунитета, особенно по показателю ИРИ, значительным повышением провоспалительного цитокина (ФНО-альфа):  $\pm 0,26$  нг/мл против

14,5±0,74нг/мл в контроле при  $p<0,001$  и увеличение противовоспалительного цитокина (ИЛ-4): 8,1±0,39нг/мл против 1,9±0,1нг/мл в контроле при  $p<0,01$ , а также отмечалось усиление гуморального звена иммунитета: повышение СД19 – 31,5±1,22% против 16,6±0,23% в контроле при  $p<0,001$ , причем наиболее выраженные изменения отмечались при осложненных формах заболевания.

3. У больных зоонозным кожным лейшманиозом выявлены значительные признаки эндогенной интоксикации, которые находились в прямой зависимости от давности и клинической формы дерматоза, когда значения ССЭ были увеличены в 1,8 раза, значения СМП – в 1,6 раза по сравнению с данными контроля.

4. Изучение гена МТНFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) позволило установить следующее распределение генотипов: генотип СС встречается у 18 (20%), СТ – у 63 (70%), ТТ – у 9 (10%) больных кожным лейшманиозом, причем последний генотип напрямую был связан с тяжелыми формами дерматоза. Изучение полиморфизма генов цитохрома Р-450 позволило установить причины развития нарушений микросомального окисления, обуславливающее отсутствие или ослабление ответа организма на проводимое лечение.

5. Разработан и внедрен в дерматовенерологическую практику метод лечения больных зоонозным кожным лейшманиозом, включающий в стандартный комплекс препарат системной энзимотерапии (вобэнзим), который оказывает положительный терапевтический, иммуномодулирующий эффект, а также устраняет эндогенную интоксикацию при данном дерматозе, что проявляется в ускорении очищения лейшманиозных язв и их рубцевании.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/28.02.2023.Tib.158.01 ON  
AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES  
AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF DERMATOVENEREOLOGY AND  
COSMETOLOGY**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF DERMATOVENEREOLOGY AND COSMETOLOGY**

**KHIKMATOV RUSTAM SAYFILLAYEVICH**

**PATHOGENETIC RATIONALE FOR THE APPLICATION OF  
SYSTEMIC ENZYMOTHERAPY IN PATIENTS WITH  
CUTANEOUS LEISCHMANIASIS**

**14.00.11 - Dermatology and venereology**

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

**TASHKENT – 2024**

**The theme of the doctoral (PhD) dissertation on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Ministry of Higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2021.4.PhD/Tib2259**

The dissertation has been prepared at the Republican specialized scientific and practical medical center of dermatovenereology and cosmetology.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council [www.dermatology.uz](http://www.dermatology.uz) and on the website of «ZiyoNet» Information and educational portal [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net).

**Scientific adviser:**

**Sabirov Ulugbek Yusupxonovich**  
Doctor of medical sciences

**Official opponents:**

**Mannanov Abdushukur Malikovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Gildieva Margarita Sabirovna**  
Doctor of Biological Sciences, professor

**Leading organization:**

**Andijan State Medical Institute**

Defense will take place «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024, at \_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/28.02.2023.Tib.158.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of dermatovenereology and cosmetology. : (100109, Republic of Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, Farobiy Street, 3. Phone/fax (+99878) 147-02-06, e-mail: [niidiv@mail.ru](mailto:niidiv@mail.ru) ).

Dissertation is registered in Informational-resource centre of registration Republican specialized scientific and practical medical center of dermatovenereology and cosmetology №\_\_\_\_. The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100109, Republic of Uzbekistan, Tashkent, Almazar district, Farobiy Street, 3. Phone/fax (+99878) 147-02-06.

Abstract of dissertation sent out on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 year.

(mailing report \_\_\_\_ on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 year).

**S.S. Arifov**

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

**J.B.Mullakhanov**

Scientific Secretary of the Scientific  
Council for the award of the degree of Doctor of Science,  
Doctor of Medical Sciences

**S.S.Arifov**

Chairman of the Scientific Seminar of the  
Scientific Council for the award of the degree of  
Doctor of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study:** improving the treatment of patients with cutaneous leishmaniasis by including systemic enzyme therapy.

**The object of the study:** There were 120 patients with zoonotic cutaneous leishmaniasis, residents of the Bukhara region.

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

Clinical polymorphism of zoonotic cutaneous leishmaniasis and its complicated forms associated with indicators of homeostasis of the patient's body has been proven.

The pathogenetic influence of the immune and cytokine statuses on the clinical manifestations of zoonotic cutaneous leishmaniasis and their significance in the formation of immunity has been proven.

The mechanisms of development of endogenous intoxication in patients with zoonotic cutaneous leishmaniasis have been proven, the indicators of which are associated with clinical variants of the course of dermatosis.

For the first time, the mechanisms of resistance to therapy in patients with zoonotic cutaneous leishmaniasis, associated with the distribution of cytochrome P450 detoxification genes, have been proven. The relationship of certain MTHFR genes (methylenetetrahydrofolate reductase) with complicated forms of zoonotic cutaneous leishmaniasis, in particular the TT genotype, has been proven.

The proposed algorithm for the treatment of patients with zoonotic cutaneous leishmaniasis has been proven to be highly effective by including systemic enzyme therapy in a standard complex of drugs, which is manifested by a high percentage of clinical and microbiological purification, suppression of the production of pro-inflammatory cytokines and normalization of immunological parameters, along with a decrease in the severity of the endogenous intoxication syndrome.

**Implementation of the research results.** According to the conclusion of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology dated March 29, 2024 No. 02-10/12 (a letter from the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology dated June 10, 2023 02-10/2 was sent to the Ministry of Health on the implementation of scientific developments) innovations for other healthcare institutions).

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters of own research, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 132 pages.

**Эълон килинган нашрлар руйхати.**  
**Список опубликованных работ.**  
**List of published works.**

**1 булим (1 часть. 1 part)**

1. Rakhmatov A.B., Rakhimov I.R., Khikmatov R.S., Davurov A.M. Cutaneous leishmaniasis: diagnosis and treatment // Solid state technology, Volume: 63, Issue: 6 Publication Year: 2020. Page 6363-6366 (SCOPUS).

2. Рахматов А.Б., Далимова Д.А., Хикматов Р.С., Якубов М.Д., Абдурахимов А.А. Система цитохрома Р-450 в реализации эффективности терапии больных кожным лейшманиозом // Медицинский журнал Узбекистана - Ташкент, 2021. - №1, - С.25-29. (14.00.00 №8).

3. Сабиров У.Ю., Хикматов Р.С. К вопросу об эндогенной интоксикации у больных кожным лейшманиозом. // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина». Ташкент, 2021г.- №1-2. - С.78-80. (14.00.00 №1).

4. Сабиров У.Ю., Хикматов Р.С. К вопросу лечения кожного лейшманиоза // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина» - Ташкент, 2021. - №1-2. - С.118-122. (14.00.00 №1).

5. Сабиров У.Ю., Хикматов Р.С., Максудов М.Р. Коррекция эндогенной интоксикации у больных кожным лейшманиозом. // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина» - Ташкент, 2021. - №4. - С.79-84. (14.00.00 №1).

6. Сабиров У. Ю., Хикматов Р.С. Иммунологические аспекты кожного лейшманиоза // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина». Ташкент, 2021. - №4. -С.110-114. (14.00.00 №1).

**2 булим (2 часть. 2 part)**

7. Сабиров У.Ю., Хикматов Р.С., Рахматов А.Б. Особенности клиники и лечения больных зоонозным кожным лейшманиозом // Международная научно-практическая конференция «Лазеры в медицине и биологии». Сборник тезисов. - Ташкент, 2021. - С.49.

8. Сабиров У.Ю., Хикматов Р.С. Комплексная терапия больных кожным лейшманиозом // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина». Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». - Ташкент, 2021. - С.57

9. Рахматов А.Б., Хикматов Р.С. Инновационная технология наружной терапии кожного лейшманиоза. // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина». Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». Сборник тезисов. Ташкент, 10-11 сентября, 2021. - №3. -С.48.

10. Сабиров У.Ю., Хикматов Р.С. Современные аспекты диагностики и лечения кожного лейшманиоза // Приложение к журналу «Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения», материалы ежегодной XXVII научно-практической конференции «Современные достижения медицинской науки и образования за годы независимости», Душанбе, 8-9 ноября, 2021. -С.94-95.

11. Сабиров У.Ю., Хикматов Р.С. Комплексная терапия больных кожным лейшманиозом. // Научно-практическая конференция (69-й годичной) с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины». - Душанбе, 17 ноября, 2021. -Том 1. -С.570-571.

12. Рахматов А.Б., Хикматов Р.С., Якубов М.Д., Абдурахимов А.А. Роль полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе кожного лейшманиоза // Международный научно-практический журнал «Дерматовенерология. Косметология» Белорусия, 2021. - Том 7. №1. - С.16-23.

13. Хикматов Р.С. Проблемы кожного лейшманиоза // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии». Сборник тезисов. - Бухара. 21-22 апреля, 2022. -С.132.

14. Хикматов Р.С. Проблемы кожного лейшманиоза // Научно-практический журнал «Дерматовенерология и эстетическая медицина» материалы VIII съезда дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан. Сборник тезисов. -Ташкент, 7-8 октября, 2022. - №3. -С.124.

15. Сабиров У.Ю., Хикматов Р.С., Рахматов А.Б. Метод диагностического усовершенствования и терапии кожного лейшманиоза // Методические рекомендации -Ташкент, 2021. - С.32.