

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI
SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
SAMARQAND DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI**

TOLIBOV MANSUR MAXMUDOVICH

**BOLALARDA ATOPIK DERMATITNING KLINIK-MORFOLOGIK VA
MOLEKULAR-GENETIK XUSUSIYATLARI**

MONOGRAFIYA

SAMARQAND-2026

**BOLALARDA ATOPIK DERMATITNING KLINIK-MORFOLOGIK VA
MOLEKULAR-GENETIK XUSUSIYATLARI**

MONOGRAFIYA

SAMARQAND-2026

UDK:

BBK: Bolalarda atopik dermatitning klinik-morfologik va molekulyar-genetik xususiyatlari. **Monografiya** /M.M.Tolibov - Samarqand, 2025. – 126 b.

Taqrizchilar:

Azizov B.S. – Toshkent davlat tibbiyot uiversiteti, 2-son dermatovenerologiya va kosmetologiya kafedrası mudiri tibbiyot fanlari doktori, professor.

Xamidova F.M. – SamDTU Patologik anatomiya, seksion biopsiya kursi bilan kafedrası mudiri, dotsent, tibbiyot fanlari doktori.

Annotatsiya: Ushbu monografiya bolalarda atopik dermatitning klinik-morfologik va molekulyar-genetik xususiyatlarini chuqur o‘rganishga bag‘ishlangan. Tadqiqotda atopik dermatitning turli klinik shakllarida epidermal to‘siq disfunksiyasining o‘rni, immun-yallig‘lanish mexanizmlari hamda FLG geni polimorfizmining, xususan 2282del4 va R501X mutatsiyalarining kasallik rivojlanishi va og‘ir kechishi bilan bog‘liqligi tahlil qilingan. Klinik, morfologik va molekulyar-genetik usullar yordamida genotip–fenotip munosabatlari aniqlanib, mutatsiyali genotiplar ekssudativ va surunkali shakllar bilan assotsiatsiyalangani ko‘rsatilgan. Olingan natijalar asosida bolalarni genotipga ko‘ra stratifikatsiya qilish, kasallik kechishini prognoz qilish hamda shaxsiylashtirilgan davolash va profilaktika strategiyalarini ishlab chiqish imkoniyatlari ilmiy jihatdan asoslangan. Monografiya materiallari dermatologiya, allergologiya va pediatriya sohalari mutaxassislari uchun amaliy ahamiyatga ega. © M.M.Tolibov. 2025

Monografiya Samarqand davlat tibbiyot universiteti Markaziy ilmiy uslubiy kengashida muhokama qilindi (2026 yil "___" _____ sonli bayonnoma)

Monografiya Samarqand davlat tibbiyot universiteti Ilmiy kengashi tomonidan tasdiqlangan (2026 yil "___" _____ sonli bayonnoma)

Kengash Ilmiy kotibi DSc, dotsent: _____ U.U.Ochilov

SHARTLI QISQARTMA BELGILAR

FLG -Filaggrin (Filagrin)

AD - Atopik dermatit

EASI - Eczema Area and Severity Index

EAACI - European Academy of Allergy and Clinical Immunology

IgE - Immunoglobulin E

SCORAD - SCORing Atopic Dermatitis (Atopik dermatitni baholash shkalasi)

2282del4 - Nucleotide 2282 deletion of 4 base pairs (2282-pozitsiyada 4 nukleotidni yo'qotish)

R501X - Arginine (R) at position 501 is replaced by a stop codon (X)

PZR - Polimerazali zanjirli reaksiya

N/N - normal gomozigota – mutatsiyasiz

N/DEL - geterozigota, bir normal, bir mutatsiyalangan geterozigota

DEL/DEL - mutatsiyali gomozigota har ikki allel mutatsiyalangan – gomozigota

R/R - normal gomozigota, genetik test natijasida ikkala allel ham normal ekanligini bildiradi

R/X - geterozigota, bir normal, bir mutatsiyalangan geterozigota

X/X - mutatsiyali gomozigota, har ikki allel mutatsiyalangan – gomozigota

OR - Odds Ratio, ishonch oralig'i

GE - gematoksilin va eozin bilan bo'yash

VG - Van-Gizon bo'yicha bo'yash

KQYaME - ko'b qavatli yassi muguzlanuvchi epiteliy

ESH -ekssudativ shakli

ESSH - eritematoz skvamoza shakli

ESLSH -eritematoz skvamoza lixinoz shakli

MUNDARIJA

KIRISH	7
I BOB. BOLALARDA ATOPIK DERMATIT: ZAMONAVIY QARASHLAR ADABIYOTLAR TAHLILI	10
§1.1 Bolalar populyatsiyasida atopik dermatitning zamonaviy klinik va patogenetik jihatlari	10
§1.2 Atopik dermatitda terining morfofunktsional xususiyatlari	15
§1.3 Atopik dermatitda FLG geni polimorfizmlarining klinik ahamiyatiga zamonaviy qarashlar	20
II BOB. KLINIK GURUHLAR VA O‘RGANISH METODIKASI	34
§2.1 Materialning umumiy hajmi	34
§2.2 Klinik, morfologik va molekulyar - genetik tadqiqot usullari	40
§2.3 Natijalarni statistik tahlili	44
III BOB. BOLALARDA ATOPIK DERMATITNING KLINIK, MORFOLOGIK VA MOLEKULYAR-GENETIK XUSUSIYATLARI	45
§3.1 Atopik dermatit bilan kasallangan bolalarning retrospektiv va klinik - laborator tekshirish natijalari tahlili	45
§3.2 Atopik dermatit bilan kasallangan bolalar terisining morfologik va morfofunktsional xususiyatlari	60
§3.3 Atopik dermatitda FLG genining 2282del4 va R501X mutatsiyalarining o‘rni	81
XOTIMA	94
XULOSALAR	105
AMALIY TAVSIYALAR	107
ADABIYOTLAR RO‘YXATI	108

KIRISH

Butun dunyoda taxminan, atopik dermatit bilan kasallangan bolalar soni 20%ni, katta yoshli odamlarlar 10%ni tashkil qiladi, bu esa bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada pasayishiga olib keladi. Aholisi orasida atopik dermatit kasalligi odatda erta bolalik davrida boshlanadi, klinik ko‘rinishi polimorfli toshmalar bilan kechadi hamda turli patomorfologik o‘zgarishlar, shuningdek, bemorlarning butun hayoti davomida boshqa atopik patologiyaga aylanish tendensiyasi bilan tavsiflanadi. Zamonaviy tadqiqotlarga ko‘ra, kasallik rivojlanishida atrof-muhit omillarining buzilishi, odamlar turmush tarzining pasayishi, yomon odatlar, surunkali allergik kasalliklar, ayniqsa, atopiya hamda nafas yo‘llari kasallanishining birinchi sababchilardan biri deb bashorat qilmoqdalar. Mavjud muammolarni hal etish uchun kasallikning hali topilmagan qirralarini izlab topib, patogenetik mexanizmlarini hisobga olgan holda yangi diagnostik, prognostik, profilaktik va davo usullarini ishlab chiqish hozirgi zamon talabi hisoblanadi.

Jahonda hozirgi paytda atopik dermatit bilan 280 millionga yaqin odamlar kasallangan, ushbu kasalliklar turli klinik subtiplar va endotiplarda namoyon bo‘ladi. Bugungi kunga qadar atopiya rivojlanishida 40 dan ortiq genlarning ishtiroki isbotlangan, shu qatorida filaggrin geni ham kasallik rivojlanishida asosiy urin tutadi. Zamonaviy tadqiqotlar atopik dermatitning genetik, epigenetik, immun va mikrobiomik tabiatli kasallik deb ta’kidlaydilar. FLG genidagi mutatsiyalar to‘siq funksiyasining buzilishiga olib keladi, bu sezuvchanlik xavfini va “Atopik marsh” – ekzema, allergik rinit va nafas a’zolarining surunkali kasalliklarining ketma-ket paydo bo‘lishini oshiradi. Atrof-muhit omillari (ifloslanish, parhez va mikrobiotsinoz) FLG metillanishiga ta’sir qiladi, bu kasallikning o‘zgaruvchanligini tushuntirishi mumkin. Shu gipotezalarni hisobga olgan holda ushbu kasallik mexanizmlarini har tomonlama tahlil qilib, individual davolash strategiyasini ishlab chiqish hozirgi zamon talabi hisoblanadi. Ushbu muammolarni aniqlash yuzasidan ilmiy tadqiqotlar o‘tkazish fundamental va klinik tibbiyotning eng muhim masalalaridan biri hisoblanadi.

Mamlakatimizda tibbiyot sohasini rivojlantirish tibbiy tizimni jahon andozalari talablariga moslashtirish, jumladan, turli etiologiyali somatik kasalliklarning oldini olishga qaratilgan muayyan chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda. Shu munosabat bilan 2022-2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasining yettita ustuvor yo'nalishiga muvofiq aholiga ko'rsatilayotgan tibbiy xizmat darajasi yangi bosqichga ko'tarildi. «....birlamchi tibbiy-sanitariya xizmatida aholiga malakali xizmat ko'rsatish sifatini yaxshilash....» kabi vazifalar hal qilinmoqda. Ushbu vazifalardan kelib chiqqan holda, jumladan, surunkali obstruktiv bronxit bilan hamroh bo'lgan atopik dermatitda yuzaga keladigan morfologik va molekulyar-genetik tadqiqotlari asosida filaggrin geni polimorfizmini o'zgarishlarini aniqlab, ularni takomillashtirish yuzasidan tadqiqotlarni amalga oshirish maqsadga muvofiq sanaladi.

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi PF-60-son «2022-2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida», 2020-yil 12-noyabrdagi PF-6110-son «Birlamchi sog'liqni saqlash muassasalari faoliyatiga prinsipial yangi mexanizmlarni joriy etish va sog'liqni saqlash tizimini yanada oshirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi farmonlari, 2021-yil 25-maydagi PQ-5124-son «Sog'liqni saqlashning kompleks rivojlantirish bo'yicha qo'shimcha chora-tadbirlari to'g'risida», 2021-yil 28-iyuldagi PQ-5199-son «Sog'liqni saqlash sohasida ixtisoslashtirilgan tibbiy yordam tizimini yanada takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi qarorlari hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

FLGni kodlovchi gen juda polimorfdir. Hozirgi kunda uning 15 ta mutatsiyasi ma'lum, ulardan 4 tasi (R501X, 2282del4, R2447X va S3247X) oq tanli Yevropa populyatsiyalarida turli chastotalar bilan ustunlik qiladi (Brown S.J., McLean W.H. 2012). FLG genining gomozigotli yoki murakkab geterozigotali mutatsiyalari bo'lgan bemorlar keratinizatsiya buzilishi bilan bog'liq bo'lgan ixtioz kasalligidan aziyat chekadi va atopik dermatit rivojlanishiga moyil bo'ladi. Ushbu kasalliklarda FLG gen ifodasining pasayishi kuzatiladi. FLG gen mutatsiyalari etnik guruhlar

orasida farq qiladi. Yaponiyada 4 ta mutatsiya aniqlangan bo'lib, Ser2554X, 3321del, Ser2889X va Ser3296X, ular atopik dermatit bilan kasallangan yaponiyaliklarning 24%dan ko'prog'ida uchraydi (Samsov A.V., Sokolovskiy E. V. 2015). Yevropada sog'lom odamlarda R501X mutatsiyalarining chastotasi 0,8%, atopik dermatit bilan og'rigan bemorlarda - 3,0%; Janubiy Yevropa (Italiya) va Osiyoda, shuningdek, Afrikaliklarda ham bunday mutatsiya aniqlanmagan (Heimall J. 2012). Bugungi kunga qadar atopiya rivojlanishida 40 dan ortiq genlarning ishtiroki isbotlangan (Balabolkin I. I. 2013., Čepelak I. Et. Al. 2019), shu qatorida filaggrin geni ham kasallik rivojlanishida asosiy urin tutadi.

O'zbekistonning issiq iqlim sharoitida bolalarda atopik dermatitning ko'pincha eritematoz-skvamoz (29,3%), lixenoid (25,6%), kamroq - ekssudativ (15,8%) va pruriginoz (7,4%) shakllari aniqlanadi. SCORAD indeksi bo'yicha chaqaloqlarda kasallikning yengil va o'rta og'ir darajalari ustunlik qiladi, bolalarda asosan o'rta og'ir, o'smirlarda esa kasallikning o'rta va og'ir shakllari ko'proq uchraydi (Mavlyanova Sh. Z. va boshq. 2022.). Bundan tashqari atopik dermatit kechishiga nafas a'zolari va oshqozon-ichak traktining yallig'lanish kasalliklari sezilarli ta'sir ko'rsatadi (Xaitov K.N.va boshq. 2020). Candida albicans atopik dermatit bilan og'rigan bemorlarning aksariyatida muhim allergen bo'lib xizmat qilishi, ushbu zamburug'larning ovqat hazm qilish traktiga kolonizatsiyasi organizmning sensibilizatsiyasini kuchaytirishi va kasallikning kechishini og'irlashtirishi isbotlangan (Mavlyanova Sh. Z. va boshq. 2017.).

Atopik dermatit patogenezini izlab topishda sezilarli yutuqlarga erishganligiga qaramay, diagnostika, prognoz va terapiya samaradorligini baholash qiyin vazifalardan biri bo'lib kelmoqda. Bu mexanizmlarni chuqurroq o'rganish kelajakda shaxsiylashtirilgan davolash usullari, jumladan, epigenetik modulyatorlardan foydalanish imkoniyatini ochib beradi. Adabiyot ma'lumotlarini tahlil qilish asosida shuni ta'kidlash mumkinki, bizning davlatimizda atopik dermatitning morfologik o'zgarishlari, ularni xususiyatlari va ushbu kasalliklarda FLG geni mutatsiyalari chuqur o'rganilmaganligi muammoning dolzarbligini taqozo etadi.

I BOB. BOLALARDA ATOPIK DERMATIT: ZAMONAVIY QARASHLAR ADABIYOTLAR TAHLILI

1.1-§. Bolalar populyatsiyasida atopik dermatitning zamonaviy klinik va patogenetik jihatlar

Atopik dermatit (AD) - qichishish, eritema (qizarish) va terining kserozi (qurishi) bilan tavsiflangan surunkali yallig'lanish bilan kechadigan teri kasalligi hisoblanadi. Odatda bu erta bolalikdan boshlanadi va sanoati rivojlangan mamlakatlardagi bolalarning taxminan 20 %da uchraydi [123; p.205-221]. Bu irsiy xususiyat oilaviy holatlarda ham yaqqol namoyon bo'ladi, agar ota-onalardan biri ushbu kasallikdan aziyat chekkan bo'lsa, bolada uning rivojlanish xavfi yuqori bo'ladi. Agar ikkala ota-onada ham kasallik kuzatilsa, xavf yanada oshadi. Bundan tashqari, mutatsiyalarning turli kombinatsiyalari kasallikning har xil fenotipik namoyondalariga - uning og'irlik darajasi, boshlanish vaqti va hamroh atopik kasalliklarning (masalan, bronxial astma, allergik rinit) paydo bo'lishiga ta'sir ko'rsatadi [51; p.751-762].

Epidemiologik tadqiqotlar AD tarqalishida sezilarli farqlarni ko'rsatadi. XX asrda ISSACning 56 mamlakatda olib borilgan tadqiqotlariga ko'ra, maktab yoshdagi bolalarda AD tarqalishi turlicha bo'lganligi kuzatilgan. Eronda bu ko'rsatkich 1,1% bo'lsa, Yaponiya va Shvetsiyada 16% dan oshganligi Williams H.S., (1995) tomonidan aniqlangan. Shu bilan birga ADning uchrashi Albaniyada 1%, Nigeriyada esa 17%, Rossiyada esa 13–14 yoshdagi bolalar orasida AD tarqalishi 5,2% dan 17,4% gacha yetgan. Moskvada bolalarning 6,17%da AD belgilari qayd etilgan [34; s.58-69, 105].

Nutten S., [127; s.8-16] o'z tadqiqotlarida Xalqaro ISAAC loyihasi doirasida olib borilgan izlanishlar mamlakatlar bo'yicha farqli natijalarni ko'rsatgan. Masalan, Ekvadorda 6–7 yoshli bolalarda AD tarqalishi 20% dan oshganligi, Hindistonda esa bu ko'rsatkich 1% ga ham yetmagan. Xitoyda 13–14 yoshli bolalar orasida 0,2%, Kolumbiyada 24,6% AD bilan kasallanganligi aniqlangan. AD bilan og'rigan bolalar Afrika, Lotin Amerikasi, Yevropa, Yaponiya, Okeaniya davlatlarida ushbu holat 15% dan ziyod qayd etilgan.

XXI asr boshlarida Yevropa mamlakatlarida bu ko'rsatkich boshqa davlatlarga qaraganda ikki-uch baravar yuqori ekanligi ko'rsatilgan, maktab o'quvchilarining taxminan 20%da AD belgilari kuzatilganligi qayd etilgan [23; s.53-60]. Bylund va xammualiflar [53; p.57-65] fikricha katta yoshdagilar orasida Yevropa 17.1%ni tashkil etsa, Osiyo davlatlarida kasallanish darajasi eng past bo'lib 1,2%ni tashkil etadi.

Thyssen va xammualiflar [156; p.5765] tadqiqotiga ko'ra AD bilan kasallanish darajasi yoshga bog'liq, 0-5 yoshli bolalar orasida kasallikka eng sezgir va eng yuqori tarqalganligi Shvetsiyada (34%), Hadi va xammualiflar [78; p.936] tadqiqotlarida esa eng past tarqalganligi Tunisda (0.65%) aniqlangan.

So'nggi o'n yillikda sanoati rivojlangan mamlakatlarda ADning tarqalishi bolalar o'rtasida 15–20%, katta yoshdagilarda esa 1–3%ni tashkil qilmoqda. AD bemorlarning ijtimoiy faolligi va psixologik holatiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi.

Osiyo - Tinch okeani mintaqasidagi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki AD bilan kasallanish prezenteizmga (ishda mahsuldorlikning pasayishi) olib keladi, bu esa iqtisodiy yuklanishga katta ta'sir etadi [57; p.2479-2493]. Shimoliy Amerikada bitta AD bilan chalingan bemorning yillik xarajatlariga tibbiy xizmatlar uchun €4331, bilvosita yo'qotishlar uchun €2450 sarf qilinmoqda [45; p.859]. Saudiya Arabistonida 1,36 milliard SAR (363 million AQSH dollar) yo'qotishlarga olib keladi, bu mamlakat YAIM (Yalpi ishlab chiqarish mahsuloti)ning 0,059% ga teng [66; p.1231-1239]. Shunday qilib, faol davolash va simptomlarni nazorat qilish nafaqat bemorlarning ahvolini yaxshilaydi, balki iqtisodiy xarajatlarni ham kamaytiradi.

AD eng ko'p besh yoshgacha bo'lgan bolalarda uchraydi. Ularning 48–75%da kasallik belgilari olti oylikgacha bo'lgan davrda paydo bo'ladi. Turli tadqiqotlar natijasiga ko'ra, agar har ikkala ota-ona ham atopik dermatit bilan kasallangan bo'lsa, bolada AD paydo bo'lish ehtimoli 81% ni tashkil etadi. Agar bir ota-onada nafas olish a'zolari allergiyasi yoki boshqa turdagi AD bo'lsa, bu ko'rsatkich 59% ni tashkil qiladi. Faqat bir ota-onada atopik dermatit bo'lganda esa ehtimol 56% ni tashkil etadi [99; p.487-494].

Rossiya va AQSHdagi rusiyzabon va ingliz tilida soʻzlashuvchi onalar oʻrtasida oʻtkazilgan soʻrov natijalariga koʻra, AD bilan kasallangan bolalar koʻpincha hayotining dastlabki olti oygacha boʻlgan davrida kasallanadi va oilada birinchi farzand boʻlgan bolalar boshqa bolalarga qaraganda koʻproq ushbu kasallikka chalinadilar. Rossiyada bolalarning aksariyati koʻkrak suti bilan oziqlangan (71% ga nisbatan 49%) va aksariyat hollarda sunʼiy ovqatlantirishga oʻtkazilgan davrda yuzaga keladi. Sut oqsilining toʻliq gidrolizi asosidagi aralashmalar eng koʻp (11% va 1%) qoʻllanilgan boʻlsa, qoʻy suti asosidagi aralashmalar kamroq (4,1% va 2,7%) qoʻllanilganligi aniqlandi. Rus tilida soʻzlashuvchi onalar ingliz tilida soʻzlashuvchi onalarga qaraganda oziq-ovqat allergeni bilan bogʻliq alomatlarni - teri holatining yomonlashishi, maʼlum bir oziq-ovqat bilan bogʻliqligini (69% va 56%) koʻproq qayd etishgan. Shu bilan birga, boshqa alomatlar ham qayd etilgan: diareya, regurgitatsiya, qonning ifloslanishi, urtikar toshmalar va boʻgʻilish xurujlari. Soʻrovning barcha ishtirokchilari bolalarni parvarish qilishdagi qiyinchiliklarni, aybdorlik hissini qayd etishlarini bildirishgan [97; p.246-247].

AD koʻp omilli kasallik boʻlib, uning rivojlanishida turli endogen va ekzogen omillar ishtirok etadi [21; s.173-180]. Soʻnggi yillardagi ilmiy adabiyotlarni tahlil qilish surunkali dermatozli bemorlar sonining koʻpayishi tendensiyasini koʻrsatadi. Shu bilan birga surunkali kechishi bilan eng keng tarqalgan teri kasalliklariga AD, ekzema va psoriaz kasalligi kiradi. Ushbu patologiyalar barcha irq, jins va yosh guruhidagi odamlarda tashxis qilinadi. ADning rivojlanishi ichki va tashqi omillarning hamkorlikdagi taʼsiridan kelib chiqadi, kasallik esa yuqori ekspressivlik va ishtirok etgan genlarning penetratsiyasi bilan birga boʻlgan poligenik multifaktorial meros turi bilan tavsiflanadi. Ushbu holatning patogenezida asosiy aloqalar keratinizatsiya buzilishi, epidermal proliferatsiyaning kuchayishi, immunitet reaksiyasining faollashishi va genetik moyillik katta ahamiyatga ega.

2000-yildagi CORSA tadqiqoti shuni koʻrsatdiki, 13 yoshgacha boʻlgan bolalarda doimiy AD bilan kasallangan otasida bronxial astma boʻlishi, allergik

sezuvchanlik va yuqori ijtimoiy-iqtisodiy holat bilan bog'liqligi isbotlangan [154; p.50-57].

ADning epigenetik tabiatini ko'rsatuvchi bir qator tashqi omillarni keltirish mumkin. Bularga tamaki tutuni va ifloslangan havo (ayniqsa PM2.5 zarrachalari) genlar metillyatsiyasiga ta'sir qilib, atopik kasalliklarga moyillikni oshiradi [76; p.104-110]. Homiladorlik davrida nikotin bilan ta'sirlanish immunitetga oid genlarning epigenetik tartibga solinishini o'zgartirishi mumkin, bu esa bolada allergik kasalliklar, jumladan AD rivojlanishi xavfini ko'paytiradi [100; p.234-240].

Genetik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ADga oid xavflar turli xil genetik polimorfizmlar bilan bog'liq bo'lib, ular kasallikning individual xususiyatlarini shakllantiradi [168; p.1203-1209]. Zamonaviy tadqiqotlar ADning genomik, transkriptomik va proteomik mexanizmlarini o'rganishga qaratilgan bo'lib, bu shaxsiylashtirilgan davolashni va erta tashxis qo'yish uchun yangi istiqbollarni ochadi.

Sherenian va xammualiflar [150; p.666-673] fikriga ko'ra ADning rivojlanishi uchun xavf omillariga FLG, SPINK5, CLDN1 genlarining genetik mutatsiyalari, atrof-muhit ifloslanish, iqlim o'zgarishi, urbanizatsiya, parhez va mikrobiota o'zgarishi, gigiyena gipotezasi, Omega-3 va Omega-6 iste'mol qilish hamda, allergik sezuvchanlik ya'ni AD bo'lgan bolalarda yeryong'oq, tuxum va mushuk junlariga bo'lgan allergiya xavfi kiradi.

So'nggi tadqiqotlar probiotiklar, prebiotiklar va parabiotiklarning immunitet reaksiyasini modulyatsiya qilish va AD alomatlarini yaxshilashdagi muhim o'rnini aniqladi [92; p.2903]. AD bilan bemorlarning 70-90% S. aureus kolonizatsiyalari ekrin bezlarning chiqaruv kanallarida topilgan va bu o'z navbatida terida yallig'lanish jarayonlarining kuchayishiga sabab bo'lganligi tasdiqlangan [73; p.81]. Shu bilan birga S. Aureus, S. Epidermidis bilan raqobatlashib, AD og'irlashuviga sababchi bo'lishi mumkin [74; p.302-313, 22; s.15-17]. Mikrobiotaning o'zgarishi ADning rivojlanishida, "Atopik marsh"ning yangi konsepsiyasini tasdiqlaydi [47; p.2285-2293].

Erta yoshda iste'mol qilinadigan oziq-ovqatlar terining to'siq funksiyasi va immunitet bilan bog'liq genlar ekspressiyasiga ta'sir ko'rsatishi mumkin. Baliq go'shti va ikrasida Omega-3 yog' kislotalari DNK metillyatsiyasi va mikroRNK ekspressiyasi orqali yallig'lanishni kamaytiradi. G'arbdagi diyeta esa aksincha, yallig'lanishga olib keladigan genlarning ekspressiyasini oshirishi mumkin [128; p.1084-1091].

Bundan tashqari, ichak mikrobiotasidagi nomutanosiblik (masalan, laktobatsillus va bifidobakteriyalarning kamayishi) immunitetga ta'sir qiluvchi epigenetik o'zgarishlar bilan bog'liqdir va ADga moyillikni oshirishi mumkin [141; p.177-191]. Tadqiqotlar shuni ham ko'rsatmoqdaki, maishiy kimyoviy moddalar va antibiotiklarning ortiqcha qo'llanilishi ham mikrobiota muvozanatini buzib, epigenetik mexanizmlar orqali FLG ekspressiyasiga ta'sir ko'rsatishi mumkin [94; p.850-859].

Qayta tiklangan (rekonstruksiyalangan) inson epidermisi (RHE) bilan o'tkazilgan tajribalar shuni ko'rsatdiki, terining lipid organizatsiyasi to'siqni saqlashda asosiy rol o'ynaydi [75; p.364-372]. Mikroignalar asosida biomarker plastirlari (testlari) va invaziv bo'lmagan usullar teridagi yallig'lanishni monitoring kilishda perspektiv texnologiya xisoblanadi. Bunda yopishqoq lenta chiziqlarini profillash - teridagi sitokinlar va lipid markerlarini aniqlash uchun ishlatiladi [121; p.1412-1422]. Yopishqoq lentani tekshirish usuli sitokinlar, lipidlar va oqsillarni tahlil qilishga imkon beradi, bu esa uni erta tashxis qo'yish va davolashni kuzatish uchun istiqbolli vositaga aylantiradi [77; p.1358-1370, 157; p.13565].

ADning asosiy patogenetik mexanizmlaridan biri bu terining to'siq funksiyasining buzilishi natijasida epidermisning o'tkazuvchanligini oshishiga olib keladigan filaggrin geni va lipidlarning yetishmasligi bo'lishi mumkin [125; p.130-139].

Multiomilli usullar – genomika, transkriptomika, proteomika, lipidomika va epigenomikaning yutuqlari tufayli ADning molekulyar mexanizmlarini chuqur o'rganish va maqsadli terapevtik yondashuvlarni yaratish mumkin. Hozirgi tadqiqotlar bemorlarni (stratifikatsiyasida) tabaqalashda, davo samaradorligini

bashorat qilishda, biomarkerlarni topishga qaratilgan bo'lib, shaxsiylashtirilgan terapiyani ishlab chiqishda yordam beradi. Shu tarzda, epigenetik mexanizmlar (tamaki mahsulotlarni chekish, havoni ifloslanishi, oziq-ovqat ratsionini buzilishi, mikrobiota kabi ekologik omillar) AD rivojlanishi uchun genetik moyillikka olib keladi. Shaxsiylashtirilgan tibbiyotda FLG geni genetik test-AD kasallikning xavfini va og'irlashuvini prognozlashda oldindan yordam beradi.

1.2-§. Atopik dermatitda terining morfofunktsional xususiyatlari

Teri – fiziologiyasi va anatomiyasiga ko'ra noyob organ bo'lib, bir qator muhim funksiyalarni bajaradi. Ular qatorida to'siq-himoya, retseptor, termoregulyatsiya, immun, nafas olish, sekretor, metabolik va boshqalarni qayd etish mumkin [32; p.80-84].

Teri ikki xil embrion manbasidan rivojlanadi: uning epiteliy qoplami ektodermadan, pastki biriktiruvchi to'qimalar qavati esa mezodermadan hosil bo'ladi. Teri turli xil funksiyalarni bajaradi va tananing asosiy qismlarini shikastlanishdan, mikroorganizmlarni kirishidan hamda toksik va zararli moddalardan himoya qiladi. Sog'lom terida taxminan 1 litr qon zaxirasi bo'lishi mumkin.

Epidermis ko'p qavatli muguzlanuvchi epiteliya bilan ifodalanadi va u 5 ta asosiy qavatdan iborat: bazal, tikanakli, donador, yaltiroq va shoxli. Bazal qavat hujayralari to'g'ridan to'g'ri bazal membrana ustida joylashgan bo'lib, epiteliy va derma o'rtasidagi bog'lovchi qism hisoblanadi. Bazal va tikanakli qavatlarda epiteliotsitlardan tashqari dendrotsitlar (Langergans hujayralari) ham mavjud, ular dermadan epidermisga ko'chib o'tadigan intraepidermal makrofaglar vazifasini bajaradi. Shuningdek, epidermisda T-limfotsitlar ham uchrab turadi, donador dendrotsitlar bilan birga epidermisda mahalliy immun nazorat tizimini tashkil qiladi.

Epidermal makrofaglar dendritik hujayralar tizimining ajralmas qismi bo'lib, nafaqat terining epiteliysida, balki og'iz bo'shlig'i, qizilo'ngach, qin, nafas yo'llari, konyunktiva kabi shilliq qavatlarda ham joylashgan. Limfa tugunlarida bu hujayralar asosan antigenni taqdim etish vazifasini bajaradi. Sog'lom va buzilmagan

teri hamda shilliq pardalarda ko'plab mikroorganizmlar, jumladan patogenlar uchun to'siq vazifasini bajaradi. Epidermisning yuqori qavatlarining doimiy ravishda yangilanishi va sekretsialar bilan yuvilishi uning himoyaviy funksiyasini yanada oshiradi. Shuningdek, teri yuzasida yog' va ter bezlarning teshikchalari orqali sut va yog' kislotalari, fermentlar va yog' bezlari sekretlari ishlab chiqadi, ular bakteritsid xususiyatga ega.

Shox qavatidagi keramidlar darajasining pasayishi to'siq disfunktsiyasining asosiy omilidir. To'yingan va to'yinmagan yog'li kislotalarning muvozanatining o'zgarishi yallig'lanish reaksiyalariga ta'sir qiladi [87; p.1613].

Teridagi to'siq funksiyasining zaiflashuvi organizmning atrof-muhit allergenlariga nisbatan sezuvchanligini oshiradi. Bu esa nafas olish tizimida allergik yallig'lanish jarayonlarini kuchaytirishiga olib kelishi mumkin [145; p.1361-1370].

Turli yoshdagi bolalarda hayotning har bir o'n yilligi davomida epidermis reliefi, pigmentatsiyasi va keratinizatsiyasi asta-sekin ortib borishi kuzatiladi. Bolalar terisi kattalarniki bilan solishtirilganda, epidermis ancha yupqa va nomukammal muguz qavatga ega. Bu o'zgarishlarga epidermisning nozikligi va keratinizatsiya darajalari shuningdek, bolalarda pigmentatsiya ko'rsatkichlari past va terining yog'lanishi ham kam bo'ladi [15; s.35-39].

Terining to'siq funksiyasining buzilishi ADning kelib chiqishiga asosiy omil hisoblanadi. Masalan, epidermisning muguz qavatidagi keramid yetishmovchiligi sfingomiyelin deatsilaza faolligi bilan bog'liq [87; p.1613]. Bu esa lipid muvozanatining yangi terapevtik maqsadiga aylanishi mumkin.

Hozirgi kunda umumiy va mahalliy immunitet o'rtasidagi uzviy bog'liqlik isbotlangan. Ayrim organlarning immunitetini ta'minlashda mahalliy immunitetning o'ziga xos va nospetsifik omillari muhim ahamiyat kasb etadi. Teri immunologik funksiyasi inson organizmining normal ishlashini ta'minlashda katta rol o'ynaydi. Yosh bolalarda teri osti yog' to'qimasi retikuloendotetsial organ hisoblanib, u suyak iligiga o'xshash gistogenez va funksiyaga ega [12; c.27-29].

So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, epidermis va derma tuzilmalari antigenlarni taqdim etish va hujayraviy hamda humoral immun javobni faollashtirish

qobiliyatiga ega. Dermada ko'p sonli fibrotsitlar, gistiotsitlar, limfotsitlar, plazma va endotelial hujayralar mavjud. Terining immun funksiyasida SALT (Skin-associated lymphoid tissue) hujayralar mavjudligi alohida ahamiyatga ega bo'lib, ular terining limfoid to'qimalari bilan bog'liqligini ta'minlaydi.

Terining immun tizimi quyidagi tuzilmalarni o'z ichiga oladi: antigenni tanib oladigan va taqdim etuvchi Langergans hujayralari; epidermotropizmga ega bo'lgan T-limfotsitlar populyatsiyasi, limfoid hujayralar uchun mikro muhit yaratib, immunoregulyator moddalarni ishlab chiqaradigan keratinotsitlar, immun javobni yo'naltiradigan va birlashtiradigan mintaqaviy limfa tugunlari kiradi [31; c.182]. Bolalar terisi atopik reaksiyaning shakllanishida asosiy nishonli organ hisoblanib, antigenik ta'sirlarga kuchli javob beradi [2; c.111-119].

Clausen va xammualliflar [58; p.21895] o'z tadqiqotlarida teri epidermisining muguz qavatidagi sitokin konsentratsiyasining barqarorligini tasdiqlab, klinik foydalanish uchun istiqbolli usulni tavsiya etdi.

Gistologik jihatdan AD bilan bog'liq terining shikastlanishi Langergans hujayralarining ko'payishi, yallig'lanishga uchragan epidermal dendritik hujayralar va T-limfotsitlarning ishtiroki bilan xarakterlanadi. Langergans hujayralari FCER1 retseptorlariga yuqori sezgirlikka ega, ularning ko'p miqdorda paydo bo'lishi AD bilan og'rigan bemorlarda allergik sensibilizatsiya bosqichini rivojlantirishda muhim ahamiyatga ega [89; p.99-106]. Bu hujayralar limfa tugunlariga tushgandan va faollashgandan so'ng, Th2-limfotsitlar epidermisga yallig'lanishli dendritik hujayralarni jalb qiladi. Bu hujayralar faqat FCER1 retseptorlariga emas, balki immunoglobulin Ye fragmentlariga ham ega. Ular shuningdek ko'p miqdorda sitokinlar (TNF- α , IL-6, IL-8) yoki boshqa tadqiqotchilar ta'kidlaganidek, IL-4, IL-5 va IL-13 ishlab chiqaradi. Shu bilan birga gamma-interferon ishlab chiqarish darajasi pasayadi. IL-4 gamma-interferon va Th1 tipidagi immun javobni susaytiradi, natijada IgE sintezi faollashadi.

IL-4 shuningdek qon tomir devorlaridagi yopishqoqlik molekulasining (VCAM-1) ifodalanishini rag'batlantiradi va eozinofillar hamda monotsitlarni yallig'lanish joyiga jalb qiladi, bu esa uyali infiltratsiyaning kuchayishi va atopik

reaksiyaning kech bosqichining rivojlanishiga olib keladi [89; p.99-106]. IL-5, ayniqsa, eozinofillarning differensiatsiyasi va endotelial adgeziyasini faollashtiradi [164; p.175-178]. Bu hujayraviy faollashuv va allergenni qayta ishlash orqali IgE vositachiligida Th2 limfotsitlarga taqdim etilish jarayonini qo'llab-quvvatlaydi.

Differensiatsiya signalini yetkazuvchi epidermal yallig'lanishli dendritik hujayralar, allergen ularning yuzasidagi FCER1 retseptorlari orqali immunoglobulin Ye bilan bog'langandan so'ng, teridagi Th 1 va Th 2 limfotsitlar faollashadi. Bu jarayon, odatda, faqat atopik shaxslarda kuzatiladi, chunki ularda ushbu retseptorlar yuqori darajada ifoda etiladi. Allergenlar bilan takroriy kontakt T-limfotsitlarning ko'payishi va Th 2 fenotipidagi sitokinlar hamda ximokinlarning chiqarilishiga olib keladi, bu esa atopik dermatitning surunkali shaklda namoyon bo'lishiga sabab bo'ladi [89; p.99-106].

So'nggi tadqiqotlarda AD bilan og'rgan bemorlarning terisida immun javobning yana bir muhim xususiyati aniqlangan, bu kasallikning boshlang'ich bosqichida Th 2 limfotsitlar faollashganligi va IL -4 va IL-13 ishlab chiqarishi, surunkali bosqichda esa Th1 limfotsitlar ustunlikka ega bo'lib, IL-5, gamma-interferon va eozinofil infiltratsiyasining ortishi bilan xarakterlanadi [30; s.8-12].

AD bilan og'rgan bemorlarda genomda gipermetilatsiya mavjudligi aniqlangan. Bu ko'rsatkich nazorat guruhiga qaraganda 2,3 baravar yuqori ($p = 0,003$). Lekin qon leykotsitlaridagi FLG geni ekspressiyasi (ekzon 3, pozitsiya 7–8 va ekzon 1) AD bilan og'rgan bemorlar va nazorat guruhi o'rtasida sezilarli farq qilmagan ($p = 0,41$).

Xulosa sifatida aytish mumkinki, AD bilan og'rgan bemorlarning epigenomasi sog'lom insonlarnikidan farq qiladi. Bu farq ushbu ijtimoiy ahamiyatga ega dermatoz uchun yangi maqsadli terapiya usullarini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega [1; s.31-41].

Xorvatiyada, Sabolić Pipinić I. va xammualliflar [146; p.192-198] tadqiqotlariga ko'ra, ADning yengilroq kechishida FLG mutatsiyalarining chastotasi past ekanligi aniqlangan.

1q21 xromosomasida joylashgan filagrin geni (FLG) epidermal to'siqni shakllantirishda asosiy rol o'ynaydigan oqsilni kodlaydi. Buzilgan ifoda yoki funksiyani yo'qotish mutatsiyalari bir qator allergik kasalliklar, birinchi navbatda atopik dermatit (AD) kasalligini olib keladi. So'nggi besh yil ichida ushbu mavzuga qiziqish, ayniqsa, shaxsiylashtirilgan tibbiyot va bolalik davridagi allergik kasalliklar xavfini baholash sezilarli darajada oshdi.

Muraro A va xammualiflar [124; p.357-377] so'nggi Yevropa klinik ko'rsatmalari (EAACI) AD bilan og'riq barcha bemorlarda oziq-ovqat allergiyasining rolini oshirib yubormaslikka va genetik moyilliklarga, shu jumladan FLG holatiga katta e'tibor berishga chaqiradi. Xavf ostidagi chaqaloqlarda FLG skriningini joriy etish AD va "Allergik marsh"ning oldini olishda istiqbolli yo'nalish hisoblanadi. Penton va xammualiflar [136; p.2549-2571] EASI va IGA samaradorligini tahlil qilganda ularning kamchiliklarini aniqladi, chunki ular qichishishni hisobga olmaganlar. PP-NRS va DLQI bemorning ahvolini yaxshilashni yaxshiroq aks ettiradi.

Cabanillas & Novak [54; p.31-42] FLG mutatsiyalarining mavjudligi bolalarda AD xavfini sezilarli darajada oshirishini ta'kidlaydi. Bundan tashqari, mutatsiyalar Yevropa populyatsiyalarida ko'proq uchraydi va etnik kelib chiqishiga qarab farqlanadi. Osiyoda Yevropada keng tarqalgan R501X va 2282del4 dan farq qiluvchi boshqa mutatsiya variantlari aniqlangan.

Venkataraman D, va xammualiflar [162; p.876-882] Buyuk Britaniyadagi bolalar guruhida tadqiqotida FLG mutatsiyalarini tashish o'smirlik davrida, ayniqsa, boshqa atrof-muhit allergenlari bilan birlashganda, doimiy AD xavfini oshirishini tasdiqlagan.

FLG genining promouter sohasidagi DNK metillyatsiyasi uning ekspressiyasini pasaytirishi mumkin, bu esa terining to'siq funksiyasini buzishi va AD rivojlanishiga olib kelishi mumkin [132; p.1449-1456].

Shuni ta'kidlash joizki, AD — bu ko'p omilli kasallik hisoblanadi, uning rivojlanishi genetik omillar va atrof-muhit ta'sirining o'zaro ta'siri orqali yuz beradi. Gen ifodalariga tashqi muhit ta'sirini tushuntiradigan asosiy mexanizmlardan biri bu

epigenetik, jumladan DNK metillyatsiyasi va mikroRNK (miRNA) orqali gen ifodasining o'zgarishidir [112; p.640-647].

Ercan H, Ispir T. va xammualliflar [69; p.86-93] FLG mutatsiyalari og'ir AD bo'lgan bolalarda Th2 tipidagi sitokinlarning (IL-4, IL-5, IL-13) yuqori ifodasi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Bu teri to'sig'i nuqsoni nafaqat allergenning kirib borishini osonlashtiradi, balki tizimli immunitet reaksiyasini modulyatsiya qiladi, yallig'lanishni kuchaytiradi, degan gipotezani qo'llab-quvvatlaydi.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, qora rangli teriga ega bolalarda (VI fototip) oq rangli teriga ega bolalarga qaraganda tabiiy namlovchi omillarning (NMF) yuqori darajasiga ega (II fototip), bu etnik kelib chiqishiga qarab ADning klinik ko'rinishidagi farqlarni tushuntirishi mumkin [86; p.621-630].

AD-bu individual yondashuvni talab qiladigan geterogen kasallik bo'lib, uni davolashda biomarkerlar terapiya samaradorligini bashorat qilish bilan bir qatorda samarasiz davolashni oldini olish mumkin. Genetik izlanishlar esa og'ir ADga moyillikni aniqlashga yordam beradi.

1.3-§. Atopik dermatitda FLG geni polimorfizmlarining klinik ahamiyatiga zamonaviy qarashlar

AD bolalar va kattalarga keng tarqalgan terining yallig'lanishli kasalliklaridan biri bo'lib, turli ma'lumotlarga ko'ra 20%gacha tizimli davolanishni talab qiladigan kasallik hisoblanadi [123; p.205-221]. ADda teri to'sig'i bilan birga immunitetning buzilishi kuzatiladi. AD patogenezing asosiy mexanizmlariga filaggrin (FLG) genidagi mutatsiyalar, terining lipid tarkibining buzilishi, Th2 tipidagi yallig'lanish va atrof-muhit ta'siri kiradi.

FLG gen mutatsiyalari — AD rivojlanishi uchun eng muhim genetik xavf omillaridan biri hisoblanishiga qaramasdan, biroq, bu mutatsiyalarning tarqalishi va ta'sir darajasi turli populyatsiyalarda farq qiladi. Irvine A.D. va boshq. [88; p.1315-1327] fikriga ko'ra Yevropa populyatsiyasilarida eng keng tarqalgan mutatsiyalar R501X, 2282del4, S3247X, R2447Xlardir. Bu mutatsiyalar AD bilan og'rigan bemorlar orasida taxminan 8–10% holatlarda uchraydi. Ular, ayniqsa, Shimoliy

Yevropa mamlakatlarida (Skandinaviya, Buyuk Britaniya) keng tarqalgan. Ushbu mutatsiyalar bilan yashovchi odamlarda kasallik og'ir kechadi va erta boshlanadi. Ko'pchilik AD bilan chalingan bemorlarda SOB bilan bronxial astma rivojlanishi mumkin.

Khatib va boshq [91; p.15130] va Pipinić va boshq. [137; p.467-473], tomonidan turli populyatsiyalarda FLG mutatsiyalarining tarqalish tahlili o'tkazilgan. Ushbu tadqiqot natijalari shuni ko'rsatganki FLG mutatsiyalari Shimoliy Yevropada yuqori chastotaga ega (AD bilan og'irigan bemorlarda 19,1%), Janubiy Yevropada esa bu mutatsiyalarning tarqalishi biroz past bo'lgan, shimoldan janubga kamayishi aniqlangan.

Turkiyada Vardar Acar va xammualliflar [161; p.1865-1871] bo'yicha FLG mutatsiyalarining juda kam namoyon bo'lishi, Mathyer va xammualliflar [115; p.989-992] ta'kidlashicha, Afrika va yaqin Sharq mamlakatlarida AD patogenezida turli xil genetik omillarni ko'rsatadigan FLG mutatsiyalarining past chastotasi hamda Afro-amerikalik bolalarda p.S3316X, p.R826X, kabi noyob LoF FLG-mutatsiyalari aniqlangan, shu bilan birga ularda doimiy AD va remissiya ehtimoli pastligi bilan bog'liqligi aniqlagan [110; p.1269-1276].

Margolis D.J., [110; p.1269-1276], Osiyo populyatsiyasida FLG genining Osiyoda keng tarqalgan mutatsiyalarini c.3321delA va c.441delA, biroq, 2282del4 va R501X mutatsiyalari yevropaliklarga nisbatan kam uchraganligi aniqlangan. Shunga qaramay, FLG mutatsiyalari Osiyoda ham terining to'siq funksiyasiga ta'sir etib, obstruktiv bronxit rivojlanishiga olib keladi. Afrika populyatsiyasida FLG mutatsiyalarining umumiy tarqalishi ancha past (taxminan 2%). Biroq, E2422X kabi noyob variantlar aniqlangan bo'lib, ular ham teri kasalliklari rivojlanishiga o'z hissasini qo'shishi mumkin. Afrika populyatsiyalarida FLG mutatsiyalari bilan obstruktiv bronxit va bronxial astma o'rtasidagi bog'liqlikka oid dalillar ham mavjud.

Lotin Amerikasi populyatsiyasidagi ma'lumotlar cheklangan, ammo mavjud tahlillarga ko'ra, FLG mutatsiyalarining tarqalishi yevropaliklarga nisbatan ancha

past. Bu holat AD ning past tarqalish darajasi bilan bog'liq bo'lishi mumkin [168; p.1203-1203, 169; p.1109-1122].

Shunday qilib, AD rivojlanishida haddan ko'p genlar ishtirok etadilar va har bir gen kasallikka moyillikni oshiradigan poligenik irsiy kasalliklarni kelib chiqishiga sabab bo'ladi [151; p.337-342].

Jennifer J. Koplin va boshq. [95; p.61-66] Avstraliyada yangi tug'ilgan chaqaloqlarning kogortasini o'rganib chiqqanda FLG mutatsiyalari oziq-ovqat allergenlariga yuqori ta'sir qilish bilan birga tuxum va yer yong'oqqa sezgirliги xavfini oshirishini ko'rsatgan. Biroq, mutatsiyalarning mavjudligi har doim ham klinik ahamiyatga ega bo'lmasligi mumkin, bu esa atrof-muhit omillarining ahamiyatini ta'kidlaydi.

Li va boshq. [102; p.12079] Sharqiy Osiyoda AD bilan og'rigan bemorlarda FLG genini o'rganib va ilgari Yevropa kogortalarida tasvirlanmagan yangi mutatsiyalarni topgan. Bu mintaqaviy genetik diagnostika panellarini ishlab chiqish va aholi irsiyati xususiyatlarini hisobga olish zarurligini ko'rsatadi.

FLG geni 1-xromosomaning uzun yelkasida, aniqrog'i 1q21.3 lokusida joylashgan bo'lib, epidermal differensiyalashuv kompleksi (EDC) tarkibiga kiradi [151; p.337-342]. Bu majmua epidermal to'siqni shakllantirishda ishtirok etuvchi bir qator oqsillarni kodlaydi. 1q21.3 lokusi keratinotsitlarning farqlanishini tartibga soluvchi genlarning yuqori zichligi bilan ajralib turadi [118; p.72-82]. FLG geni 3 ta ekzondan iborat bo'lib, faqat 3 ekzon filaggrin oqsilini kodlaydi. Bu ekzon uzun va takrorlanuvchi nukleotid ketma-ketliklardan iborat bo'lib, profilaggrin nomli katta oqsil filaggrinning oldingi shaklini kodlaydi [131; p.441-446]. Profilaggrin donador qavatdagi keratogialin granulalarda saqlanadi [51; p.751-762].

2282del4 va R501X — FLG genining eng yaxshi o'rganilgan mutatsiyalaridir va ular filaggrin oqsilining yo'qolishiga olib keladi. 2282del4 mutatsiyasi — bu FLG genining 3-ekzonidagi to'rtta nukleotid (TTGA) yo'qotilishi natijasida yuzaga keladi. Bu mutatsiya o'qish ramkasining siljishiga va yersh kodoni (stop-kodon) ning erta paydo bo'lishiga sabab bo'ladi, natijada filaggrin oqsilining to'liq shakllanishi to'xtaydi.

R501X mutatsiyasi ham FLG genining 3-ekzonida joylashgan bo‘lib, nonsens mutatsiya hisoblanadi. Bu mutatsiya natijasida arginin (R) kodoni 501-pozitsiyada yersh kodon (stop-codon)ga aylanadi, bu esa filaggrin sintezining to‘xtashiga va qisqartirilgan, nолоyiq (funksional bo‘lmagan) oqsil hosil bo‘lishiga olib keladi.

Tadqiqotlar R501X mutatsiyasi ham AD rivojlanish xavfini oshiradi, ayniqsa Yevropa populyatsiyalarida bu mutatsiya kasallikning og‘ir shakllari bilan bog‘liqligi aniqlangan [108; p.866-871].

Bu oqsil teridagi keratinizatsiya jarayonida muhim rol o‘ynaydigan fibrillyar oqsil bo‘lib, epidermisning to‘siq funksiyasini shakllantirishda hal qiluvchi ahamiyatga ega. U keratin filamentlarini bog‘lash orqali epidermis qavatini barqarorlashtirish, tabiiy namlik omili (Natural Moisturizing Factor, NMF)ni shakllantirish, hamda patogen mikroorganizmlar o‘rishini cheklash va terida mikroblarga qarshi himoyani saqlash jarayonlarida ishtirok etadi [148; p.1285-1294].

Keratinotsitlarning farqlanishi paytida profilaggrin posttranslyatsion modifikatsiyadan o‘tadi va faol filaggrin shakliga aylanadi. Bu jarayonda kallikreinlar (KLK), kaspazalar va metaloproteinazalar ishtirok etadi [148; p.1285-1294]. Shu bilan birga filaggrin keratin filamentlari bilan bog‘lanib, epidermisning mexanik barqarorligini ta‘minlaydi. Keyinchalik u NMF — ya‘ni terini nam saqlash va suv yo‘qotilishini cheklashga yordam beradigan aminokislotalar va ularning hosilalariga parchalanadi [84; p.2233-2241].

FLG mutatsiyalari og‘ir shakllari bo‘lgan bolalarda transepidermal suv yo‘qotilishi (TEWL) va erta yoshda oziq-ovqat allergiyasining yuqori xavfi kuzatiladi [163; p.178258]. Ushbu ma‘lumotlar FLG genining AD va bemorlarning shaxsiy terapiya uchun tabaqalanishini bashorat qilishdagi ahamiyatini tasdiqlaydi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, FLG genining CpG-uchastkalarining yuqori metillanishi terida transepidermal suv yo‘qotilishini oshiradi va allergenlarning kirishini osonlashtiradi [85; p.1148-1161].

Shunday qilib, FLG genining mutatsiyalari bolalarda ADning erta boshlanishiga olib keluvchi muhim omillardan biri hisoblanadi. Ilmiy tadqiqotlar

shuni ko'rsatadiki, FLG mutatsiyalariga ega bo'lgan bolalarda hayotning ilk yillarida nafas a'zolarining allergik kasalliklari, shu jumladan bronxial astma va AD rivojlanish xavfi yuqori bo'ladi [151; p.337-342].

FLG mutatsiyalari quyidagilarga olib keladi bu shox qavatdagi keramidlar va lipidlar tarkibining pasayishiga [160; p.8-26], sitokinlar Th2 (IL-4, IL-13, IL-31) ortib borishiga [44; p.100131], yallig'lanish sohasida *Staphylococcus aureus* kolonizatsiyasiga [73; p.81] olib keladi.

Ghosh va boshqa tadqiqotchilar [72; p.2727] genomika sohasidagi tadqiqotlari asosida AD patogenezida ishtirok etadigan asosiy nomzod genlarni aniqladilar. Ularning tadqiqotlariga ko'ra FLGdan tashqari, SPINK5, S100A8, SERPINB3 – yallig'lanishni tartibga solish va teri to'sig'ining yaxlitligiga javob beruvchi genlari kiradi.

Bhattacharya va boshqa tadqiqotchilar [46; p.627-645] fikriga ko'ra IL-4, IL-13, IL-31 genlari polimorfizmlari yallig'lanish javobining zo'ravonligi bilan bog'liq ekanligini aniqlaganlar. Bunday bolalarda ko'p hollarda uy xo'jaligi allergenlari (chang zarralari, hayvon junlari) va oziq-ovqat allergenlariga yuqori sezuvchanlik aniqlanadi. Bu nafas olish tizimidagi yallig'lanishni kuchaytiradi va natijada obstruktiv bronxit rivojlanishiga olib keladi.

Qo'shimcha tadqiqotlar shuni ham tasdiqlaydiki, FLG mutatsiyalariga ega bo'lgan bolalarda bronxial astma mutatsiyaga ega bo'lmagan bolalarga nisbatan og'irroq kechadi. Bu holat atrof-muhit omillari, jumladan havo ifloslanishi, polen, hayvon junlari, shuningdek, terining mikrobiotasi bilan o'zaro ta'siri orqali yanada kuchayadi [168; p.1203-1209].

Shunday qilib, FLG mutatsiyalari nafaqat AD va bronxial astmaning boshlanish xavfini belgilab beradi, balki ushbu holatlarning og'irroq kechishiga ham ta'sir ko'rsatadi. Bu esa mutatsiyasi bo'lgan bolalarni genetik skrining orqali erta aniqlash va profilaktik choralar ko'rish zarurligini ta'kidlaydi.

Liljedahl va xammualliflar [103; p.104346, 142; p.17002] tadqiqotlariga ko'ra, FLG - null mutatsiyalar tashuvchilarda kimyoviy moddalarga nisbatan sezgirliги oshganligi aniqlagan. FLG - null mutatsiyalar tashuvchilari kimyoviy

birikmalarni oksibenzon, nikel, pirenarni tezroq o'zlashtirganligi aniqlangan. Ular 25-gidroksivitamin D3 (25(OH)D3), darajasini oshiradi, bu terining himoya mexanizmlarining buzilishiga olib keladi. Bunday odamlar qonida yallig'lanish oqsillari darajasi yuqori, bu tananing kimyoviy moddalar bilan aloqa qilish uchun tizimli reaksiyasini ko'rsatadi.

Shunday qilib, FLG mutatsiyalari nafaqat AD xavfini oshiradi, balki teri orqali kimyoviy moddalarning so'rilishini kuchaytiradi, bu esa kosmetika va dori-darmonlarni tanlashda ehtiyot bo'lishni talab qiladi [103; p.104346, 142; p.17002].

FLG genining 2282del4 va R501X mutatsiyalarini o'rganish davomida tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ushbu mutatsiyalar bronxial astma rivojlanish xavfi bilan yaqin bog'liq. Filagrin yetishmasligi teri va nafas yo'llaridagi to'siqni buzib, atrof-muhit allergenlarining organizmga kirishini osonlashtiradi va bu holat bronxial astmaga xos yallig'lanish reaksiyasini kuchaytiradi [134; p.1094-1102, 143; p.45-54].

FLG mutatsiyasiga ega bo'lgan bemorlarda bronxial astmaning og'ir kechishi, immunoglobulin Ye (IgE) darajasining yuqoriligi va nafas yo'llarida surunkali yallig'lanish holatlari kuzatiladi [108; p.866-871].

FLG mutatsiyalari AD yaqqol rivojlangan bemorlarda teri to'sig'ini buzilishi orqali umumiy yallig'lanish holatlarining kuchayishi va nafas yo'llarining sezuvchanligining orta borishi bilan izohlanadi. Natijada, bronxlarda giperreaktivlik kuzatiladi. FLG mutatsiyalar og'ir kechuvchi AD va bronxial astma xavf ortishi bilan bog'liq [62; p.991-998].

Turk va boshqa Osiyo populyatsiyalarida R501X va 2282del4 mutatsiyalari kamdan kam hollarda uchraydi. Turli populyatsiyalarda genetik fon va ekologik omillar (masalan, ul tra binafsha nurlanishi) bu mutatsiyalarning ta'sirini farqli qilishi mumkin. Shu bois, turli mintaqalarda qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazilishi zarur. Bundan tashqari, R501X mutatsiyasi boshqa allergik kasalliklar rivojlanishiga moyillikni ham kuchaytiradi [159; t.339].

AD ning kelib chiqishida faqat FLG geni mutatsiyalari bilan bog'liq emas. Bunda ko'plab genlarning, shu jumladan immunitetni tartibga soluvchi va teri

to'sig'ini himoya qiluvchi genlarning o'zaro ta'siri muhim ahamiyat kasb etadi. Jumladan CLDN1 va SPINK5 kabi teri to'siq funksiyasini ta'minlovchi genlar bilan ham bog'liqdir [131; p.441-446]. Ushbu genlar FLG bilan o'zaro ta'sir qilib, kasallikning rivojlanish mexanizmini va uning turli klinik shakllarda namoyon bo'lishini belgilab beradi. Bu esa ADning murakkab, poligenik tabiatini ko'rsatadi.

Hawkins va xammualiflar [81; p.1083-1088] ma'lumotlariga ko'ra transkriptomik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, AD ma'lum genlarning ekspresion darajasiga qarab turli xil endotiplarga bo'linishi mumkin - Th2-dominantli ADda IL-4, IL-13, TSLP -ortib boradi. Th1/Th17- dominant AD - surunkali shakllarga xos bo'lib, IL-17 va IFN- γ lar miqdori oshadi. Th22-assotsiatsiyalashgan AD giperkeratoz va terining regeneratsiyasining buzilishi bilan bog'liq.

Bugungi kungacha qilingan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ADning molekulyar mexanizmlariga, shu jumladan epidermal to'siqning disfunksiyasiga, Th2-yo'lining faollashishiga va JAK/STAT-signalizatsiyasining o'rniga bog'liq. Bu Yanus kinaz ingibitori (JAKi) va biologik vositalar kabi yangi maqsadli dorilarni ishlab chiqishga imkon beradi [122; p.1501-1515].

AD - bu Th2 vositachiligidagi yallig'lanishi ustun bo'lgan kasallik bo'lishiga qaramay, tadqiqotlarda Th17 va Th22 yo'llari ham ishtirok etadi [125; p.130-139]. Shu bilan birga ADda TSLP, IL-4, IL-13 surunkali yallig'lanishning rivojlanishiga hissa qo'shadi. Th17/IL-22 esa giperkeratoz va teri to'sig'ining buzilishiga olib keladi. TSLP iNKT-hujayralarini faollashtirib, allergik immunitetni kuchaytiradi [174; p.290-299]. O'z navbatida TSLP – timus stromal limfopoetinning ko'p miqdorda ishlab chiqarilishi Th2-tipli yallig'lanish reaksiyalar ortishiga sabab bo'ladi [107; p.7697699].

Qichishish ADning yetakchi alomati hisoblanib, kasallikning og'irligini kuchaytiradi. Neyroimmun faollashuvi TSLP/TRPA1 orqali epiteliya hujayralari va sensor neyronlarning o'zaro ta'siri turg'un qichishishni keltirib chiqaradi [172; p.285-295]. IL-31 ifodasining ortishi kuzatilsa, asab tugunlariga ta'sir qilib, kichishishni kuchaytiradi [158; p.265-277]. Teri uchun shafqatsiz doira bo'lgan

"qichima-tirnash" mexanik zararlanish, teridagi yallig'lanish jarayonlarini yanada kuchaytiradi [120; p.263-292].

Broderick va xammualiflar [50; p.84-120] fikriga ko'ra IL-4, IL-13 va IL-31 genlarining polimorfizmlari yallig'lanish va qichishishning og'irligi bilan bog'liq, ushbu biomarkerlar tahlili 146 salohiyatli markerlarning AD komorbidligi bilan bog'liqligini tasdiqlaydi.

Tadqiqotlarda shuni ko'rsatadiki, ADda TSLP, IL-31 va IL-33 yallig'lanishning asosiy vositachilaridan biri hisoblanadi, lekin bemorlar qon zardobida ularning darajasi sezilarli darajada ko'tarilgan vaqtda, sST2 nazorat guruhidan farq qilmaydi [129; p.1930-1938].

IL-31 va IL-33 ifodalari bolalarda yuqori bo'lsa, sST2 ifodasi kattalarda yuqori, bu ADning yoshga bog'liq xususiyatlarini ta'kidlaydi. Ushbu belgilar kasallikning og'irligini bildirmasada, bemorlarni tabaqalashtirilgan terapiyasi uchun javobni taxmin qilish uchun ishlatilishi mumkin.

Zysk va Trzeciak, [180; p.2024123] fikriga ko'ra, AD tashxislashda zamonaviy tekshirish usullaridan biri bu yopishqoq lenta usuli (TC) hisoblanib, minimal invaziv usullarga kiradi. Bu usul orqali terining muguz qavatidagi yallig'lanish belgilarini va markerlarini aniqlashga imkon beradi. Bu usul bilan TSLP, IL-13, CCL17/TARC markerlarining teri muguz kavati lipidlarini aniqlash mumkin. NOS2/iNOS ifodalari AD va psoriaz kasallilari orasidagi farqlashga yordam beradi. TSLP - potensial nishon bo'lib, yangi zamonaviy tezepelumab preparatiga javob qaytarishi mumkin [107; p.7697699]. Hozirgi kunda MRGPRX2 antagonistlari neyrogen yallig'lanishni nazorat qilishning istiqbolli yo'nalishi hisoblanadi. Formonetin (fitoestrogen) – ADni davolash uchun ishlatilishi mumkin bo'lgan GPER-faollashuvi orqali TSLP ishlab chiqarishni kamaytiradi (Yuan et al., 2021).

Pavel va boshq., [133; p.690-699] o'z tadqiqotlarida yallig'lanishning oqsil markerlari IL-1RL1 (IL-33R), CCL17, CCL20, S100A12 kiritgan. Bu markerlar yurak-qon tomir asoratlari xavfi bilan bog'liq oqsillar miyeloperoksidaza, qon tomir

endotelial o'sish omili FLG geni parchalanish mahsulotlari kasallikning og'irligi bilan bog'liq.

Biologik preparatlar va Yanus-kinaza (JAK) ingibitorlarining rivojlanishi bilan birga kasallarni tabaqalashtirishga (stratifikatsiyasiga) ehtiyoj borligini ko'rsatdi. Renert-Yuval va boshqa [139; p.148-163] bo'yicha masalan, TARC/CCL17 dupilumabga javob berishni bashorat qilish mumkin.

Qichishish ADning asosiy alomati bo'lib, bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada pasaytiradi. Lee Shim, [101; p.772941] ta'kidlashicha TRPV4 biomarkerlari neyroimmun mexanizmlarni faollashtirish orqali qichishishda asosiy rol o'ynaydi. Sanjel va xammualiflar, [149; p.2193-2207] fikriga ko'ra sensorli neyronlarda TRPV4 ning faollashuvi glyukozilsfingozinning pruritogen faolligi bilan bog'liq. Tang va xammualiflar, [153; p.167491] aytishicha, TRPV4 va β -katenin surunkali qichima davolash uchun yangi maqsadlar bo'lishi mumkin. LPC keratinotsitlarda yangi pruritogen TRPV4 faollashishi orqali qichishishni keltirib chiqaradi. Shu bilan birga Chen va xammualiflar, [56; p.301-317] xolestatik qichima bilan og'rigan bemorlarda LPC va miR-146 ning yuqori darajalari topgan.

Barcha yosh guruhlarida ADda Th2/Th22-dominant yallig'lanish bilan tavsiflanadi, ammo u yoshga bog'liq xususiyatlarga ega. Renert-Yuval va xammualiflar, [140; p.1174-1190] o'z kuzatuvlarida masalan chaqaloqlarda, Th17-yallig'lanishi ustun va to'siq genlar birgalikda kamayishini (FLG, CLDN23, FA2H) ko'rsatdi. Guttman-Yassky va xammualiflar, [77; p.1358-1370] fikriga ko'ra katta yoshli bemorlarda esa ADda Th1-polyarizatsiyasi va filaggrinning kamaygan ifodasi kuzatiladi.

Hulshof va xammualiflar, [86; p.621-630] tadqiqotlarida bolalarda ADning og'irligi Th2/Th22 markerlari (IL-33, IL-4R, S100As) darajasi bilan bog'liq bo'lib, bu kasallikning geterogenligini ta'kidlashmoqda.

Luo va xammualiflar, [106; p.608-619] o'z tadqiqotlarida TRPV4 ingibitorlari yangi antipruritik agentlari bo'lishi mumkin. 5-HT_{2A} antagonistlari ADda qichishishni davolash uchun istiqbolli dorilar hisoblanganini isbotlab berishdi. Shu bilan birga mikrobiomaga ta'sir qiluvchi dorilar yallig'lanishni

kamaytirishi va teri to'sig'ini tiklashi mumkin [179; p.570-581]. GE1111 yangi molekulalar IL-13, IL-1 β ifodasini kamaytiradi, to'siq vazifasini tiklaydi [173; p.1406438]. Ushbu genlardagi polimorfizmlar immun tizimining giperfunksiyasiga va allergik yallig'lanish reaksiyalarining kuchayishiga olib kelishi mumkin. Bu esa organizmning atopik kasalliklarga moyilligini oshiradi.

Janus kinaz ingibitori (JAK) ADda yallig'lanishda asosiy rol o'ynaydigan JAK/STAT-signalingiga ta'sir qiluvchi past molekulyar og'irlikdagi dorilarning yangi sinfidir. Maxsus sitokinlarni (masalan, IL-4, IL-13) bloklaydigan biologik preparatlardan farqli o'laroq, JAK ingibitorlari yallig'lanish kaskadlarining keng doirasini, shu jumladan Th2, Th22, Th1 va Th17 yo'llarini bostiradi [123; p.1406438]. Wan va xammualliflar, [164; p.15636] tomonlaridan 2.595 bemor jalb qilingan randomirlangan klinik izlanishlar baritsitinibning quyidagi shkalalarga EASI75, EASI90, SCORAD75 ballari sezilarli yaxshilanganligini va qichima kamayganligini ko'rsatdilar. Platsebo bilan solishtirganda, JAK ingibitorlari qichishishni tezroq yengillashtiradi, aniqroq klinik jihatdan tuzalishini ta'minlaydi va bashorat qilinadigan xavfsizlik profiliga ega [82; p.1342810].

Tadqiqotlar shuni tasdiqlaydiki, yallig'lanishli proteomik profili hatto ta'sirlanmagan terida ham saqlanib qoladi, bu ADni erta va faol davolash zarurligini ta'kidlaydi. Proteomika yallig'lanish va to'siqni buzish bilan bog'liq yangi oqsil biomarkerlarini aniqladi. Bularga Yallig'lanishning oqsil markerlari CCL17, CCL20, IL-33, S100A12 kiradi. Shu bilan birga to'siq vazifasini tartibga soluvchi fermentlar ham KLK7, PPIA, CFL1 [67; p.1299-1309] proteomik profilga kirgizilganligi aniqlangan [119; p.345-361].

Bundan tashqari klinikaga mul'tiomikani kiritish transkripsiya va proteomik profili asosida ADning endotiplarini aniqlash, terapiyaga javobni (masalan, TARC/CCL17 darajasida dupilumab samaradorligi) hamda tizimli asoratlarni prognozini, shu jumladan yurak-qon tomir kasalliklari xavfi yuqori bo'lgan bemorlarni aniqlash imkonini beradi.

Mastrafsi va xammualliflar, [114; p.4639] ta'kidlashicha AD ning og'irlik darajasini belgilaydigan ishonchli biomarkeri bu CC liganda 17 (TARC/CCL17)

xemokini istiqbolli hisoblanadi. TARC/CCL17 bolalar va kattalardagi ADning og'irligi bilan bog'liq. Ushbu biomarkerning yuqori darajasi terapiya samaradorligini baholash va kasallik natijasini bashorat qilishda yordam beradi.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki FLG geni ekspressiyasining pasayishi ADning og'ir shakllari rivojlanishini ko'rsatdi. ADda qattiq birikmalarning buzilishi ZO-1 va klaudin-1 darajasining pasayishi bilan xarakterlanadi [177; p.0161759]. Shu bilan birga FLG tanqisligi teri o'tkazuvchanligini yomonlashtiradi, bu esa teri sezuvchanligini oshiradi [90; p.1-7]. Klaudin-1 va involyukrin oqsillar ifodasini kamayishi teri himoya qavatini yo'qolishiga sabab bo'ladi [173; p.1406438].

Hozirda genetik kasalliklarni o'rganishda zamonaviy usullar keng qo'llaniladi. Bular mul'tiomli usullar bo'lib, genomika, transkriptomika, proteomika, lipidomika va epigenomikalar kiradi. Bu usullarning yutuqlari tufayli ADning molekulyar mexanizmlarini chuqur o'rganish va maqsadli terapevtik yondashuvlarni yaratish mumkin.

Proteomika FLG LoF tashuvchilarida yallig'lanish va to'siq kasalliklari bilan bog'liq differensial ifodalangan oqsillarni aniqladi [67; p.1299-1309].

Lipidomika - bu ADda terining lipidlar tarkibidagi o'zgarishlarni o'rganadigan nisbatan yangi soha [46; p.627-645]. Lipid metabolizmini tartibga soluvchi genlarda metillanishining o'zgarishi teri to'sig'ining zaiflashishiga yordam beradi. FLG mutatsiyalarining tashuvchilari aniq interferonli stress reaksiyasiga ega. Geterozigotli turdagi FLG tashuvchilar lipid metabolizmining buzilishiga ega [59; p.82-91].

Genetik tadqiqotlar etnik guruhlar o'rtasida FLG mutatsiyalari chastotasidagi farqlarni aniqladi va epidemiologik ma'lumotlar geografik mintaq va yoshga qarab ADning boshqacha tarqalishini ko'rsatadi. Shu bilan birga, teri to'sig'i va teri mikrobiotasining disfunktsiyasi, ayniqsa *Staphylococcus aureus* kolonizatsiyasi kasallikning patogenezida muhim rol o'ynaydi. Ichak mikrobiotasi Th1/Th2 muvozanatni va boshqaruvchi T- hujayralari (Treg) faoliyatini ta'siri tufayli immun javobga ishtirok etadi [92; p.2903]. Probiotiklar (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) yallig'lanish reaksiyalarini bostirib, ADning og'irligini kamaytiradi. Zararli

bakteriyalar (*Clostridium*, stafilokokklar) allergik reaksiyalarni kuchaytiradi va teriga zarar yetkazadi. IL-17 va Th17 immunitet reaksiyasini tartibga solishda muhim rol o'ynaydi. Prebiotiklarning ADga ta'sirini eksperimental tadqiqotlarda sichqoncha AD modelidagi tadqiqot yallig'lanishni kamaytirishda pro - va prebiotiklarning samaradorligini tasdiqladi [92; p.2903].

Lactobacillus sakei CVL-001 va *Lactobacillus casei* MCLning (4:3 nisbatda) kiritilishi epidermisning giperproliferatsiyasini, yallig'lanish hujayralarining infiltratsiyasini, CD 8+ T hujayralarining ifodasini, filaggrin darajasi va semiz hujayralarining sekretsiyasi kamayishiga olib keladi. Bundan tashqari, ingichka ichak vorsinkalari morfologiyasi o'rganilganda, bu ichak mikrobiotasi va terining holati o'rtasidagi bog'liqlikni tasdiqladi. Xulosa qilib aytish mumkinki, probiotiklar va prebiotiklar yallig'lanishga qarshi va immunomodulyatsion ta'sirga ega, bu ularni AD terapiyasining istiqbolli sohasiga aylantiradi.

Bundan tashqari, immunogistokimyoviy tadqiqotlar natijalari shundan dalolat beradiki, terining immunologik holati — jumladan, IgE, CD4 va CD8 ekspressiyasi - ADning klinik holati bilan bog'liq bo'lishi mumkin. CD4+ hujayralarining epidermisdagi infiltratsiyasi past SCORAD balli bilan bog'liq ekanligi aniqlangan. Bu kasallikning yengil kechishiga ishora qiladi. Teri to'siq funksiyasining shakllanishi ontogeneznining erta bosqichlarida boshlanib, yoshga bog'liq holda o'zgarib boradi. Ya'ni, bolalarda Epidermis yupqa va noetillashgan bo'ladi, bu esa ularni allergiyaga moyil qiladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, kremlar bilan har kunlik parvarish, jumladan himoya kremlarini qo'llash, AD belgilari regressiyasiga olib kelishi mumkin [24; s.116-118].

Shunday qilib, so'nggi tadqiqotlarda biomarkerlar ADning patogenezinini tushunishda, kasallikning kechishini bashorat qilishda va shaxsiy terapiyada asosiy rol o'ynashini tasdiqladi.

Hozirgi kunda ADni davolashda shaxsiylashtirilgan terapiyaning samaradorligi tasdiqlangan. FLG geni mutatsiyasi bo'lgan bemorlarda terining to'siq funksiyasini tiklash uchun namlantiruvchi vositalardan foydalanish tavsiya etiladi. Zamonaviy AD terapiyasi shaxsiylashtirilgan yondashuv yo'nalishida

rivojlanmoqda. Tizimli preparatlar bilan bir qatorda yuqori samaradorlikka va yaxshi ko'taruvchanlikka ega bo'lgan mahalliy JAK ingibitorlari (ruksolitinib, delgotsitinib) va fosfodiesteraza-4 ingibitorlari (tapinarof) qo'llaniladi [122; p.1501-1515].

Wan va xammualiflar [165; p.15636] tomonidan o'tkazilgan tarmoq meta-tahlili shuni ko'rsatdiki, abrotsitinib, baritsitinib va upadatsitinib taqqoslanadigan samaradorlikka ega, ammo upadatsitinib 30 mg dozada ko'proq nojo'ya ta'sirlarni keltirib chiqarishi mumkin. Mahalliy kortikosteroidlar bilan kombinatsiyalangan terapiya, masalan, upadatsitinib, terapevtik ta'sirni kuchaytiradi [138; p.2169-2181].

Biologik preparatlar barqaror samaradorlik va yaxshi chidamlilikni ko'rsatadi, bu esa ularni uzoq muddatli davolash uchun afzalligini belgilaydi [52; p.1361-1373]. Dupilumabdan keyin al ternativ terapiya sifatida tralokinumab yoki nomolizumabga o'tish mumkin. Shu bilan birga, JAK ingibitorlari simptomlarni tezroq yengillashtiradi, ammo xavfsizlikni sinchkovlik bilan kuzatishni talab qiladi.

JAK ingibitorlari o'rtasidagi ta'sir kam o'rganilgan, ammo ADning og'ir shakli kechayotgan bemorda upadatsitinibni abrotsitinibga almashtirishning muvaffaqiyatli holati tasvirlangan [113; p.38439732]. Baritsitinib uzoq muddat qo'llanilganda barqaror xavfsizlik profilini ko'rsatdi [48; p.2161812]. JAKi ning asosiy nojo'ya ta'sirlari - akne, bosh og'rig'i, nazofaringit va oshqozon-ichak buzilishlari kabi nojo'ya ta'sirga ega [82; p.1342810]. Yurak-qon tomir kasalliklari mavjud bo'lsa, baritsitinib va upadatsitinibni ehtiyotkorlik bilan qo'llash kerak. Atopik dermatitning (AD) Th2-dominant shaklida dupilumab, tralokinumab kabi biologik preparatlar samaralidir. Th1/Th17 bilan bog'liq AD holatlarida JAK ingibitorlari - upadatsitinib yoki baritsitinibni tayinlash maqsadga muvofiq. JAK ingibitorlari (baritsitinib, upadatsitinib, abrotsitinib) qo'llash uchun qulay va tez ta'sir ko'rsatadi, ammo nojo'ya ta'sirlar xavfini baholashni talab qiladi. Ular va biologik preparatlar orasidagi tanlov bemorning individual xususiyatlari va birga keladigan xavflarga asoslangan bo'lishi kerak. Dupilumab (anti- IL-4/ IL-13) ADni davolash uchun tasdiqlangan birinchi biopreparatdir. Muqobil dori vositalariga tralokinumab va lebrikizumab (anti- IL -13), shuningdek, qichishishni nazorat qilish

vositasi sifatida faol o'rganilayotgan nemolizumab (anti- IL -31) kiradi [52; p.1361-1373]. TSLP (tezepelumab) ga qaratilgan maqsadli terapiya ham istiqbolli natijalarni ko'rsatmoqda [107; p.7697699].

Shunday qilib, AD va surunkali obstruktiv bronxit bilan qo'shimcha AD shaxsiylashtirilgan davolashda FLG genining genetik tadqiqotlarining ahamiyati davolashda va FLG genining mutatsiyalarini o'rganish muhim ahamiyatga ega. AD va boshqa atopiyalar patogenezida teri to'sig'ining buzilishiga javobgar bo'lgan FLG mutatsiyalari asosiy rol o'ynashi aniqlangan. Ushbu mutatsiyalar kasallikning og'ir kechishiga, erta boshlanishiga va yondosh allergik holatlar (astma, rinokon'yunktivit) xavfining ortishiga olib keladi.

SOB sharoitida FLG mutatsiyalarining bevosita ta'siri kam o'rganilgan bo'lsada, epitelial to'siqning buzilishi nafas yo'llarining surunkali yallig'lanishiga olib kelishi mumkinligi haqida ma'lumotlar mavjud. Bu FLG profilini kasallikning kichik turlarini aniqlash va individual xavfni hisobga olgan holda davolashni tanlash uchun potensial vositasiga aylantiradi.

FLG genetik tahlilidan foydalanish terapiyaga javobni, shu jumladan to'siq vositalar, biopreparatlar va antitsitokin vositalarni qo'llashni bashorat qilish imkonini beradi, bu esa, profilaktika choralari va davolash rejalarini yanada aniqroq tanlash uchun asos bo'lib xizmat qiladi.

II BOB. KLINIK GURUHLAR VA O'RGANISH METODIKASI

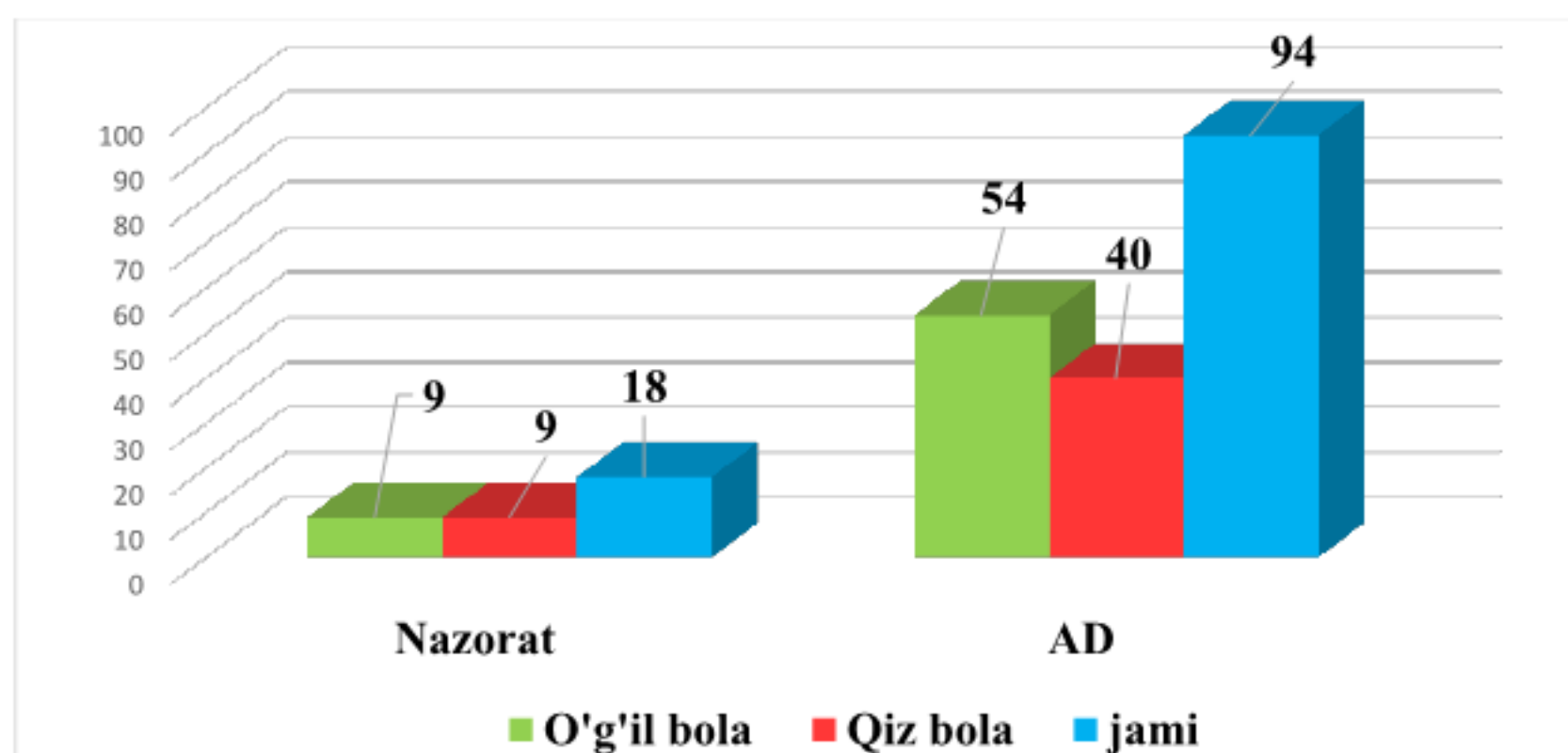
§2.1. Materialning umumiy hajmi

Klinik material xarakteristikasi.

Mazkur tadqiqot ishlari 2024-yili Samarqand viloyatidagi Respublika ixtisoslashtirilgan dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-amaliy tibbiy markazi filialida olib borildi. Tadqiqotimizga Samarqand viloyatidagi Respublika ixtisoslashtirilgan dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-amaliy tibbiy markazi filialiga murojaat qilib kelgan va Xalqaro kasallilar tasnofi (XKT) – 10 bo'yicha Atopik dermatit L20 tashxisi qo'yilgan 1219-ta bemor tarkibidan 94-ta tanlab olingan Atopik dermatit (AD) bilan ambulator davolangan bemorlar qatnashdi.

AD bilan kasallangan bemorlarga tashxis qo'yishda Hanifin J. M., [79; p.44-47] mezonlari qo'llanildi. Umumiy bemorlar soni- 94 ta. Qatnashganlar: 0 yoshdan 7 yoshgacha bo'lgan o'g'il bolalar - 54 (57.45%) va qiz bolalar - 40 (42.55%) bo'lib, ularning ota-onalaridan ixtiyoriy ravishda rozilik olindi. AD tashxisi XKT (Xalqaro kasalliklar tasnifi)-10 bo'yicha L 20 shifri bilan qo'yildi.

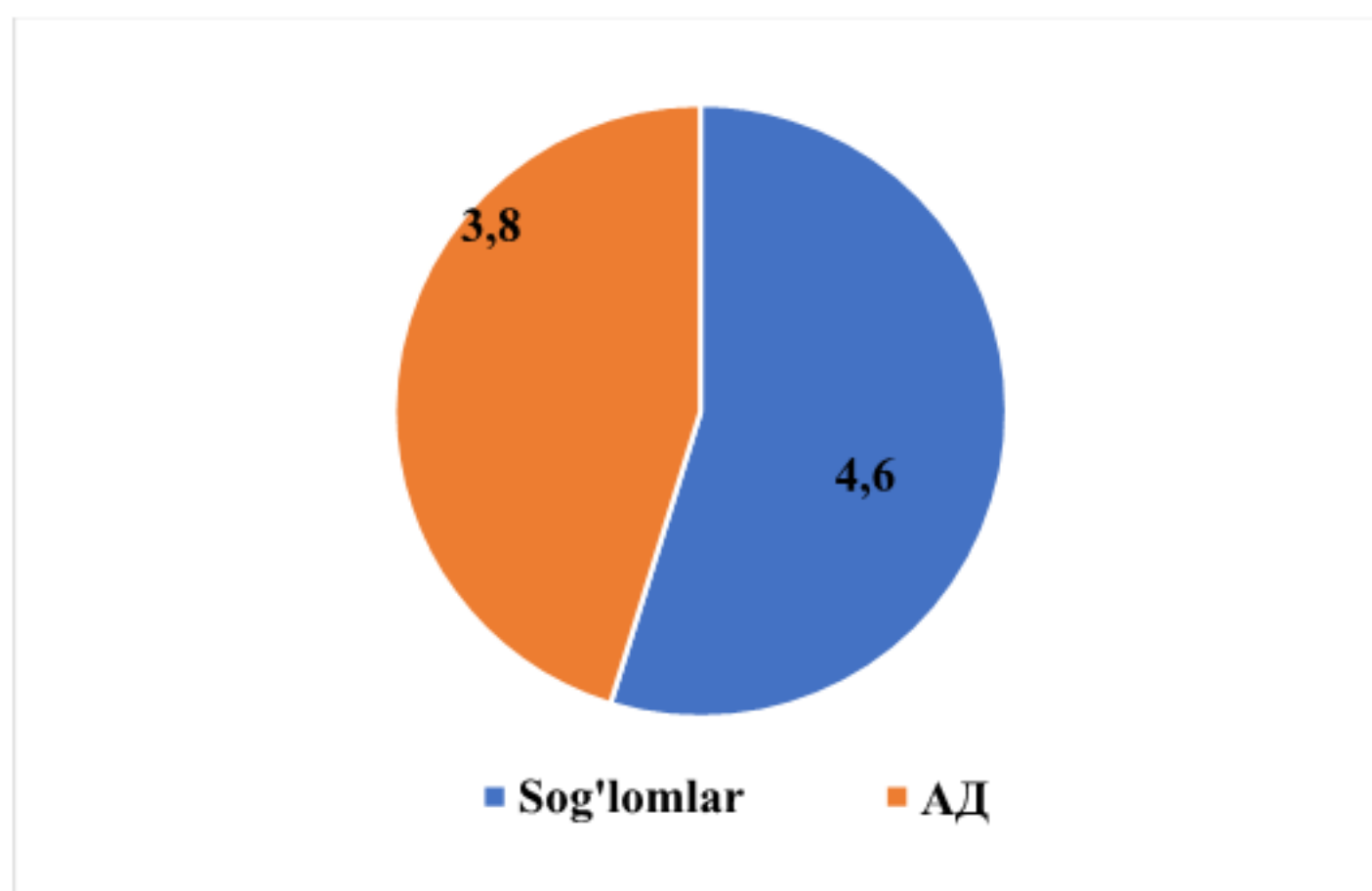
Nazorat guruhiga 18-ta sog'lom bolalar kiritildi. Ulardan 9-ta o'g'il bola (50,0%) va 9 ta qiz bolalarni (50,0%) tashkil etdi.



2.1-rasm. Atipik dermatit guruhlaridagi bemorlar hamda so'lom bolalar miqdori

Birinchi guruhni AD bilan kasallangan bemor bolalar tashkil etib, ularning yoshi bo'yicha tahlili quyidagicha bo'ldi. 0 - 1 yosh - 7 ta bemor (7.4%), 1 - 3 yosh - 36 ta bemor (38.3%), 4-7 yosh - 51 ta bemor (54.3%)larni tashkil etdi. Umumiy bemorlar soni 94 ta bo'lib, shundan o'g'il bolachalar - 54 ta (56.8%) va qiz bolachalar - 40 ta (43.2%)da kuzatildi.

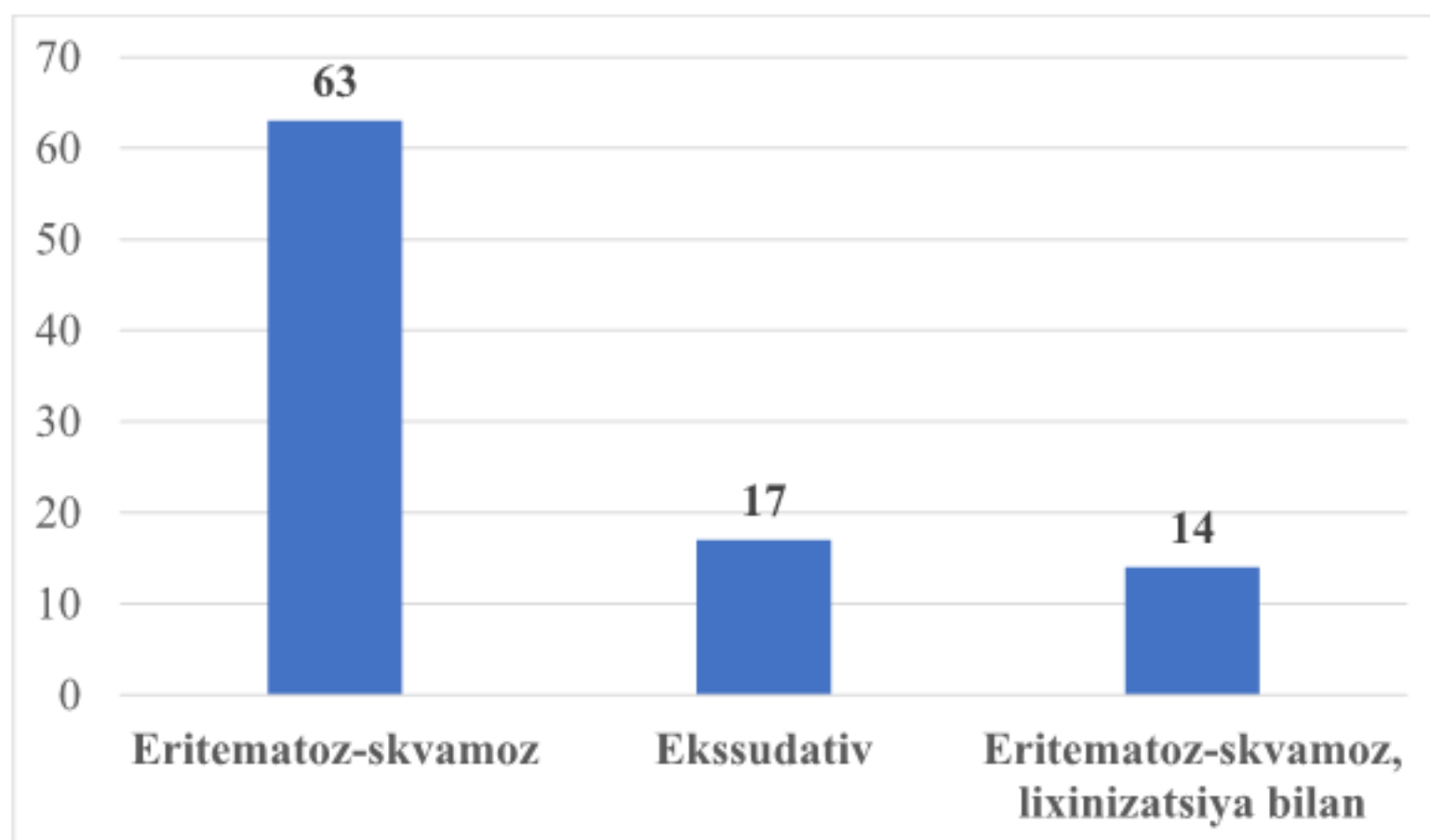
AD bilan bolalar yoshi bo'yicha taqsimlaganda – 0 - 2 yosh - 31 (32,98%), 3 - 4 yosh - 24 (25,53), 5-7 yosh -39 (41,49%). O'rtacha yosh — $3,8 \pm 0,23$ yosh (Rasm 2.2.). AD ga chalingan bemor bolalarning o'rtacha yoshi $3,8 \pm 0,23$ ni tashkil etdi.



2.2-rasm. Kuzatuv guruxdagilarning o'rtacha yoshi

AD kliniko- morfologik shakli bo'yicha tahlil o'tkazganimizda eritematoz-skvamoz shakli 67.0%, ESH 18.1%, eritematoz-skvamoz lixemizatsiya bilan shakli 14.9% hollarda uchradi (Rasm 2.2).

ADning og'irlik darajasi, Yevropa mamlakatlaridan bir guruh olimlar tomonidan 1993-yilda ishlab chiqilgan SCORAD (scoring of atopic dermatitis - atopik dermatitning shkalasi), tizimi yordamida baholandi. Ushbu kasallikning kasallikning og'irlik darajasi baholashda klinik toshmalarning shiddatligi, o'choq maydonini hajmi, qichishish intensivligi va uyquni buzulishi hisobga olindi [5, 130; p.821-838, 147, 167; p.40857, 175; p.84].



2.3-rasm. AD bilan kasallangan bolalarda AD kliniko-morfologik shakllarining uchrashi

SCORAD xalqaro tizimi yordamida atopik dermatitning og‘irlik darajasiini baholash

(Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index)

I bosqich. Kasallik belgilarini aniqlash va baholash (obyektiv alomatlar)

SCORAD tizimiga ko‘ra, 6 belgi baholanadi: 1) eritema (giperemiya), 2) shish/papula, 3) bichilish/qotmacha, 4) ekskoriatsiya, 5) lixenifikatsiya, 6) kseroz.

Har bir morfologik element tavsiya etilgan fotosuratlar asosida 0 dan 3 ballgacha (0 - yo‘q, 1 - yengil, 2 - o‘rtacha, 3 - og‘ir) baholanadi va natijalar. SCORAD maxsus baholash varaqasiga kiritilib, umumiy SCORAD indeksini hisoblash formulasidan foydalangan holda hisoblab chiqiladi.

Eritema (giperemiya) (a-v. rasm).



**a- rasm. Eritema:
1 ball**



**b- rasm. Eritema:
2 ball**



**v- rasm. Eritema:
3 ball**

Shish/papula (g-ye. rasm).



**g- rasm.
Shish/papula:
1 ball**



**d- rasm.
Shish/papula:
2 ball**



**e- rasm.
Shish/papula:
3 ball**

Bichilish/qotmacha (j-i. rasm).



**j- rasm.
Bichilish/qotmacha:
1 ball**



**z- rasm.
Bichilish/qotmacha:
2 ball**



**i- rasm.
Bichilish/qotmacha:
3 ball**

Shifolangan yallig'lanish o'choqlaridan o'lchovlar hisobga olinmadi. Bemorlarda yoriqlar mavjudligi 3 ballda baholandi, chunki bu element kseroz bilan bog'liq.

II. bosqich. Zararlangan teri maydonni hisoblash

O'choq maydoni "to'qqiz" qoidasiga binoan baholandi. Teri maydonini baholashda faqat yallig'lanish o'choqlar hisobga olindi, kseroz bundan mustasno.

Ekskoriatsiyalar (k- m. rasm).



k- rasm.
Ekskoriatsiyalar:
1 ball



l- rasm.
Ekskoriatsiyalar:
2 balla



m- rasm.
Ekskoriatsiyalar:
3 balla

Lixenifikatsiya (n-p. rasm).



n- rasm.
Lixenifikatsiya:
1 ball



o- rasm.
Lixenifikatsiya:
2 ball



p- rasm.
Lixenifikatsiya:
3 ball

III bosqich. Subyektiv belgilarni baholash

So'nggi 3 kun/kecha ichida qichishish va uyqu buzilishi baholandi. Bemor yoki uning ota-onasi savollarga to'liq va to'g'ri javob berishdi. Qichishishning intensivligi va uyquning buzilishi darajasi 10 balli o'lchovda (0 dan 10 gacha) baholandi.

IV bosqich. SCORAD indeksini hisoblash

olingan natijalar ballari baholash varaqasiga kiritilib, SCORAD indeksi quyidagicha hisoblab chiqildi:

$SCORAD = A/5 + 7 \cdot V/2 + C$, bu yerda

A - zararlangan teri maydoni, (tarqalish darajasi, % da);

V - obyektiv belgilar ballari yig'indisi (B1 – eritema; B2 – shish/papulalar; B3 – ekssudatsiya/qotmacha; B4 – ekskoriatsiyalar; B5 – lixenifikatsiya; B6 – teri kserozi);

C - subyektiv belgilar (qichishish, uyquni buzulishi) ballarining yig'indisi [5, 98; p.10-19].

SCORAD indeksi klinikaga qabul qilingan kunda, davolashdan oldin va terapiya tugatgandan keyin aniqlandi:

- 40 ballgacha – yengil og'irlik darajasi,
- 40–60 ball – o'rtacha og'irlik darajasi,
- 60 balldan yuqori – og'ir shakli.

Klinik alomatlar dinamikasi. Davolash vaqtida atopik dermatit klinik ko'rinishlari dinamikasi har bir bemor guruhida tahlil qilindi. Tahlilda kasallikning obyektiv va subyektiv simptomlari to'liq yoki qisman yo'qolish vaqti hamda SCORAD indeksi e'tiborga olindi.

Nazorat guruhi 18 ta sog'lom bolalar tashkil etdi. Shulardan 0 - 2 yosh - 4 (22,22%), 3 - 4 yosh - 4 (22,22%), 5-7 yosh - 10 (55,56%). O'rtacha yosh — $4,6 \pm 0,49$ ni qamrab oldi. Ularning 10 ta o'g'il bola (60%) va 8 tasi qiz bolalarni (40%) tashkil etdi (Rasm 2.2.).

Biopsion materiallar xarakteristikasi.

Tadqiqotda AD bilan kasallangan hamda SOB qo'shimcha AD bo'lgan bemor bolalar terisidan olingan bioptat namunalari morfologik usullarni qo'llash orqali olib borildi. Material sifatida bolalarning terisidan olingan bioptatlar, ular ota-onalarning yozma roziligi asosida olindi (20 bioptat). Bioptatlar toshmalar toshgan terining turli maydonlaridan olindi.

Barcha ishtirokchilar yoki ularning qonuniy vakillari xabardor qilingan holda rozilik varaqasini imzolagan.

Nazorat va kuzatuv guruhdagi bolalarda o'tkazilgan kliniko-anamnestik, kliniko-laborator, gistologik va genetik tekshiruvlari miqdori 2.1.1. - jadvalda keltirilgan.

2.1.1-jadval

Ilmiy ish doirasida o'tkazilgan nazorat guruhi, asosiy guruh va taqqoslash guruhidagi bemorlarning taqsimlanishi

Tadqiqot	Tekshiruv guruhi	
	Taqqoslash guruhi (AD)	Sog'lom nazorat guruhi (n=18)
Kliniko-anamnestik ma'lumotlar tahlili	94	-
AD qo'zg'ash davri klinik ma'lumotlar tahlili (SCORAD, kliniko-morfologik shakllari va boshq.)	94	-
Kliniko-laborator tahlillar		
Jami	94	14
Qonda IgE miqdori tahlili		
Jami	94	10
Teri biopstatlarining tekshiruv tahlili		
Jami	14	6
FLG genining c. 2282del4 va p. R501X mutatsiyalarining molekulyar - genetik tadqiqot tahlili		
Jami	94	18

Bu ikkita guruxdagi bolalardan FLG genining 2282del4 va R501X mutatsiyalarining molekulyar - genetik tadqiqot tahlili aniqlash uchun venoz qonidan 2 ml qon olinib, belgilangan tartibda tadqiqot olib borildi.

§ 2.2 Klinik, morfologik va molekulyar - genetik tadqiqot usullari

Tadqiqot 2024-yilda dermatovenerologiya va kosmetologiya ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Samarqand filialida o'tkazildi. Unda teri kasalliklari bo'yicha tibbiy yordamga murojaat qilgan bolalar ishtirok etdi. 2024-yilda markazga tashrif buyurgan bemorlarning umumiy soni 42 917 kishini tashkil etdi, ulardan 1330 nafari (3,1%) AD bilan kasallanganligi ma'lum bo'ldi.

Bizning tadqiqotimizda 0-17 yoshgacha bo'lgan AD bilan kasallangan bemor bolalar kiritildi.

Kiritish mezonlari. ADni o'rganish uchun bemorlar quyidagi tashxis mezonlari asosida tanlab olindi [80; p.44-47]:

Teri qichishi (prurigo); teri toshmalari (minimal ko'rinishda bo'lsa ham); qondagi IgE darajasining yuqoriligi; kaft va barmoq oralarida teri giperlinearligi; rityriasis alba (yuz va yelkadagi gipopigmentli dog'lar); follikulyar giperkeratoz; epidermisning butunligini buzilishi; kseroz; ixtioz; qo'l va oyoqlarda nospetsifik dermatitlar; terining tez-tez stafilokokk, zamburug' yoki herpes infeksiyalari bilan zararlanishi; oq dermografizm; terlaganda qichishish; bo'yin burmalari; 2 yoshgacha bo'lgan bolalarda suvli muolajalardan keyin terida qo'zg'alish va boshqa belgilari.

Chiqarish mezonlari. Quyidagi dermatologik kasalliklarning mavjud emasligi: sebozeyali dermatit, dermatomikoz, psoriaz, quruq streptodermiya, ekzema va boshqa teri patologiyalari.

Tadqiqotimizning 1 - asosiy guruhiga AD tashxisi qo'yilgan bemor bolalar tashkil etdi. Kuzatuvimiz davomida bemorlarning oilaviy va allergik anamnezi o'rganildi, xurujga olib keluvchi omillar, kasallikning klinik kechishi va qo'shimcha kasalliklar aniqlandi. Davolashdan oldin va keyin klinik, laborator hamda instrumental diagnostika usullari qo'llanildi. Kuzatuv muddati 3 oyni tashkil etdi. Barcha bemorlar davolashdan oldin va keyin allergolog, terapevt hamda dematolog, endokrinolog, parazitolog va nevropatolog tomonidan ko'rikdan o'tkazildi.

Xuruj davrida o'tkazilgan standart laborator tekshiruvlar: Qonning umumiy va biokimyoviy tahlili o'tkazildi.

Teri namunalarida morfologik va morfometrik tekshirish usullari.

Tadqiqotimizda teri tuzilishidagi o'zgarishlarni o'rganish maqsadida bolalar terisi namunalari yopishqoq tasma va tangensial usul bilan bioptatlar olindi. Teri bioptatlari olish uchun ota-onalarning ixtiyoriy roziligi olindi. Teri namunalari bilakning bukuvchi yuzasining yuqori uchdan bir qismidan olindi. 2% li novokain eritmasini teri orasiga yuborib, "limon po'stlog'i" ko'rinishini hosil qilgandan so'ng, bir martalik skalpel yordamida namuna qirib olindi. Bioptat olinishi bilanoq

namunalarni fiksatsiya qilish uchun xona haroratida 24 soat davomida neytral 10%li formalin eritmasiga joylashtirildi, soʻngra oqayotgan suvda yuvildi va spirtida degidratatsiya qilinib, parafinga singdirildi.

Barcha bemorlar 2 ta guruhga boʻlib oʻrganildi.

- asosiy guruh AD ga chalingan bemor bolalar 14 ta.
- gurux nazorat sogʻlom bolalar 6 tani tashkil etdi.

Tadqiqot vazifalarini hal qilish va kontaktli dermatit hamda terining zamburugʻli kasalliklarini istisno qilish uchun teri yuzasidan surtma olinib, Romanovski-Gimza usulida sitologik tekshiruv amalga oshirildi.

Umumgistologik boʻyash usullaridan SOB qoʻshimcha AD kasalligi va ADda teridagi tuzilmaviy oʻzgarishlarni aniqlash uchun gematoksilin va eozin bilan boʻyash (GE) orqali terining umumiy tuzilishi baholandi hamda Van-Gizon boʻyash usuli (VG) boʻyicha terining biriktiruvchi toʻqima, xususan kollagen tolalar va mushak tolalari holati oʻrganish uchun qoʻllanildi.

Teri epidermisi morfometrik tahlili. Statistik jihatdan ishonchli natijalar olish uchun bir necha koʻrish maydonlarida kamida 20 ta obyekt tahlil qilindi. Bunda teri yuzasi maydonini oʻlchash, epidermisning umumiy qalinligi va uning alohida qavatlarini qalinligini baholash, tasviriy statistika oʻtkazish, turli teri qavatlaridagi hujayralarni sanashni oʻz ichiga olgan morfometrik tadqiqotlar olib borildi. Gistomorfometrik tahlillar Olympus mikroskopiga ulangan skaner yordamida, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url dasturlari orqali amalga oshirildi.

Natijalarning statistik tahlili Microsoft Office Excel-2010 dasturi orqali Pentium-IV personal kompyuterida Styudentning t-testidan foydalangan holda oʻtkazildi.

FLG gen mutatsiyasining molekulyar - genetik tadqiqot usullari.

FLG genining p. R501X (NM_002016.1(FLG):c.1501 C>T (p.R501*)) va c. 2282del4 (NM_002016.2(FLG):c.2282_2285del(p.Ser761fs)) mutatsiyalarining molekulyar - genetik tadqiqot usullari olib borildi.

Bemorlar FLG genining ikkita mutatsiyasi uchun molekulyar genetik tadqiqotdan oʻtdilar. Venoz qon biomaterial sifatida olindi. Ushbu biomaterial

EDTA qo'shilgan naychalarda to'plangan (2000 ml venoz qon 200 ml antikoagulyant eritma 0,05 M bilan bir martalik plastik naychada to'plangan).

DNKni periferik qon leykotsitlaridan ajratish: DNK izolyatsiyasi Litek (Rossiya Federatsiyasi) tomonidan ishlab chiqarilgan DNK-Ekspress-qon reagentlarining tijorat to'plami yordamida amalga oshirildi. Har bir bemorning qoni 1000 mkl miqdorida 1,5 ml sig'imli qopqoqli probirkalarga solindi va 3000 hajm/daqiqa tezlikda sentrifugadan xona haroratida 5 daqiqadan o'tkazildi. Yuqori qavat qon hujayralariga ta'sir qilmasdan olib tashlandi. Shakllangan qon elementlari yopiq probirkada muzlatgichga -20°S kamida 1 soatgacha to'liq muzlagunga qadar saqlandi.

Ikkinchi bosqich quyidagi bosqichga o'tkazildi: Barcha probirkalar to'liq xona haroratida eritildi. Keyin "DNK ekspress Qon" reaktivi qo'shilgandan so'ng, probirkalar 99°C da oldindan qizdirilgan termostatga 15 daqiqa davomida joylashtirildi. Shundan so'ng, xona haroratida 1 daqiqa davomida 8000 - 14000 hajm/daqiqa tezlikda sentrifugalandi.

Shu tarzda olingan supernatant DNK namunasi sifatida sinovda ishlatildi. Bemorlarning DNKsi sifati va miqdorini baholash uchun inson genomining ikkita bir nusxali genini amflikatsiyalash uchun praymerlar ishlatildi. Ushbu PSRni baholash usuli-bu amflikatsiyalash tegishli dastur bilan real vaqtda mos. Reaksiya oxirida aniqlash chegarasi - deteksiyasi (Cq) 29 dan kam bo'lgan qiymatlar maqbul deb hisoblandi.

FLG geni parchalarining polimeraza zanjiri reaksiyasi (PZR): Ish tegishli guruhlarining o'rganilgan bemorlarida quyidagi mutatsiyalarni aniqlash orqali amalga oshirildi: 1. p. R501X. 2. V. 2282del4

FLG genidagi yuqoridagi mutatsiyalar real vaqtda PZR orqali aniqlandi. Usul bir zanjirli reaksiya mahsulotlarini gibridizatsiyasi natijasida hosil bo'lgan egri chiziqlarini tahlil qilishga asoslangan. Keyingi etapda maxsus zondli flyuoressensiyani o'chiruvchisi bilan olib borildi. Praymerlar kimyoviy biologiya va fundamental tibbiyot institutida (SO RAN (Novosibirsk)) ishlab chiqilgan.

Bitta mutatsiyani aniqlash uchun, ikkita aralashmadan foydalanildi, buning hajmi 20 mkl bo'lib: 8 mkl suv, 2 mkl hamda 1 R501X mutatsiyasi uchun allel praymerlar hamda 8 mkl C30*2.5 va 2 mkl inson genom DNKsi (bilan bir konsentratsiyasi 5-50 ng/ mkl). Xuddi shu aralashma R501X va 2282del4 mutatsiyasining alleli uchun tayyorlandi.

Amflikatsiyani o'tkazish: Real vaqtda PZRda DT Ptime (kompaniya «DNK texnologii», Rossiya) kuchaytirgichida amalga oshirildi (2.2.1.- jadval).

2.2.1.- jadval

Amflikatsiyani o'tkazish bosqichlari

№	O'tkazilish qadamlari	Protokol		Sikllar miqdori
		Temperatura	Vaqt	
1.	Oldingi isitish	95°	15 дақ	1 sikl
2.	Denaturatsiya	95°	6 сек	49 sikl
3.	Tovlash	60°	20 сек	
4.	Elongatsiya	72°	7 сек	

R501X mutatsiyasi FAM kanali uchun bo'yoqdan flyuoressent signalni aniqlash orqali aniqlandi, o'z navbatida 2282del4 mutatsiyasi HEX kanali uchun bo'yoqdan flyuoressent signalni aniqlash orqali qo'llaniladi.

§2.3 Natijalarni statistik tahlili

Barcha ma'lumotlar tahlili Python va RStudio dasturiy paketlaridan foydalanildi. Me'yoriy taqsimotga ega bo'lmagan miqdoriy ko'rsatkichlar mediana (Me) va kvartillar - birinchi (Q1, 25%) va uchinchi (Q3, 75%) yordamida tavsiflangan.

Guruhlarni taqqoslash uchun noparametrik statistik usullardan foydalanildi, bunda Kraskel-Uollis va Mann-Uitni mezonlari qo'llanildi, chunki ma'lumotlar normal taqsimotga mos kelmadi. Guruhlar o'rtasidagi farqlar $p < 0,05$ ahamiyatlilik darajasida (ya'ni 95% dan ortiq ishonchlilik bilan) statistik jihatdan ahamiyatli deb hisoblandi.

Sifatli ma'lumotlar χ^2 (Xi-kvadrat) mezonida tahlil qilindi. Normal taqsimotsiz o'zgaruvchilar o'rtasidagi korrelyatsiyani baholash uchun Spirmen korrelyatsiya koeffitsiyentidan foydalanildi [7; s.459, 8; s.497, 26; s.416].

III BOB. BOLALARDA ATOPIK DERMATITNING KLINIK, MORFOLOGIK VA MOLEKULAR-GENETIK XUSUSIYATLARI

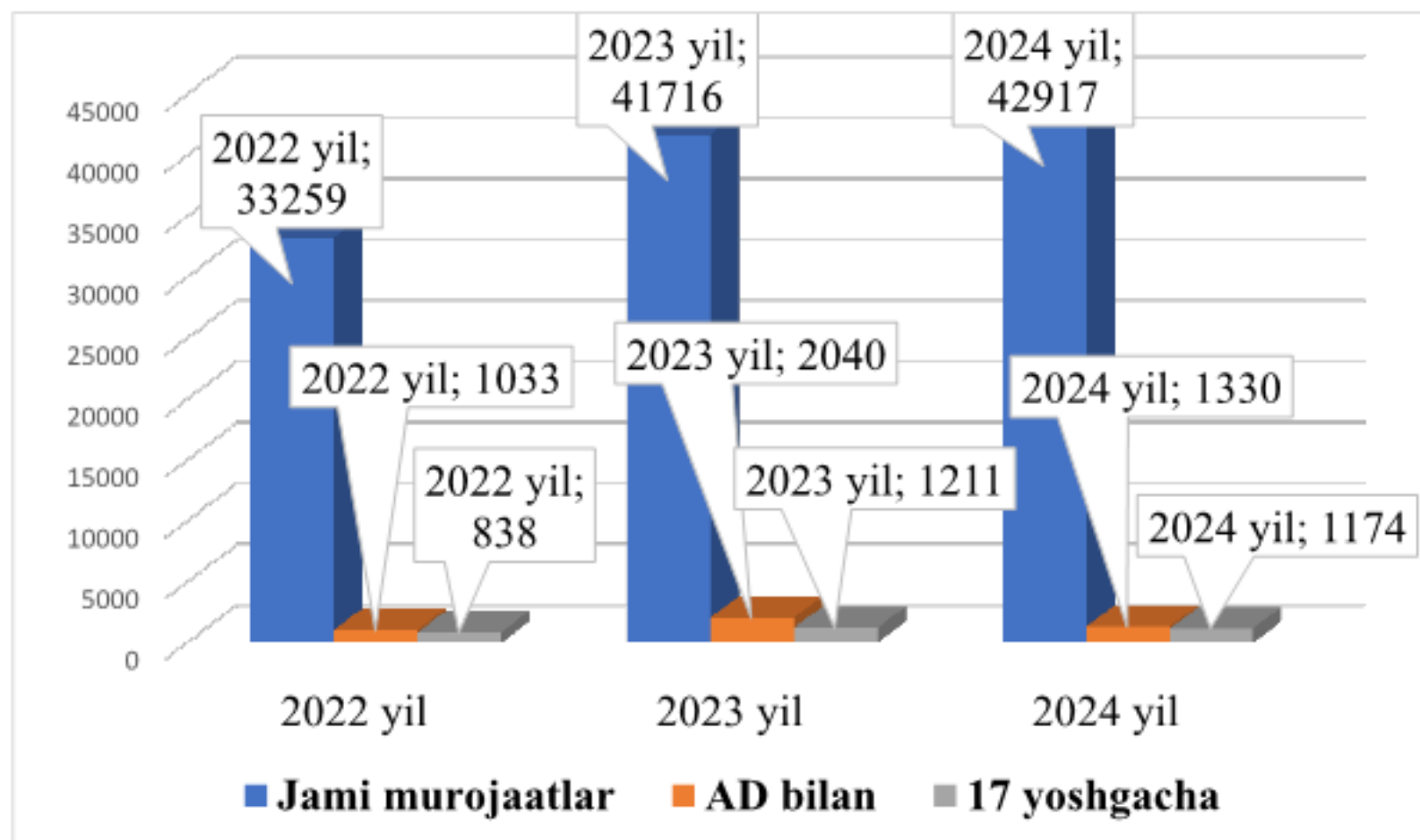
§3.1 Atopik dermatit bilan kasallangan bolalarning retrospektiv va klinik - laborator tekshirish natijalari tahlili

Tadqiqotimiz maqsadiga ko'ra atopik dermatit bilan kasallangan bemor bolalarni retrospektiv va prospektiv kuzatish orqali tekshirildi. Retrospektiv tekshiruvi Respublika ixtisoslashtirilgan dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-amaliy tibbiy markazi Samarqand filialiga 2022, 2023 va 2024-yillarda murojaat qilgan bemorlar ma'lumotlari kiritildi.

2022-yilda markazga turli teri va tanosil kasalliklari bilan jami 33259 ta bemorlar murojaat qilishgan. Shundan "Atopik dermatit" tashxisi 1033 ta bemorlarga kliniko – anamnestik va kliniko-laborator tekshiruvlardan keyin tasdiqlangan. Bu umumiy murojaatlarning 3,11 % ni tashkil etgan. 1033 ta tasdiqlangan "Atopik dermatit" tashxisi bilan bemorlar orasida 838 tasini 17 yoshgacha bo'lgan bemor bolalar tashkil etdi va bu umumiy murojaatlarning 2,51 % ni hamda "Atopik dermatit" tashxisi bilan kasallanganlarning 81,12% ni qamrab oldi (Rasm 3.1.1).

2023-yilda Respublika Dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-amaliy tibbiy markazi Samarqand filialiga jami 41 716 ta bemorlar murojaat qilishgan. Shundan "Atopik dermatit" tashxisi 2040 ta bemorlar qo'yilgan va davolangan. Bu umumiy murojaatlarning 4,89 % ni tashkil etgan. 2040 ta tasdiqlangan "Atopik dermatit" tashxisi bilan bemorlar orasida 1211 tasini 17 yoshgacha bo'lgan bemor bolalar tashkil etdi va bu umumiy murojaatlarning 2,90 % ni hamda "Atopik dermatit" tashxisi bilan kasallanganlarning 59,36 % hollarda kuzatildi (Rasm 3.1.1).

2024-yilda filialga teri va tanosil kasalliklar bilan 42 917 ta bemor murojaat qilgan. Shundan “Atopik dermatit” tashxisi 1330 ta bemorlar qo‘yilgan va davolangan. Bu umumiy murojaatlarning 3,09 % ni tashkil etgan. 1330 ta tasdiqlangan “Atopik dermatit” tashxisi bilan bemorlar orasida 1174 tasini 17 yoshgacha bo‘lgan bemor bolalar tashkil etdi va bu umumiy murojaatlarning 2,90 % ni hamda “Atopik dermatit” tashxisi bilan kasallanganlarning 88,27 % ni tashkil etdi (Rasm 3.1.1).

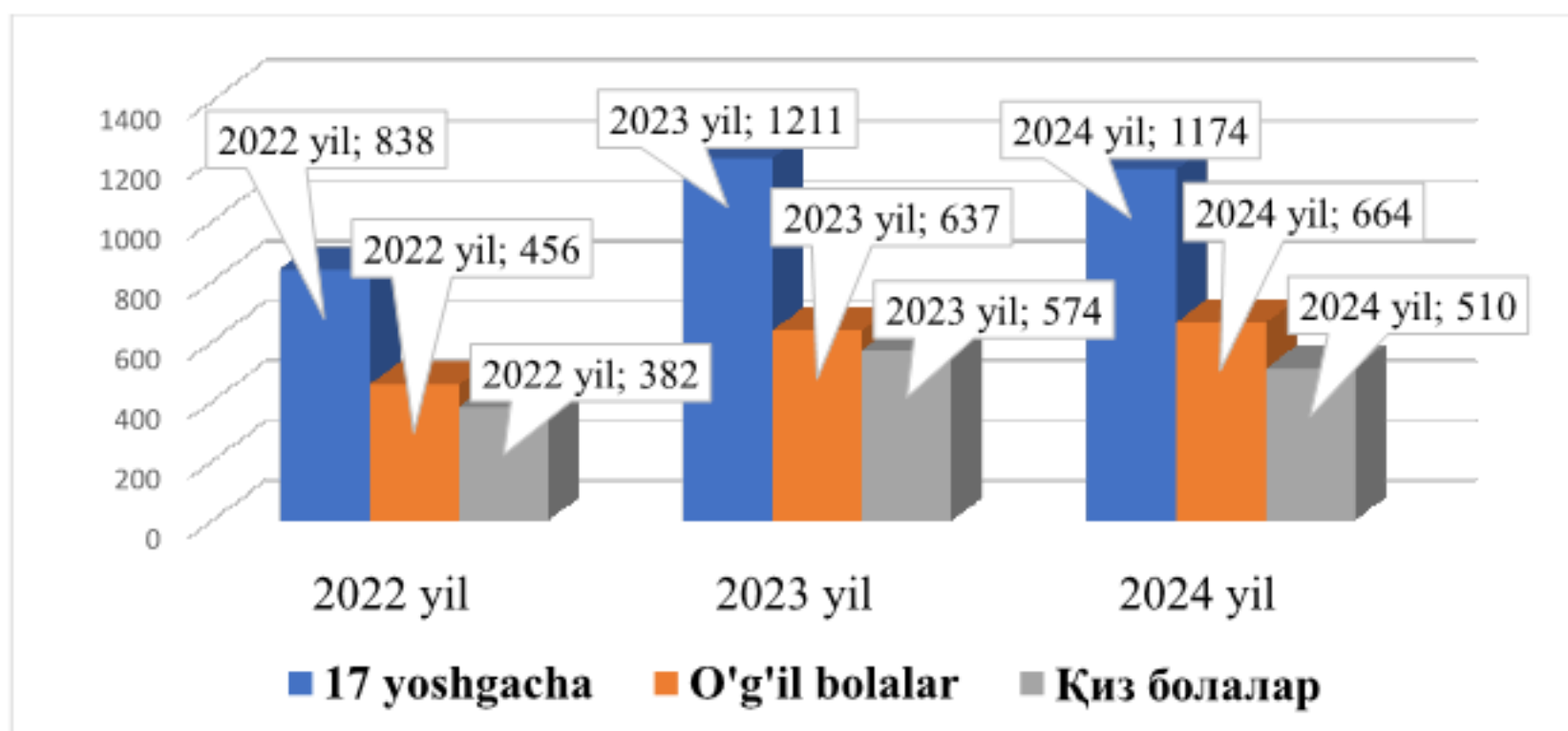


3.1.1-rasm. Respublika Dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-amaliy tibbiy markazi Samarqand filialiga 2022, 2023 va 2024-yillarda murojaat qilgan bemorlar ko‘rsatgichlari

17 yoshgacha bo‘lgan “Atopik dermatit” tashxisi tasdiqlangan va davolangan bemor bolalar tahlili shuni ko‘rsatdiki 2022-yilda “Atopik dermatit” tashxisi bilan bemorlar orasida 838 tasini 17 yoshgacha bo‘lgan bemor bolalar tashkil etgan bo‘lsa, shulardan 54,42% ni o‘g‘il bolalar (456 ta holat) va 45,58% ni qiz bolalar (382 ta holat) uchradi.

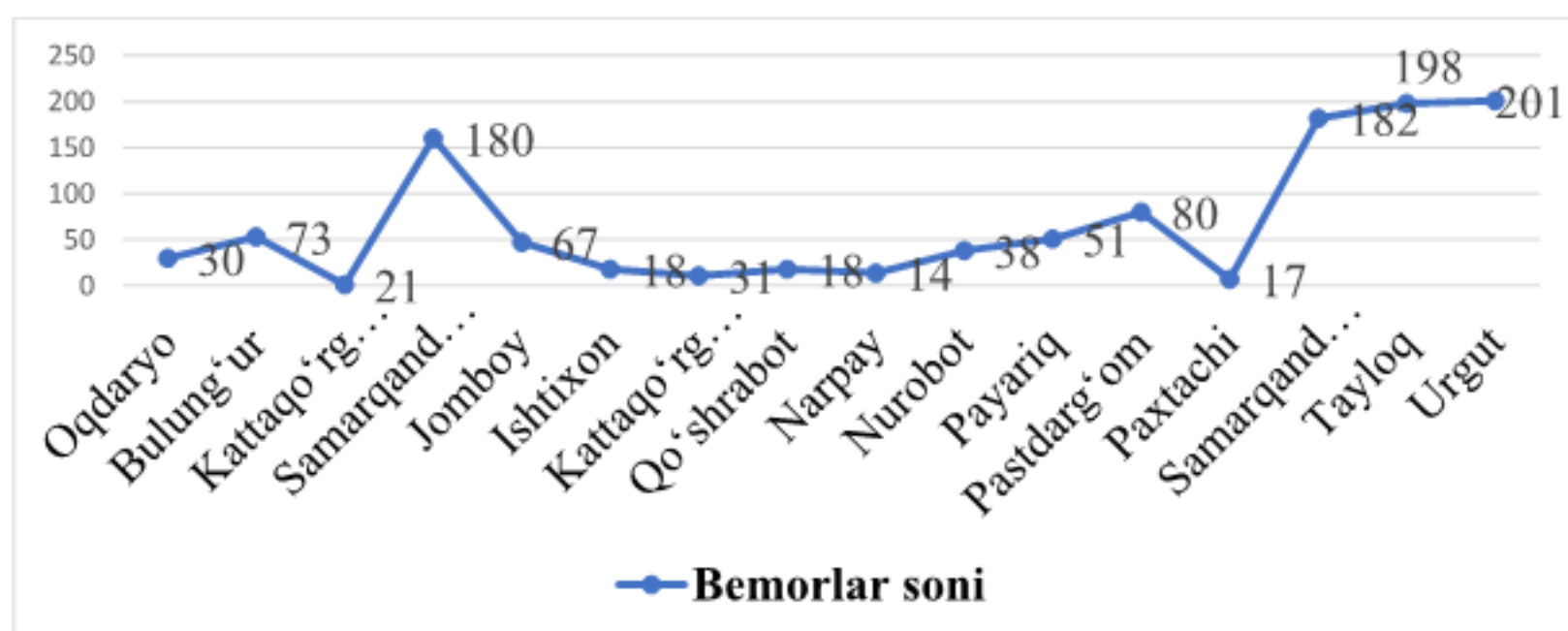
2023-yilda jins bo‘yicha tahlil shuni ko‘rsatdiki, o‘g‘il bolalar umumiy kasallanganlarning 52,60% ni (637 ta holat) va qiz bolalar 47,40% ni (574 ta holat) tashkil etdi.

Respublika Dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-amaliy tibbiy markazi Samarqand filialiga 2024-yilda murojaat qilgan bemor bolalar ichida o‘g‘il bolalar 56,56% (664 ta holat) va qiz bolalar 43,44% da (510 ta holat) kuzatildi (Rasm 3.1.2.).



3.1.2-rasm. Respublika Dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-amaliy tibbiy markazi Samarqand filialiga 2022, 2023 va 2024-yillarda murojaat qilgan 17 yoshgacha bo‘lgan bemor bolalar qo‘rsatgichlari

Bizning tadqiqotimizda AD tashxisini qo‘yish uchun O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligining 2021-yil 30-noyabrdagi 273-sonli buyrug‘iga 6-ilovaga muvofiq standart klinik va laborator usullar qo‘llanildi. Har bir ish bosqichida belgilangan vazifalarga muvofiq kiritish va chiqarish mezonlari aniqlab olindi (ushbu mezonlar II – BOBda ko‘rsatilgan). Samarqand viloyati bo‘yicha tumanlar miqyosidagi tahlil o‘tkazganimizda asosan bemorlar aksariyati shaxarda yashovchilarni tashkil etdi (Rasm 3.1.3.).



3.1.3-rasm. Samarqand viloyatida atopik dermatitning tumanlar miqyosida tarqalishi

Yuqori rasmdan ko'rinib turibdiki, AD eng ko'p Urgut, Tayloq, Samarqand tuman va Samarqand shahrida yashovchi fuqoralarda qayd etilgan. Urgutda - 201-ta holat (16,49%), Tayloqda - 198 ta holat (16,24%), Samarqand tumanida - 182 ta holat (14,93%) va Samarqand shahrida - 180 ta holat (14,77%) aniqlandi. Umumiy hisobda, ushbu hududlar ro'yxatga olingan holatlarning 761 (62,43%)ni tashkil etadi. Bu esa mazkur hududlarda ADning kengroq tarqalganligini ko'rsatadi. Vaziyatga ta'sir ko'rsatuvchi omillar sifatida ekologik sharoitlar, iqlim xususiyatlari va tibbiy xizmatlarning mavjudligini ko'rsatish mumkin. O'rtacha kasallanish darajasi quyidagi hududlarda: Pastdarg'om tumanida - 80 ta holat (6,56%), Bulung'ur tumanida - 73 ta holat (5,99%), Poyariq tumanida - 51- ta holat (4,18%), Jomboy tumanida - 67 - ta holat (5,5%), Nurobod tumanida - 38- ta holat (3,12%), Kattaqo'rg'on tumanida - 31-ta holat (2,54%), Oqdaryo tumanida - 30 - ta holat (2,46%), aniqlandi. ADning o'rtacha kasallanish darajasi jami yetti tumanda 370 (30,35%) tashkil qildi. Kam uchraydigan holatlar quyidagi tumanlarda: Ishtixonda - 18-ta holat (1,48%), Qo'shrabotda 18-ta holat (1,48%), Narpayda - 14-ta holat (1,15%), Paxtachida - 17-ta holat (1,39%) hamda Kattaqo'rg'on shahrida 21-ta holat (1,72%) qayd etilganligi aniqlandi. Jami - 88-ta (7,22%) holat. Ushbu hududlarda kasallanish darajasi eng yuqori ko'rsatkichlarga ega tumanlarga nisbatan pastroq bo'lsada, ahamiyatli darajada saqlanib turibdi (Rasm 3.1.3.).

Mavjud ma'lumotlarga asosan, 2024-yili tug'ilgan bolalar orasida har bir tuman va shahar kesimida 148 ta holat umumiy soniga nisbatan kasallanish holati tahlil qilindi. Jins tahlili shuni ko'rsatdiki, kasallangan bolalar orasida o'g'il bolachalar - 94 ta holatni (63,5%), qizchalar - 54 ta holatni (36,5%) tashkil etdi.

Shundan o'g'il bolachalar eng ko'p kasallangan hududlarga Tayloq - 25 ta holat (25,59%), Urgut - 21 ta holat (22,34%), Samarqand - 14 ta holatni (14,89%) va qolgan tumanlarda 37,13% ni tashkil etgan bo'lsa, qiz bolachalar eng ko'p kasallangan hududlar Samarqand - 12 ta holat (22,22%), Tayloq - 11 ta holat (20,37%) va Urgut tumanlarida - 7 ta holatda (12,96%) hamda qolgan tumanlarda 44,45%da kuzatildi.

Eng yuqori kasallanish darajasi quyidagi tumanlarda Tayloq - 36 ta holat (24,3%), Urgut - 28 ta holat (18,9%) va Samarqand- 26 ta holat (17,6%) aniqlangan.

O'rtacha kasallanish darajasi quyidagi hududlarda Samarqand shahri - 13 ta holat (8,8%), Pastdarg'om tumani - 8 ta holat (5,4%), Bulung'ur tumani - 9 ta holat (6,1%) va Poyariq tumani - 6 ta holat (4,1%) kuzatilgan.

Kam uchraydigan holatlar quyidagi tumanlarda qayd etilganligi aniqlandi Ishtixon va Nurobod tumanlarida – 3 tadan holat (%%), Jomboy, Kattaqo'rg'on, Qo'shrabot, Nurobod, Narpay – 2 tadan holat (1,4%) hamda Toshkent shahri – 1 ta holat (0,7%) va Qashqadaryo viloyati – 5 ta holat (3,4%). Ushbu hududlarda kasallanish darajasi eng yuqori ko'rsatkichlarga ega tumanlarga nisbatan pastroq bo'lsa-da, ahamiyatli darajada saqlanib turdi.

Shunday qilib, AD eng ko'p Urgut, Tayloq, Samarqand shahar hamda Samarqand tumanida va eng kam holat Ishtixon, Kattaqo'rg'on, Qo'shrabot, Narpay, Paxtachi tumanlarida qayd etilgani ma'lum bo'ldi (Rasm. 3.1.3.).

Atopik dermatit tashxisi (MKB-10 bo'yicha L20), klinik va laborator tekshiruvi bilan tasdiqlangan, AD bilan kasallangan bemorlarga qo'yildi va ushbu bemorlar asosiy guruh sifatida tanlab olindi.

2024-yilda barcha teri kasalliklari bilan kasallangan 42917 ming bemorlar orasidan "Atopik dermatit" tashxisi 1219 (2,84%)-tani tashkil qiladi. Ushbu bemor bolalar 2007–2024-yillar oralig'ida tug'ilgan. Shundan 94 ta AD bilan kasallangan

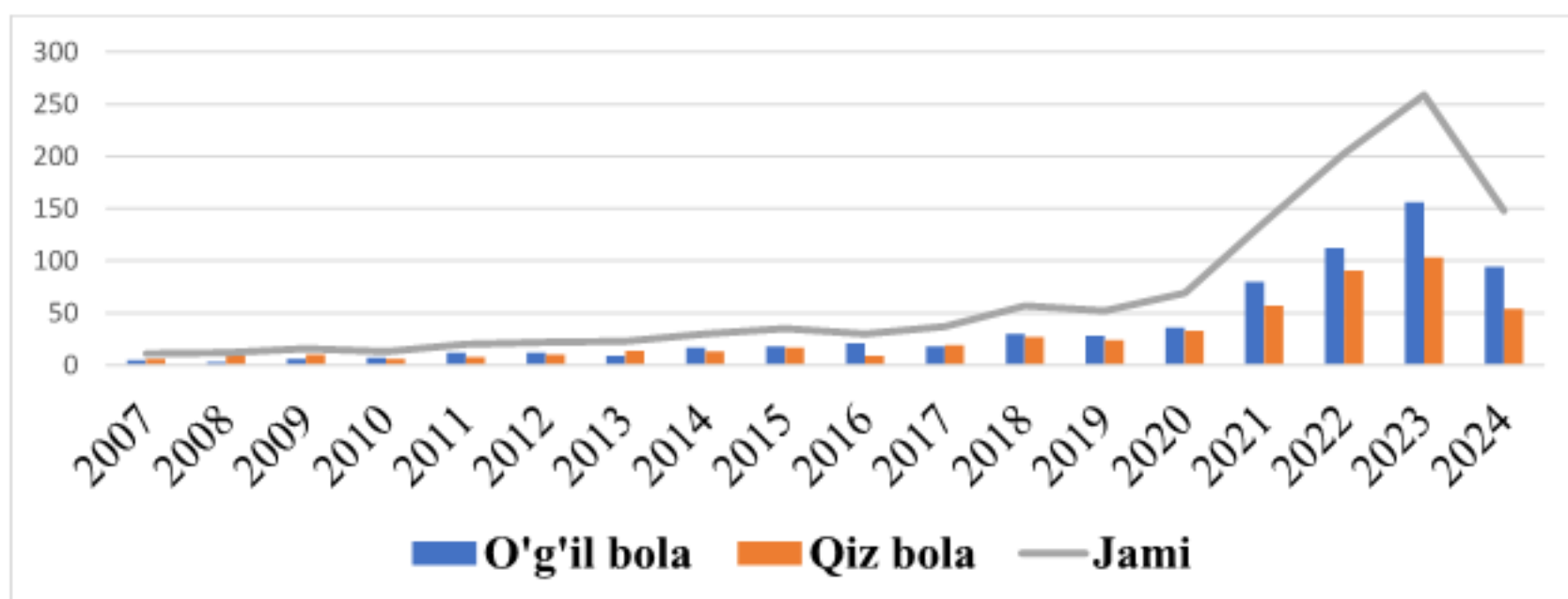
bemorlar tanlab olindi va ularni klinik - morfologik xususiyatlari o‘rganib chiqildi (Jadval – 3.1.1.).

ADning eritemali-skvamozli turi ko‘proq uchraydi va ular 0-2 yoshgacha 18-ta, 2-5 yoshgacha 20-ta, 5-7 yoshdagilarga 25-ta, jami barcha kuzatuvdagi bemorlarni 67,02% tashkil qiladi. Ekssudativ shakli (ESH) 17 (18.09%) bemor bolalarga aniqlandi. Ushbu kasallik shakllari ko‘proq 2-yoshgacha va 2-5 yoshgacha bo‘lgan bolalarda ko‘proq kuzatildi. Eritemali-skvamoz lixinizatsiya bilan shakli (ESLSH) 14 (14.89%) kishini tashkil qildi va ular ko‘proq 5-7 yoshdagilarga aniqlanadi. Pruriginozli va lixenoidli va eritrodermiya turlari 0-7 yoshli bemor bolalarga uchramadi. Ushbu guruhda bemorlarning o‘rtacha yoshi $3,8 \pm 0,23$ ni tashkil etdi.

Kasallik turlari	0-2-yoshgacha		2-5 yoshgacha		5 - 7 yoshgacha		Jami	
	soni	%	soni	%	soni	%	soni	%
Ekssudativ	13	13,83	4	4,26	-	-	17	18,09
Eritemali- skvamoz	18	19,15	20	21,28	25	26,59	63	67,02
Eritemali- skvamoz lixinizatsiya bilan	-	-	-	-	14	14,89	14	14,89
Jami:	31	32,98	24	25,54	39	41,48	94	100

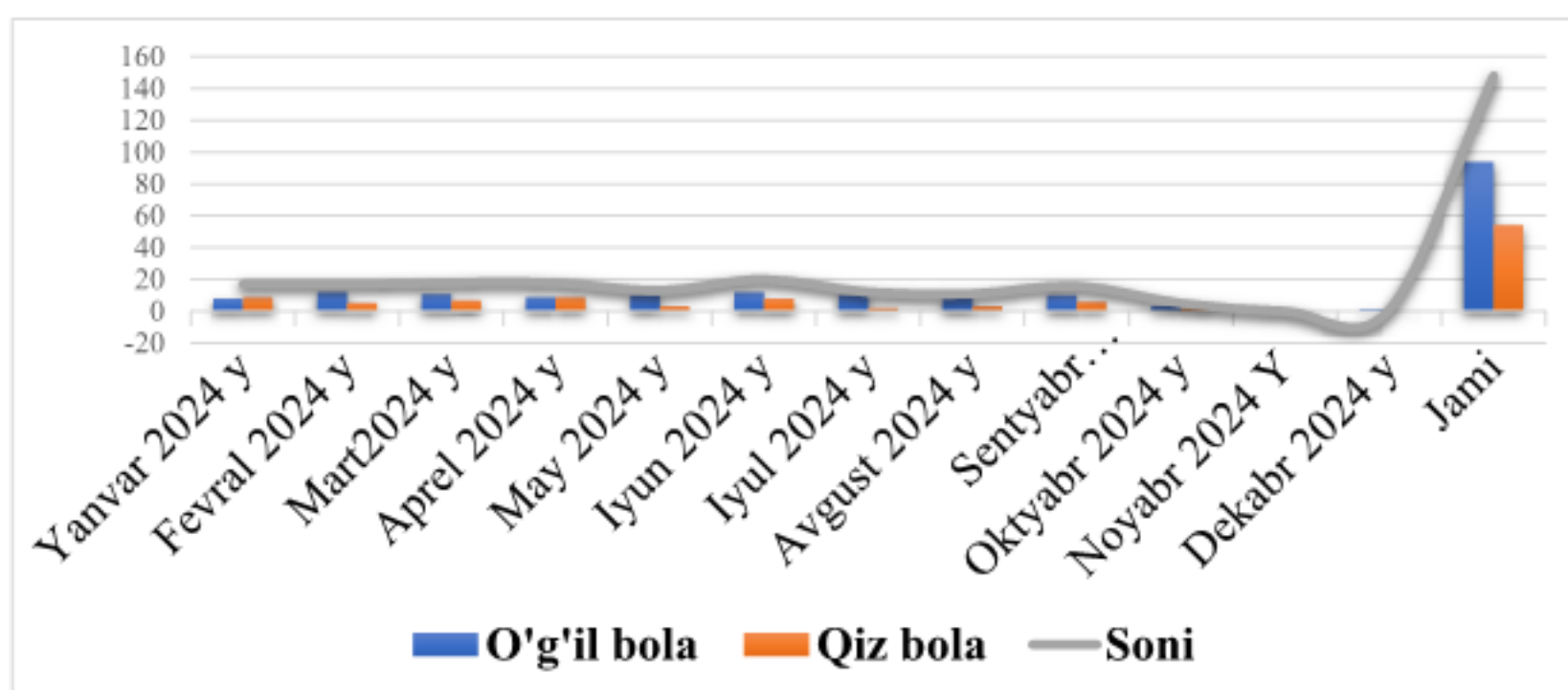
3.1.1-jadval. AD klinik-morfologik shakli va bolalar yoshi bo‘yicha taqsimlanishi

Jins bo‘yicha tahlilni 1219-ta bemorga o‘tkazildi. 3.1.6. - rasmdan ko‘rinib turibiki, o‘g‘il bolalar qizlarga qaraganda AD bilan ko‘proq kasallanganlar. 1219 AD bilan kasallangan 2017-2024-yillarda tug‘ilgan bolalar orasidan o‘g‘il bolalar - 63,5 foizni, qizlar - 36,5 foizni tashkil etdi: O‘g‘il bolalar – 774-ta holat (63,5%), qizlar – 445-ta holat (36,5%) (Rasm 3.1.4).



3.1.4-rasm Atopik dermatitning jinsga bog'lik ko'rsatgichlari (2017-2024-yillarda tug'ilgan bolalar).

Kasalliklikning mavsumiyligi 218-ta AD bilan kasallangan bemorlarda o'rganildi. Eng yuqori kasallanish holatlari 2024-yil iyun oyida (13,5%) va mart-aprel oylarida (12,2%) to'g'ri keldi. Eng kam holatlar esa dekabr (0,7%) va oktyabr (3,4%) oylarida qayd etildi (Rasm 3.1.5.).

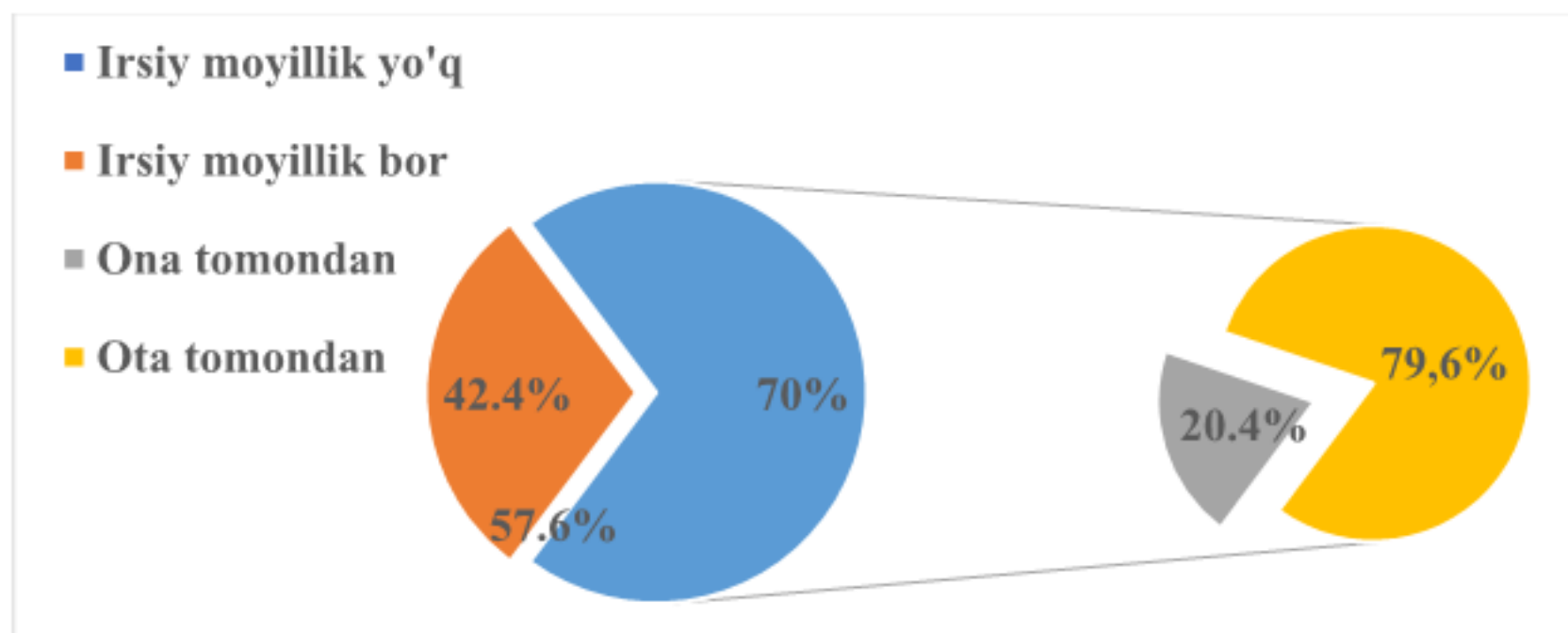


3.1.5-rasm Atopik dermatit bilan kasallanish mavsumiyligi

Eng yuqori kasallanish yoz va bahor davrlarida kuzatilgan va 2024-yil iyun oyida - 13,5% bo'lsa, 2024-yil mart-aprelda - 12,2% holatda uchragan. Eng kam holatlar 2024-yil dekabr - 0,7% va oktyabr - 3,4% qayd etildi. Ushbu holatni kelib chiqish mexanizmini bahor oylarida daraxtlar va o'simliklar changlanishi, yozda haddan ziyod quyosh nurlari organizmga ta'sir qilishi va yozda havoni (ekologiyani)

buzilishi sababli hujayraviy va gumoral immunitetni sezuvchanligini oshirishiga, va bular genlarga ta'sir etib, ularning fizologik va biologik belgilar (oqsillarni kodlaydigan xususiyatlari)ni pasayishi bilan bog'lash mumkin.

AD bilan kasallangan 94-ta bemorning 34,04 %da kasallik oilaviy xususiyatga ega. Oilaviy irsiy holatlarning eng yuqori chastotasi AD li 2 yoshgacha va 2 - 5 yoshgacha kasallik paydo bo'lgan bolalarda teng. 94-ta ADli bemorlardan 32-ta bemor bolalarda oilaviy irsiy holatlar aniqlandi, shulardan 2 yoshgacha – 11(11,7%) bemorda, 2-5 yoshgacha – 14(14,9%) bemorda, 5-7 yoshgacha - 7,45% bo'lgan bolalarda aniqlandi. 79,6% hollarda irsiy gen otalik yo'li orqali o'tgan. Kasallikning boshlanish yoshi va oilaviy ADning chastotasi o'rtasida to'g'ridan to'g'ri chiziqli bog'liqlik mavjudligi ($r=0,83$; $p=0,04$) aniqlandi (Rasm 3.1.6.).



3.1.6-rasm Atopik dermatitning irsiy yukining tuzilishi

Bemorlarni so'rov qilish natijasida olingan ma'lumotlarga ko'ra, Samarqand viloyatida oilaviy ADning salmog'i ancha yuqori va irsiy gen asosan otalik yo'li orqali yuqadi, degan xulosaga kelish mumkin.

218-ta AD bilan kasallangan bemorlarni trigger omillari tekshirilganda quyidagilar aniqlandi: irsiylik - 84 (38,53%), homiladorlik paytida parhez va turmush tarzidagi onalar xatolari - 126 (57,8%), allergiya keltirib chiqaruvchi mahsulotlarni qabul qilish - 112 (51,38%), endokrin tizim va ovqat hazm qilish organlarining kasalliklari - 92 (42,2%), parhez buzilishi va allergen bilan aloqa - 144 (66,06%), stress va psixoemotsional stress - 14 (6,4%), yuqumli kasalliklar -

64(29,36%) va boshqa sabablarga (shu jumladan meteorologik o'zgarishlar) – 104 (47,7%), fokal surunkali infeksiya (tonzillit – 53,66%, otit – 3,66%, tish kariyesi – 84,15%), nafas olish patologiyalari (bronxial astma – 3,66%, allergik rinit – 65,85%, surunkali bronxit – 22,44%), ko'rish organlari patologiyalari (allergik konyunktivit – 19,51%, bahorgi katar – 13,41%), ovqat hazm qilish tizimi patologiyalari (gastrit – 20,97%, gastroduodenit, enterokolit – 12,9%, o't diskineziyasi – 9,68%, oshqozon yarasi oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak kasalliklari - 1,61%, giardiaz - 56,0%, askarioz - 15,0%, enterobiaz - 25,0%, teniarinxoz - 4%, gelmintlarning aralash shakli - 46%), yurak-qon tomir kasalliklari (tug'ma yurak nuqsoni - 3,66%, yurak ritmi buzilishi - 17,07%), qon kasalliklari (anemiya - 87,8%), Verlgoff kasalligi – 1,22%, siydik chiqarish tizimi kasalliklari (sistit – 2,44%).

Shunday qilib, kuzatuvdagi bemorlar orasida anemiya (87,8%), ovqat hazm qilish tizimi kasalliklari (58,06%) va nafas olish organlari (65,85%) ustun bo'lib, ulardan 62,2% allergik komponentga ega ekanligi tadqiqot davomida aniqlandi.

218-ta AD bilan kasallangan bemorlarning kasallik retsivlanishi jami 96-ta (44,04%) bemorda aniqlandi, shular ichidan 16 (7,51%) bemorda kasallikning qaytalanishi yiliga atigi 1-2 marta, 48 (22,02%) bemorda bir yilda 2-3 marta, qolgan 32-ta bemorda kasallik ko'p va tez-tez takrorlangan (yiliga 4 yoki undan ortiq marta). Yuqorida ko'rsatilgan ma'lumotlar, shuni ko'rsatadiki oxirgi yillarda kasallik qaytalanish ulushi qisqarib bormoqda va bu holat barcha tibbiyot xodimlari uchun muammo bo'lib kelmoqda.

Kasallikning davomiyligi (kasallikning dastlabki belgilari paydo bo'lganidan boshlab, bizning kuzatuvimizga kirishgacha) ikki oydan 6,9-yilgacha, ammo ko'pchiligi 5-yilgacha 198 (90,8%) davom etganligi ma'lum bo'ldi.

Dermografizm 199-ta bemorlarda o'tkazildi. Ushbu testni tahlil qilganda bemorlarning 38,69%da qizil yoki pushti dermografizm, 33,17%da aralash dermografizm va 28,14%da oq dermografizm kuzatilgani ma'lum bo'ldi. Qizil yoki pushti dermografizm qizlar orasida (22,61%) kasal o'g'il bolalarga (16,08%) qaraganda ancha keng ($r < 0.05$). Aralash va oq dermografizm o'g'il bolalar orasida (mos ravishda 18,09% va 17,09%) qizlarga qaraganda (mos ravishda 15,08% va

11,05%) ko‘proq kuzatildi. Dermografiyaning (qizildan oqgacha) ADning dastlabki ko‘rinishi bilan ijobiy korrelyatsiyalanadi ($r < 0.01$) va kasallikning og‘irlik darajasi bilan salbiy korrelyatsiya mavjudligi aniqlandi ($r < 0.05$) (Jadval 3.1.2.).

3.1.2-jadval

Teri dermatografizmini aniqlash (n=199)

Bolalar	Bemorlar	Dermografizm qizil	Bemorlar soni	Dermografizm oq	Bemorlar soni	Dermografizm aralas
O‘g‘il bolalar	32	16,08%	34	17,09%	36	18,09%
Qiz bolalar	45	22,61%	22	11,05%	30	15,08%
Jami:	77	38,69%	56	28,14%	66	33,17%

Barcha AD bilan kasallangan bemorlar terisida toshgan toshmalar lokalizatsiyasi tahlil qilindi. Tadqiqot natijalarida quyidagi toshgan sohalarda aniqlandi: 9 (4,5%) bosh terisida, 40 (20,0%) yuz terisida, 11 (5,5%) quloq suprasida, 43 (21,5%) bosh, yuz, tana va oyoq-qo‘llari terisida, 64 (32,0%) yuz, tana va oyoq-qo‘llari terisida, 18 (9,0%) qo‘l va oyoq terisida, 13 (6,5%) badan, qo‘l va oyoq terisida va kamroq anogenital sohalarda – 2 (1,0%). Natijada, toshmalarining eng ko‘p uchraydigan joylari yuz, tana va qo‘l va oyoq hisoblanadi (3.1.3.-jadval).

3.1.3-jadval

Bemorlarda teri elementlari lokalizatsiyasi (n=200)

Klinik shakllari	Bemorlar soni	Teri o‘choqlari lokalizatsiyasi							
		Boshning sochli qismi	Yuz	Quloq suprasi	Boshning sochli qismi, yuz, quloq suprasi	Yuz, badan, qol va oyoqlar	Qo‘l va oyoqlar	Badan, qo‘l va oyoq	Anogenital soha
Ekssudativ	41	1	11	1	11	12	3	2	-
Eritemali-skvamoz	133	8	29	10	32	40	7	7	-
Eritemali-skvamoz liksinizatsiya bilan	26	-	-	-	-	12	8	4	2
Jami:	200	9	40	11	43	64	18	13	2

Chegaralangan	60	9	40	11	-	-	-	-	
Tarqalgan	92	-	-	-	26	43	18	5	-
Diffuz	48	-	-	-	17	21	-	8	2
Jami:	200	9	40	11	43	64	18	13	2

200-ta AD bilan kasallangan bemorlarda qo‘shimcha tashxis mezonlari qayd etildi: 23-ta (11,5%) bemorda xeylit, 108-ta (54,0%) bemorlarda kseroz, 68 ta (34,0%) Dene-Morgan burmalari, 79 ta (39,5%) yuz qizarishi.

AD bilan kasallangan bemorlarning og‘irlik darajasi SCORAD indeksi xalqaro test tizimi yordamida baholandi. Bunda ADning klinik belgilarini shiddatligi, terining zararlanish maydoni, qichish intensivligi va uyqu buzilishining darajasi inobatga olindi.

1-chi bosqichda kasallik belgilari aniqlanib, SCORAD shkalasi bo‘yicha 6 belgi baholandi: 1) eritema (giperemiya), 2) shish/papula yoki vezikula, 3) bichilish/qotmacha, 4) ekskoriatsiya, 5) lixenifikatsiya, 6) kseroz. Birinchi navbatda bemorlar terisiga toshgan morfologik elementlar tanlab olindi. Har bir morfologik element maxsus fotosuratlar bilan taqqoslanib, 0-3 ball bilan baholandi. Tekshiruv natijalariga ko‘ra, quyidagi elementlar aniqlandi: 200 (100,0%) bemorda eritema, 118 (59,0%) - mikrovezikulalar, 106 (53,0%) - papulalar, 21 (10,5%) - pustulalar, 26 (13,0%) - likenifikatsiya, 114 (57,0%) - seroz yoki seroz-gemorragik qotmachalar, 33 (16,5%) - bichilish, 116 (58,0%)- ekskoriatsiyalar, 116 (58,0%) bemorda kseroz.

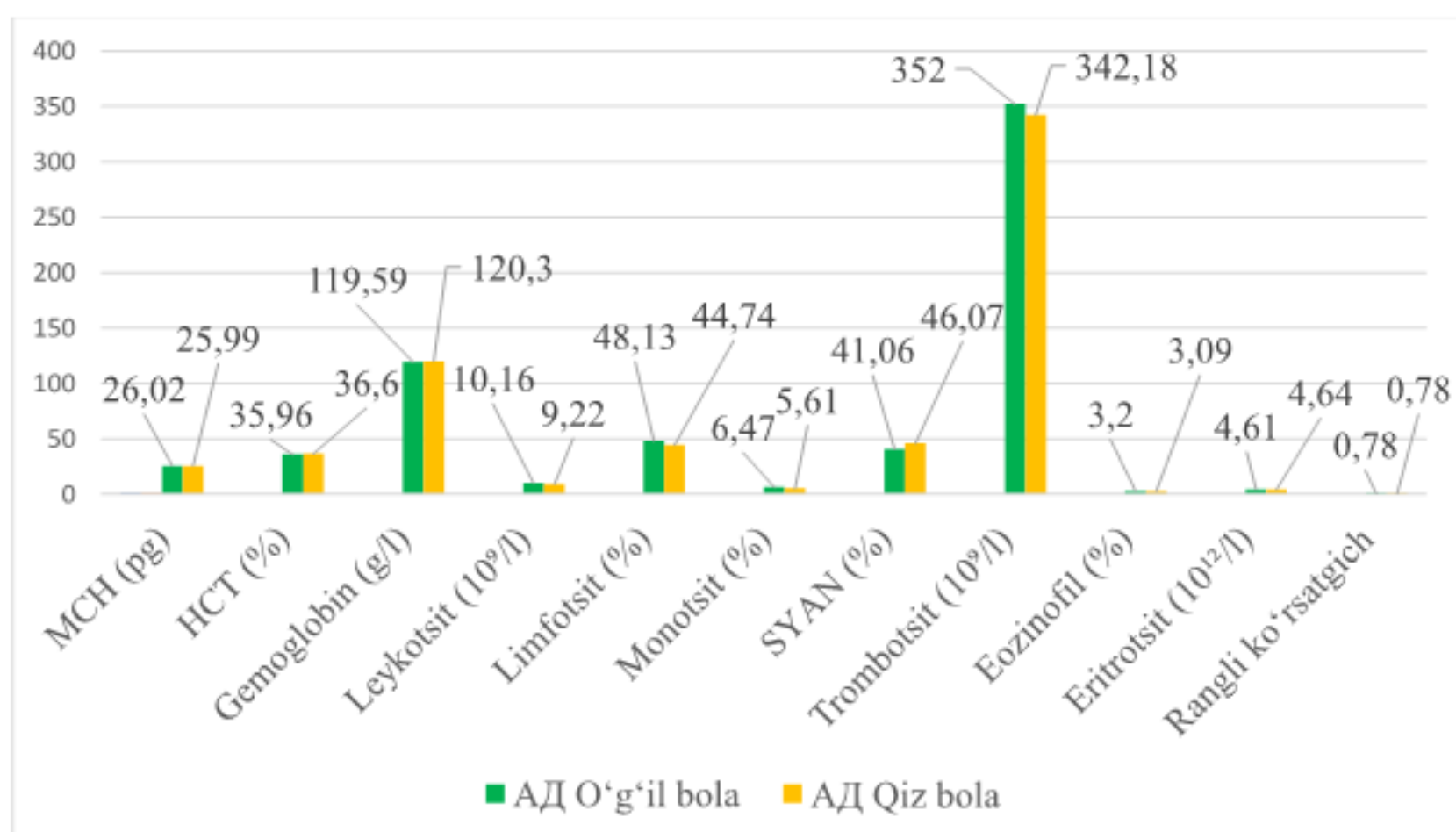
2-chi bosqichda 200-ta (SOD/AD -106-ta bemor va 94-ta AD) AD bilan kasallangan bemorlar teri o‘choqlarining umumiy maydoni aniqlandi. Zararlangan terining umumiy maydoni SCORAD tizimining “To‘qqizlik” qoidasi yordamida amalda oshirildi. Chegaralangan ADli bemorlar 60 kishini tashkil qildi, zararlangan terisining umumiy maydoni 9,0%gacha bo‘lib, teri yuzasining o‘rtacha maydoni 3,2%ni tashkil qildi. Diffuz shaklda bo‘lgan bemorlarda - 48 bemor (24,0%) - zararlangan terining umumiy maydoni 30%gacha, o‘rtacha zararlangan teri 22,4%ni tashkil etdi.

Ushbu guruh bemorlar ichida, kasallikning tarqalgan shakli ko‘proq kuzatildi va uning ulushi 46,0% teri zararlanishining umumiy maydoni 18,0% va teri yuzasining o‘rtacha maydoni 16,8% to‘g‘ri keldi (3.1.7.-jadval).

3-chi bosqichda 200-ta (SOD/AD -106-ta bemor va 94-ta AD) AD bilan kasallangan bemorlar SCORAD tizimi bo‘yicha subyektiv belgilari (qichishish intensivligi va uyquni buzulishi darajasi) tahlil qilindi. Bunda oxirgi 3 kunlik qichishish intensivligi va uyquni buzulish darajasi, 10 ballik shkala bo‘yicha baholandi.

4-chi bosqichda olingan ballar baholash varaqasiga kiritilib, maxsus formula yordamida umumiy SCORAD indeksi bahosi chiqarildi [10; s.65-67]. Bemorlarning ko‘pchiligida SCORAD indeksi 50 dan yuqori 60dan past bo‘ldi, ya’ni ko‘pchilik bemorlarda kasallik og‘irligi o‘rtacha og‘irdir. Bemorlarda (200 bemor) SCORAD indeksi $51,421 \pm 1,6$ ballni tashkil etdi. Og‘ir - 28 bemorda (14,0%), o‘rtacha og‘ir - 122 kishida (61,0%) va 46 bemorda (23,0%) yengil og‘irlik darajasi qayd etildi.

AD bilan kasallangan bolalarning umumiy qon tahlilidan olingan ma’lumotlarga ko‘ra, qizlarda trombotsitlar va segmentlangan neytrofillar darajasi biroz yuqori, o‘g‘il bolalarda esa leykotsitlar va limfotsitlar darajasi yuqori (Rasm 3.1.7.).



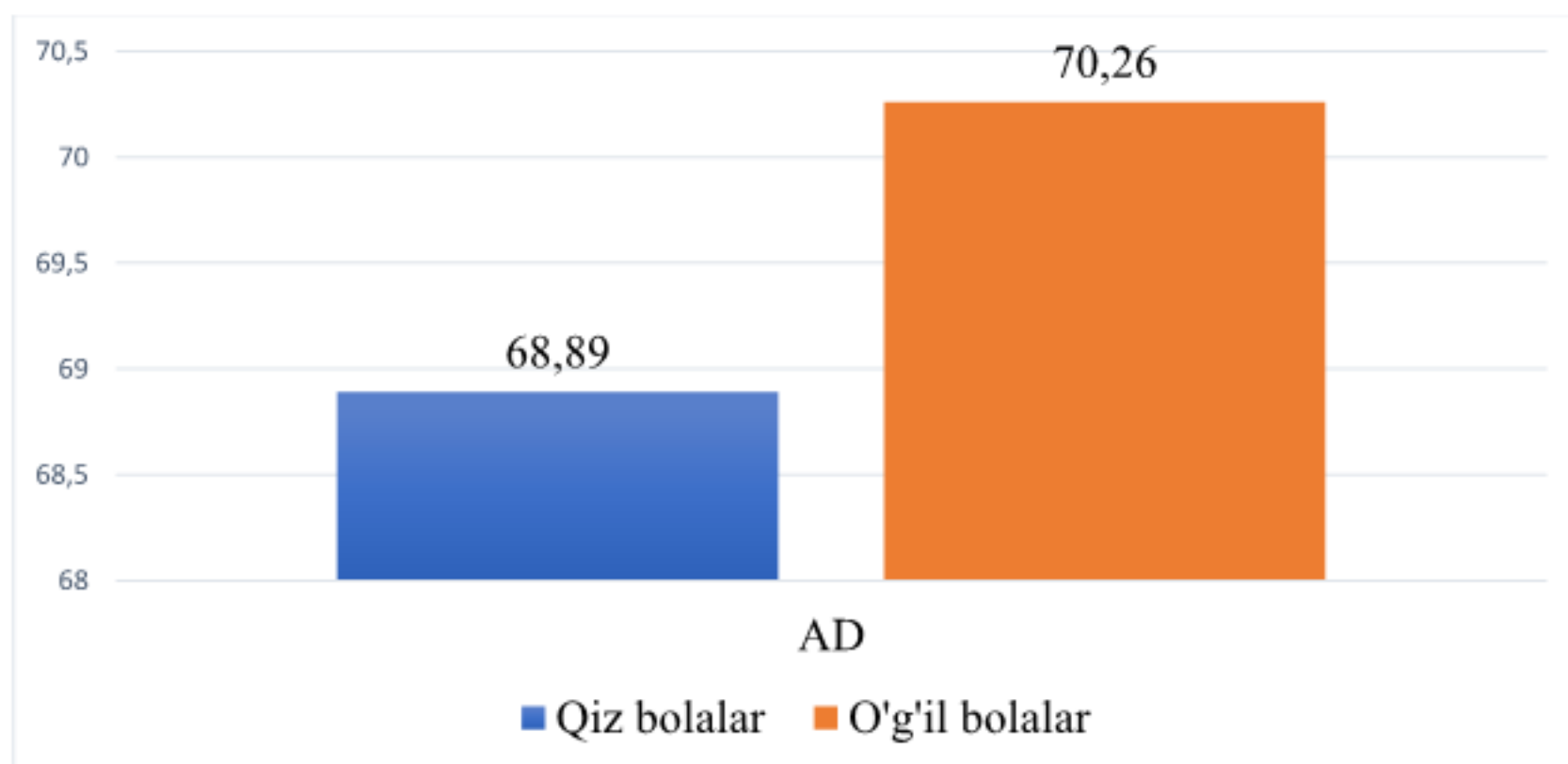
3.1.7-rasm. AD bilan kasallangan bolalarning umumiy qon tahlili natijalari

Taqdim etilgan rasmda atopik dermatit (AD) bilan ogʻrigan qiz va oʻgʻil bolalardagi asosiy gematologik koʻrsatkichlarning qiyosiy tavsifini aks ettirilgan boʻlib, Eritrotsitar boʻgʻin tekshirilgan ikkala guruh bolalarida gemoglobin darajasi taqqoslanadigan chegaralarda: qizlarda - 120,3 g/l, oʻgʻil bolalarda - 119,6 g/l boʻlib, bu yosh meʼyoriga mos keladi va sezilarli anemiya sindromining yoʻqligini koʻrsatdi. Xuddi shunday tendensiya gematokrit (HCT) koʻrsatkichida ham kuzatiladi: qizlarda 36,6% va oʻgʻil bolalarda 35,96%. Eritrotsitlar soni ham guruhlar oʻrtasida deyarli farq qilmaydi (mos ravishda $4,64 \times 10^{12}/l$ va $4,61 \times 10^{12}/l$), bu qonning kislorod tashish funksiyasi saqlanib qolganligidan dalolat beradi. Eritrotsitdagi oʻrtacha gemoglobin miqdori (MCH) barqaror boʻlib, jinsiy farqlarni namoyon etmadi. Leykotsitar boʻgʻin va yalligʻlanish faolligi oʻgʻil bolalardagi leykotsitlarning umumiy soni ($10,16 \times 10^9/l$) qizlardagiga ($9,22 \times 10^9/l$) nisbatan biroz yuqori boʻlib, bu kuchliroq immun-yalligʻlanish reaksiyasini aks ettirishi mumkin. Oʻgʻil bolalarda limfotsitlar ulushi (48,13%) qizlardagiga (44,74%) nisbatan sezilarli darajada yuqori boʻlib, bu atopik holatlar uchun xos va adaptiv immun javobning faollashuvini koʻrsatadi. Monotsitlar miqdori ham oʻgʻil bolalarda yuqoriroq (6,47% ga nisbatan 5,61%), bu immunitetning fagotsitar va antigen taqdim etuvchi boʻgʻinining kuchayganidan darak berishi mumkin. Eozinofil komponenti eozinofiliya - atopik dermatitning asosiy laboratoriya markerlaridan biri boʻlib, ikkala guruhda ham aniqlanadi. Oʻgʻil bolalardagi eozinofillar darajasi (3,2%) qizlardagidan (3,09%) biroz yuqori, bu kuchliroq allergik sensibilizatsiya bilan mos keladi. Trombotsitar boʻgʻin oʻgʻil bolalardagi trombotsitlar soni ($352 \times 10^9/l$) qizlardagi koʻrsatkichdan ($342,18 \times 10^9/l$) yuqori. Trombotsitlarning yalligʻlanish va immunitetni boshqarishdagi roli haqidagi zamonaviy qarashlarni hisobga olgan holda, bu koʻtarilish ADdagi surunkali yalligʻlanish jarayonining faolligi bilan bogʻliq boʻlishi mumkin. Rang koʻrsatkichi ikkala guruhda ham rang koʻrsatkichi 0,78 ni tashkil etib, bu eritrotsitlarning normoxrom xususiyatini va qon ishlab chiqarishning sezilarli buzilishlari yoʻqligini koʻrsatadi.

Shunday qilib, umumiy qon tahlili shuni ko'rsatadiki, atopik dermatit bilan og'rigan bolalarda kasallikning allergik-yallig'lanish xususiyatini aks ettiruvchi qonning leykotsitar va eozinofil bo'g'inlarida eng yaqqol o'zgarishlar kuzatildi. O'g'il bolalarda leykotsitlar, limfotsitlar, monotsitlar, eozinofillar va trombotsitlar darajasining oshishi bilan namoyon bo'ladigan kuchliroq immun faollashuviga moyillik mavjud. Shu bilan birga, eritrotsitar ko'rsatkichlar nisbatan barqaror bo'lib qoldi, bu qon ishlab chiqarishning tizimli buzilishlari yo'qligini ko'rsatadi va bolalardagi atopik dermatitda patologik jarayonning asosan immun-yallig'lanish yo'nalishida ekanligini ta'kidlaydi.

IXLA usuli bo'yicha qizlar va o'g'il bolalardagi umumiy IgE darajasining qiyosiy tahlili o'tkazilganda, qizlarda o'rtacha IgE darajasi 65,95, o'g'il bolalarda 80,42 ni tashkil qildi. Bu o'g'il bolalarda IgE darajasining biroz yuqoriligini ko'rsatadi.

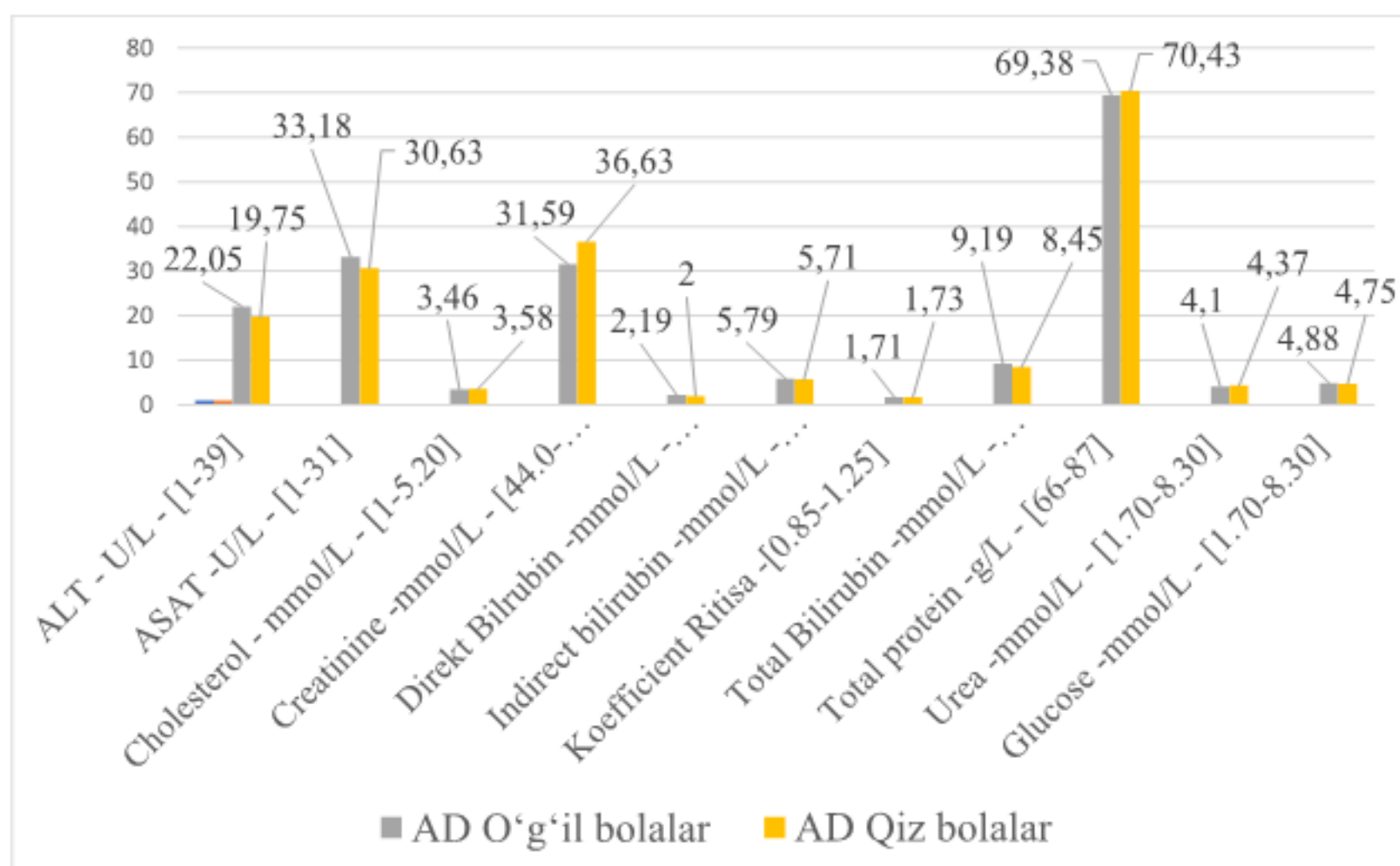
AD guruhidagi qizlar uchun minimal IgE darajasi 1,8 (ME/ml), o'g'il bolalar uchun 3,0 (ME/ml). Maksimal qiymatlar qizlarda 250 (ME/ml) va o'g'il bolalarda 678,8 (ME/ml)ni tashkil qildi, IgE darajasining o'rtacha qiymati qiz bolalarga nisbatan o'g'il bolalarda 0,82 marta ko'pligi aniqlandi (Rasm 3.1.8).



3.1.8-rasm AD bilan kasallangan guruhlarda IgE (ME/ml) ko'rsatkichlari.

O'g'il va qiz bolalarda IgE darajasining asosiy statistik parametrlari

ADli bolalarning qon tahlillari jinsga qarab biroz farq qilganligi aniqlandi. Uglevod va oqsil almashinuvi ikkala guruhdagi bolalarda qondagi glyukoza darajasi fiziologik me'yor chegarasida bo'lib, jinslar o'rtasida deyarli farq qilmadi: qizlarda 4,75 mmol/l va o'g'il bolalarda 4,88 mmol/l. Bu esa uglevod almashinuvining buzilishi va endokrin disfunktsiyaning yo'qligidan dalolat beradi. Umumiy oqsil ham referens chegaralarda saqlandi, biroq qizlarda u o'g'il bolalarga (69,38 g/l) nisbatan birmuncha yuqori (70,43 g/l), bu atopik yallig'lanishda oqsil almashinuvi va immunoglobulin sintezlovchi funksiya ning nisbiy faollashuvini aks ettirishi mumkin. Pigment almashinuvi va jigar faoliyati umumiy bilirubin ko'rsatkichlari ikkala guruhda ham me'yor chegarasida bo'lib, o'g'il bolalarda qizlarga (8,45 mmol/l) nisbatan biroz yuqori ko'rsatkichlarga (9,19 mmol/l) intilish kuzatildi. Xuddi shunday tendensiya bilirubinning bilvosita fraksiyasi uchun ham qayd etildi (mos ravishda 5,79 va 5,71 mmol/l). Bevosita bilirubin darajasi ham referens qiymatlardan oshmadi, bu jigarning ekskretor funksiyasi saqlanib qolganligini va xolestatik buzilishlar yo'qligini ko'rsatadi. Ikkala guruhda ham Ritis ko'effitsiyenti referens qiymatlarning yuqori chegarasidan oshdi (qizlarda 1,73 va o'g'il bolalarda 1,71), bu gepatotsitlarning funksional zo'riqishini ko'rsatishi mumkin va transaminaza faolligi bilan birgalikda talqin qilishni talab qiladi. Jigarning fermentativ faolligi AD bilan og'rigan bolalarda aminotransferazalar (ALT va ASAT) faolligi yosh me'yorida qolmoqda, ammo o'g'il bolalarda ko'rsatkichlar yuqoriroq: ALT: o'g'il bolalarda 22,05 Yed/l, qiz bolalarda 19,75 Yed/l; ASAT: o'g'il bolalarda 33,18 Yed/l, qiz bolalarda 30,63 Yed/l.



3.1.9-rasm. AD bilan kasallangan bolalarning biokimyoviy tahlili

Ushbu tendensiya atopik dermatit bilan og'rikan o'g'il bolalarda jigarga ko'proq metabolik va yallig'lanish yukini aks ettirishi mumkin, bu kasallikning tizimli tabiati konsepsiyasiga mos keladi. Buyrak faoliyati va lipid almashinuvi Kreatinin darajasi qizlarda (36,63 mmol/l) o'g'il bolalarga (31,59 mmol/l) qaraganda yuqori, ammo ikkala ko'rsatkich ham me'yorning yuqori chegarasidan past, bu glomerulyar filtratsiyaning saqlanib qolganligi va buyrak disfunktsiyasining yo'qligini ko'rsatadi. Mochevina ko'rsatkichlari ham referens chegaralarda bo'lib, guruhlar o'rtasida klinik jihatdan sezilarli farqlarni ko'rsatmadi. Umumiy xolesterin darajasi o'rtacha va fiziologik: qizlarda 3,58 mmol/l va o'g'il bolalarda 3,46 mmol/l, bu bolalarda atopik dermatitda lipid almashinuvining yaqqol buzilishining yo'qligini ko'rsatadi.

Shunday qilib, umumiy bioximiya tahlili shuni ko'rsatadiki, atopik dermatit bilan og'rikan bolalarda qonning biokimyoviy ko'rsatkichlari umuman olganda yosh me'yorida saqlanib qolgan, bu qo'pol metabolik buzilishlar yo'qligini ko'rsatadi. Shu bilan birga, o'g'il bolalarda jigar fermentlari va bilirubinning yuqori qiymatlariga moyillik, shuningdek, qizlarda umumiy oqsil va kreatinin darajasining

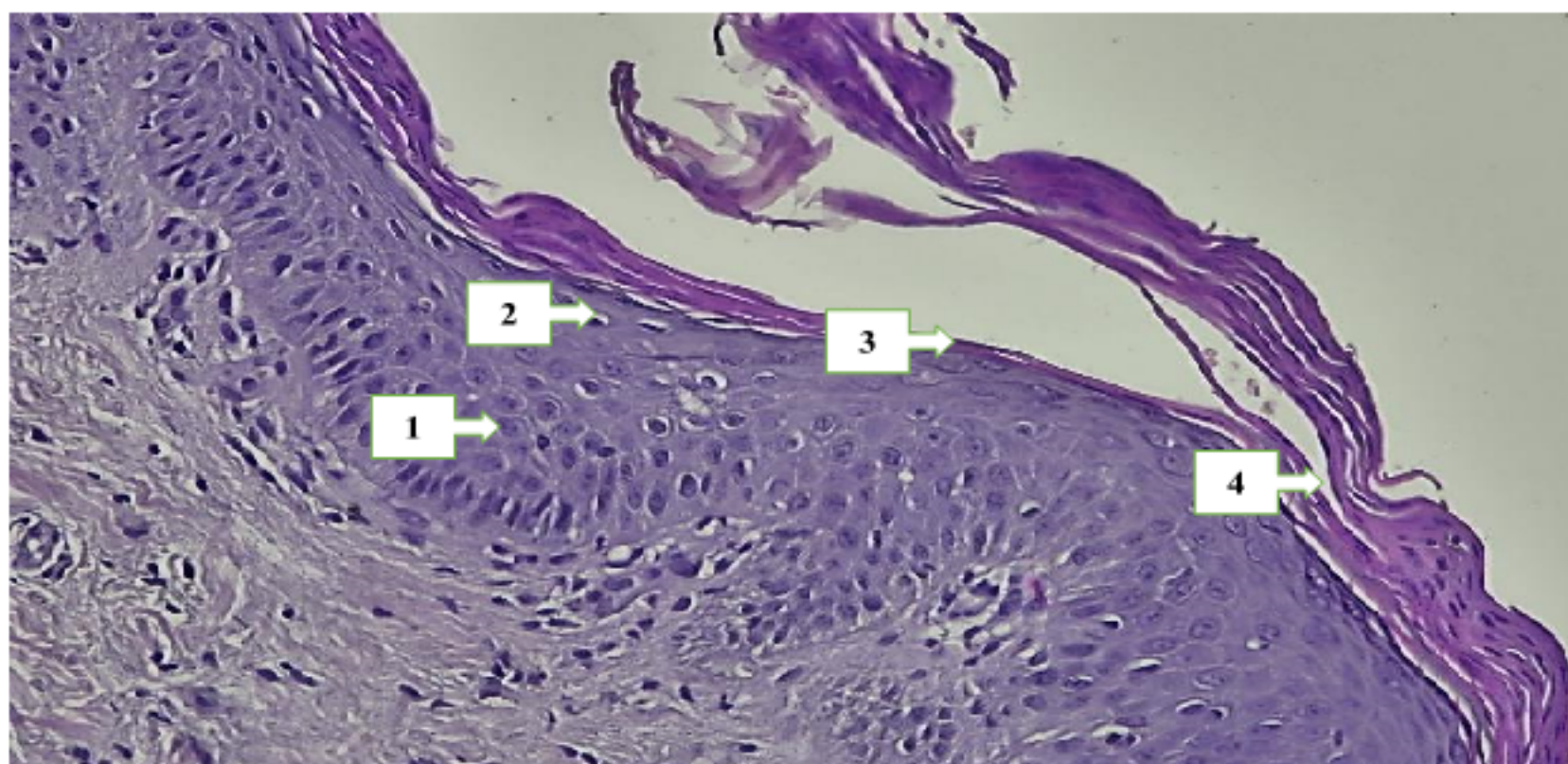
yuqoriligi bilan namoyon bo'ladigan o'rtacha jinsiy farqlar aniqlandi. Aniqlangan o'zgarishlar funksional xarakterga ega bo'lib, ichki a'zolarining klinik jihatdan ahamiyatli shikastlanishi bilan birga kelmasdan, atopik dermatitda tizimli immun yallig'lanish faollashuvini aks ettiradi. Olingan ma'lumotlar bolalarda atopik dermatit kechishini monitoring qilishda biokimyoviy ko'rsatkichlarni kompleks baholash zarurligini ta'kidlaydi (Rasm 3.1.9.).

§3.2 Atopik dermatit bilan kasallangan bolalar terisining morfologik va morfofunktsional xususiyatlari

Morfologik tadqiqotlar 20 nafar bemorning teri namunalarida o'tkazildi. ADli bolalar terisini makroskopik tekshirish shuni ko'rsatdiki, patologik jarayon o'tkir, keng tarqalgan va assimetrik yallig'lanishli kechishiga ega ekanligi aniqlandi. O'choqlar asosan yuz va tana terisida kuzatildi. Teri sirtida har xil turdagi va o'lchamdagi toshmalar dog'lar, papulalar, qipiqchalar va pustulalar ko'rinishda edi. Toshmalar sohasi giperemiyalashgan, 0,2 mmdan 0,5 smgacha o'lchamli papulalar bilan ifodalanib, ular tarkibida seroz ekssudat aniqlanadi. Bemorlar terisining zararlangan joylari quruq, mayda qipiqchali, ayrim maydonlarda va gemorragik qotmachalar bilan qoplangan. Qattiq qichishish tufayli ekskoriatsiyalar qayd etiladi. Ular asosan vezikulo-papulyoz xarakterga ega. Terining qipiqqlanish o'choqlarida fokal giperkeratoz va kichik yoriqlar mavjud. Ularning atrofida kichik nuqtali qontalashlar mavjud. Ba'zi bolalarda terining qizarishi muhitida teri toshmalari rivojlanganligi aniqlanadi.

Epidermis jigarrang-sariq rangga, uning strukturaviy yaxlitligi buzilgan. Epidermis ko'p qavatli yassi muguzlanuvchi epiteliysining (KQYaME) donador qavatining invaginatsiyasi bilan giperkeratoz, fokal parakeratoz, ayrim joylarda donador qavat yo'qolgan. Tadqiq qilingan teri biopsiyasi o'rtacha darajadagi ortogiperkeratoz alomatlarini, shuningdek, shox qavatning invaginatsiyasi aniqlandi. Ayrim joylarda ushbu qavatning ajralishi kuzatiladi. Epidermisda akantoz, tikanaksimon qavatda hujayralararo tirqishlarning shishi va ba'zi hududlarda bazal qavat hujayralarining vakuol distrofiyasi kuzatiladi. Mikroskopik tekshiruv

natijasida epidermis ko‘p qavatli, shox qavatga ega epiteliy bilan qoplangan. Muguz qavatda kuchli parchalanish va destruksiya aniqlanadi. Differensiyalangan keratinotsitlar kamdan kam hollarda aniqlanib, muguz qavat hujayralarining buzilishi natijasida hujayra barqarorligi pasaygan (Rasm 3.2.1.).

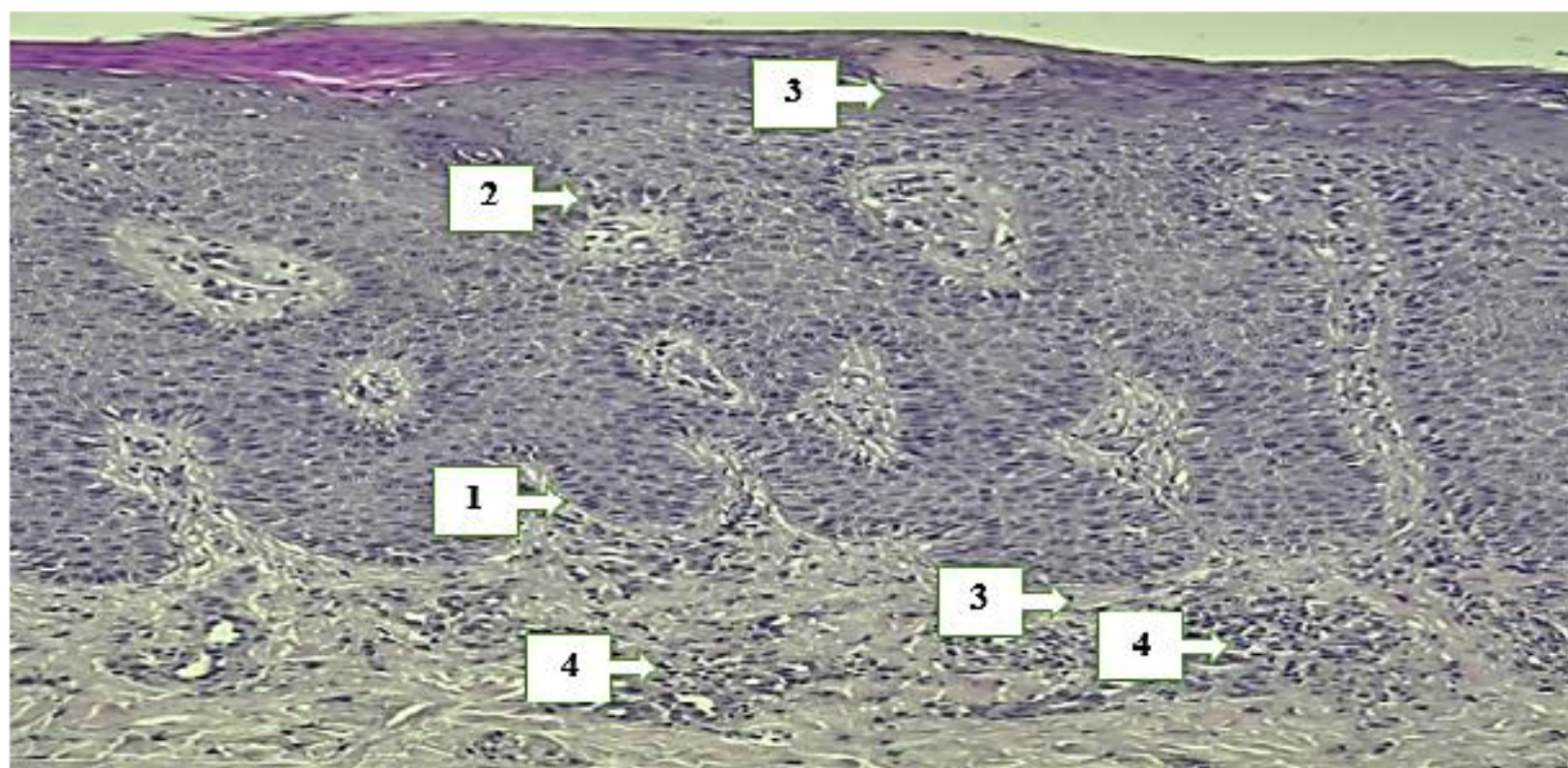


3.2.1-rasm. AD eritematoz shakli. 3 yosh 5 oyli bemor terisining KQYaME ning giperkeratozi va qipiqilanishi. 1- bazal qavat hujayralari girepxromiyasi va proliferatsiyasi., 2- tikanakli qavat hujayralari gidropik distrofiyasi., 3- muguz qavat hujayralari nekrozi., 4- muguz qavat hujayralari kuchli giperkeratozi. GE. Kat.X200.

KQYaMEning yaltiroq qavati yostiqsimon eozinofillar bilan tavsiflanib, ADda ular proliferatsiyaga uchragan. Donador qavat hujayralari sitoplazmasida ko‘plab bazofil keratogialin granulalar va keratinotsitlar mavjud. Bizning kuzatuvlarimizda ADda keratogialin granulalarining kamayishi qayd etildi. Tekshirilgan teri biopsiyasida yengil ortogiperkeratoz alomatlari, shuningdek, shoxli invaginatsiyalar aniqlandi.

Ayrim joylarda shox qavatning parchalanishi kuzatiladi. KQYaMEda tartibsiz akantoz, tikanaksimon qavat hujayralarining hujayralararo shishi va ayrim hududlarda bazal qavat hujayralarining vakuol distrofiyasi kuzatiladi. KQYaMEning tikanaksimon qavati bir nechta qatorda joylashgan tikanakli keratinotsitlardan iborat. Keratinotsitlar ko‘pburchak shaklga ega, ular o‘zaro

desmosomalar orqali bog'langan. AD holatida desmosomalarning destruktiv o'zgarishlari aniqlanadi. Bundan tashqari, yuza qavat jiddiy shikastlangan, tikanaksimon qavatdan hujayralarning ajralishi va nekroz kuzatiladi (Rasm 3.2.2.).



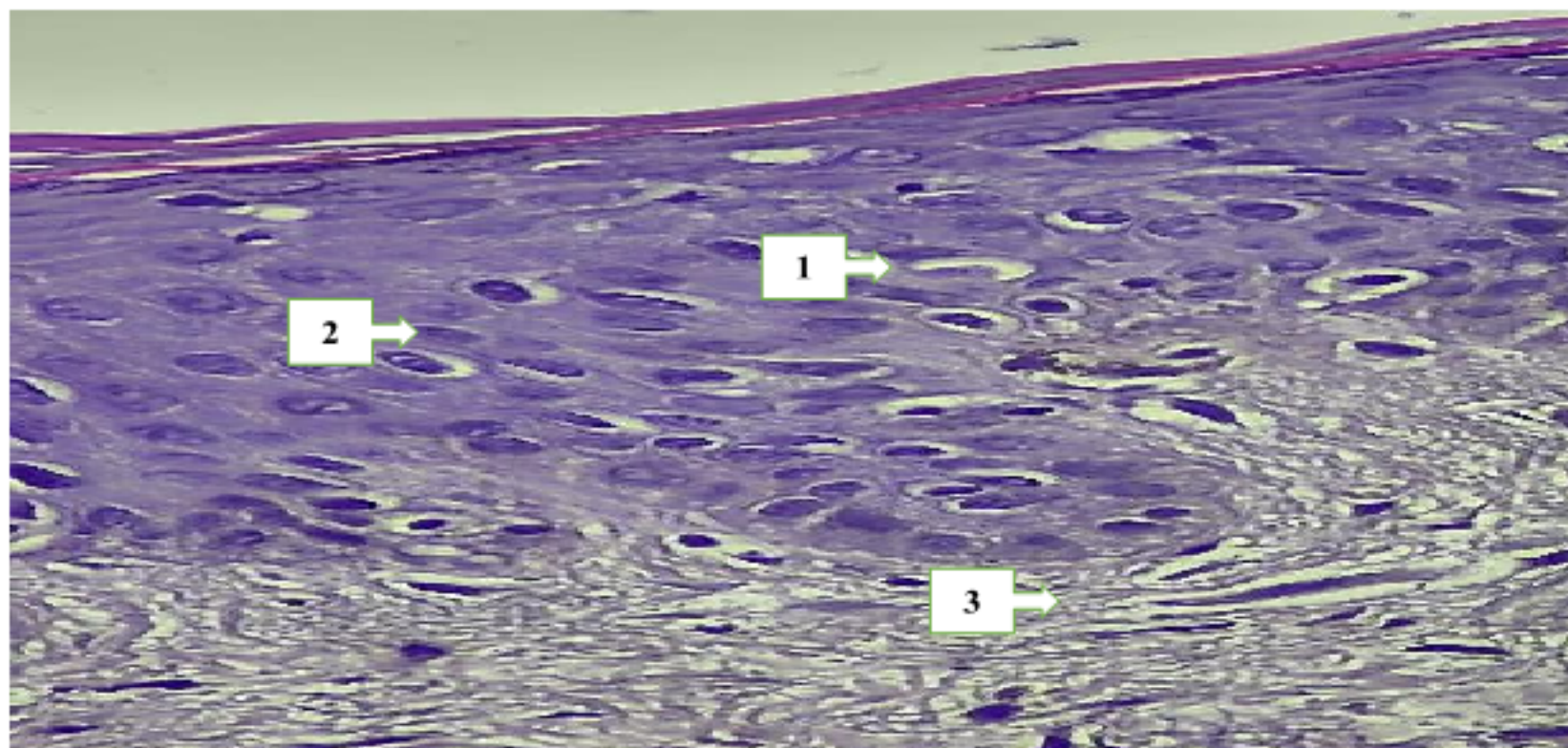
3.2.2-rasm. AD ESH. 2 yosh 5 oyli bemor terisining KQYAMening akantoz.
1- Bazaliotsitlar akantoz, 2- tikanakli qavat hujayralari nekrozi, 3- muguz
qavatda seroz ekssudat, 4- dermada limfotsitlar infiltratsiyasi. GE. Kat.X200

KQYaMening bazal hujayralarda ham nekroz va sitoplazmatik suyuqlik to'planishi – ularning gidropik distrofiyasi qayd etilgan. Ba'zi joylarda bazal membrana buzilgan bo'lib, unda destruksiya aniqlangan. Bazal hujayralarning sitoplazmasi ko'p hollarda eozinofil bo'yalgan va metaxromaziya belgilarini namoyon qilgan.

Bu, ehtimol, sitoplazmatik suyuqlik yig'ilishi va seroz ekssudativ yallig'lanish bilan bog'liq. Tikanaksimon va bazal qatlamlarda vakuol distrofiya kuzatilgan. Ayrim joylarda bazal qatlam pigment saqlagan bo'lib va bazal membrana shishish belgilariga ega.

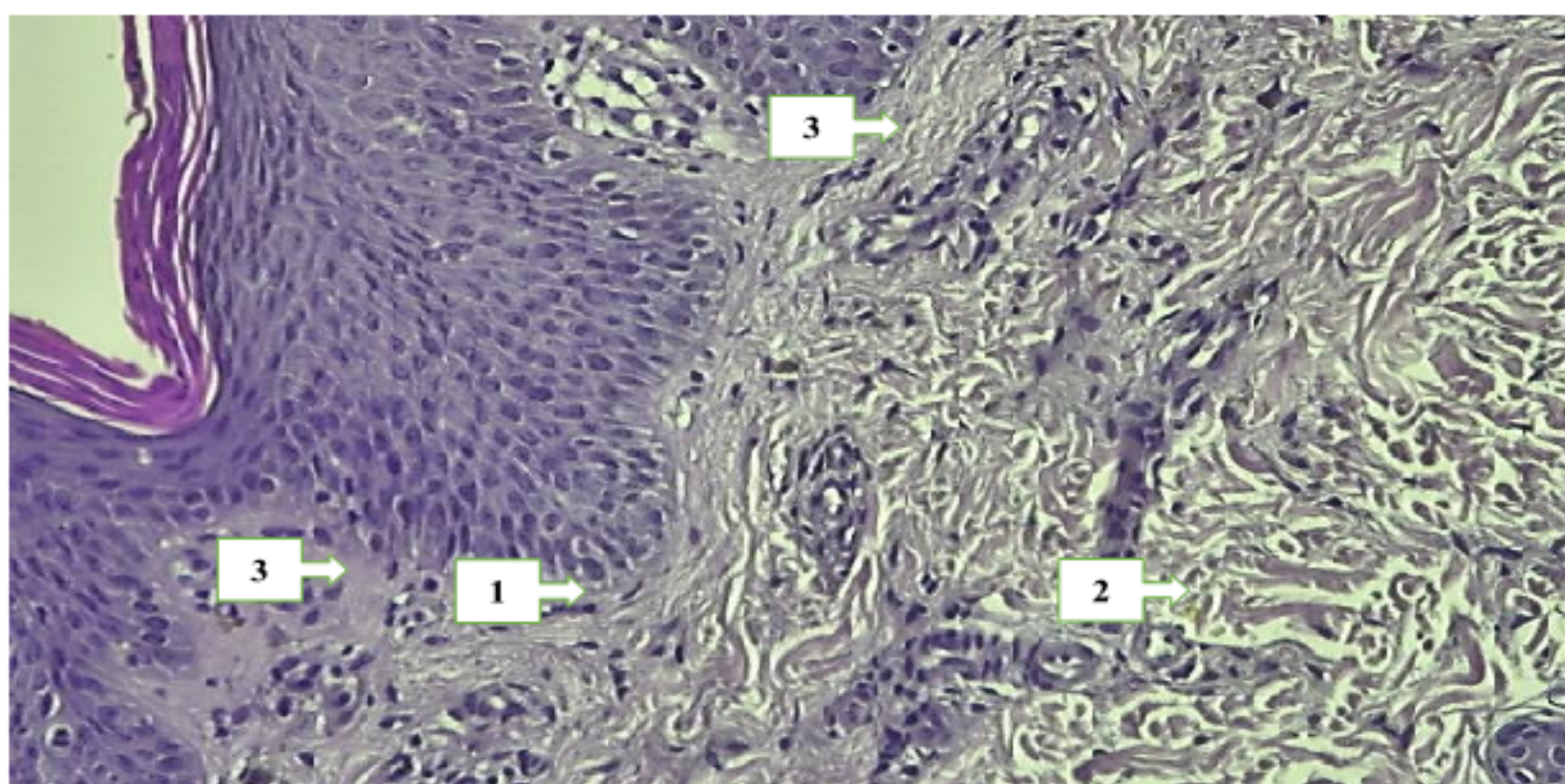
Dermada shakllanmagan biriktiruvchi to'qima mavjud, bo'lib, u ayrim joylarda tolalangan, shishgan va unda to'qima suyuqligi to'planishi aniqlanadi. Dermaning so'rg'ichsimon qavatida biriktiruvchi to'qima so'rg'ichlari tusda ko'rinadi. Bizning kuzatuvlarimizda bu qavatda limfotsitlar, gistiotsitlar,

eozinofillar va semiz hujayralari infiltratsiyasi qayd etildi. Kichik qon tomirlarida gemostaz kuzatiladi (Rasm 3.2.3).

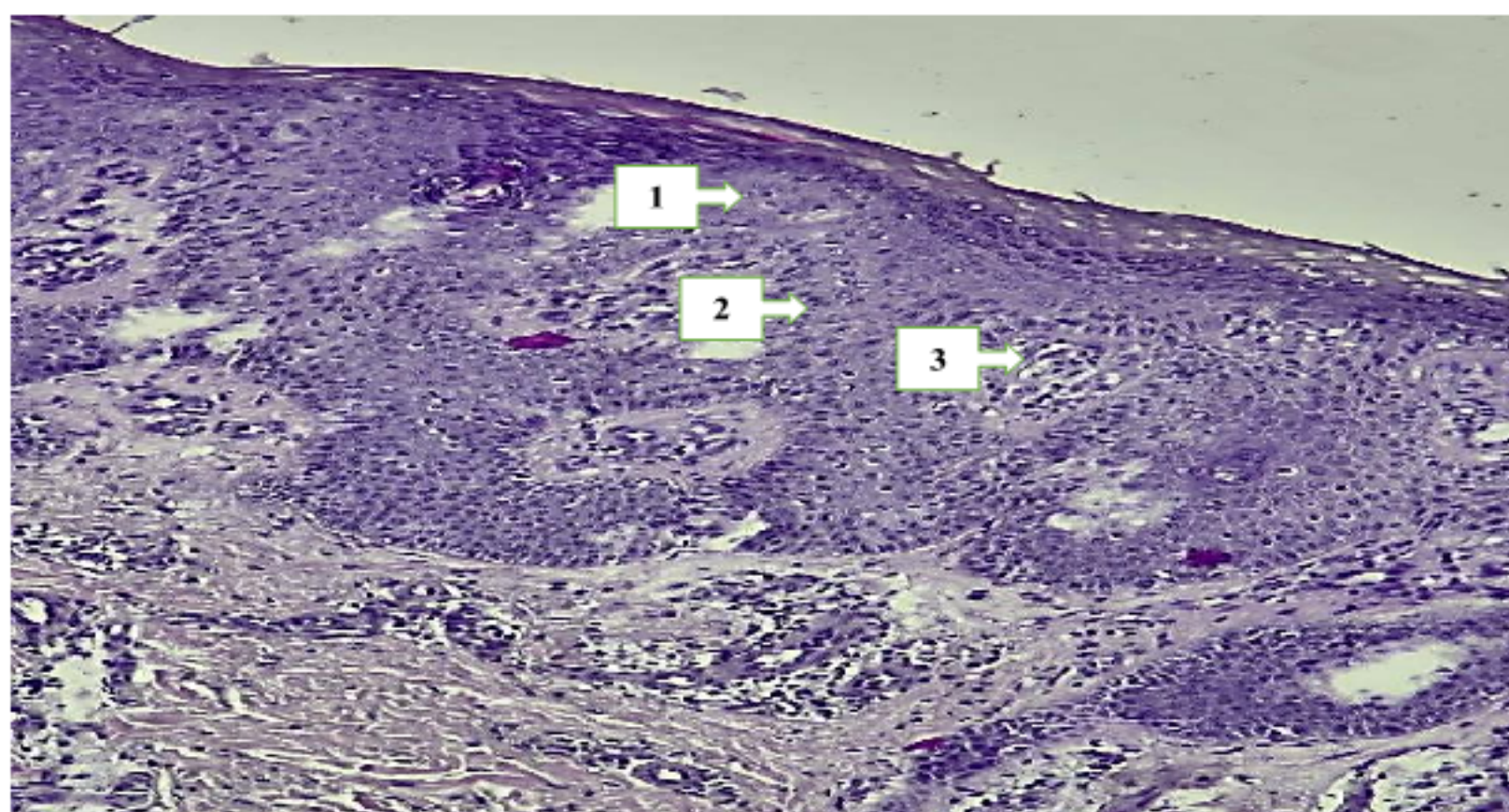


3.2.3-rasm. AD ESSH. 2 yosh 5 oyli bemor terisining KQYAMEsining tikanakli qavat hujayralari kuchli peritsellyulyar shishi. 1- peritsellyulyar shish., 2- tikanaksimon qavat hujayralari kariopiknozi., 3- derma biriktiruvchi to‘qima tolalari shishi. GE. Kat.X200.

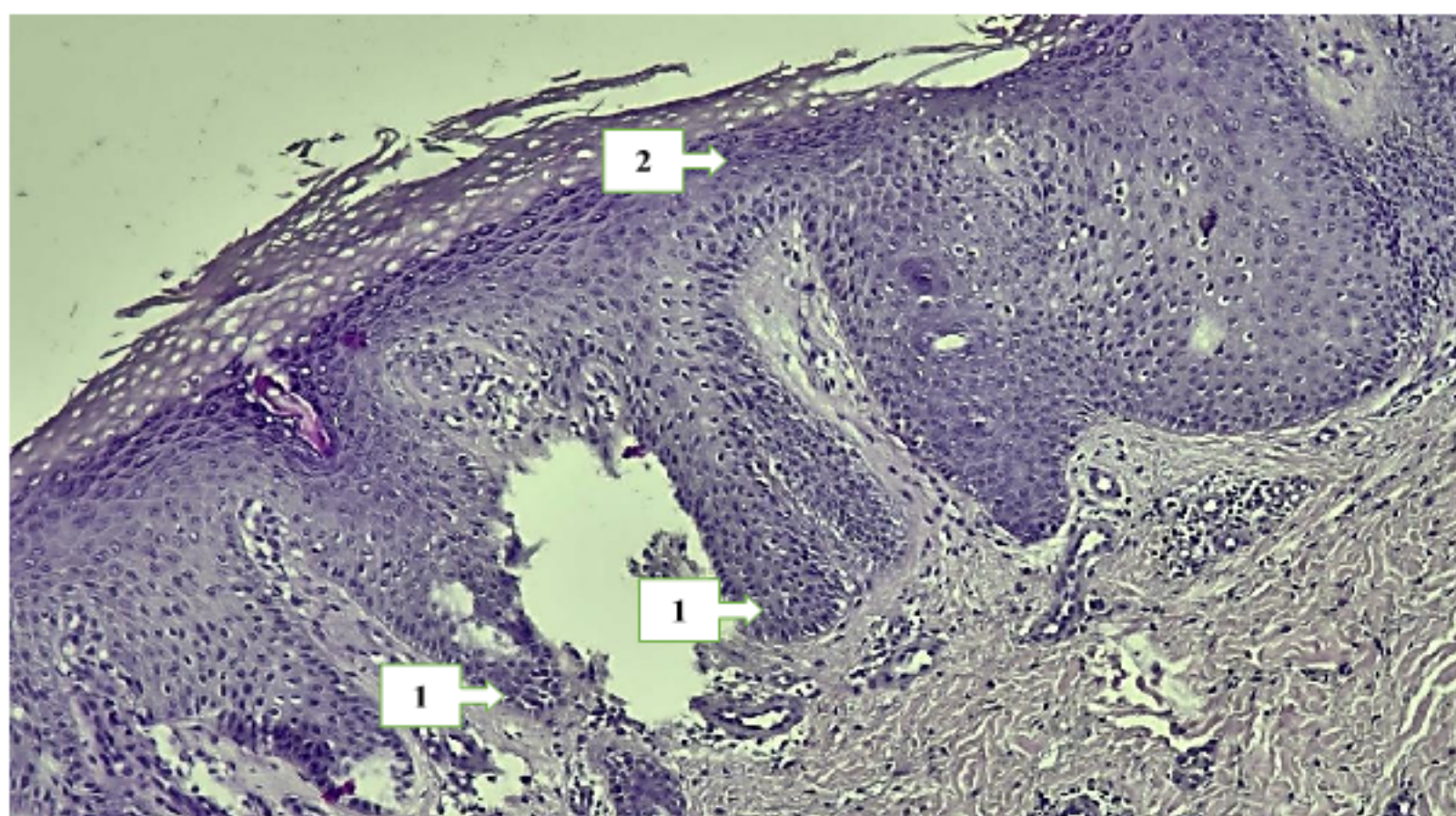
Dermada shish, kollagen tolalarning hajm jihatdan kattalashishi kuzatilgan. Dermaning yuqori va o‘rta qatlamlarida qon tomirlari kengaygan, ularning endotelial qavati gipertrofiyaga uchragan. Tomir atrofida neyetrofillarni o‘z ichiga olgan yagona limfogistiotsitar infiltratlar aniqlangan bo‘lib, infiltrat hujayralarining epidermisga qisman kirib borishi qayd etilgan. Teri ortiqlari saqlangan (Rasm 3.2.3. - 3.2.7.)



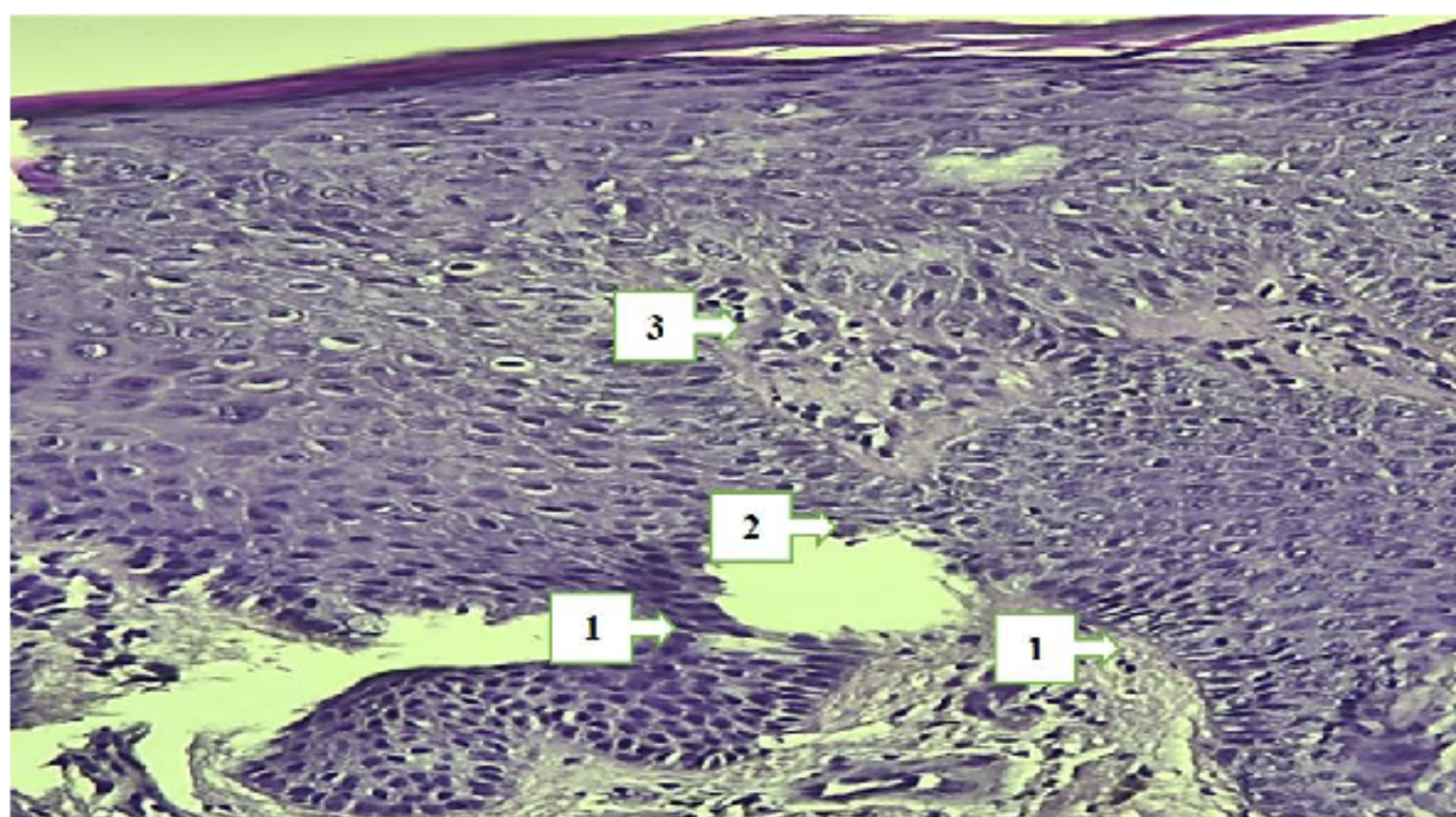
3.2.4-rasm AD ESSH. 4 yoshli bemor teri epidermisining limfotsit hujayrali infiltratsiyasi. 1- epidermis bazal hujayralari nekrozi va gomogenizatsiyasi. 2 – derma biriktiruvchi to‘qima tolalari shishi. 3 - epidermis va dermada limfotsitlar to‘plami. GE. Kat.X200.



3.2.5-rasm AD ESSH. 3 yosh 4 oyli bemor terisi epidermisidagi yallig‘lanish va destruktiv jarayoni. 1- KQYaMEning tikanakli qavat hujayralari kuchli shishi, 2- nekrozi va 3 - muguz qavat qipiqilanishi. GE. Kat.X200.

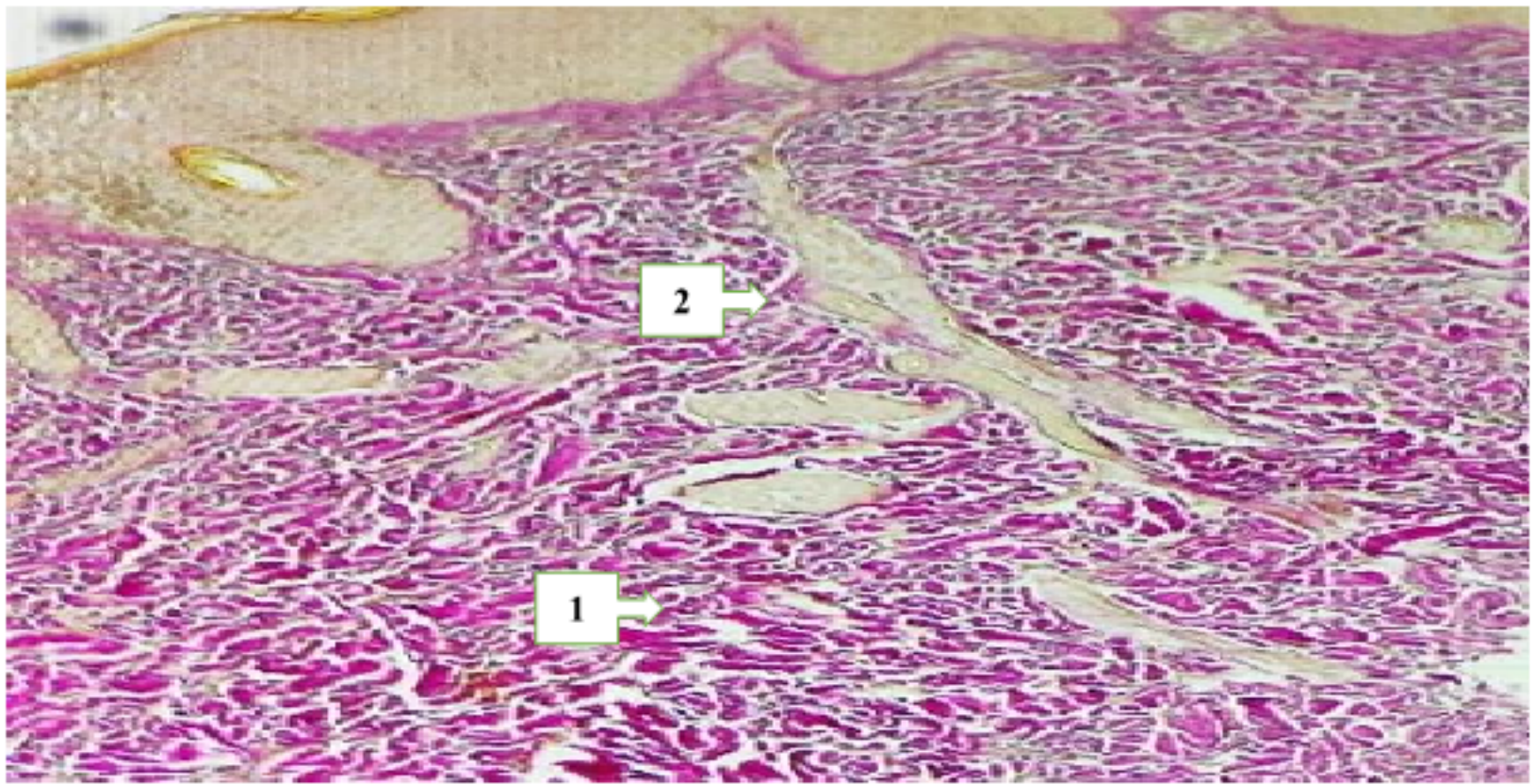


3.2.6-rasm. AD ESH. 2 yosh 5 oyli bemor terisi epidermisi kuchli destruktiv o'zgarishlari. 1- KQYaME deskvamatsiyasi., 2- ko'p qavatli muguzlanuvchi epiteliy donador, yaltiroq va muguz qavatlari giperkeratozi. GE. Kat.X200.

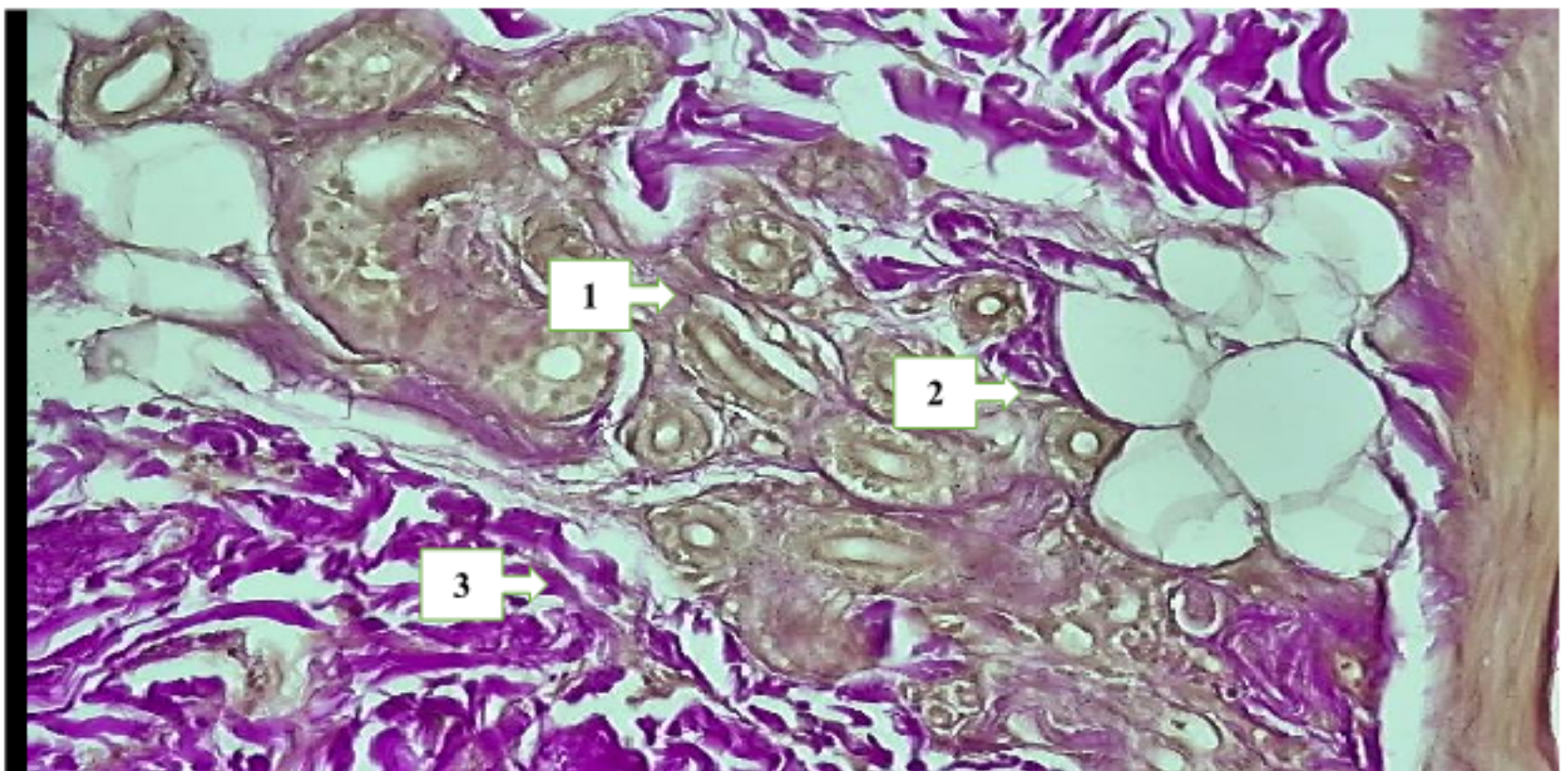


3.2.7-rasm. AD ESH. 2 yosh 5 oyli bemor terisi epidermisning KQYaMEsining kuchli deskvamatsiyasi. Epiteliy plastligining yo'qolishi. 1- KQYaME bazal qavati hujayralari giperplaziyasi., 2- epidermisning bazal qavatidan ko'chishi., 3- intraepitelial limfoid infiltratlar. GE. Kat.X200.

Dermaning so'rg'ichli va to'rsimon qatlamlarda malinasimon rangda ekanligi kuzatildi. VG usuli bo'yicha bo'alganda yengil metaxromaziya mavjud (Rasm 3.2.8).



3.2.8-rasm AD ESSH. 1 yosh 4 oylik bemor terisi derma qavati. 1- Derma biriktiruvchi to‘qima kollagen tolalari fuksinofiliyasi., 2- Teri ortiqlari stormasi shishinishi. VG. Kat.X200.



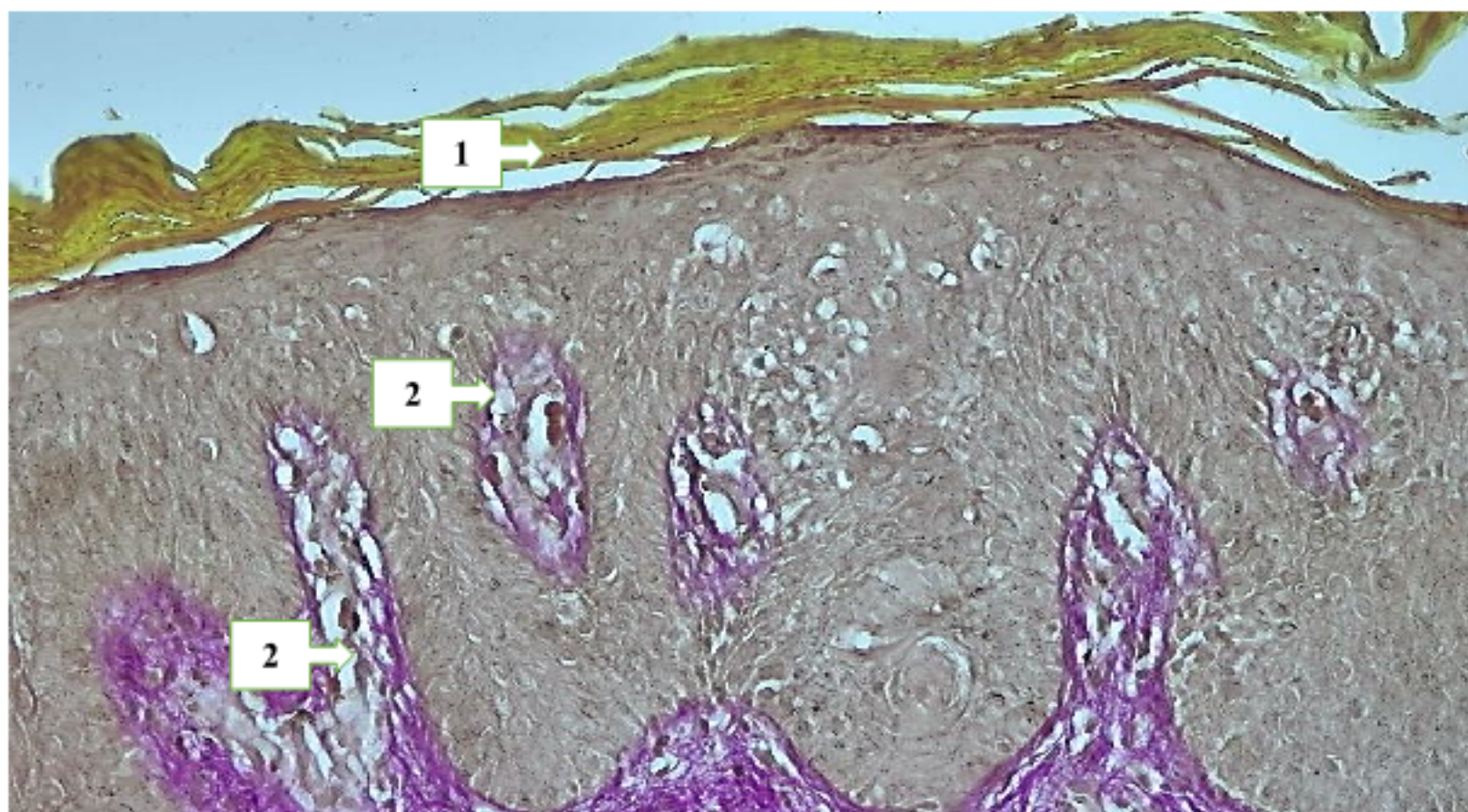
3.2.9-rasm AD ESSH. 2 yosh 4 oyli bemor terisi derma ortiqlari. 1- Derma ter va yog‘ bezlari (2) stromasi pikrinofiliyasi. 3- derma biriktiruvchi to‘qima tolalari shishinishi va tolalanishi. VG. Kat.X200.

VG usuli bo‘yicha bo‘yashda epidermis sariq - qo‘ng‘ir rangga bo‘yalgan bo‘lib, uning tuzilmasi yaxlit holatda saqlangan. Dermaning so‘rg‘ichsimon va to‘rsimon qavatlarida qizg‘ish tus ustunlik qilib, fibrinoid bo‘kishlar kuzatiladi. Derma qon tomirlari to‘laqonligi va kapillyarlarda gemostaz aniqlanadi (Rasm

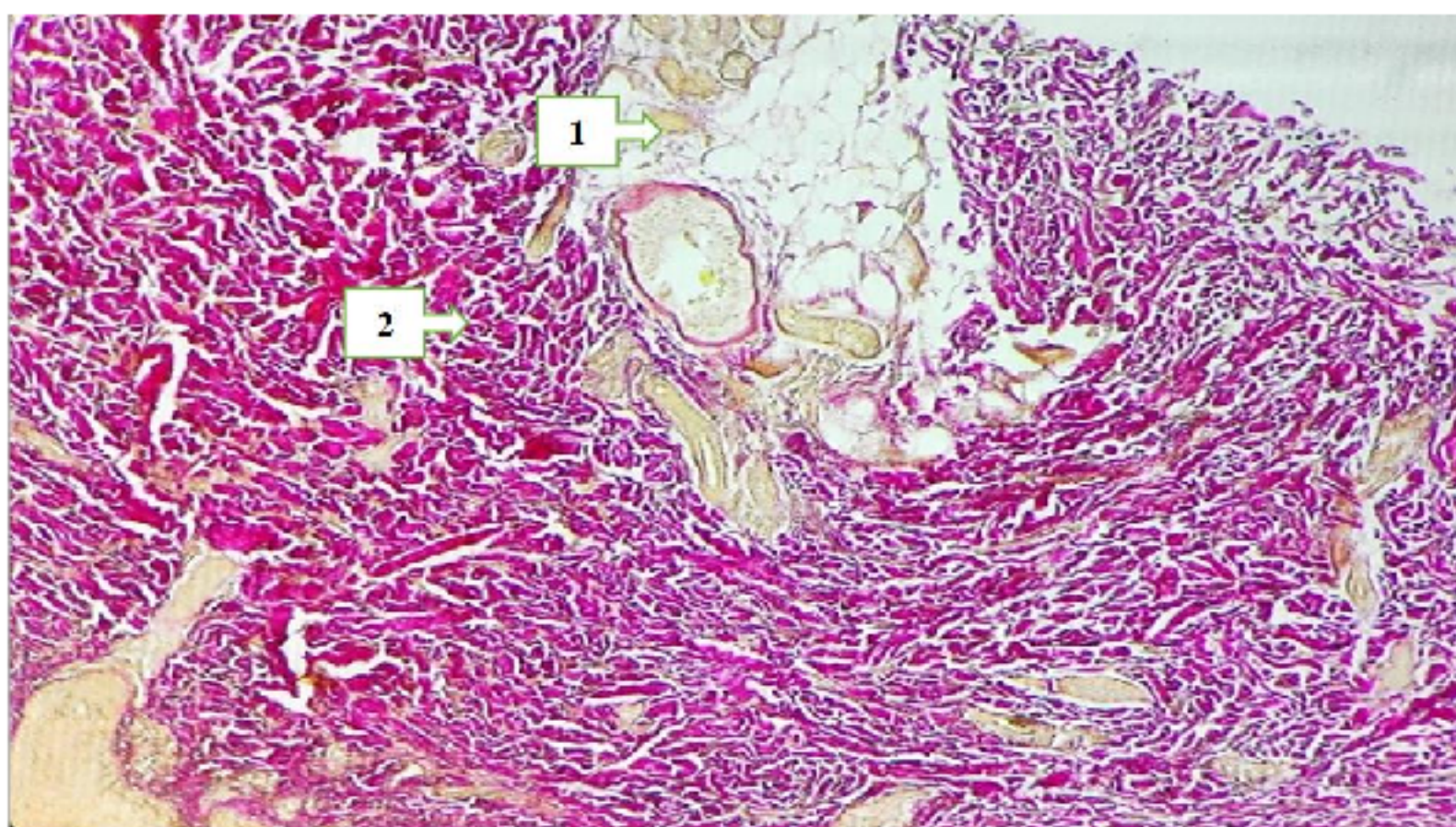
3.2.9., 3.2.10.). So‘rg‘ichsimon qavatda qon tomirlari o‘rtacha kengaygan, ularning atrofida yagona limfogistiotsitar infiltratlar joylashgan. To‘rsimon qavatda kollagen tolalar tartibsiz joylashgan, ammo teri qo‘shimchalari saqlanganligi ko‘rinadi (Rasm 3.2.10). Dermada joylashgan ter va yog‘ bezlari stromasida kuchli shish, fibrinoid bo‘kish va kollagen tolalari pikrinofiliyasi topiladi (Rasm 3.2.11., 3.2.12., 3.2.13).

Statistik jihatdan ishonchli natijalar olish uchun bir necha ko‘rish maydonlarida kamida 20 ta obyekt tahlil qilindi. Birinchi asosiy guruh va ikkinchi kuzatuv guruhdagi bemorlar terisidagi morfometrik tahlili olib borilganda bir qator o‘zgarishlar aniqlandi.

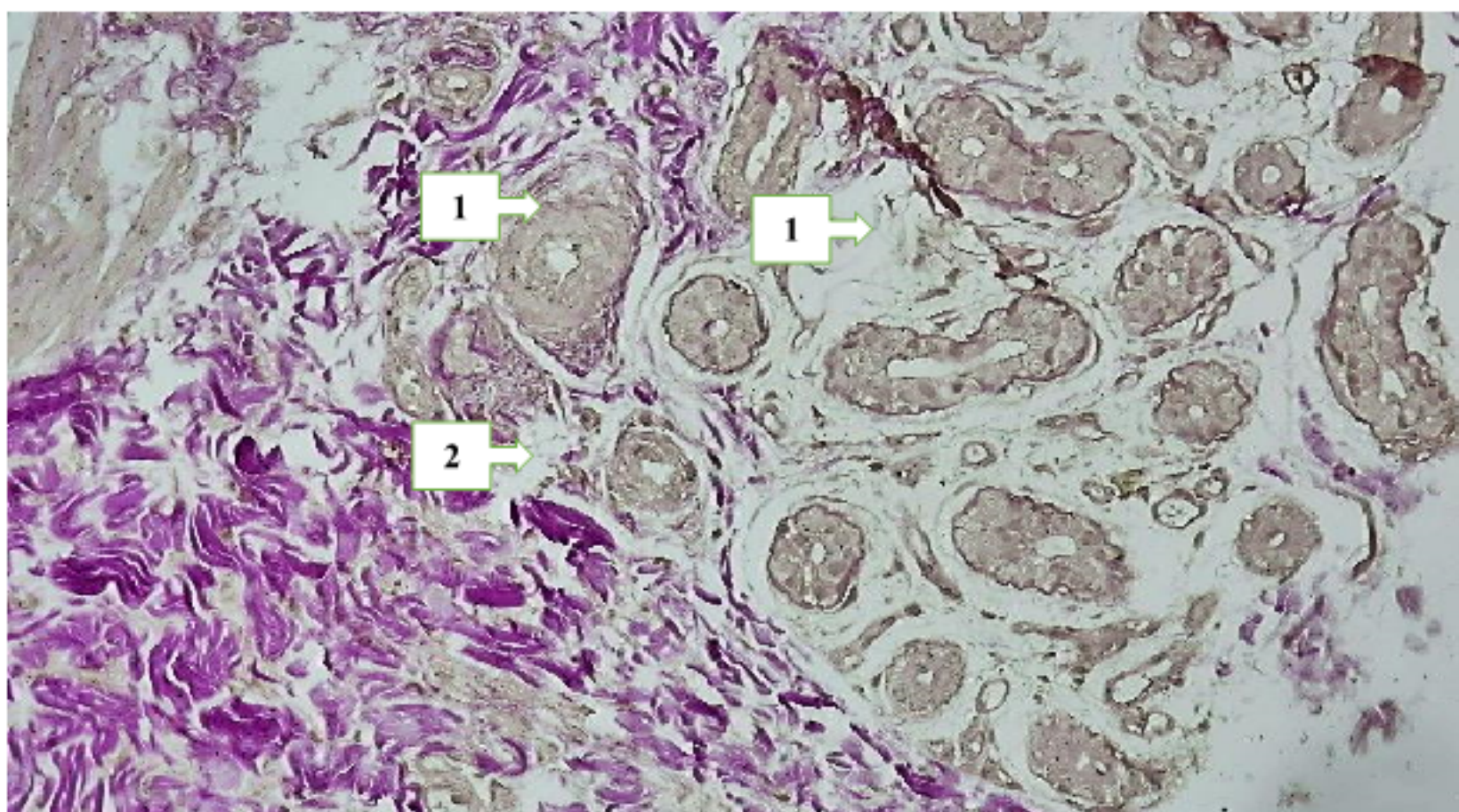
Tadqiqot teri yuzasi maydonini o‘lchash, epidermisning umumiy qalinligi va uning alohida qatlamlarini baholash, tasviriyl statistik o‘tkazish, turli teri qatlamlaridagi hujayralarni sanashni o‘z ichiga oldi.



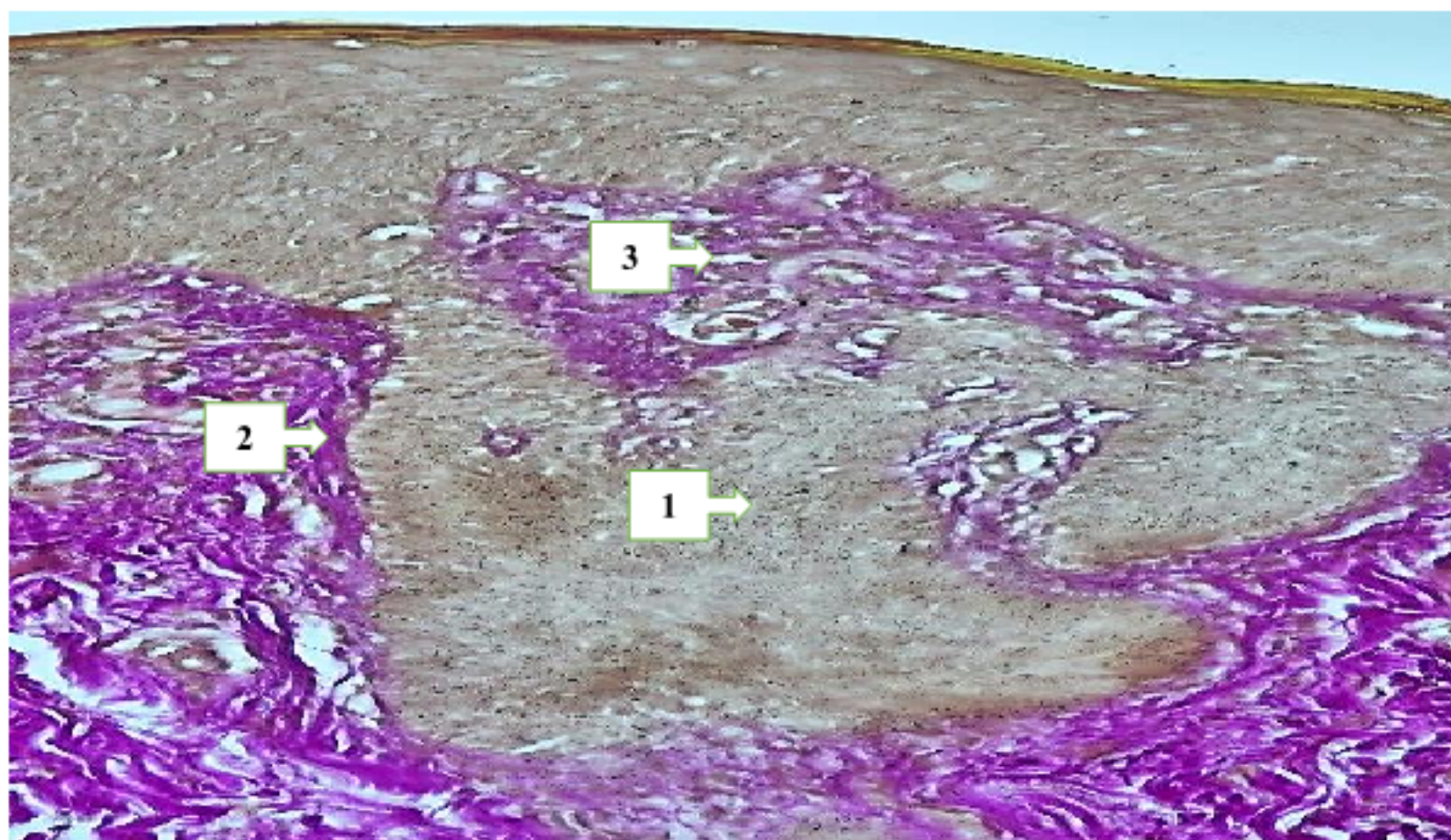
3.2.10-rasm AD ESSH. 2 yosh 4 oyli bemor terisi derma qavati kollagen tolalar fibrinoid bo‘kishi. 1- KQYaME muguz qavati pikrinofiliyasi., 2- derma biriktiruvchi to‘qima kollagen tolalari fibrinoid bo‘kishi va fuksinofiliyasi. VG. Kat.X200.



3.2.11-rasm AD ESSH. 1 yosh 7 oylik bemor terisi derma qon tomirlari to‘laqonligi va gemostazi. 1- dermadagi teri ortiqlari yog‘ bezlari gipersekretsiyasi. 2- Derma kollagen tolalari fibrinoid bo‘kishi va pikrinofiliyasi. VG. Kat.X200.



3.2.12-rasm AD ESSH. 1 yosh 3 oylik bemor terisi derma yog‘ bezlari biriktiruvchi to‘qima tolalari tolalanishi va pikrinofil bo‘yalishi. 1- ter bezlari stromasi pikrinofiliyasi., 2- derma biriktiruvchi to‘qima tolalari shishinishi. VG. Kat.X200.



3.2.13-rasm AD ESLSH. 2 yosh 6 oylik bola terisi bioptati. Teri derma biriktiruvchi to‘qima tolalari fuksinofiliyasi. 1- Epidermis hujayralari kollikvatsion nekrozi. 2- Derma biriktiruvchi to‘qimalari fibrinoid bo‘kishi., 3- kapillyarlar gemostazi. VG. Kat.X200.

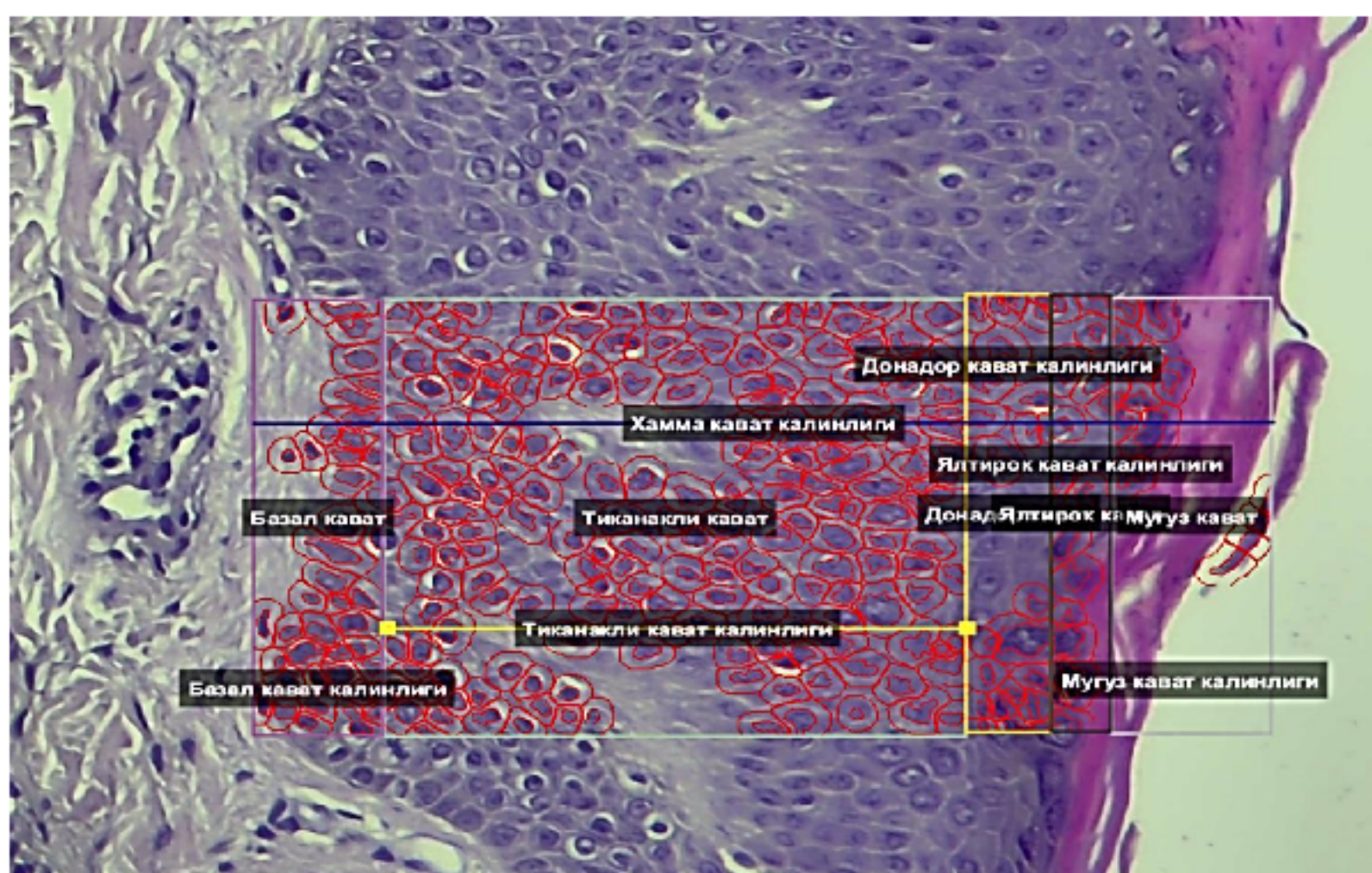
Gistomorfometrik tahlillar Olympus mikroskopiga ulangan skaner yordamida, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url dasturlari orqali amalga oshirildi. Natijalarning statistik tahlili Microsoft Office Excel-2010 dasturi orqali Pentium-IV personal kompyuterida Styudentning t-testidan foydalangan holda o‘tkazildi.

Tadqiqot KQYaME qavatlarining qalinligini o‘lchash, uning alohida qavatlarini tahlil qilish va tasviriy statistikani o‘z ichiga oldi (Rasm 3.2.14., 3.2.15., 3.2.16.). Qo‘shimcha ravishda, teridagi har xil qavatlarda hujayralar soni hisoblab chiqildi (Rasm 3.2.17.).

Teri epidermisining turli qavatlarining o‘lchovlari (mikrometrlarda) asosiy guruh, nazorat guruhidagi bemorlar natijalari bilan taqqoslandi. Shuningdek, har bir ko‘rsatkich uchun statistik ahamiyat darajasi (p-value) o‘rganilib chiqildi (Rasm - 3.2.18.).

Bolalar KQYaME qalinligi morfometrik tekshirilganda nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 3,11 martaga, AD og‘ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda esa 6,68 marta ishonchli ravishda ($p = 0.0013$) o‘rganligini

ko'rsatdi. Muguz qavat qalinligi o'z navbatida nazorat guruhiga nisbatan 1,44 marta, 1,5 marta AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda kuzatildi, lekin taqqoslaganda ishonchlilik ko'rsatgichi ahamiyatli emasligini ($p > 0.05$) ko'rsatdi. Yaltiroq qavat qalinligi nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 1,11 marta, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda 3,88 marta bo'lib, bu yerda farq statistik ahamiyatga ega ($p = 0.021$) bo'ldi. Epidermisning donador qavat qalinligi nazorat guruhiga qaraganda AD guruhidagi bemorlarda 1,30 marta, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda 2,02 marta oshdi, lekin farq statistik jihatdan ahamiyatli bo'lmadi ($p > 0.05$).

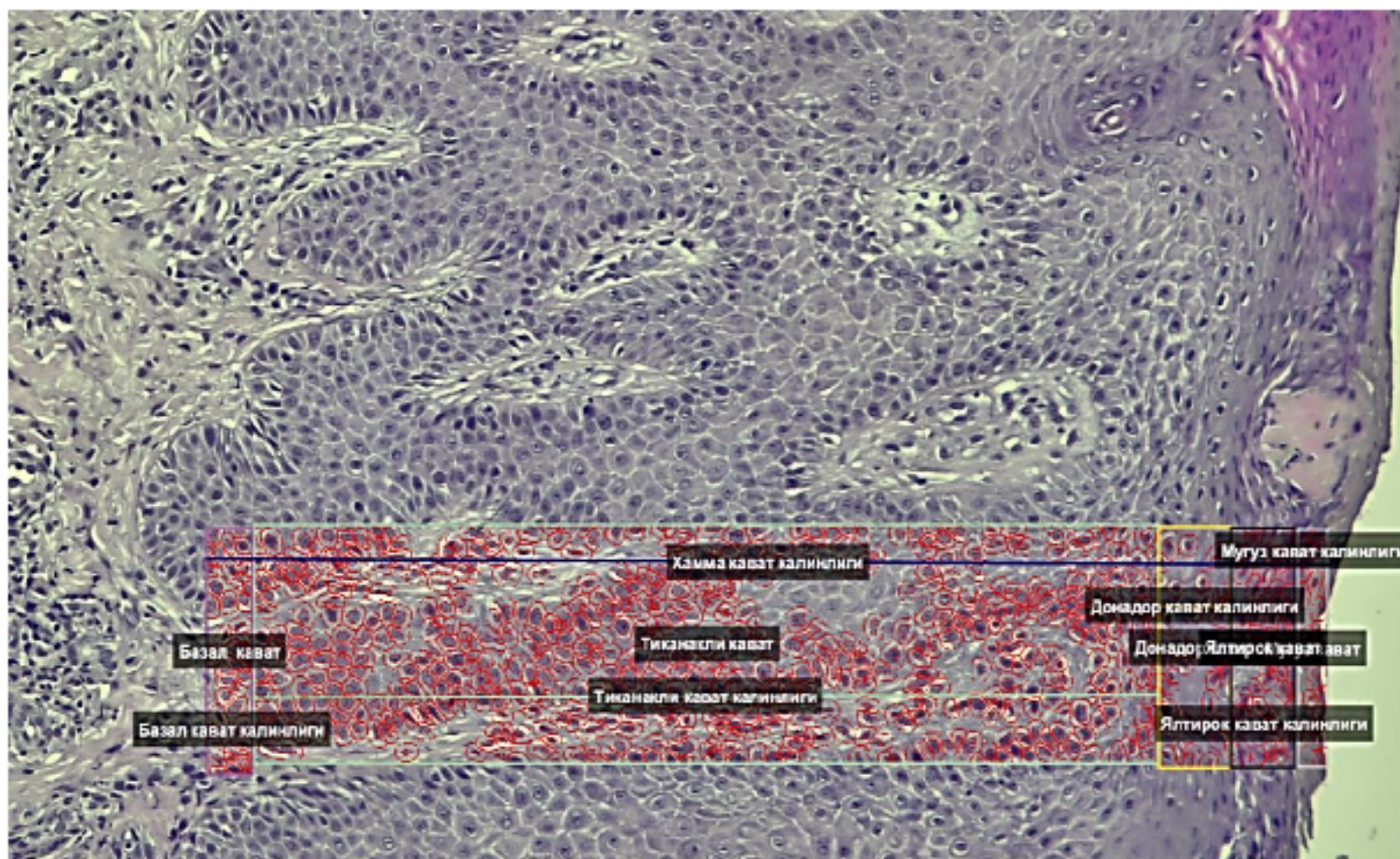


3.2.14-rasm ADning ESSH. 2 yosh 5 oyli bemor terisi KQYaME qalinligi. Gistomorfometrik tahlillar Olympus mikroskopiga ulangan skaner yordamida, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url dasturlari orqali amalga oshirildi.

Epidermisning tikanaksimon qavat qalinligi nazorat guruhiga qaraganda AD guruhidagi bemorlarda 1,79 marta, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda esa 4,88 marta oshdi va ishonarli ravishda farq ahamiyatligini ko'rsatdi ($p = 0.0051$). Hamda bazal qavat qalinligi nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 2,27 marta, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda esa 2,61

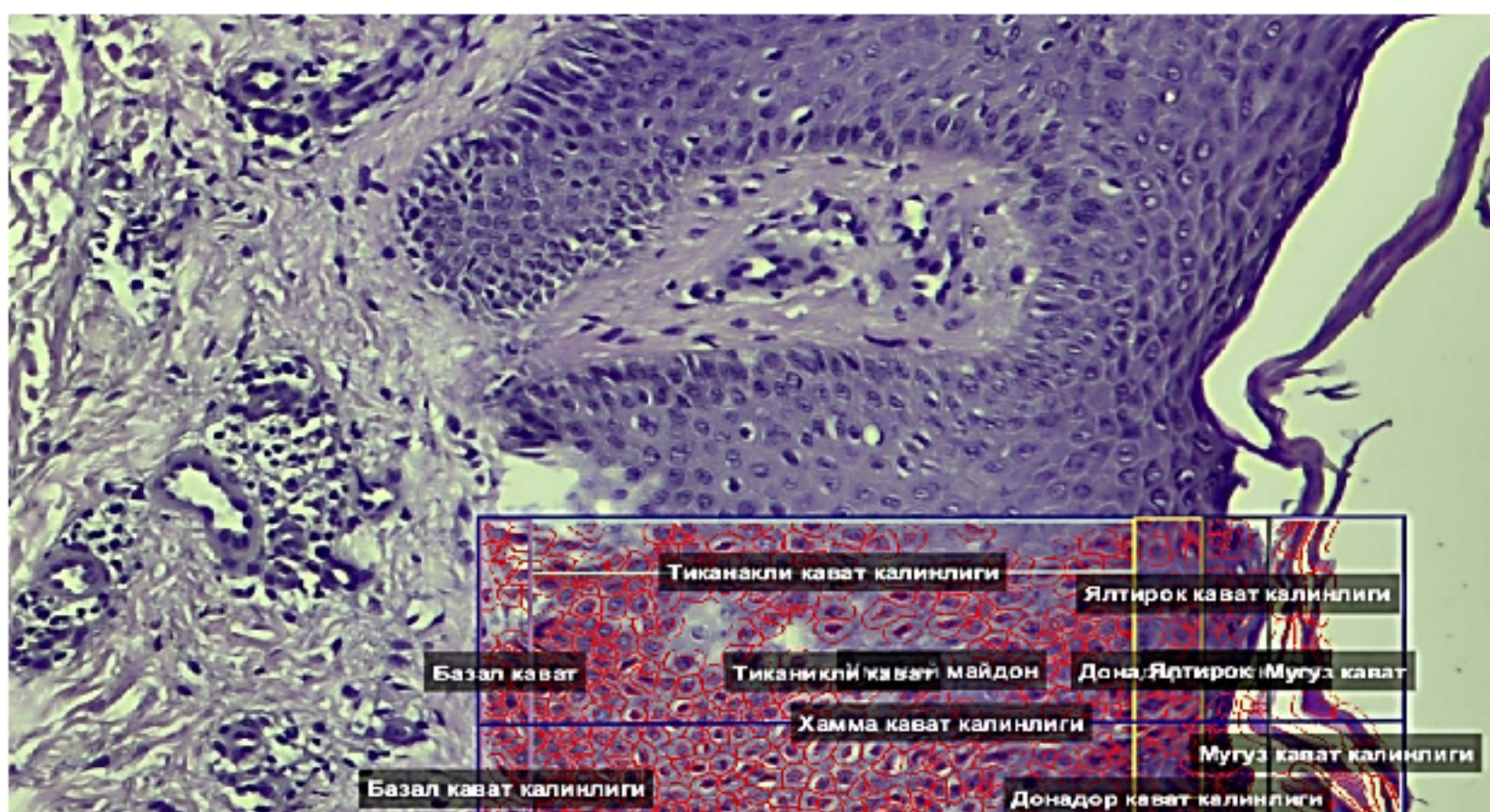
marta oshdi, lekin guruhlar orasidagi farq ahamiyatga ega emas ($p > 0.05$) ligini ko'rsatdi.

KQYaMEning ayrim qavatlarida, yaltiroq va tikanaksimon qavatlardagi qalinliklar kasallik avj olish holatlarida sezilarli ravishda oshib borgan va statistik jihatdan ahamiyatli bo'lgan. Bu o'zgarishlar teri tuzilmalarining yallig'lanish jarayoniga nisbatan giperplaziyasini ko'rsatdi.

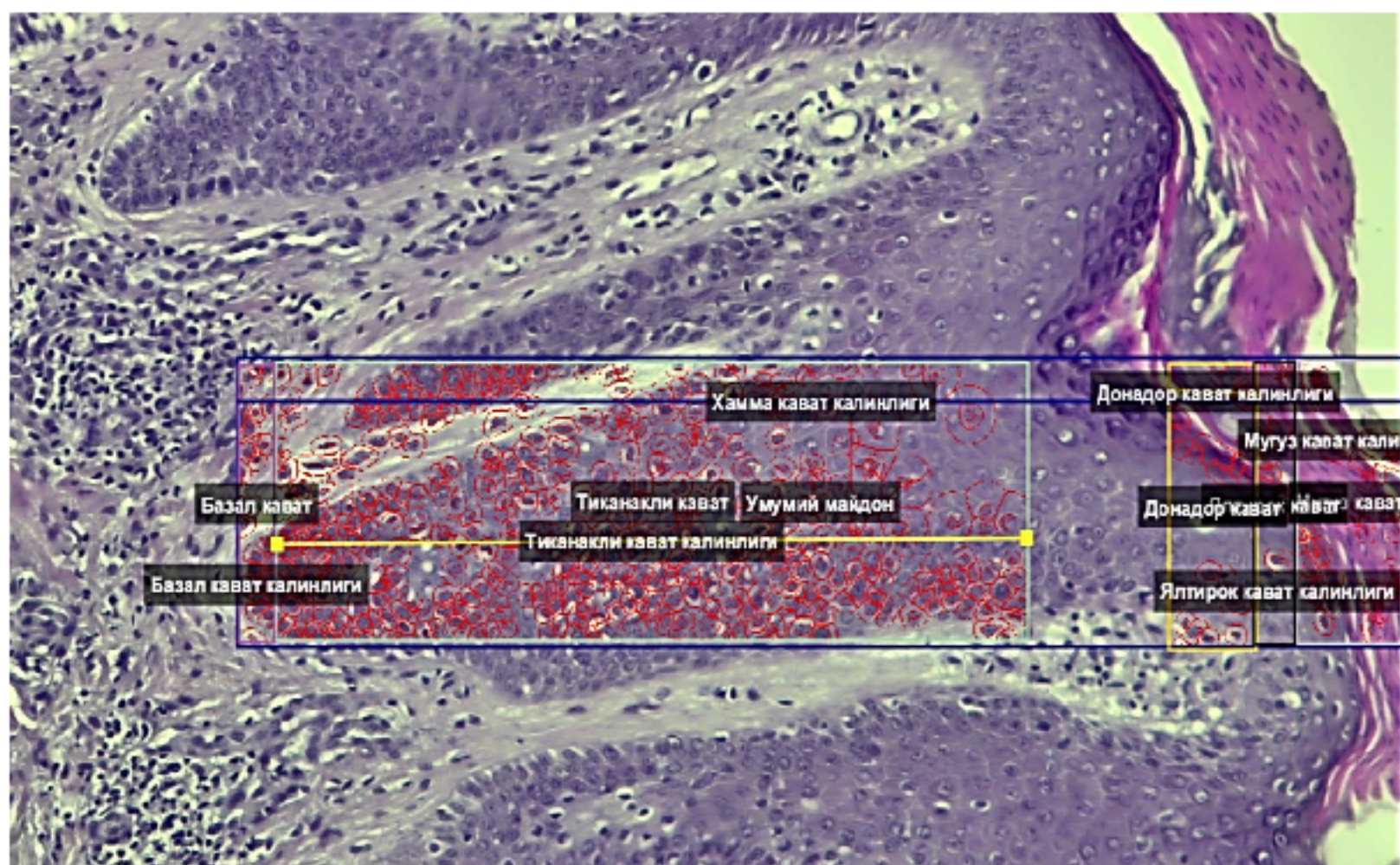


3.2.15-rasm AD ESH. 2 yosh 5 oyli bemor terisi KQYaME qalinligi. Gistomorfometrik tahlillar Olympus mikroskopiga ulangan skaner yordamida, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url dasturlari orqali amalga oshirildi.

Shunday qilib, morfometriya natijalariga ko'ra, epidermisning umumiy qalinligi asosiy guruhda, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda 6,68 marta sezilarli darajada oshdi ($r = 0,0013$). Ikkinchi kuzatuv guruhida AD bo'lgan guruhda nazorat guruhiga nisbatan 3,11 marta oshdi.



3.2.16-rasm AD ESSH. 3 yosh 4 oyli bemor terisi epidermis qavatlariga nisbatan qalinligi. Gistomorfometrik tahlillar Olympus mikroskopiga ulangan skaner yordamida, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url dasturlari orqali amalga oshirildi.

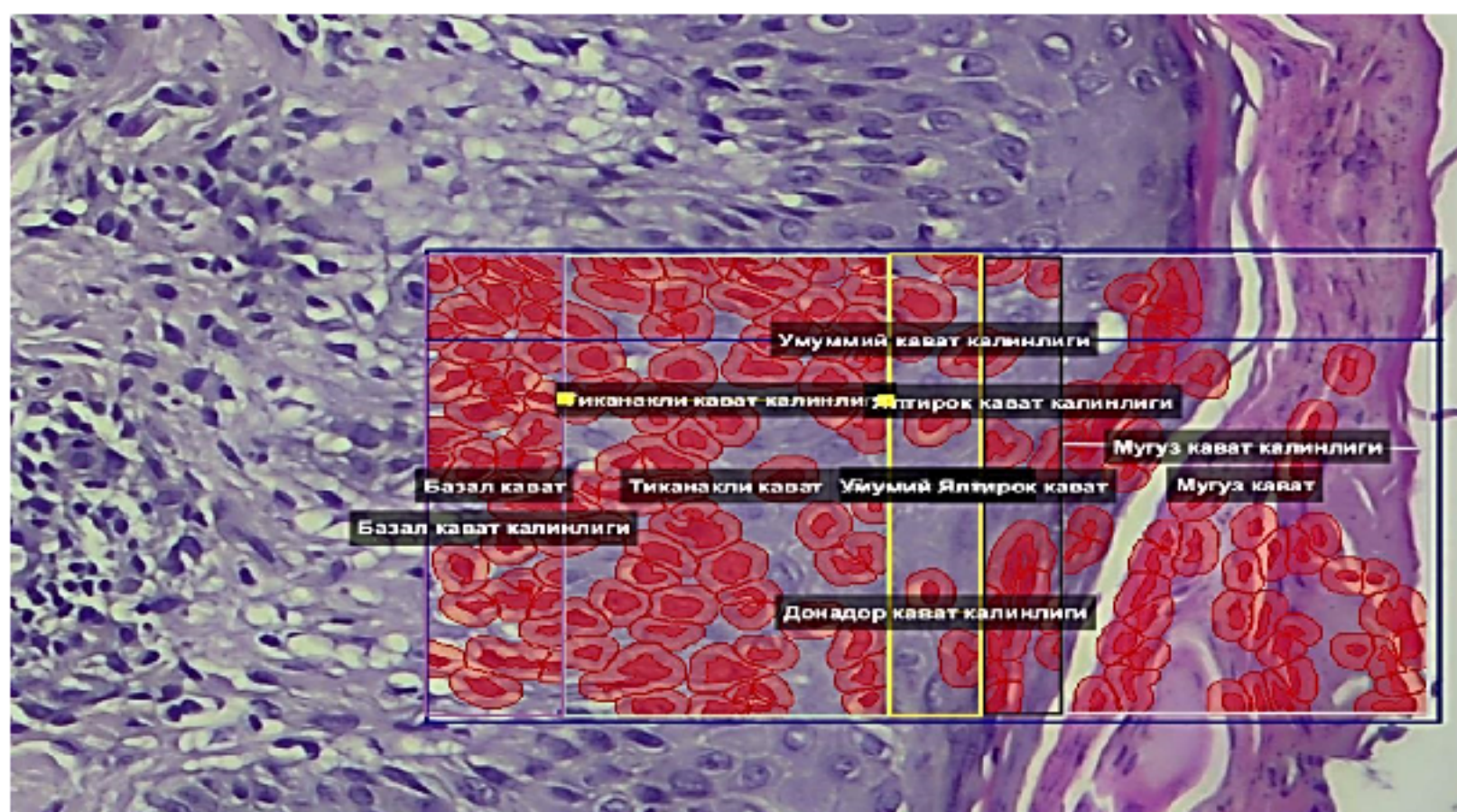


3.2.17-rasm AD ESLSH. 2 yosh 5 oyli bemor terisi epidermis qavatlariga nisbatan qalinligi. Gistomorfometrik tahlillar Olympus mikroskopiga ulangan skaner yordamida, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url dasturlari orqali amalga oshirildi.

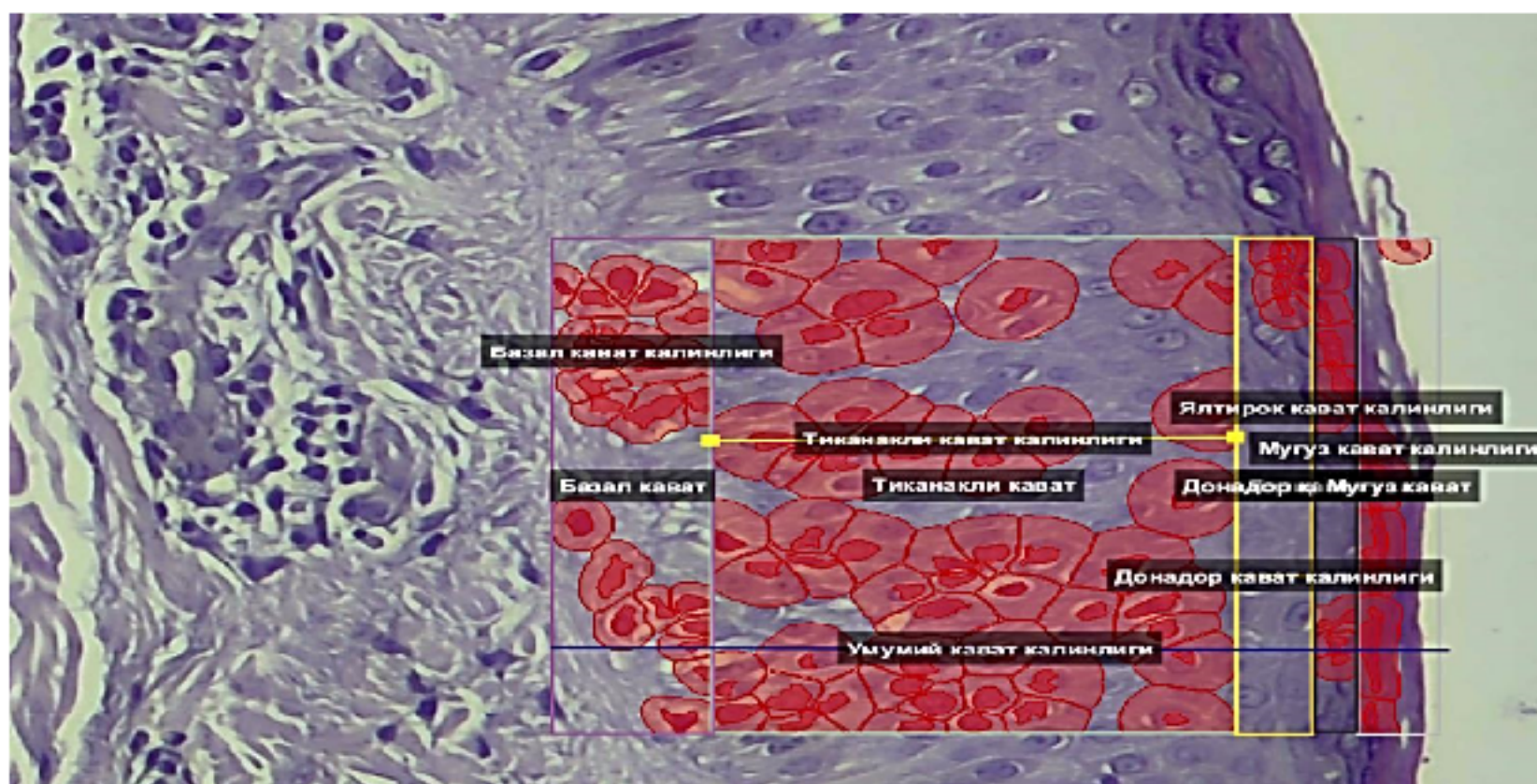
Shox qavat mos ravishda 1,44 va 1,5 marta qalinlashgan bo'lsa-da, farq statistik ahamiyatga ega bo'lmadi ($r > 0,05$). AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar guruhda yaltiroq qavat 3,38 marta oshdi, bu ishonchli ($r = 0,021$). Shuningdek, donador va bazal qavatlarning o'sishi qayd etilgan, ammo ularning statistik ahamiyati aniqlanmagan ($r > 0,05$). Eng katta farq tikanaksimon qavatda kuzatildi - AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar guruhda u 4,88 martaga oshdi ($r = 0,0051$) (Rasm 3.2.18).

Tadqiqotimizda epidermisdagi umumiy hujayralar soni nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 2,00 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar guruhidagi bemor bolalarda esa 3,90 martaga oshdi va bu farq statistik jihatdan ahamiyatligini ko'rsatdi ($p = 0.025$) (Rasm 3.2.19, 3.2.20, 3.2.21, 3.2.22).

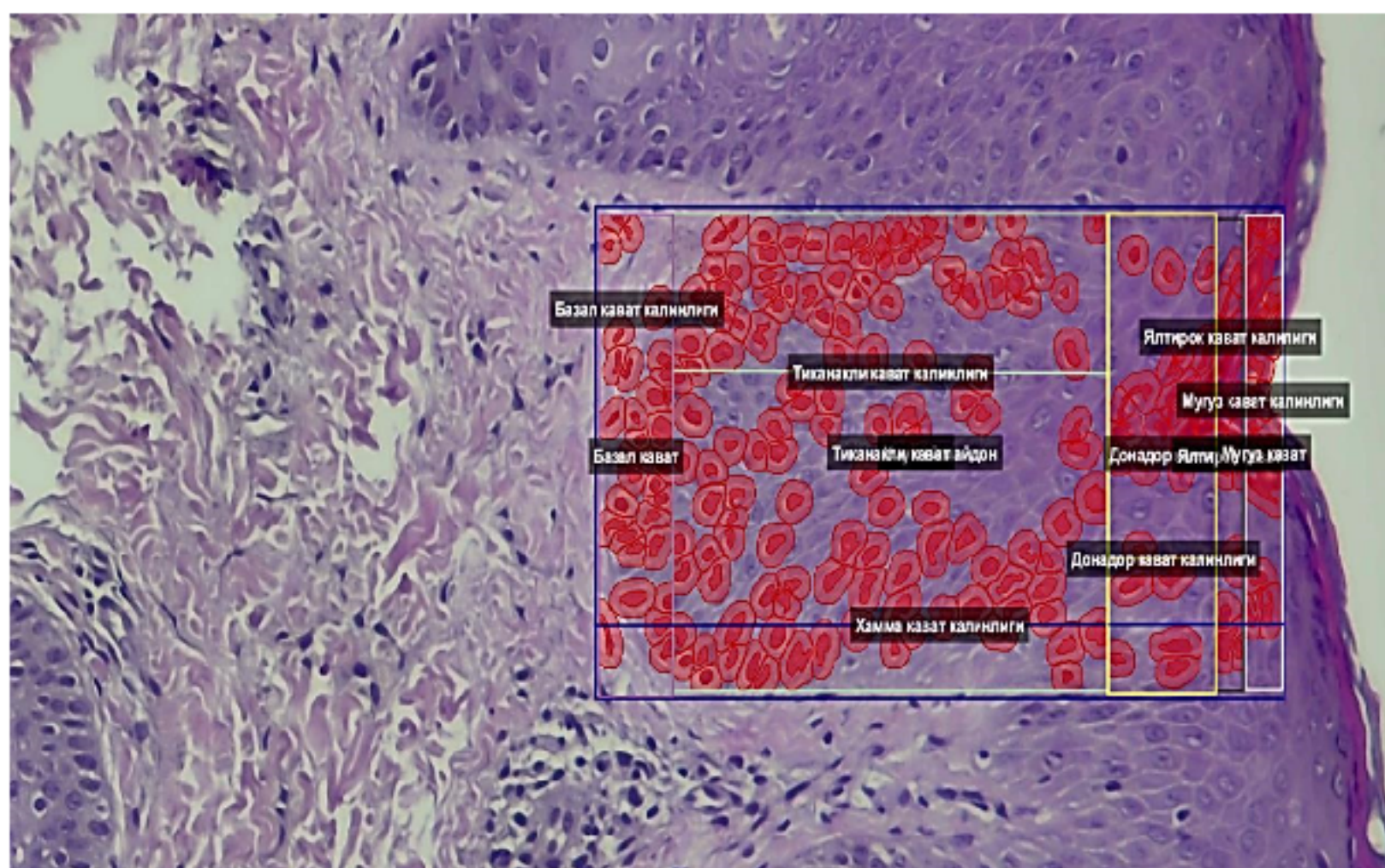
Teri epidermisi muguz qavat hujayralari zichligi tahlili olib borilganda nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 1,34 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar guruhidagi bemor bolalarda esa 7,78 martaga oshdi tashkil etdi, hamda nazorat guruhiga nisbatan xar ikkala guruhda farq ahamiyatli ($p = 0.0091$) bo'ldi. Yaltiroq va donador qavatlardagi hujayralar zichligi nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 1,5 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda esa 1,66, 1,77 martaga oshdi, lekin muguz qavatga va epidermisning umumiy qavat hujayralari zichligiga qaraganda bu qavatda kuzatuv guruhidagi farq statistik jihatdan ahamiyatli emasligini ko'rsatdi ($p > 0.05$). Teri epidermisi tikanaksimon qavat hujayralari zichligi tahlili olib borilganda nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 2,32 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda esa 6,02 martaga oshganligini ko'rsatdi. Bu farq statistik jihatdan ahamiyatli ($p = 0.0122$) bo'ldi. Hamda epidermis bazal qavatida hujayralar zichligi nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 1,65 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar esa 1,79 martaga oshdi, lekin kuzatuv guruhlar orasidagi farq statistik ahamiyatga ega bo'lmadi ($p > 0.05$).



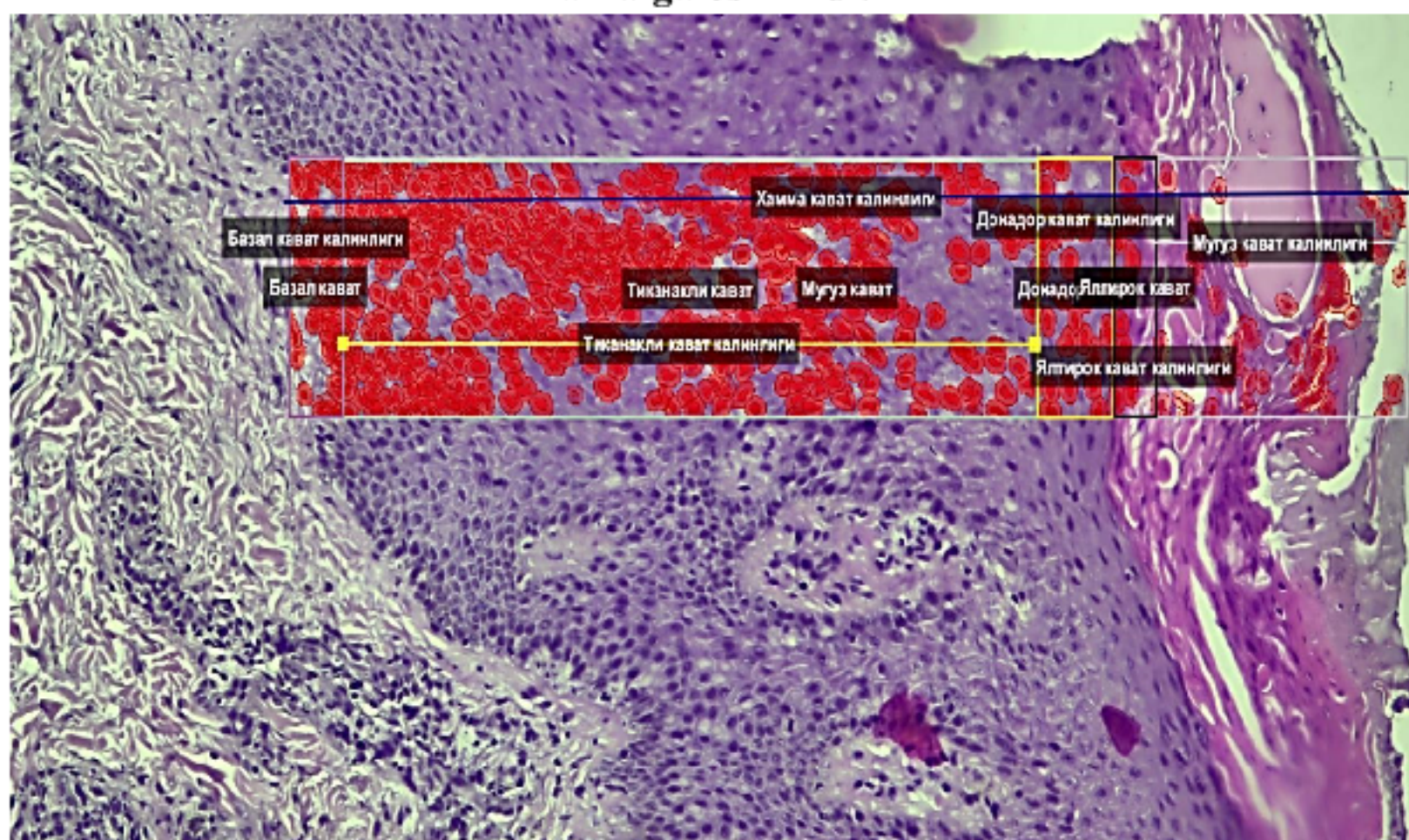
3.2.19-рasm SOB qo'shimcha AD bilan og'rgan bemor. ADning ESSH. 2 yosh 5 oyli bemor terisi KQYAME hujayralar zichligi. Gistomorfometrik tahlillar Olympus mikroskopiga ulangan skaner yordamida, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url dasturlari orqali amalga oshirildi.



3.2.20-рasm SOB қўшимча АД билан касалланган бемор, АД ЭШ. 2 ёш 5 ойли бемор териси КҚЯМЭ хужайралар zichligi. Гистоморфометрик таҳлиллар Olympus микроскопига уланган сканер ёрдамида, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url дастурлари орқали амалга оширилди.



3.2.21-rasm AD ESSH. 3 yosh 4 oyli bemor terisi KQYAME qavatlaridagi hujayralar zichligi. Gistomorfometrik tahlillar Olympus mikroskopiga ulangan skaner yordamida, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url dasturlari orqali amalga oshirildi.



3.2.22-rasm AD ESSH. 2 yosh 5 oyli bemor terisi KQYAME qavatlaridagi hujayralar zichligi. Gistomorfometrik tahlillar Olympus mikroskopiga ulangan skaner yordamida, NDP.VIEW2.0, QuPath.0.4.0.url dasturlari orqali amalga oshirildi.

Xulosa qilib aytganda, AD va ayniqsa uning AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarga yuz berishi holatida epidermisning ayrim qatlamlarida hujayralar soni sezilarli darajada oshgan. Bu esa yallig'lanish jarayoni va terining qayta shakllanishi (giperplaziya) bilan bog'liq bo'lishi mumkin. AD bilan kasallangan bemor bolalar terisida plazmotsitlar, eozinofillar, limfotsitlar va makrofaglar sonining oz miqdorda oshishi kuzatiladi.

Tadqiqotimizda barcha kuzatuv guruhlardagi teri epidermisining yadrolari maydonga perimetri nisbati tahlili hujayra yadrosining shakliy o'zgarishlari va funksional holatini baholash uchun olib borildi. Bunda nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 1,25 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda 1,5 martaga oshdi, hamda kuzatuv guruhlar orasidagi farq statistik ahamiyatga ega bo'lganligi aniqlandi ($p = 0.0482$).

Bundan tashqari tadqiqotimizda hujayralar yadrosi va sitoplazmasidagi morfometrik holatni baholash uchun quyidagi tahlil olib borildi. Bunda yadrosi sitoplazma nisbati, hujayra perimetrining sitoplazma yuzasiga nisbati, hujayra perimetrining yadro yuzasiga nisbati, hujayralar yadrosi zichligini taqqoslandi.

Hujayralarning Yadroviy/sitoplazmatik nisbat nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 2,89 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda esa 3,08 martaga oshib, farq statistik jihatdan ahamiyatli ($p = 0.0037$) ekanligini ko'rsatdi. Sitoplazmaning perimetri maydoniga nisbati nazorat guruhiga nisbatan har ikkita kuzatuv guruhida 1,2 martaga ishonchli ravishda ($p = 0.349$) oshdi. Yadroning perimetri maydoniga nisbati nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 2,05 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda 5,65 martaga oshib, statistik jihatdan ahamiyatliligini ($p = 0.00051$) ko'rsatdi. Yadro zichligini solishtirish nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 1,88 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda esa 3,44 martaga ishonchli ravishda ($p = 0.00128$) oshganligini namoyon qildi.

Demak, AD va ayniqsa uning AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda epidermis hujayralari sitoplazma va yadrolarining maydonga nisbatining oshganligi jiddiy o'zgarishlarga, ya'ni hujayralarning giperplaziyasidan dalolat bermoqda.

Yadroviy va sitoplazmatik ko'rsatkichlar, shu jumladan yadro zichligi va shakli, patologik jarayonning kuchayganini ko'rsatadi.

Biopsatlarda teri epidermisining shikastlangan to'qima maydonidagi o'zgarishlar zararlangan to'qima maydoni ortishi bilan hujayralar sonining ko'payish tendensiyasini ko'rsatdi. Shunda epidermisning turli qavatlarida maydon birligiga ($\text{nucleus count} / \text{Area } \mu\text{m}^2$) to'g'ri keladigan yadrolar maydonining taqsimlanishini tahlil qilganimizda epidermis umumiy qalinligi bo'ylab, nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 1,73 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda esa 1,62 martaga ishonchli ravishda ($p = 0.0207$) oshganligini ko'rsatdi. Teri epidermisi muguz qavatda nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 1,33 martaga ishonchsiz ($p > 0.05$) ravishda oshganligi qayd etildi. Yaltiroq qavatda nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 6,0 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda esa 14,0 martaga oshdi va farq statistik ahamiyatga ega ($p = 0.029$) bo'ldi. Donador qavatda nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 1,33 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda esa 1,66 martaga ishonchsiz ravishda ($p > 0.05$) ko'tarildi. Tikanaksimon qavatda nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 3,0 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda esa 6,0 martaga oshdi. Farq ahamiyatli ($p = 0.0153$). Hamda bazal qavatda nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 1,0 martaga, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda esa 1,16 martaga oshdi, lekin kuzatuv guruhlari orasidagi farq statistik jihatdan ahamiyatli bo'lmadi ($p > 0.05$).

Shunday qilib teri epidermisining muguz, donador va bazal qavatlarida maydon birligiga ($\text{nucleus count} / \text{Area } \mu\text{m}^2$) to'g'ri keladigan yadrolar maydonining ishonchsiz ravishda oshganligi, aynan shu qavatlarda distrofik va nekrotik o'zgarishlarning namoyon bo'lishi bilan xarakterlanadi. Tikanakli qavat hujayralaridagi proliferativ o'zgarishlar ularning maydon birligiga ($\text{nucleus count} / \text{Area } \mu\text{m}^2$) to'g'ri keladigan yadrolar maydonining oshishiga sabab bo'ldi. Bu o'zgarishlar yallig'lanish jarayoni va hujayra faolligining ortganidan dalolat beradi.

ADda yallig'lanish faqat terida cheklangan bo'lib, hujayraviy infiltratsiya zichligi to'qima maydoni kichik bo'lgan holatda ham yuqori bo'lishi mumkin. Bu holat AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarga nisbatan farq qiladi.

Tadqiqotimizda teri epidermisining qalinligining hujayralar miqdoriga nisbati tahlili o'tkazildi. Bu tahlilga ko'ra epidermis qalinligi nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 3,11 martaga va AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar guruhida 6,68 martaga qalinlashganligini ko'rsatdi. Hujayralar miqdori tahlili shuni ko'rsatdiki, nazorat guruhiga nisbatan AD guruhidagi bemorlarda 2,00 martaga va AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar guruhida 3,90 martaga ishonchli ravishda ko'payganligini ko'rsatdi. Bu farqlar statistik jihatdan ahamiyatli ($p = 0.0013$, $p = 0.025$) bo'ldi (Jadval 3.2.3.).

AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar va AD bolalarda ko'rsatkichlarini taqqoslash shundan dalolat berdiki, ADda hujayraviy infiltratsiya fonida terida eozinofillar, limfotsitlar va makrofaglar sonining ortishi kuzatiladi, bu esa yallig'lanish reaksiyasi bilan bog'liq.

Shu tariqa, ADda to'qima maydoni (Area, μm^2) va hujayralar soni (Cell count) o'rtasidagi bog'liqlikda terida yallig'lanish infiltratlari soni va miqdorining ko'payishi hisobidan kuzatiladi, bu esa yallig'lanish jarayoni bilan bog'liq. AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda bu ko'rsatkichlarning oshishi unchalik yaqqol emas.

Jadval shundan dalolat beradiki, epidermis qalinligi ortishi bilan birga u yerdagi hujayralar soni ham sezilarli darajada ko'paygan. Bu AD va ayniqsa uning AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda kechishi teridagi yallig'lanish va giperplaziya jarayonlarini aks ettiradi.

Shunday qilib, ma'lumotlar shikastlangan to'qima maydoni ortishi bilan hujayralar soni ko'payish tendensiyasini aks ettiradi. Bu holat ham AD, ham AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar uchun xarakterli bo'lishi mumkin. Ammo hujayra tarkibi va yallig'lanish jarayoni xususiyatlaridagi farqlar ushbu holatlarni hujayraviy darajada farqlash imkonini beradi.

Qavat qalinligi va hujayralar soni o'rtasida zaif ijobiy korrelyatsiya aniqlandi qavat qalinligi ortishi bilan hujayraviy zichlik ham bir oz ko'paygan. Biroq ma'lumotlarda katta og'inish kuzatildi, ayniqsa qavat qalinligi katta bo'lgan hollarda, bu esa hujayralar soniga ta'sir etuvchi qo'shimcha omillar mavjudligidan dalolat beradi.

Teri epidermisi qavatlarining hujayra maydonining hujayralar soniga Spirmenning rang korrelyatsiyasi koeffitsiyenti (ρ) yordamida hujayralar soni va maydoni o'rtasidagi bog'liqlik aniqlandi. Hujayra maydon hujayralar soni o'rtasidagi eng yaqin bog'liqlik epidermis maydonida $\rho = 0,966$ va tikanaksimon qavatda juda kuchli ijobiy korrelyatsiya ($\rho = 0,958$) kuzatildi. Eng kuchsiz, lekin baribir musbat bog'lanish donador qavatda kuzatilib, u $\rho = 0,498$ ni tashkil etdi (Jalval 3.2.1.).

3.2.1-jadval

Spirmen Kriteriysi (ρ) bo'yicha teri epidermisi qavatlarining korrelyatsion ko'rsatgichi

Epidermis qavatlari	Spirmen korrelyatsion koeffitsiyenti Kriterii Spirmena (ρ)	Interpretatsiya (hujayralar maydoni va miqdori)
Muguz qavat	-	-
Yaltiroq qavat	0,62	Kuchli ijobiy korrelyatsiya
Donador qavat	0,49	O'rtacha ijobiy korrelyatsiya
Tikanaksimon qavat	0,96	Juda kuchli ijobiy korrelyatsiya
Bazal qavat	0,68	Kuchli ijobiy korrelyatsiya
Umumiy maydon	0,96	Juda kuchli ijobiy korrelyatsiya – chiziqli bog'lanish

Spirmen Kriteriysi (ρ) teri epidermisi qavatlarining korrelyatsion ko'rsatgichi shuni ko'rsatdiki, terining aksariyat qavatlarida maydonning oshishi hujayralar sonining ko'payishi bilan birga keladi, ayniqsa funksional faol qavatlarda.

Bob bo'yicha xulosa.

Gistologik tekshiruv shuni ko'rsatdiki, AD bilan kasallangan bemor bolachalarda va ayniqsa AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar zararlangan teri epidermisi kuchli strukturaviy o'zgarishlarga giperkeratoz, parakeratoz, akantoz, vakuol va gidropik distrofiya, shuningdek, epidermis qavatlarida hujayralari proliferatsiyasi belgilari bilan xarakterlanadi. Teri KQYaMEsining ayrim o'choqlarida shoxsimon qavatning yemirilishi, donador qavatning yo'qolishi, desmosomalarning destruksiya, tikanaksimon va bazal qavatlarda kollikvatsion nekroz belgilari kuzatildi. Epidermisda hujayralar zichligining oshishi va yadro/sitoplazma nisbatining o'zgarishi tasdiqlandi, bu faol yallig'lanish jarayonlari va giperplaziyani ko'rsatadi.

Morfometrik ma'lumotlar shuni isbotladiki, AD bilan og'rigan bemorlarda KQYaMEning umumiy qalinligi nazoratga nisbatan 3,11 baravar, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar guruhida esa 6,68 baravar oshgan ($p = 0,0013$). Eng yaqqol o'zgarishlar tikanaksimon qavatda (o'sish 4,88 marta, $p = 0.0051$) va yaltiroq qavatlarda (o'sish 3,38 marta, $p = 0.021$) qayd etildi. Bu qavatlardagi hujayralarning zichligi ham sezilarli darajada oshgan. Bazal va donador qavatlarda qalinlashish qayd etildi, ammo farqlar statistik jihatdan ahamiyatsiz edi ($p > 0,05$).

Yadro ko'rsatkichlarini tahlil qilishda yadro zichligi va yadro/sitoplazma nisbatining oshishi aniqlandi, ayniqsa AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar (3,08 marta o'sish, $p = 0,0037$), bu hujayra faolligi va yallig'lanishning kuchayishini aks ettiradi. Korrelyatsion tahlil ($\rho = 0,966$ gacha) qavat qalinligi va hujayralar soni o'rtasida kuchli ijobiy bog'liqlikni ko'rsatdi. Dermada shish, vaskulyar o'zgarishlar (giperemiya, endotelial gipertrofiya), limfotsitlar, makrofaglar, eozinofillar va semiz hujayralar infiltratsiyasi aniqlangan. AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda plazmotsitlar miqdorining ko'payishi va yallig'lanishning yaqqol namoyon bo'lishi kuzatiladi. Shu tariqa, AD va ayniqsa uning AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemor bolalarda kelishi yallig'lanish va hujayralar giperfaolligi bilan bog'liq bo'lgan epidermis va dermaning yaqqol morfofunktsional o'zgarishlari bilan kechadi. AD va AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar bilan og'rigan bolalarda terining morfologik va morfometrik o'zgarishlari bir-biri bilan

chambarchas bog‘liq va bir-birini to‘ldiradi. Morfologik jihatdan yallig‘lanish belgilari, destruktiv va degenerativ o‘zgarishlar, shuningdek regenerator jarayonlar aniqlanadi.

Bu o‘zgarishlar morfometrik jihatdan tasdiqlanadi: epidermis va uning alohida qavatlari, ayniqsa tikanaksimon va yaltiroq qavat qalinligining sezilarli darajada oshishi, hujayralar zichligining o‘ssishi, yadro/sitoplazma nisbati, yadro maydoni va maydon birligidagi hujayralar sonining ko‘payishi. Eng yaqqol ko‘rsatkichlar AD og‘ir shakllari bilan kasallangan bemorlarda qayd etilgan, bu esa epidermisning yanada intensiv yallig‘lanish jarayoni va giperplaziyasini ko‘rsatadi. Korrelyatsion tahlil qavatlar qalinligi va hujayralar soni o‘rtasida, ayniqsa tikanaksimon qavat ($\rho = 0,96$) kabi proliferativ faol sohalarda ijobiy bog‘liqlikni ko‘rsatdi. Shunday qilib, morfometrik ma’lumotlar patologik jarayonning morfologik belgilarini miqdoriy jihatdan tasdiqlaydi va terining shikastlanish darajasini obyektiv baholashga imkon beradi.

§3.3 Atopik dermatitda FLG genining 2282del4 va R501X mutatsiyalarining o‘rni

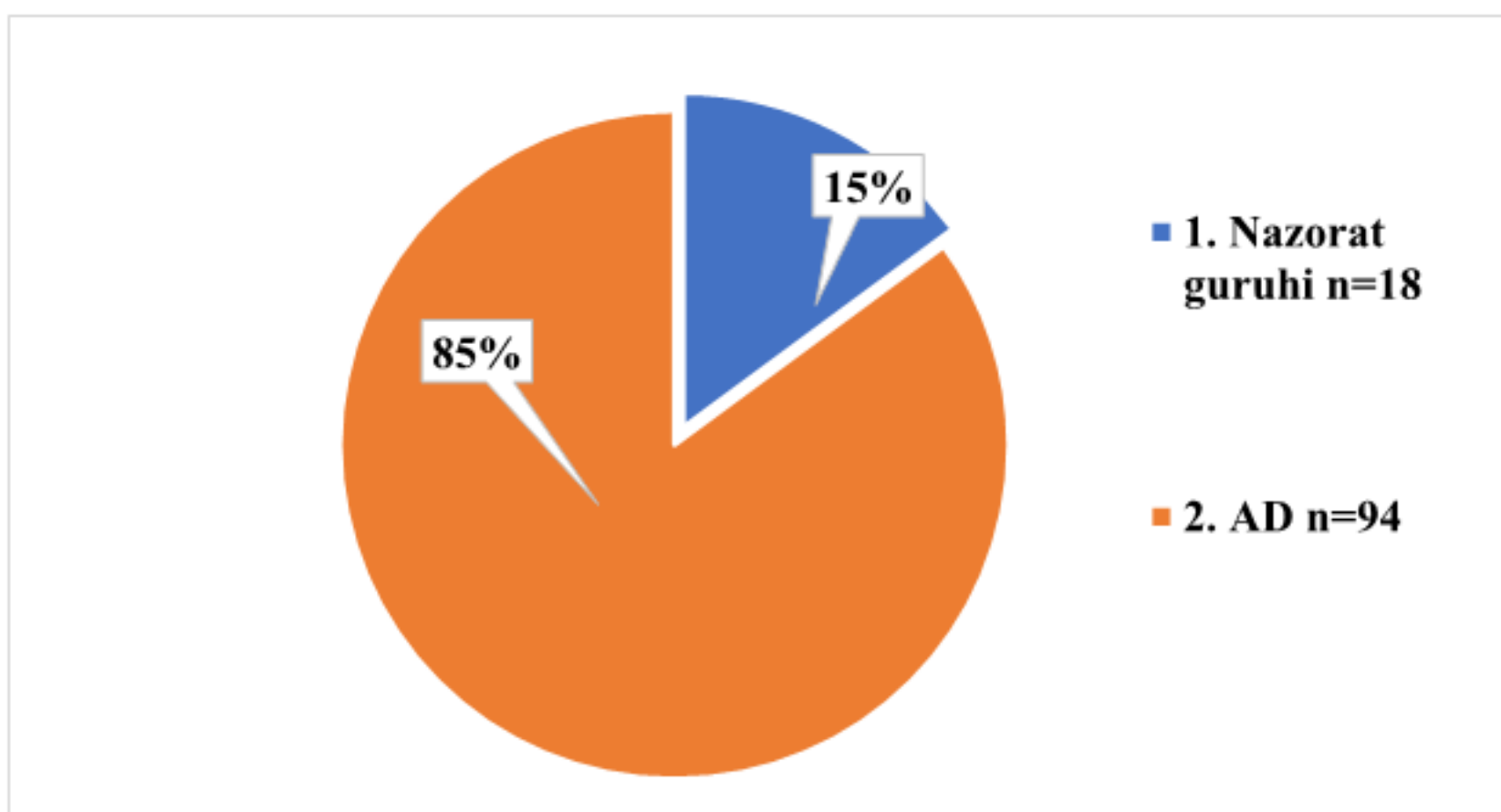
AD genetik va tashqi omillar o‘zaro ta’sirida rivojlanadigan eng keng tarqalgan surunkali allergik kasalliklardan biri hisoblanadi. Ushbu tadqiqot FLG genining filaggrin oqsilini kodlovchi R501X va 2282del4 mutatsiyalarini o‘rganishga bag‘ishlangan. Filaggrin teri to‘sig‘ini saqlashda muhim rol o‘ynaydi. Ushbu oqsildagi nosozliklar epidermal to‘siq funksiyasining buzilishi, transepidermal suv yo‘qotilishi ortishi va terining allergenlarga sezuvchanligining kuchayishiga olib keladi. Shuning uchun FLG geni ADga moyillikning genetik markeri sifatida qaraladi.

FLG mutatsiyalari R501X va 2282del4 ADning erta boshlanishi, og‘ir kechishi va yuqori xavfi bilan bog‘liq. Shuningdek, filaggrin yetishmovchiligi nafas yo‘llaridagi epiteliy to‘sig‘ining buzilishiga ham olib kelishi mumkin, bu esa bronxial giperreaktivlikka sabab bo‘ladi, ayniqsa AD bilan og‘rigan bemorlarda. Bu

holat «Atopik marsh» konsepsiyasini tasdiqlaydi: AD bronxial astmaga olib boruvchi patogenez kaskadining boshlang'ich nuqtasi.

Funksional tahlillar FLG mutatsiyalaridan faqat bir nusxasi (alleli) mavjud bo'lgan holatda ham filaggrin ishlab chiqarish darajasi pasayishini, epidermal suv yo'qotilishi ortishi va teri to'siq funksiyasining kamayishini ko'rsatdi. Bu allergenlar uchun kirish eshigi yaratib, yallig'lanish jarayonlarining rivojlanishi va ADning xronik shaklga o'tishiga olib keladi.

Aniqlangan mutatsiyalar va ularning taqsimlanishi. Tadqiqotda jami 112 kishi ishtirok etdi, ular 2 guruhga ajratildi AD – 94 nafar, Nazorat guruhi (sog'lomlar) – 18 nafar (Rasm 3.3.1).



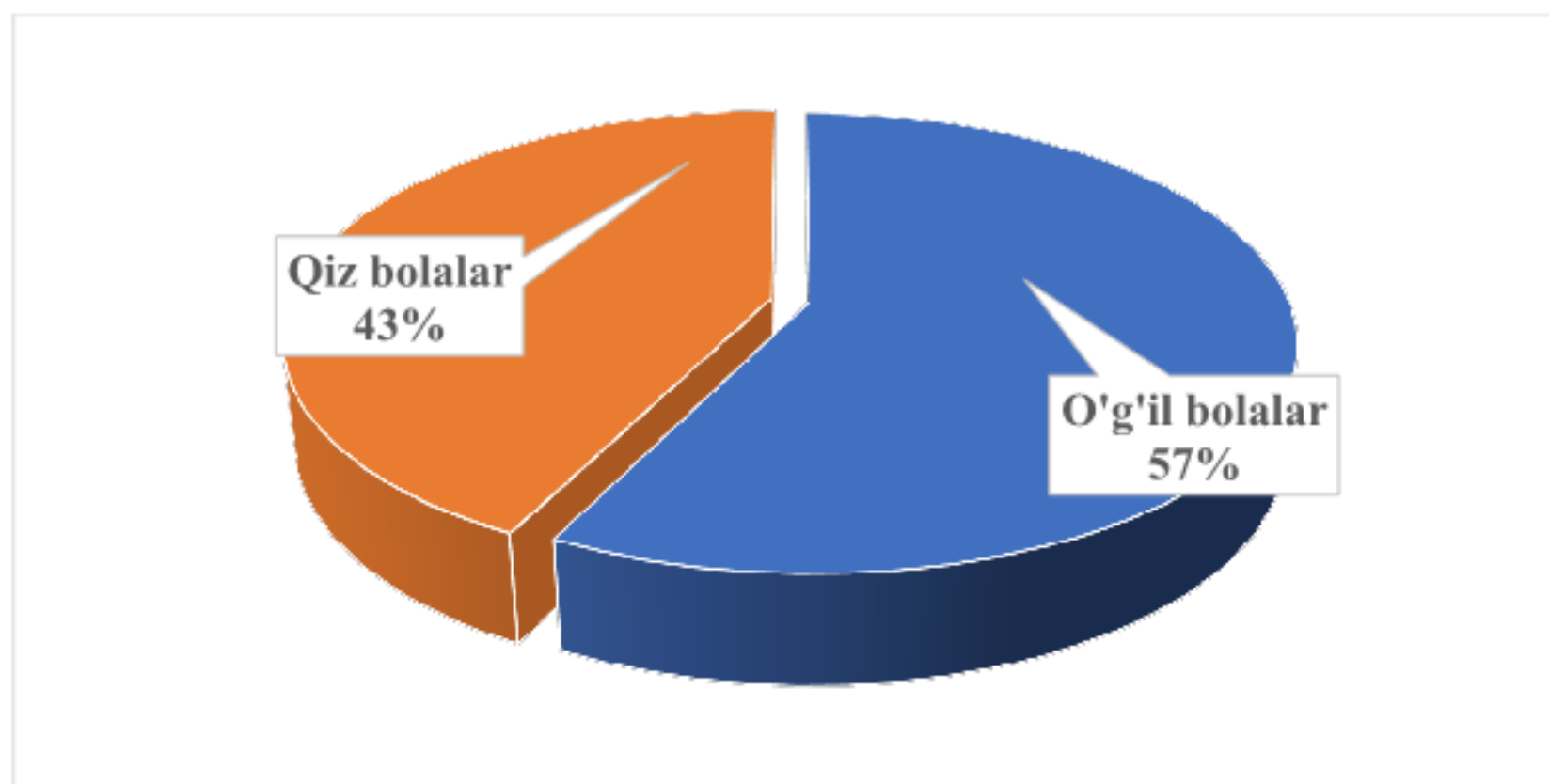
3.3.1-rasm FLG gen mutatsiyalari aniqlash guruxlari

Genetik tahlil real vaqtda polimerazali zanjir reaksiyasi (PZR) usulida amalga oshirildi. Molekulyar-genetik tekshiruvlar FLG genining 2282del4 va R501X mutatsiyalarini aniqlashga qaratildi. Statistik tahlil STATISTICA 10.0 dasturi orqali o'tkazildi.

FLG genidagi 2282del4 mutatsiyasining turli kliniko-morfologik shakllarga ega kuzatuv guruhlari va jins bo'yicha tarqalishi tahlil o'tkazildi. Genotiplar N/N

(normal gomozigota - mutatsiyasiz), N/DEL (geterozigota) va DEL/DEL (mutatsiyali gomozigota) tarzda taqsimlangan.

Nazorat guruhida mutatsiyali gomozigotalar (DEL/DEL) kuzatilmadi. Aksariyat ishtirokchilarda normal genotip (N/N) uchradi (Rasm 3.3.2).



3.3.2-rasm. AD bilan kasallangan barcha tekshirilgan bemorlarning filaggrin genida 2282del4 mutatsiyasi bo'lgan bemorlarning jins bo'yicha taqsimoti

Tadqiqotimizning 1 asosiy guruhi AD - ESHda - N/N- normal gomozigota umumiy kasallanganlar nisbatida o'g'il va qizchalarda 6,4%dan uchradi, N/DEL - geterozigota o'g'il bolachalarning 3,2% va qizchalarda 1,1% da uchradi. DEL/DEL – mutatsiyali gomozigota fakat 1 nafar o'g'il bolachada uchrab bu 1,1% ni tashkil etdi.

ESSHda - N/N - normal gomozigota umumiy kasallanganlar nisbatida o'g'il bolachalar 31,8% va qiz bolachalar 25,4%, N/DEL geterozigota o'g'il 4,4% va qiz 2,1%, DEL/DEL - mutatsiyali gomozigota o'g'il bolachalar 2,1% va qiz bolachalar 1,1%ni tashkil etdi.

ESLSH N/N- normal gomozigota umumiy kasallanganlar nisbatida o'g'il bolachalar 8,5% va qiz bolachalar 6,4% ni tashkil etib, N/DEL va DEL/DEL genotiplari bizning kuzatuvimizda aniqlanmadi.

Bemorlarning aksariyati N/N genotipiga ega (86,8%, OR = 71,9–95,6%). DEL/DEL genotipi 5,3% (OR = 0,6–17,7%) hollarda uchraydi - bu u mavjud bo'lgan yagona guruhdir. N/DEL geterozigotlari biroz ko'proq (7,9% OR = 1,7–21,4%) uchraydi.

AD bilan og'riq qizchalarda kasallikning eritematoz-skvamoz shaklida N/N - 42%, N/DEL - 20%, DEL/DEL – genotipi esa 5%, va bu AD patogenezida genotipning barcha uchta varianti ishtirok etishini ko'rsatadi. AD bilan kasallangan o'g'il bolachalarda kasallikning eritematoz –skvamoz shaklda N/N ulushi qiz bolachalarga nisbatan biroz yuqori (45%), N/DEL EL (25%) va DEL/DEL genotiplari (5%) mutatsiyalari esa bemor qizchalarga o'xshashligini ifodalaydi. AD ESHda - N/N ustunligi (7%) va mutatsiyalarning o'rtacha ulushi ekanligini ko'rsatdi. Shunday qilib, N/N genotipi sog'lom bolalarda va ADning eng yengil shakllari bilan og'riq bemorlarda ko'proq uchraydi. N/DEL va DEL/DEL mutatsiyalarining mavjudligi (ayniqsa, ekssudativ va lixenizatsiyalangan shakl bilan birgalikda) kasallikning og'irroq yoki surunkali kechishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Jins bo'yicha taqsimlanish sezilarli darajada farq qilmaydi, ammo qizchalarda mutatsiyalar ulushi ekssudativ shakllarda biroz yuqori bo'lganligi aniqlandi.

ESH va ESSHda - N/N genotipining past ko'rsatkichlari (5-3%) va juda kam mutatsiyalar - bu boshqa genetik profillarda og'irroq kechishini ko'rsatishi mumkin (3.3.1-jadval).

O'tkazilgan tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, atopik dermatit (AD) ning turli klinik-morfologik shakllarida FLG genining allelik variantlari turlicha taqsimlangan bo'lib, bu ularning kasallik patogenezidagi ahamiyatini tasdiqlaydi.

Tadqiqotning asosiy guruhlarida N/N (normal gomozigota) genotipi barcha shakllarda ustunlik qilgan bo'lsa-da, uning ulushi kasallik og'irlashgan sari kamayib borishi kuzatildi. Ayniqsa, ekssudativ (ESH) va eritematoz-skvamoz (ESSH) shakllarda N/N genotipining past ko'rsatkichlari epitelial to'siq funksiyasining buzilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

N/DEL (geterozigota) va DEL/DEL (mutatsiyali gomozigota) genotiplarining aniqlanishi asosan eritematoz-skvamoz va ekssudativ shakllar bilan bog‘liq bo‘lib, bu mutatsiyalarning kasallikning nisbatan og‘ir va surunkali kechishi bilan assotsiatsiyalanganligini ko‘rsatadi. Ayniqsa, DEL/DEL genotipi faqat AD bilan kasallangan bolalarda aniqlanganligi, ushbu genetik variantning kasallikka xos marker ekanligini tasdiqlaydi.

№	Kuzatuv guruxlari/kliniko-morfologik shakllari		Gen allelari	Jinsi	
				O‘g‘il bola	Qiz bola
1	Nazorat guruhi (n=18)	-	N/N	7 (38.9%)	7 (38.9%)
			N/DEL	2 (11.1%)	2 (11.1%)
			DEL/DEL	-	-
2	AD (n=94)	Ekssudativ shakli	N/N	6 (6.4%)	6 (6.4%)
			N/DEL	3 (3.2%)	1 (1.1%)
			DEL/DEL	1 (1.1%)	-
		Eritematoz-skvamoz shakli	N/N	30 (31.8%)	24 (25.4%)
			N/DEL	4 (4.4%)	2 (2.1%)
			DEL/DEL	2 (2.1%)	1 (1.1%)
		Eritematoz-skvamoz lixemizatsiya bilan	N/N	8 (8.5%)	6 (6.4%)
			N/DEL	-	-
			DEL/DEL	-	-

3.3.1-jadval. AD bilan kasallangan barcha tekshirilgan bemorlarning filaggrin genida 2282del4 mutatsiyasi bo‘lgan bemorlarning jins bo‘yicha tahlili

Eritematoz-skvamoz shaklda FLG genining barcha uchta genotip varianti (N/N, N/DEL, DEL/DEL) aniqlangan bo‘lib, bu shakl AD patogenezida genetik geterogenlik yuqoriligini ko‘rsatadi. Lixemizatsiya bilan kechuvchi shaklda esa faqat

N/N genotipining aniqlanishi, ushbu klinik variantda genetik omildan ko'ra immunyallig'lanish va neyrogen mexanizmlar ustunligini taxmin qilishga imkon beradi.

Jinsiy taqsimlanishda sezilarli statistik farqlar aniqlanmagan bo'lsa-da, qiz bolalarda mutatsiyalangan genotiplar ulushi ekssudativ shakllarda biroz yuqoriroq bo'lishi qayd etildi. Bu holat gormonal va immunologik omillarning qo'shimcha ta'siri bilan izohlanishi mumkin.

Umuman olganda, olingan natijalar shuni ko'rsatadiki N/N genotipi sog'lom bolalarda va AD ning nisbatan yengil shakllarida ko'proq uchraydi, N/DEL va DEL/DEL genotiplari esa kasallikning og'irroq, surunkali va klinik jihatdan noqulay shakllari bilan bog'liq, FLG genining polimorfizmi bolalarda AD rivojlanishida muhim patogenetik omil bo'lib, klinik shakllanish va kasallik og'irligini prognoz qilishda foydalanilishi mumkin.

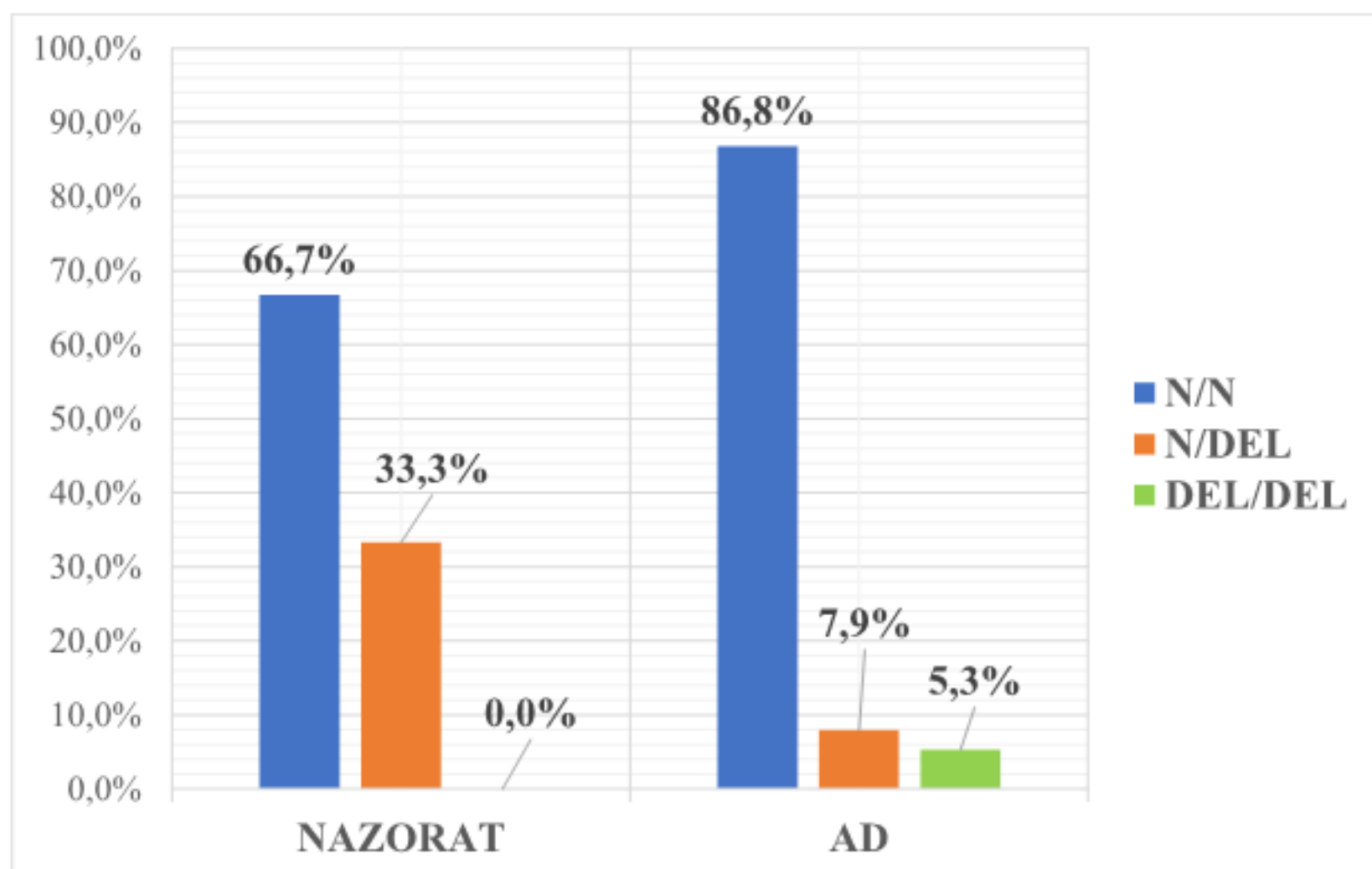
3.3.2-jadvalida guruhlarda genotiplarning taqsimlanishi tasvirlangan bo'lib, nazorat guruhi ($n = 18$) N/N genotipi 66,7% (95% OR=34,9-90,1%)da aniqlandi, bu kasallik guruhlariga qaraganda sezilarli darajada past, bu genotipning patologiya bilan potensial bog'liqligini ko'rsatishi mumkin. 33,3% (95% OR=9.9-65.1%)da aniqlangan N/DEL genotipi klinik guruhlariga qaraganda ancha yuqoriligini ko'rsatdi. DEL/DEL genotipi aniqlanmadi (0%, 95% OR= 0-26.5%).

AD bilan og'rigan bemorlar guruhi ($n = 94$) N/N genotipi AD bilan og'rigan bemorlar orasida normal allelning ustunligini ko'rsatadi 86,8% (95% OR=71,9-95,6%). N/DEL genotipi 7,9% (95% OR= 1,7-21,4%) foizli tarkib bilan geterozigotali deletsia tashuvchilari mavjudligini ko'rsatadi. Va nihoyat DEL/DEL genotipi faqat 5,3% (95% OR=0.6-17.7%) da aniqlandi, bu ushbu guruhda juda kam uchraydigan gomozigot variantni ko'rsatadi (Jadval 3.3.2., Rasm 3.3.3.)

Tadqiqotimizda AD simptomlari mavjud bemorlar orasida kasallik og'irroq kechib ular terisida kuchli kseroz, tez-tez retsivlanishi va bakterial infeksiyalar qayd etilgan. Gomozigota tashuvchilarda esa klinik holat eng og'ir kechganligi kuzatildi.

Guruh	Genotip	Mutant allellar soni	Guruhdagi bemorlar soni	%	Ishonch oralig'i (OR)
Nazorat	N/N	14	18	66,7%	66,7% (34,9-90,1%)
Nazorat	N/DEL	4	18	33,3%	33,3% (9,9-65,1%)
Nazorat	DEL/DEL	0	18	0%	0% (0-26,5%)
AD	N/N	33	94	86,8%	86,8% (71,9–95,6%)
AD	N/DEL	3	94	7,9%	7,9% (1,7–21,4%)
AD	DEL/DEL	2	94	5,3%	5,3% (0,6–17,7%)

3.3.2-jadval. Filaggrin genida 2282del4 mutatsiyasi Clopper-Pearson intervali bo'yicha barcha kuzatuv guruhlar ishonchli oralig'i (OR)



3.3.3-rasm. AD bilan kasallangan bemor bolalarda FLG gen 2282del4 mutatsiyalari

FLG genidagi p.R501X mutatsiyasining turli kuzatuv guruhlari va klinikomorfologik shakllar bo'yicha tarqalishi ko'rsatilgan. Jadvalda bemorlarni jins bo'yicha ajratib, har bir guruhda R/R (normal gomozigota), R/X (geterozigota), va X/X (mutatsiyali gomozigota) genotiplari belgilangan.

Barcha nazorat guruxidagi ishtirokchilarda R/R genotipi kuzatilgan 50% o'g'il bolalar va 50% qiz bolalarda aniklandi. Ushbu guruhda R/X va X/X mutatsiyali gomozigota genotiplari uchramadi.

№	Kuzatuv guruxlari/klinikomorfologik shakllari		Gen allelari	Jinsi	
				O'g'il bola	Қиз бола
1	Nazorat guruhi (n=18)	-	R/R	9 (50%)	9 (50%)
			R/X	-	-
			X/X	-	-
2	AD (n=94)	Ekssudativ shakli	R/R	1 (1.1%)	-
			R/X	9 (9.6%)	7 (7.4%)
			X/X	-	-
		Eritematozskvamos shakli	R/R	22 (23.4%)	18 (19.1%)
			R/X	14 (14.9%)	9 (9.6%)
			X/X	-	-
		Eritematozskvamos lixenizatsiya bilan	R/R	-	3 (3.2%)
			R/X	8 (8.5%)	3 (3.2%)
			X/X	-	-

3.3.3-jadval. AD bilan kasallangan barcha tekshirilgan bemorlarning filaggrin genida R501X mutatsiyasi bo'lgan bemorlarning jins bo'yicha tahlili

3.3.3-Jadvalda atopik dermatit (AD) ning klinik-morfologik shakllari va bolalarning jinsiga qarab R/R, R/X va X/X genotiplarining taqsimlanishi keltirilgan. Jami 112 nafar bola tekshirildi, ulardan 18 nafari nazorat guruhi va 94 nafari AD

bilan kasallangan bemorlar. Nazorat guruhi (n=18). Nazorat guruhida faqat R/R genotipi aniqlandi. O'g'il bolalar - 9 nafar (50%), Qiz bolalar - 9 nafar (50%).

Nazorat guruhida R/X va X/X genotiplari topilmadi, bu mutant allel yo'qligini ko'rsatadi va ushbu populyatsiya uchun shartli genetik me'yor sifatida qaralishi mumkin. Atopik dermatit (n = 94) ekssudativ shaklida R/R - faqat 1 nafar o'g'il bolada (1,1%), R/X - 9 nafar o'g'il bolada (9,6%) va 7 nafar qiz bolada (7,4%), X/X - aniqlanmadi. Ekssudativ shaklda geterozigot R/X varianti ustunlik qiladi, bu mutant allelning kasallikning o'tkir yallig'lanish bosqichi va teri to'sig'ining buzilishi bilan bog'liqligini ko'rsatishi mumkin. Eritematoz-skvamoz shaklida R/R - 22 nafar o'g'il (23,4%) va 18 nafar qiz (19,1%), R/X - 14 nafar o'g'il bola (14,9%) va 9 nafar qiz bola (9,6%), X/X - aniqlanmadi. Ushbu shakl X/X dan tashqari barcha genotiplarning eng ko'p namoyon bo'lishi bilan tavsiflanadi va ADning eritematoz-skvamoz variantining genetik geterogenligini aks ettiradi. O'g'il bolalarda R/X chastotasining yuqori bo'lishi ularning genetik zaifligini ko'rsatishi mumkin. Eritematoz-skvamoz shakli lixemizatsiya bilan shaklida R/R - faqat qizlarda aniqlangan: 3 holat (3,2%), R/X - 8 nafar o'g'il bola (8,5%) va 3 nafar qiz bola (3,2%), X/X - aniqlanmadi. Ushbu shaklda, ayniqsa o'g'il bolalarda, geterozigot R/X genotipi ustunlik qiladi, bu mutant allelning kasallikning surunkali va uzoq davom etishi bilan bog'liqligini aks ettirishi mumkin. Gender xususiyatlari ADning barcha klinik-morfologik shakllarida R/X genotipi qizlarga nisbatan o'g'il bolalarda ko'proq uchraydi, X/X genotipi hech bir guruhda aniqlanmagan, bu uning noyoblighi yoki fenotipning o'lim/og'irligidan dalolat berishi mumkin. R/R genotipi ko'pincha quyidagilar bilan bog'liq ya'ni nazorat guruhi, va ADning yanada barqaror yoki kamroq agressiv shakllari bilan bog'liq.

Shunday qilib, tahlil shuni ko'rsatdiki R/R genotipi nazorat guruhida dominant bo'lib, kasallikning nisbatan ijobiy kechishi bilan bog'liq. Geterozigotali R/X genotipi AD bilan og'rigan bolalarda sezilarli darajada ko'proq uchraydi, ayniqsa ekssudativ, va eritematoz-skvamoz shakllar bilan lixemizatsiya. X/X genotipi aniqlanmagan, bu uning populyatsiyada kam tarqalganligini yoki potensial klinik ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatishi mumkin. O'g'il bolalar ADning barcha

klirik-morfologik shakllarida R/X genotipining yuqori chastotasini namoyish etib, ko‘proq zaif guruh hisoblanadi. Olingan ma’lumotlar atopik dermatitning klinik fenotipi shakllanishida genetik polimorfizm muhim rol o‘ynashini tasdiqlaydi.

Nazorat guruhidagi sog‘lom bolalarda ham qizlarda, ham o‘g‘il bolalarda R/R genotipi ustunlik qiladi - 50,0%dan (OR = 26,0–74,0%), bu ushbu genotip sog‘lom bolalarga ko‘proq xos ekanligini anglatishi mumkin. Nazorat guruhidagi bolalarda R/X va X/X genotiplari uchramadi 0%.

Guruh	Genotip	Mutant allellar soni	Guruhdagi bemorlar soni	%	Ishonch oralig‘i (OR)
Nazorat	R/R	9	18	50.0%	50.0% (26.0–74.0%)
Nazorat	R/R	9	18	50.0%	50.0% (26.0–74.0%)
Nazorat	R/R	23	94	24.5%	24.5% (16.1–34.7%)
AD	R/R	30	94	31.9%	31.9% (22.5–42.9%)
AD	R/X	31	94	33.0%	33.0% (23.3–43.9%)
AD	R/X	10	94	10.6%	10.6% (5.2–18.6%)

3.3.4-jadval Filaggrin genida p.R501X mutatsiyasi Clopper-Pearson intervali bo‘yicha barcha kuzatuv guruhlar ishonchli oralig‘i (OR)

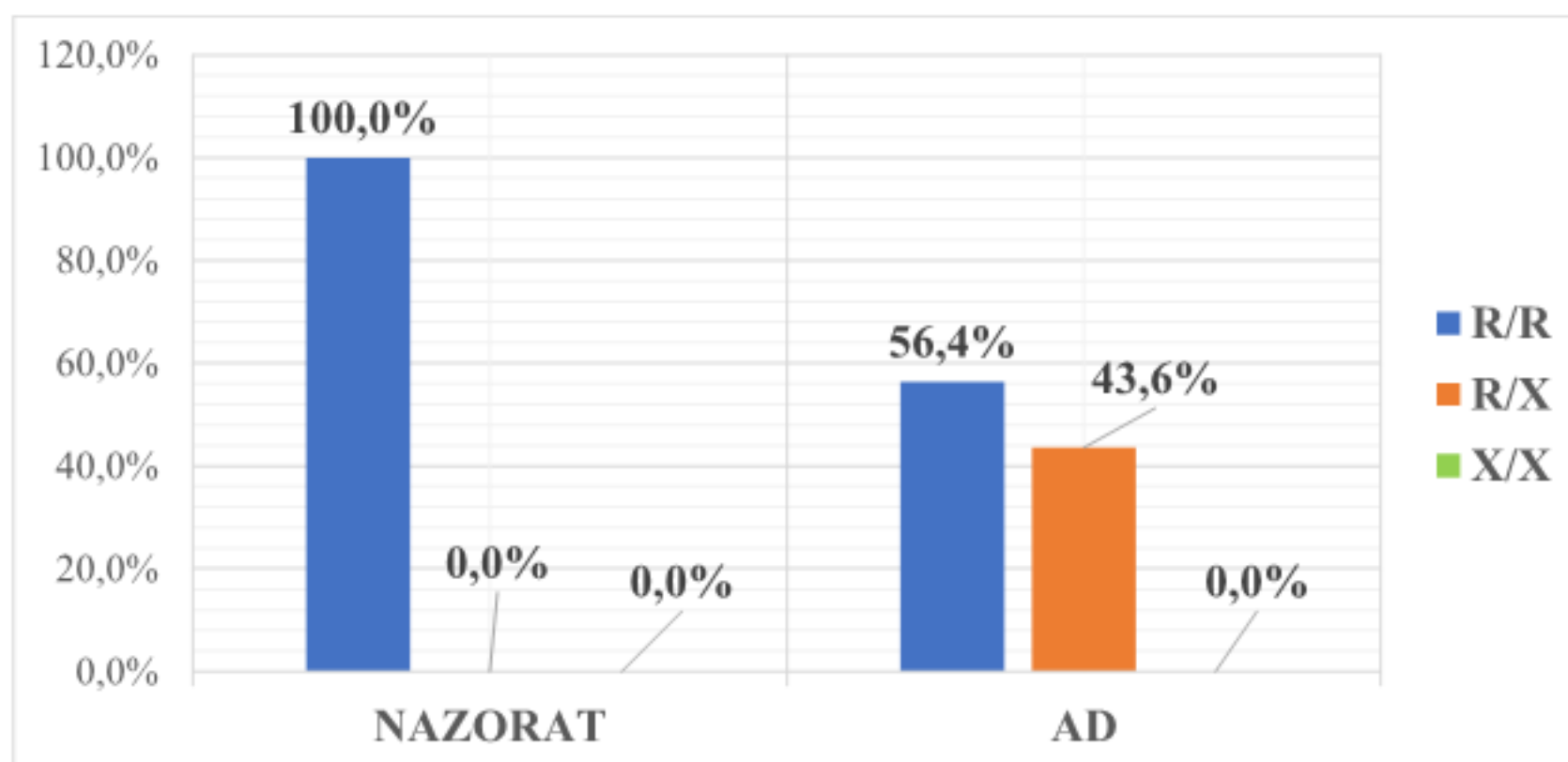
AD bilan kasallanganlar guruhida kasallikning ESSH bo‘lgan qizlarda R/R genotipi eng ko‘p o‘g‘il bolachalarda uchrab, taxminan 23,4%ni (OR = 15,3–33,3%) tashkil etdi. Qizchalarda esa bu genotip 19,1% (OR = 11,8–28,6%) da uchradi. Xuddi shu guruhda, lekin ADning ESH bilan - R/R genotipli o‘g‘ilchalar ulushi pastroq (1,1% (OR = 0,0–5,8%)) bo‘lganligi kuzatildi va bu genetik xilma-xillikni ko‘rsatadi. AD bilan og‘rigan o‘g‘il bolachalarda kasallikning ESHda R/X genotipining ulushi 9,6%ni tashkil etadi, qizchalarda esa 7,4% (OR = 3,0–14,7%) bu kichik turlarda ushbu genotip kamroq ifodalanganligini ko‘rsatadi. R/X genotipli ESSH qizlar (9,6% (OR = 4,5–17,4%) va o‘g‘il bolachalarda (14,9% (OR = 8,4–23,7%))da, shuningdek, o‘g‘il bolalarda R/R bilan o‘xshash manzara kuzatiladi

ESSHda yuqori foiz (23,4% (OR = 15,3–33,3%)), va qizchalarda (19,1% (OR = 11,8–28,6%))da kuzatildi. AD ESLSH shaklda pastroq. R/X genotipli o‘g‘il bolalar ESSH R/R genotipi faqat qizchalarda 3,2% (OR = 0,7–9,0%), R/X genotipi ham o‘g‘il bolachalarda 8,5% (OR = 3,7–16,1%), ham qizchalarda uchrab 3,2% (OR = 0,7–9,0%) kamroq namoyon bo‘ldi (3.3.4-jadval).

Shunday qilib, R/R genotipi sog‘lom bolalarda va ADning yengil shakllari bilan og‘rigan bemorlarda ko‘proq uchradi. R/X mutatsiyalarining mavjudligi (ayniqsa, ESH va ESSL shakllarida) kasallikning og‘irroq yoki surunkali kechishi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Jins bo‘yicha taqsimlanish sezilarli darajada farq qilmaydi, ammo qizchalarda mutatsiyalar ulushi ekssudativ shakllarda biroz yuqori bo‘lganligi aniqlandi (3.3.4-jadval).

ESH va ESSHda - R/R genotipining past ko‘rsatkichlari (5-3%) va juda kam mutatsiyalar - bu boshqa genetik profillarda og‘irroq kechishini ko‘rsatishi mumkin.

AD guruhi ESH o‘g‘il bolada R/R normal gomozigota 1.1% uchradi, R/X geterozigota genotipi o‘g‘il va qiz bolachalarda 16.9%ni tashkil etdi, X/X mutatsiyali gomozigota genotipi aniqlanmadi.

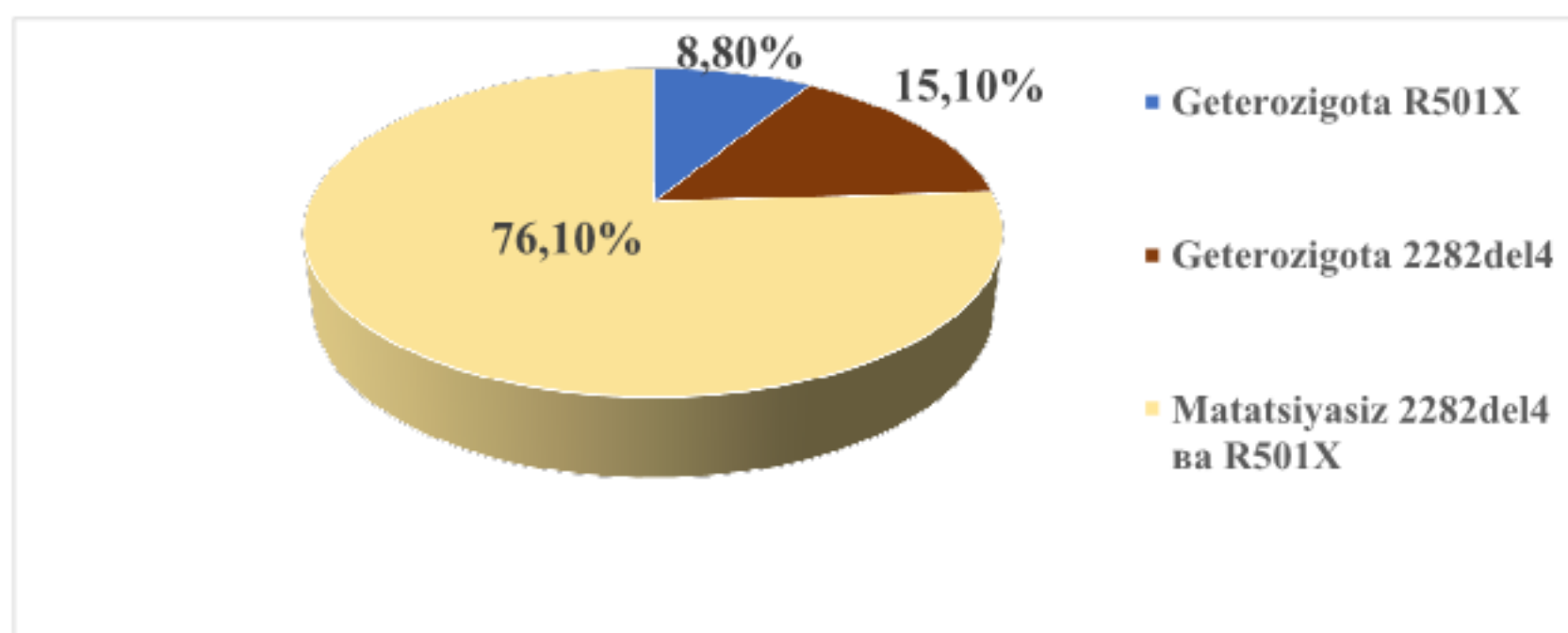


3.3.4-rasm. AD bilan kasallanganlarga bilan kasallangan bemor bolalarda FLG gen p.R501X mutatsiyalari

ESSH R/R normal gomozigota o‘g‘il bolachalar 23.4% va qiz bolachalar 19.1%, R/X geterozigota o‘g‘il bolachalar 14.9% va qiz bolachalar 9.6% va X/X kuzatilmadi.

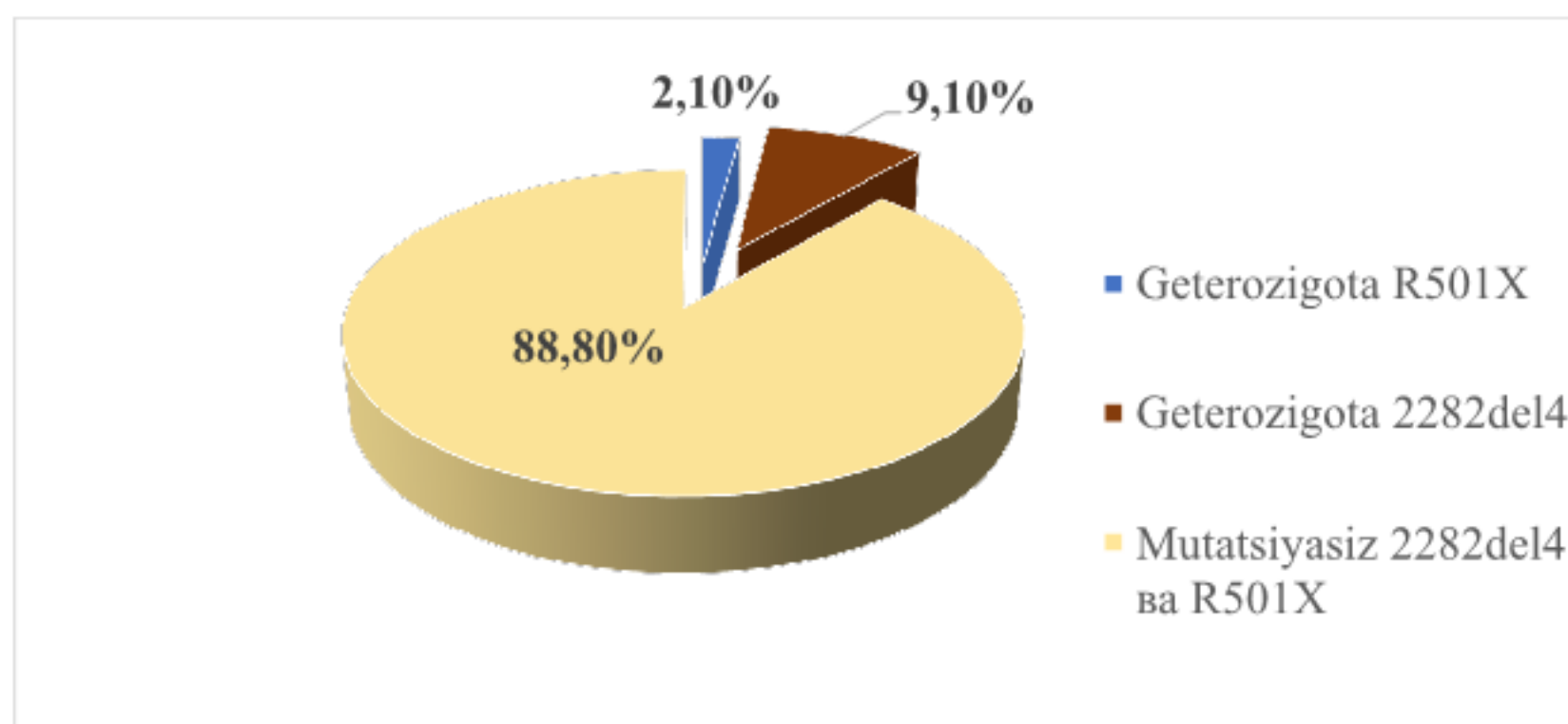
ESLSHda R/R normal gomozigota faqat qiz bolachalarda 3.2%da uchradi, R/X geterozigota o‘g‘il bola 8.5% va qiz bola 3.2%, X/X mutatsiyali gomozigota genotipi uchramaganligi kayd etildi (Rasm 3.3.4.).

Adabiyotlar tahlili olib borilganda va tadqiqotimizni Weidinger (2006) ning G‘arbiy Yevropa hududlar orasida har ikkala mutatsiyaning eng yuqori chastotasi kuzatilgan. 2282del4 24% gacha - bu Yevropa aholisida AD etiopatogenezida FLG mutatsiyalarining ahamiyatini tasdiqlaydi, p.R501X ham tez-tez uchraydi, 9% gacha mavjud (Rasm 3.3.5.).



3.3.5-rasm. G‘arbiy Yevropada atopik dermatit bilan og‘rigan bemorlar guruhida 2282del4 deletsiya va p.R501X mutatsiyasi chastotalarining taqsimlanish diagrammasi [170; p.214-219] ma’lumotlariga ko‘ra.

Rossiya Federatsiyasi Tomsk shahridagi “Atopik dermatit” tashxisi bilan kasallangan bemorlarni filaggrin geni polimorfizmi 2282del4 deletsiya va p.R501X mutatsiyasi Salikova T.I. va boshqalar [27; s.4-7] tomonidan o‘rganilganda mutatsiyalar chastotasi Yevropaga nisbatan ancha past, biroq 2282del4 hali ham AD bilan kasallangan bemorlarning 8-10 foizida aniqlanmoqda. p.R501X ham mavjud, lekin kamroq uchraydi (~4-5%). Ehtimol, bu slavyan/yevroosiyolik aholida ushbu mutatsiyalarning qisman ta’sirini aks ettiradi (Rasm 3.3.6.).



3.3.6-rasm. Tomsk shahridagi atopik dermatit bilan og‘rigan bemorlar guruhida 2282del4 deletsiya va p.R501X mutatsiyasi chastotalarining taqsimlanish diagrammasi [27; s.4-7].

Samarqand viloyati AD ikkala mutatsiyaning chastotasi g‘oyat past bo‘lib, 2282del4 2 %dan oshmaydi, p.R501X — yakka holatlar. Bu mazkur populyatsiyada AD rivojlanishining boshqa genetik mexanizmlari mavjudligidan dalolat berishi mumkin, masalan, terining to‘siq vazifasi bilan emas, balki immun tizimi bilan bog‘liq bo‘lgan boshqa genlarning polimorfizmlari.

Xulosalar FLG mutatsiyalari (2282del4 va p.R501X) atopik dermatit bilan og‘rigan yevropalik bemorlarda, ayniqsa Germaniya, Buyuk Britaniya va Skandinaviya mamlakatlarida ko‘proq uchraydi. Markaziy Osiyo (masalan, Samarqand) va Sibir (Tomsk) hududlarida bu mutatsiyalar kamroq ahamiyatga ega bo‘lib, atopik dermatit patogenezi boshqa omillarga (ekologiya, ovqatlanish, teri mikrobiomasi, immunitet genlari) ko‘proq bog‘liq bo‘lishi ehtimoli mavjud.

Ayniqsa, Atopik dermatit kasallikning teri to‘sig‘i va yallig‘lanish buzilishlari shakllanishining boshqacha mexanizmlari bilan alohida fenotipiga ishora qilishi mumkin.

XOTIMA

20-21-asrlar oxirida dunyoning aksariyat mamlakatlarida bolalar va kattalar orasida allergik kasalliklarning tarqalishi sezilarli darajada oshdi. O'tgan 30-yil davomida, rivojlangan sanoat hududlarida, bronxial astma, allergik rinit va AD kabi nozologiyalar uchrash chastotasi 3,8 - 10 % lardan 25% yoki undan yuqori darajaga yetdi [135].

Irsaliyeva F. X. [14; s.1-77] fikriga ko'ra sanoati rivojlangan mamlakatlarda allergik kasalliklar aholining 20% gacha ta'sir qilishi dunyo miqyosida tan olingan. So'nggi yillarda nafaqat bolalarda allergik kasalliklar tarqalishining ko'payishi, balki og'ir shakllar ulushining ko'payishi ham kuzatildi, bu esa bu muammoni tibbiy va ijtimoiy nuqtayi nazardan dolzarb qiladi.

Yallig'lanish va allergik reaksiyalar zamonaviy tibbiyotda eng muhim va keng tarqalgan muammolardan biri hisoblanadi. Garchi bu holatlar organizmning tabiiy himoya javobi bo'lsa-da, ularning surunkali kechishi yoki haddan tashqari kuchayishi inson salomatligiga salbiy ta'sir ko'rsatadi [126; p.246-248].

Tadqiqotimiz maqsadi etib, SOB qo'shimcha AD bilan kasallangan bemor bolalarda FLG gen polimorfizmining klinik va morfologik xususiyatlarini aniqlashdan iborat. SOB qo'shimcha AD bilan kasallangan bemor bolalarda va AD bilan kasallangan bemorlar terisining morfologik xususiyatlari hamda molekulyar-genetik jihatlarini o'rganish, morfologiya va dermatologiya sohasidagi yangi ma'lumotlar bilan sezilarli darajada to'ldirilib, bemorlarda ADning kelib chiqish mexanizmlarini bashorat qilishda, yangi usullarni ishlab chiqishda va shaxsiylashtirilgan davolashni ta'minlaydi. Olingan natijalar SOB qo'shimcha AD va nafas a'zolari kasalliklarisiz rivojlanadigan atopik dermatitda, uning rivojlanish mexanizmini tashxislash va og'irlik darajasini baholash uchun ishlatilishi mumkin. Olingan ma'lumotlar asosida morfologlar va dermatologlar uchun atopik dermatitning kechishini baholashni takomillashtirish bo'yicha amaliy tavsiyalar ishlab chiqilgan.

Shundan tadqiqot maqsadidan kelib chiqib, quyidagi vazifalarini o'z oldimizga qo'ydik:

1. Atopik dermatit bilan ogʻrigan bemorlarda klinik koʻrinishlari va terining morfologik xususiyatlarni aniqlash.

2. Atopik dermatitning rivojlanishida bolalarda filagrin gen polimorfizmining oʻrnini baholash.

3. Atopik dermatit bilan kasallangan bolalarda FLG genining 2282DEL4 va R501X mutatsiyalarini ahamiyatini aniqlash.

Tadqiqotning obyekti sifatida 112 ta bemorlarni statsionar tibbiy kartasi va morfologik tekshiruv uchun 28 ta bemordan biopsion material olindi. Tadqiqotning predmeti atopik dermatitga chalingan bemor bolalar terisidan olingan biopsiya namunalari va FLG genining 2282del4 va R501X mutatsiyalarini aniqlash uchun bolalar venoz qon namunalari tashkil qiladi.

Turli manbalarga koʻra, ADning global tarqalishi 1% dan 20% gacha oʻzgarib turadi [19; s.34-46, 29; s.4-10, 61; p.227-234, 42; p.1284-1293].

Allergik kasalliklarning tarqalishi diagnostika mezonlari va epidemiologik tadqiqotlar usullariga qarab keng doirada oʻzgarib turadi. Allergik rinit va pollinoz 0,2% dan 20% gacha, atopik dermatit va ekzema esa 1,6% dan 4,2% gacha % [36; s.33].

Retrospektiv tadqiqotimiz shuni koʻrsatdiki, Samarqand viloyatidagi dermatovenerologiya va kosmetologiya ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Samarqand filialida davolangan bemorlarning umumiy sonidan “Atopik dermatit” bilan kasallanganlar 2022-yilda 3,11 % ni, 2023-yilda 4,89 % hamda 2024-yilda 3,09 %ni tashkil etdi. Shulardan 17 yoshgacha boʻlgan bolalar tashkil etib, 2022-yildagi umumiy “Atopik dermatit” bilan kasallanganlarning 838 tasini, 2023-yilda 1211tani va 2024-yilda 1174tani tashkil etdi.

Bemorlarning 45 %da kasallik goʻdakligida (2 oydan 6 oygacha) va 60% — hayotning birinchi yilida. 7 yoshga kelib, bemorlarning 65 %da spontan remissiya kuzatiladi va 16 yoshga kelib, erta yoshda kasal boʻlgan bolalarning 74%da AD belgilarining regressiyasi qayd etiladi [18; s.22-33, 20; s.415-628].

Bizning tadqiqotimizda 2024-yilda “Atopik dermatit” tashxisi bilan murojaat qilgan bemorlar orasida 2007–2024-yillar oraligʻida tugʻilganlar (0-7 yoshlilar) 88,3% ni

tashkil etdi. Shundan, qizlar umumiy murojaatlarning 38,4% ni, o'g'il bolalar esa 49,9% ni tashkil etdi. 1 yoshgacha bo'lgan bolalar orasida AD bilan kasallanganlar ichida o'g'il bolalar 63,5%, qizlar esa 36,5% ni tashkil etdi.

Umumiy kasallanganlar orasida eng yuqori kasallanish darajasi quyidagi tumanlarda Tayloq tumanida 24,3%, kam uchraydigan holatlar Narpay – 1.4 % tadan uchradi.

Aw M, Penn J [41; p.1-10] o'z tadqiqotlarida so'nggi o'n yilliklarda butun dunyoda allergik kasalliklarning tarqalishi sezilarli darajada ortganligi aniqlandi. Atopik marsh - allergik kasallik odatda bolalarda AD bilan boshlanib, keyin allergik astma va nihoyat allergik rinit bilan yakunlanishini isbotlangan. Bundan tashqari tadqiqotchilar AD klinik ko'rinishining yoshga bog'liq xususiyatlari har doim ham barcha bemorlarda ko'rinmasligini ta'kidladilar [37; s.474-477].

ADni tasniflash doirasida bir nechta klinik shakllar ajratiladi.

AD kliniko- morfologik shakli bo'yicha tahlil qilganda eritematoz-skvamoz shakli 67.0%, ESH 18.1%, eritematoz-skvamoz lixenzitsiya bilan shakli 14.9% uchradi.

AD surunkali yallig'lanishli teri kasalligi bo'lib, davriy kechishi, kuchli qichishish, quruq teri va ekzematoz ko'rinishlar bilan tavsiflanadi. ADning asosiy belgilariga qattiq qichishish, kasallikning takroriy tabiati va qoida tariqasida kasallikning erta bolalik davrida namoyon bo'lishi kiradi [17; s.8-23].

Bizning kuzatuvimizdagi bemorlarda ADDan tashqari qo'shimcha tashxis mezonlari qayd etildi: 23-ta (11,5%) bemorda xeylit, 108-ta (54,0%) bemorlarda kseroz, 68 ta (34,0%) Dene-Morgan burmalari, 79 ta (39,5%) yuz qizarishi.

"Atopik dermatit" atamasi birinchi marta 1930-yilda F. Wise va M.B. Sulzberger tomonidan taklif qilingan, chunki kasallik boshqa atopik kasalliklar - allergik rinit va bronxial astma bilan chambarchas bog'liq bo'lib, ba'zi hollarda atopiyaning birinchi ko'rinishiga aylanadi. O'z navbatida, "atopiya" atamasi (yunoncha atopos - g'alatilik, g'ayrioddiylik) A.F. Coca va R. Cooke tomonidan 1924-yilda irsiy moyillik bilan bir qator sindromlarni (astma, rinit va ekzema) aniqlash uchun taklif qilingan [96; p.344-348].

1980-yilda AD differensial diagnostikasi uchun Hanifin, J. M., Rajka, G. tomonidan ishlab chiqilgan, ularning mualliflari nomi bilan atalgan diagnostika mezonlari AD bo'yicha xalqaro simpoziumda tasdiqlangan. 1993-yilda AD belgilarining og'irligini baholash uchun standartlashtirilgan shkala, SCORAD, bemorning subyektiv shikoyatlarini va obyektiv klinik kuzatuvlarni birlashtirgan. Ushbu o'lchovdan foydalanish nafaqat kasallikning og'irligini aniqlash, balki turli klinik tadqiqotlar natijalarini qiyosiy tahlil qilish imkonini berdi. Ishda keltirilgan barcha adabiyot ma'lumotlari umumlashtirilgan, tizimlangan va tahlil qilingan. Keyingi yechimlarni talab qiladigan dolzarb masalalar ko'rib chiqilgan va adabiyotlarni tahlil qilish natijasida ushbu holat bo'yicha hal qilinmagan muammolar aniqlangan.

Tadqiqotimiz guruhlarida bemorlarning ko'pchiligida SCORAD indeksi 50 dan yuqori 60dan past bo'ldi, ya'ni ko'pchilik bemorlarda kasallik og'irligi o'rtacha og'irdir. Bemorlarda (200 bemor) SCORAD indeksi $51,421 \pm 1,6$ ballni tashkil etdi. Og'ir - 28 bemorda (14,0%), o'rtacha og'ir - 122 kishida (61,0%) va 46 bemorda (23,0%) yengil og'irlik darajasi qayd etildi.

AD bemorlar hayot sifatining sezilarli darajada buzilishi va atopik marsh deb ataladigan respirator allergik kasallik rivojlanishining yuqori xavfi tufayli tibbiy-ijtimoiy muammo hisoblanadi. Uning eng xarakterli boshlanishi hayotning birinchi yilidagi AD bo'lib, ko'pincha oziq-ovqat allergiyasi bilan bog'liq. Keyin rinokon'yunktivit va/yoki astma belgilari paydo bo'ladi.

Tadqiqotlarga ko'ra, AD bilan og'rikan bemorlarning taxminan 45 %da keyinchalik bronxial astma, 30-40 %da esa allergik rinit rivojlanadi [178; p.67-73].

Atopiya odatda oqsil tabiatli bo'lgan allergenlarning past dozalariga javoban IgE antitanalarini sintez qilishga genetik moyillikdir. Shu bilan birga, populyatsiyaning katta qismida ushbu tabiiy ekzoallergenlar ta'siriga javoban IgE - sensibilizatsiya rivojlanmaydi. Lekin bu IgE bilan bog'liq ADni atopik marshning boshlang'ich bosqichi deb taxmin qilish imkonini beradi.

Teri to'siq funksiyasining nuqsonlari umumiy IgE darajasining oshishi va bronxial giperreaktivlikning rivojlanishi kabi tizimli reaksiyalar bilan bog'liq bo'lib,

ehtimol keyingi sezuvchanlik tufayli yuzaga keladi. Bolalarda AD bo'lmaganda ham bronxial astma nafas yo'llarining yallig'lanishi tufayli yuzaga kelishi mumkin [152; p.1614-1622]. Teri sensibilizatsiyasi nafas yo'llarining o'sha allergenlarga nisbatan sensibilizatsiyasidan oldin sodir bo'ladi [63; p.138-142] va bolalar bronxial astmasi va allergik rinit rivojlanishining eng kuchli prediktorlaridan biri bo'lib xizmat qiladi [104; p.782-788].

Bizning kuzatuvimizda ham IgE darajasining oshishi kuzatildi. AD guruhidagi qiz bolarchalarda nisbatan o'g'il bolalarda 0,82 marta ko'pligi aniqlandi.

Bundan tashqari AD kasalligi chalingan bemor bolalarning qon tahlillari jinsga qarab farq qilganligi tadqiqotimizga kayd etildi. 2 ta guruxda ham o'g'il bolachalarda trombotsitlar - 353,63 ($10^9/l$), va limfotsitlar darajasi ustunligini 44,74 (%) ko'rsatgan bulsa, qiz bolachalarda esa segmentlangan neytrofillar 45,30 (%) - 46,07 (%) ustunligini ko'rsatdi.

Biokimyoviy tahlil natijalariga ko'ra, o'g'il bolalarda ALT (22,83 U/L) va ASAT (32,27 U/L) darajalari qiz bolalarga nisbatan ALT (19,98 u/L), ASAT (30,98 U/L), yuqori bo'lsa, O'g'il bolalarda o'rtacha xolesterin darajasi (3,47 mmol/l) qizlarga qaraganda bir oz past (3,59 mmol/l). Bu o'g'il bolalarda jigarning yuqori metabolik faolligini ko'rsatishi mumkin. Kreatinin qizlarda (36,48 mmol/l) o'g'il bolalarga nisbatan yuqori (33,82 mmol/l). Umumiy oqsil, karbamid va glyukoza darajalarida esa jinsiy farq yo'qligi aniqlandi. Bunday o'zgarishlar jigar fermentlari yoki gemoglobin metabolizmidagi farqlar bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Teri tananing butun tashqi yuzasini qoplaydi, uning maydoni taxminan 1,5-2 m², og'irligi esa 3 dan 5 kg gacha bo'lib, organizmning eng og'ir a'zosi hisoblanadi. U ikki asosiy qavatdan: epidermis va dermadan iborat. Ularning ostida gipoderma - bo'sh biriktiruvchi to'qima qavati bilan ajratilgan bo'lakchalar shaklida tashkil etilgan yog' to'qimasi qavati joylashgan. Bu qavat terining harakatchanligini ta'minlaydi, lipidlar, vitaminlar va gormonlar uchun ombor bo'lib xizmat qiladi, shuningdek, ortiqcha issiqlik yo'qotilishining oldini olish uchun termoregulyatsiyada ishtirok etadi [49; p.175-208, 71; p.5-24, 9; s.34-39].

Epidermis ko'p qavatli yassi muguzlanuvchi epiteliy bo'lib, beshta asosiy qavatni o'z ichiga oladi bazal, tikanaksimon, donador, yaltiroq va muguzlangan tangachalardan iborat. Differensiallanish jarayonida muguz tangachalar keratinotsitlarga aylanadi. Bulardan tashqari melanotsitlar, mexanoretseptorlik vazifasini bajaruvchi Merkel hujayralari va terining immun himoyasini ifodalovchi Langergans hujayralari hamda immun reaksiyalarda ishtirok etuvchi rezident CD8+ T-xotira hujayralaridan iborat [49; p.175-208, 71; p.5-24, 9; s.34-39].

ADda teri tuzilishi va morfologik manzarasining o'ziga xos xususiyatlari umuman olganda yetarli darajada yaxshi o'rganilgan va teri morfologiyasiga bag'ishlangan asosiy qo'llanmalarda yoritilgan [25; s.752].

AD - ko'p omilli genetik jihatdan belgilangan, qichishish bilan tavsiflanadigan, surunkali qaytalanuvchi kechishga ega, yoshga qarab joylashuvi va morfologiyasi o'zgaradigan terining yallig'lanishli kasalligidir [17; s.8-23].

Tadqiqotimiz davomida AD bilan kasallangan bolalar teri qoplamlarining makroskopik tahlili o'tkir, tarqalgan va assimetrik yallig'lanishni aniqladik. O'choqlar ko'pincha yuz va tana sohalarida joylashgan. Terida turli o'lchamdagi dog'lar, papulalar, tangachalar va pustulalar ko'rinishidagi toshmalar kuzatildi. Eritematoz-skvamoz o'zgarishlar fonida qichishqoq 0,2 mm - 0,5 smli papulalar aniq ajralib turdi. Zararlangan joylar quruq, mayda tangachalar va gemorragik pustulalar bilan namoyon bo'lgan. Qichishish tufayli asosan vezikulo-papulyoz xususiyatga ega bo'lgan ekskoriatsiyalar paydo bo'ldi. Po'st tashlash joylarida o'choqli giperkeratoz, yoriqlar va nuqtali qon quyilishlar kuzatildi. Ba'zi bolalarda qizarish toshmalar paydo bo'lishi bilan kechgan.

Shuningdek, epidermisda giperkeratoz, noregulyar akantoz, tikanaksimon qavatda hujayralararo moddaning shishi va bazal hujayralarda vakuol distrofiya aniqlandi. Shoxsimon qavat yemirilib, tabaqalashgan keratinotsitlar soni kamayganligi qayd etildi. Yaltiroq qavatda eozinofil hujayralar ustunlik qildi. ADda donador qavatda keratogialinning bazofil granulalari miqdori kamaydi. Tikanaksimon qavat desmosomalar bilan bog'langan ko'p burchakli keratinotsitlardan iborat bo'lib, ADda parchalanishlarga uchragan. Yuza qavatda

hujayralar nekrozi, tikanakli hujayralarning gidropik distrofiyasi shakllanishi kuzatiladi. Ayrim sohalarda bazal membrana shikastlangan.

Harrison O. J., Linehan J. L. [80; p.363] o'z tadqiqotlarida ham epidermis bilan derma o'rtasidagi bazal membrana to'liqinsimon tuzilishga ega ekanligini, epidermis qirralari derma so'rg'ichlari bilan almashinib turishi, bu qavatlar o'rtasidagi aloqani mustahkamlashishi va moddalar almashinuvi maydonini oshirishini kuzatdilar. Tadqiqotchilar fikriga ko'ra hujayra yangilanishini boshqarishda CD44 oqsili muhim rol o'ynaydi - bu keratinotsitlar proliferatsiyasini tartibga soluvchi va gialuron kislotasi darajasini ushlab turuvchi transmembran glikoproteindan iborat [80; p.363].

Dermaning CD4+ limfotsitlar bilan infiltratsiyasi kasallikning eritematoz-skvamoz shaklining gistologik belgisi deb hisoblash mumkin, chunki u 100% hollarda, boshqa klinik shakllarida esa atigi 12,5% hollarda kuzatiladi. [4; s.428-434].

Bizning kuzatuvlarimizda ham mikroskopik AD bilan og'rigan bolalar dermasining limfoplazmotsitar infiltratsiyasi vaskulit, sklerotik o'zgarishlar va epiteliy akantozsi sezilarli darajada ko'proq kuzatildi. AD bilan kasallangan bemorlarda plazmotsitlar miqdorining ko'payishi va yallig'lanishning yaqqol namoyon bo'lishi kuzatiladi.

Dermada turli xil hujayralar fibroblastlar, makrofaglar, yetilmagan dendritik hujayralar, semiz hujayralar, shuningdek, CD4+ T xotira hujayralari mavjud. Shuningdek, bu yerda qon va limfa tomirlari, yog' va ter bezlari, yog' hujayralari, retseptorlar va nerv oxirlari joylashgan [116; p.169-177].

Bizning kuzatuvimizda ham epidermisda hujayralar zichligining oshishi va yadro/sitoplazma nisbatining o'zgarishi tasdiqlandi, bu faol yallig'lanish jarayonlari va giperplaziyani ko'rsatadi.

Morfometrik ma'lumotlar shuni isbotladi, AD bilan og'rigan bemorlarda epidermisning umumiy qalinligi nazoratga nisbatan 3,11 baravar, AD og'ir shakllari bilan kasallangan bemorlar guruhida esa 6,68 baravar oshgan. Eng yaqqol o'zgarishlar tikanaksimon qavatda (o'sish 4,88 marta va yaltiroq qavatlarda (o'sish

3,38 marta) qayd etildi. Bu qavatlardagi hujayralarning zichligi ham sezilarli darajada oshgan. Yadro ko'rsatkichlarini tahlil qilishda yadro zichligi va yadro/sitoplazma nisbatining oshishi aniqlandi, ayniqsa AD og'ir shakllari bilan kasallangan guruhida (3,08 marta o'sish), bu hujayra faolligi va yallig'lanishning kuchayishini aks ettiradi. Korrelyatsion tahlil (ρ 0,966 gacha) qavat qalinligi va hujayralar soni o'rtasida kuchli ijobiy bog'liqlikni ko'rsatdi.

Shunday qilib, AD va AD og'ir shakllari bilan og'rigan bolalarda terining morfologik va morfometrik o'zgarishlari bir-biri bilan chambarchas bog'liq va bir-birini to'ldiradi. Morfologik jihatdan yallig'lanish belgilari, destruktiv va degenerativ o'zgarishlar, shuningdek regenerator jarayonlar aniqlanadi. Bu o'zgarishlar morfometrik jihatdan tasdiqlanadi: epidermis va uning alohida qavatlari, ayniqsa tikanaksimon va yaltiroq qalinligining sezilarli darajada oshishi, hujayralar zichligining o'sishi, yadro/sitoplazma nisbati, yadro maydoni va maydon birligidagi hujayralar sonining ko'payishi bilan xarakterlandi. Eng yaqqol ko'rsatkichlar AD og'ir shakllari bilan kasallanganda qayd etilgan, bu esa epidermisning yanada intensiv yallig'lanish jarayoni va giperplaziyasini ko'rsatadi. Korrelyatsion tahlil qatlamlar qalinligi va hujayralar soni o'rtasida, ayniqsa tikanaksimon qatlam ($\rho = 0,96$) kabi proliferativ faol sohalarda ijobiy bog'liqlikni ko'rsatdi.

Xulosa qilib aytish mumkinki, morfometrik ma'lumotlar patologik jarayonning morfologik belgilarini miqdoriy jihatdan tasdiqlaydi va terining shikastlanish darajasini obyektiv baholashga imkon berdi.

AD-ko'p faktorli tabiatga ega genetik jihatdan aniqlangan kasallik. Uning rivojlanishida irsiy moyillik va tashqi ta'sirlarning o'zaro ta'siri asosiy rol o'ynaydi [60; p.978-988, 93; p.39-56]. AD - jiddiy tibbiy-ijtimoiy muammo [166]. Chunki u nafaqat bemorga, balki uning oila a'zolariga ham aziyat yetkazadi. Kasallik katta iqtisodiy zarar keltiradi [11; s.241-274]. Ma'lumki, kasallik genetik moyillik fonida, uning asosida terining to'siq oqsili bo'lgan filaggrin genidagi mutatsiya yotadi [65, 35; s.11-17]. Bugungi kunga qadar turli populyatsiyalarga xos bo'lgan FLGning 40 dan ortiq mutatsiyalari aniqlangan [16; s.2-5]. Yevropaliklar orasida eng ko'p

o'rganilgan mutatsiyalar 2282del4 va R501X hisoblanadi [13; s.303-305]. Osiyo populyatsiyalarida 3321delA, S2554X, S2889X, S3296X, Q1701X, shuningdek Q2417X mutatsiyalar qayd etilgan [144; p.1-9]. Afrika populyatsiyasida FLG mutatsiyalari chastotasi ancha past (~2%), ammo teri kasalliklariga olib kelishi mumkin bo'lgan E2422X kabi noyob variantlar aniqlangan. Biroq, afrikaliklarda FLGning bronxial astma bilan bog'liqligi haqida dalillar yetarli emas [109; p.1501-1506, 110; p.1269-1276]. Lotin Amerikasi aholisida ma'lumotlar cheklangan, ammo FLG mutatsiyalarining tarqalishi yevropaliklarga qaraganda pastroq deb taxmin qilinadi, bu esa ushbu mintaqada AD chastotasining pastligini tushuntirishi mumkin [168; p.1203-1209, 169; p.1109-1122].

Tadqiqotlarda Yevropa populyatsiyalarida eng keng tarqalgan FLG 2282delACTG (rs558269137), R501X (rs61816761), S3247X (rs150597413), R2447X (rs138726443) genotiplari mutatsiyasi o'rta og'ir va og'ir darajadagi AD bilan kasallangan katta yoshli bemorlarda tahlil qilindi. Bunda mutatsiyalar identifikatsiyasi yordamida amalga oshirilib, ishlab chiqilgan to'rtta bir nukleotidli polimorfizmni mini sekvenirlashdan foydalangan holda multipleks tahlil qilish usulidan foydalanilgan. 2282delACTG FLGning nol mutatsiyasining uchrash darajasi 5,3%, R501X - 0,5%, R2447X - 1% ni tashkil etushini isbotlagan. Rossiyalik bemorlar namunasini va Yevropalik bemorlar namunalari bilan taqqoslaganda FLG geni S3247X aniqlanmaganligi qayd etilgan [6; s.11-18].

Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, FLGning 2282del4 mutatsiyasining mavjudligi atopik dermatit rivojlanish xavfining oshishi, shuningdek, uning og'ir kechishi ehtimolining ortishi bilan bog'liq [155; p.792-799].

R501X mutatsiyasi FLG genining uchinchi ekzonida joylashgan nonsens mutatsiyasidir. Bu mutatsiya natijasida 501-pozitsiyadagi arginin (R) kodoni stop-kodon (X) bilan almashinadi, natijada translyatsiya barvaqt to'xtaydi va qisqargan, funksional bo'lmagan oqsil hosil bo'ladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, R501X mutatsiyasi atopik dermatit rivojlanish xavfini sezilarli darajada oshiradi va kasallikning og'ir shakllari bilan bog'liq, ayniqsa Yevropa populyatsiyalarida [108; p.866-871]. Ushbu mutatsiya bronxial astma va allergik rinit kabi boshqa allergik

kasalliklarga moyillikni ham oshiradi, bu esa uning "atopik yurish"ni shakllantirishdagi asosiy rolini ta'kidlaydi [159; p.339].

Tadqiqotimiz davomida FLG geni 2282del4 va p.R501X mutatsiyalarining jinsga, AD klinik-morfologik shakllariga bog'liq holda taqsimlanishi tahlil qilindi. Normal (N/N yoki R/R), geterozigotali (N/DEL yoki R/X) va mutatsion gomozigotali (DEL/DEL yoki X/X) genotiplar ko'rib chiqildi. 2282del4 mutatsiyasi nazorat guruhida normal genotip (N/N) ustunlik qildi, DEL/DEL aniqlanmadi. AD bilan kasallangan bemorlarda N/N genotipi eng ko'p uchradi, ammo geterozigotalar (N/DEL) ham qayd etildi, ayniqsa ESH va ESSHlari bilan kasallangan bemorlarda. Mutatsion gomozigot variant (DEL/DEL) faqat AD bilan og'rigan kam sonli bemorlarda, asosan o'g'il bolachalarda aniqlandi.

Bizning kuzatuv guruhlarimizda FLG geni R501X mutatsiyasi nazorat guruhining barcha ishtirokchilarida faqat normal genotip (R/R) mavjud edi. AD guruhida geterozigotali genotip (R/X) ko'proq uchradi, ayniqsa kasallikning ESSHda. X/X (gomozigota) mutatsiyasi hech bir kichik guruhda qayd etilmadi.

Shunday qilib, FLG 2282del4 mutatsiyasi AD bilan og'rigan bemorlar orasida ko'proq uchraydi va kasallikning rivojlanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, garchi gomozigot mutatsiya varianti juda kam uchraydi. Nazorat guruhida p.R501X mutatsiyasi aniqlanmadi, ammo ko'pincha bemorlar orasida geterozigot shaklda qayd etiladi, bu kasallik bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi. Biroq, gomozigota shaklining yo'qligi (X/X) bu bog'liqlikni bir ma'noli talqin qilishni cheklaydi.

ADni davolash bo'yicha zamonaviy va batafsil klinik tavsiyalar mavjudligiga qaramay, ba'zi bemorlarda (taxminan 5-10%) kasallik doimiy ravishda takrorlanadigan xurujlar bilan yuzaga keladi [33; s.30-32]. Shu munosabat bilan kasallikning patogenetik mexanizmlarini chuqur o'rganish kasalliklarni oldini olishning yanada samarali strategiyasini ishlab chiqish uchun tobora dolzarb bo'lib bormoqda.

Zamonaviy tadqiqotlar FLG genining mutatsiyalari, immun javobning buzilishi va teri to'siq funksiyasining yetishmovchiligi kasallik rivojida hal qiluvchi

rol o'ynashiga doir ma'lumotlarni tasdiqladi. So'nggi yillarda nishonli va biologik terapiya kabi innovatsion davolash usullari paydo bo'lib, ADning og'ir shaklidagi bemorlar uchun prognozni ancha yaxshiladi. Biroq, terapiyani individuallashtirish va teri to'sig'ini tiklashning yangi yondashuvlarini o'rganish borasida hal etilmagan masalalar saqlanib qolmoqda. ADni samarali davolash uchun yangi terapiya maqsadlarini aniqlash va shaxsiylashtirilgan boshqaruv strategiyalarini ishlab chiqish yuzasidan qo'shimcha tadqiqotlar zarur.

Bolalarda AD ko'p omilli kasallik bo'lib, dermatologiya va pediatriyada ko'p uchraydi. Shuning uchun yagona yondashuvni ishlab chiqish va mutaxassislar o'rtasida hamjihatlikni mustahkamlash muhimdir. shifokorlarga davolash maqsadlarini to'g'ri belgilash va mos keladigan terapiyani tanlashda yordam beradi [39; p.84-90].

Bizning mamlakatimizda, jumladan Samarqand viloyati bo'yicha olingan ma'lumotlar kichik yoshdagi bolalar orasida ADning yuqori tarqalganligini ko'rsatadi. FLG geni va uning mutatsiyalarini yanada chuqurroq o'rganish erta tashxis qo'yish, kasallikning og'irlik darajasini baholash va davolashga individual yondashuvlarni ishlab chiqish uchun istiqbolli hisoblanadi.

Dissertatsiya ishi "Bemorlarda surunkali obstruktiv bronxit va bronxoektatik kasalliklarning morfogenetik tadqiqotlari asosida differensial- diagnostika mezonlarini ishlab chiqish" IL – 8624042638- sonli shartnomaga asosan ilmiy-innovatsion loyixasiga ko'ra olib borildi.

XULOSALAR

1. Atopik dermatitning patogenetik asoslari va kasallikning tizimli tabiati. O'tkazilgan kompleks klinik, morfologik va molekulyar-genetik tadqiqotlar natijalari shuni ko'rsatdiki, atopik dermatit (AD) bolalarda ko'p omilli, poligenik va geterogen kasallik hisoblanadi. Uning rivojlanishida epidermal to'siq disfunktsiyasi, immun-yallig'lanish mexanizmlarining faollashuvi, genetik va epigenetik omillar o'zaro uzviy bog'liq holda ishtirok etadi. AD nafaqat lokal teri kasalligi, balki butun organizm darajasida kechuvchi tizimli immun-yallig'lanish holati ekanligi aniqlandi. Kasallikning erta boshlanishi va surunkali kechishi, shuningdek, bronxial astma va surunkali obstruktiv bronxit kabi nafas a'zolari kasalliklari bilan birga namoyon bo'lishi "atopik marsh" konsepsiyasining klinik jihatdan to'liq tasdig'idir.

2. FLG geni polimorfizmi va epidermal to'siq disfunktsiyasining klinik ahamiyati. Tadqiqot natijalariga ko'ra, FLG genining 2282del4 va R501X mutatsiyalari epidermal to'siqning strukturaviy va funksional yaxlitligini buzuvchi asosiy genetik omillardan biri hisoblanadi. Ushbu mutatsiyalar filaggrin oqsilining sintezi va parchalanishini izdan chiqarib, transepidermal suv yo'qotilishining ortishi, terining lipid va keramid tarkibining kamayishi hamda allergen va mikroorganizmlarning teri orqali oson kirib borishiga olib keladi. DEL/DEL mutatsiyali gomozigota genotipining faqat AD bilan kasallangan bolalarda aniqlanishi, uning kasallik rivojlanishidagi o'ziga xos va muhim rolini ko'rsatib, ushbu genetik variantni AD uchun yuqori xavf markeri sifatida baholash imkonini beradi.

3. Klinik-morfologik shakllar, jinsiy farqlar va genotip-fenotip bog'liqligi. Tahlil natijalari shuni ko'rsatdiki, FLG gen polimorfizmi va AD ning klinik-morfologik shakllari o'rtasida yaqqol bog'liqlik mavjud. N/N genotipi sog'lom bolalarda va kasallikning yengil shakllarida ustunlik qilgan bo'lsa, N/DEL va DEL/DEL genotiplari asosan ekssudativ, eritematoz-skvamoz va surunkali kechuvchi, lixenizatsiyalangan shakllar bilan bog'liq ekanligi aniqlandi. Eritematoz-skvamoz shaklda barcha genotip variantlarining uchrashi AD ning genetik jihatdan

eng heterogen klinik varianti ekanligini ko'rsatdi. Jinsiy tahlil o'g'il bolalarda mutatsiyalangan genotiplar nisbatan ko'proq uchrashi va kasallikning og'irroq kechishi bilan, qiz bolalarda esa ayrim shakllarda mutatsiyalar ulushining biroz yuqoriligi bilan tavsiflanishini ko'rsatdi, bu holat gormonal va immunoregulyator mexanizmlar bilan izohlanadi.

AMALIY TAVSIYALAR

1. Molekulyar-genetik skrining va xavf guruhlarini aniqlash. Bolalarda atopik dermatit rivojlanishini erta aniqlash va kasallikning og‘ir hamda surunkali kechishini prognoz qilish maqsadida FLG genining asosiy mutatsiyalarini (2282del4, R501X) molekulyar-genetik skrining qilish tavsiya etiladi. Genotipni (N/N, N/DEL, DEL/DEL) hisobga olgan holda bemorlarni xavf guruhlariga ajratish kasallikni individual baholash va maqsadli nazoratni ta’minlaydi.

2. Genotipga asoslangan individual davolash taktikasi. FLG gen polimorfizmi natijalariga tayanilgan holda shaxsiylashtirilgan davolash strategiyasini qo‘llash maqsadga muvofiq. Mutatsiyali genotiplarga ega bolalarda (N/DEL, DEL/DEL) epidermal to‘siqni tiklashga qaratilgan barer terapiya (keramidli emolliyentlar, lipid komplekslari, NMF komponentlari) kasallikning ilk bosqichlaridan boshlab muntazam qo‘llanilishi lozim. Klinik og‘ir shakllarda zamonaviy immun-modulyatsiyalovchi terapiya usullarini joriy etish tavsiya etiladi.

3. Dispanser kuzatuv va multidissiplinar yondashuv. FLG mutatsiyasi aniqlangan bolalar dispanser kuzatuviga olinib, dermatolog bilan bir qatorda allergolog, pulmonolog va pediatr ishtirokida multidissiplinar yondashuv asosida nazorat qilinishi lozim. Bu yondashuv “atopik marsh” — bronxial astma va surunkali obstruktiv bronxit rivojlanishining oldini olishga xizmat qiladi.

4. Profilaktika, ta’lim va klinik amaliyotga joriy etish. Atopik dermatitli bolalar va ularning ota-onalariga teri parvarishi, allergenlardan saqlanish, epigenetik xavf omillarini kamaytirish bo‘yicha ta’lim berish muhim hisoblanadi. Tadqiqot natijalarini klinik protokollar, profilaktik dasturlar va tibbiy ta’lim tizimiga joriy etish bolalarda atopik dermatitni samarali nazorat qilish va hayot sifatini yaxshilash imkonini beradi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Антонова С.Б., Уфимцева М.А., Макеев О.Г., Десятова М.А., Мыльникова Е.С., Николаева К.И., Ефимова М.С. Профиль метилирования ДНК и экспрессия гена филагтрина в крови у пациентов с атопическим дерматитом: исследование «случай–контроль». Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):31–41.
2. Антонова С.Б. и др. Экспериментальные модели атопического дерматита для доклинических исследований //Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22. – №. 1. – С. 111-119.
3. Балаболкин И. И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике //Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – Т. 3. – С. 36-46. [3; с.36-46]
4. Бедин П. Г., Ляликов С. А., Басинский В. А., Маршалэк Анджей, Штабинская Т. Т., Алексинский В. С. Клинико-морфологическая характеристика кожи у детей с атопическим дерматитом Журнал Гродненского государственного медицинского университета, Том 16, № 4, 2018 стр. 428-434.
5. Будаев Б. С., Шабанова Л. С., Банзарова Л. П. Классификация заболеваний и формулировка диагноза в терапевтической практике. – 2006. [5]
6. Вербенко Д. А. и др. Мутации 2282del4, r501x, r2447x, s3247x филагтрина при атопическом дерматите //Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2024. – №. 1. – С. 11-18.
7. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. - М.: Практика, 1999.-459 с.
8. Гмурман, В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика: учебное пособие для вузов / В.Е. Гмурман. - М. : Высшая школа, 2005. - 497 с. : ил.
9. Демяшкин Г. А., Шаповалова Е. Ю., Маланичев М. Ю., Погосян Д. А., Батов М. А., Зорин И. А., Щекин В. И. Молекулярно-биологическая характеристика промежуточных филаментов кератиноцитов интактной кожи

в условии системного воспаления. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2020;64(3): 34-39.

10. Денисов Ю.М., Мельник В.А. Оценка тяжести атопического дерматита у детей по международной системе SCORAD//Торсуевские чтения. Сборник научно-практических работ. Вып. 1. - Донецк, 1999. - С.65-67.

11. Жерносек, В. Ф. Атопический дерматит /В. Ф. Жерносек, Т. П. Дюбкова // Аллергические заболевания у детей: руководство для врачей / В. Ф. Жерносек, Т. П. Дюбкова. – Минск: Новое знание, 2003. – Гл. 4. – С. 241-274.

12. Зверькова Ф.А. Об атопическом дерматите // Вестник дерматологии. – 1989. – №2. – С. 27-29.

13. Зуева, М. И. Однонуклеотидный и инсерционно-делеционный полиморфизм гена FLG человека при кожных заболеваниях / М. И. Зуева, Д. О. Парфенова, Л. А. Атраментова // Факторы экспериментальной эволюции организмов. - 2013. - Т. 13. - С. 303-305.

14. Ирсалиева Ф. Х., Современные аспекты оптимизации специфической иммунотерапии при респираторных аллергиях в Узбекистане // докторская диссертация // 14.00.36 – Аллергология и иммунология (медицинские науки). Ташкент, 2016. с. 1-77.

15. Ковалева Ю.С., Ведлер А.А., Козлова М.А., Субботин Е.А. Морфофункциональные характеристики кожи у детей, способы защиты и восстановления // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 10. С. 35–39.

16. Комова Е. Г. [и др.] Новый набор реагентов серии «РеалБест-Генетика» в оценке распространенности мутаций гена Филагтрина среди жителей Новосибирска и детей с атопическим дерматитом // Новости «Вектор-Бест». - 2014. - № 4. - С. 2 - 5.

17. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (4): 8–23.

18. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Анализ состояния заболеваемости болезнями кожи и подкожной клетчатки в Российской Федерации за период 2003–2016 гг. Вестн. дерматол. и венерол. 2017; (6): 22–33.
19. Кубанова А.А., Перспективные направления в терапии атопического дерматита / А.А. Кубанов, А.Э. Карамова, Д.В. Прошутинская // Вестник дерматологии и венерологии. - 2017. - № 5. - С. 34-46.
20. Кубанова А.А. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем / А. А. Кубанова. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : Деловой экспресс, 2016. -415- 628 с.;
21. Кудрявцева А. В. и др. Атопический дерматит и пищевая аллергия: особенности ведения больных в России и других странах (Европы, США и Японии), школа атопического дерматита как основа успешного лечения детей //Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2018. – Т. 97. – №. 4. – С. 173-180.
22. Мавлянова Ш.З. и др. Клинические особенности атопического дерматита с учетом обсемененности кала *Candida spp.* и общего IgE // Проблемы медицинской микологии. 2017. № 4(19).
23. Мачарадзе Д.Ш. Факторы риска развития атопического дерматита у детей с позиций доказательной медицины // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – №3. – С. 53-60
24. Молокова Г.В., Букина Е.В. Пеленочный дерматит у детей с чувствительной кожей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019; 1: 116–118.
25. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адаскевич. – Москва: Медицинская литература, 2006. – 752 с.
26. Наследов, А. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных / А. Наследов. - СПб.: Питер, 2008. - 416 с.: ил.
27. Саликова Т. И. и др. Мутации в гене филагтрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита //Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – Т. 8. – №. 3. – С. 4-7.

28. Самцов А. В., Соколовский Е. В., Аравийская Е. А. Рекомендации по лечению атопического дерматита (атопической экземы) Американской академии дерматологии, Европейской академии дерматовенерологии и Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Мнение экспертов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №. 6. – С. 11-16. [28; с.11-16]
29. Самцов, А.В. Лечение атопического дерматита: преимущества такролимуса перед топическими глюкокортикостероидами / А.В. Самцов, А.В. Сухарев, А.В. Патрушев // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и Дерматокосметология. - 2014. - № 36. - С. 4-10.
30. Сенцова Т.Б. и др. Состояние гуморального иммунитета и интерлейкинового статуса при атопическом дерматите у детей //Российский педиатрический журнал. – 2002. – №. 5. – С. 8-12.
31. Сергеев Ю.В. Атопический дерматит: руководство для врачей. Медицина для всех. – М., 2002. – С. 182.].
32. Тамразова О.Б., Касьянова А.Н., Заплатников А.Л. Особенности ухода за кожей при дерматозах у детей раннего возраста // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(II). С. 80–84.
33. Хаитов К.Н., Х.А. Абидов, Б.Б. Каримов, А.М. Абидов. // Распространенность и медико-социальная значимость атопического дерматита у детей. Дерматовенерология и эстетическая медицина №4/2020. Стр. 30-32.
34. Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Арипов Т.У. и др. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1998. – №9. – С. 58-69.
35. Хоха, Р. Н. Атопический дерматит у детей: тренды общей заболеваемости / Р. Н. Хоха, Н. С. Парамонова, Н. А. Малышко // Здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 11-17.
36. Эрназарова Хурматой Хамроевна, Адылова Зилолахон

Ульмасовна Распространенность аллергических заболеваний в мире // International scientific review. 2017. №2 (33).

37. Юлдашев, М. А. Пренатальная профилактика риска развития атопического дерматита у детей при применении пробиотика IRID-BL / М. А. Юлдашев, У. Ш. Рихсиев, А. В. Мун // Молодой ученый. – 2015. – № 10(90). – С. 474-477. – EDN TWANCX.

38. Acar N. V. et al. Rare occurrence of common filaggrin mutations in Turkish children with food allergy and atopic dermatitis // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2020. – Т. 50. – №. 8. – С. 1865-1871. [38; p.1865-1871]

39. Arakawa H. et al. Consensus statements on pediatric atopic dermatitis from dermatology and pediatrics practitioners in Japan: Goals of treatment and topical therapy // Allergology International. – 2020. – Т. 69. – №. 1. – С. 84-90.

40. Armengot-Carbo M, Hernández-Martín Á, Torrelo A. The role of filaggrin in the skin barrier and disease development. Actas Dermosifiliogr. 2015 Mar;106(2):86-95. English, Spanish. [40; p.86-95]

41. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, Lima H, Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. Int Arch Allergy Immunol. 2020;181(1):1-10.

42. Barbarot, S. Auziere, A. Gadkari et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey / S. // Allergy. -2018. - Vol. 73 (6). - P. 1284-1293.

43. Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, Liao H, Hull PR, Lee SP, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. J Invest Dermatol. 2007 Mar;127(3):564–567. [43; p.564-567]

44. Beck LA, Cork MJ, Amagai M, De Benedetto A, Kabashima K, Hamilton JD, Rossi AB. Type 2 Inflammation Contributes to Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. JID Innov. 2022 Apr 26;2(5):100131.

45. Beretzky Z. et al. Societal costs and health related quality of life in adult atopic dermatitis // BMC Health Services Research. – 2023. – Т. 23. – №. 1. – С.

859.

46. Bhattacharya N, Ganguli-Indra G, Indra AK. Transcriptional control and transcriptomic analysis of lipid metabolism in skin barrier formation and atopic dermatitis (AD). *Expert Rev Proteomics*. 2019 Aug;16(8):627-645.

47. Biagini Myers JM, Sherenian MG, Baatyrbek Kyzy A, Alarcon R, An A, Flege Z, Morgan D, Gonzalez T, Stevens ML, He H, Kroner JW, Spagna D, Grashel B, Martin LJ, Herr AB, Khurana Hershey GK. Events in Normal Skin Promote Early-Life Atopic Dermatitis-The MPAACH Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jul-Aug;8(7):2285-2293.e6.

48. Bieber T, Katoh N, Simpson EL, de Bruin-Weller M, Thaçi D, Torrelo A, Sontag A, Grond S, Issa M, Lu X, Cardillo T, Holzwarth K, Thyssen JP. Safety of baricitinib for the treatment of atopic dermatitis over a median of 1.6 years and up to 3.9 years of treatment: an updated integrated analysis of eight clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2023 Dec;34(1):2161812.

49. Boon T., Coulie P. G., Van den Eynde B. J., vander Bruggen P. Human T cell responses against melanoma. *Annu Rev Immunol*. 2016;24:175–208.

50. Broderick C, Ziehfrend S, van Bart K, Arents B, Eyerich K, Weidinger S, Rastrick J, Zink A, Flohr C; BIOMAP Consortium. Biomarkers associated with the development of comorbidities in patients with atopic dermatitis: A systematic review. *Allergy*. 2023 Jan;78(1):84-120.

51. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *Journal of Investigative Dermatology* 2012; 132 (3 Pt. 2): 751-762.

52. Butala S, Castelo-Soccio L, Seshadri R, Simpson EL, O'Shea JJ, Bieber T, Paller AS. Biologic Versus Small Molecule Therapy for Treating Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Clinical Considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 May;11(5):1361-1373.

53. Bylund S. et al. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: a systematic review // *Acta dermato-venereologica*. – 2020. – T. 100. – №. 12. – C. 5765.

54. Cabanillas B., Novak N. Effects of daily food processing on

allergenicity //Critical reviews in food science and nutrition. – 2019. – T. 59. – №. 1. – C. 31-42.

55. Čepelak I., Dodig S., Pavić I. Filaggrin and the Atopic March // Biochemistry of Medicine. - 2019. - Vol. 29. - No. 2. - P. 214-227. [55; p.214-227]

56. Chen Y. et al. Epithelia-sensory neuron cross talk underlies cholestatic itch induced by lysophosphatidylcholine //Gastroenterology. – 2021. – T. 161. – №. 1. – C. 301-317. e16..

57. Chu C. Y. et al. Quality of Life and Burden of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adult Patients Within the Asia–Pacific Region: A Cross-sectional Survey //Dermatology and therapy. – 2024. – T. 14. – №. 9. – C. 2479-2493.

58. Clausen ML, Kezic S, Olesen CM, Agner T. Cytokine concentration across the stratum corneum in atopic dermatitis and healthy controls. Sci Rep. 2020 Dec 14;10(1):21895.

59. Cole C, Kroboth K, Schurch NJ, Sandilands A, Sherstnev A, O'Regan GM, Watson RM, McLean WH, Barton GJ, Irvine AD, Brown SJ. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2014 Jul;134(1):82-91.

60. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium //Nature Reviews Immunology. – 2004. – T. 4. – №. 12. – C. 978-988.

61. DaVeiga, S.P. Epidemiology of atopic dermatitis: a review / S.P. DaVeiga // Allergy Asthma Proc. - 2012. - Vol. 33 (3). - P. 227-234.

62. Dębińska A, Danielewicz H, Drabik-Chamerska A, Kalita D, Boznański A. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. Adv Clin Exp Med. 2017 Sep;26(6):991-998.

63. Dohi M., Okudaira H., Sugiyama H. et al. Bronchial responsiveness to mite allergen in atopic dermatitis without asthma // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1990. Vol. 92. № 2. P. 138–142.

64. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Jan;124(1):36-43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31622670. [64; p.36-43]
65. Eczema [Electronic resource] // Mode of access: <https://www.aad.org/media/stats/conditions/eczema/>. – Date of access: 19.09.2017.
66. Elezbawy B. et al. The humanistic and economic burden of atopic dermatitis among adults and adolescents in Saudi Arabia // *Journal of Medical Economics.* – 2022. – T. 25. – №. 1. – C. 1231-1239.
67. Elias MS, Long HA, Newman CF, Wilson PA, West A, McGill PJ, Wu KC, Donaldson MJ, Reynolds NJ. Proteomic analysis of filaggrin deficiency identifies molecular signatures characteristic of atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Nov;140(5):1299-1309.
68. Elisyutina O. G. et al. Characteristics of immune response and role of cytokines in atopic dermatitis // *Russian journal of allergy.* – 2015. – T. 12. – №. 1. – C. 3-14. Ercan et al. 2021 [68; p.3-14]
69. Ercan H, Ispir T, Kirac D, Baris S, Ozen A et al. Predictors of atopic dermatitis phenotypes and severity: roles of serum immunoglobulins and filaggrin gene mutation R501X. *Allergologia et Immunopathologia* 2013; 41 (2): 86-93.
70. FLG Gene (Protein Coding). Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FLG&keywords=FLG#expression> [70]
71. Garbe C., Eigentler T. K., Keilholz U., Hauschild A., Kirkwood J. M. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011;16:5–24.
72. Ghosh D. et al. Leveraging multilayered “omics” data for atopic dermatitis: a road map to precision medicine // *Frontiers in immunology.* – 2018. – T. 9. – C. 2727.
73. Gonzalez T, Biagini Myers JM, Herr AB, Khurana Hershey GK. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 Oct 23;17(12):81.

74. Gonzalez T, Stevens ML, Baatyrbek Kyzy A, Alarcon R, He H, Kroner JW, Spagna D, Grashel B, Sidler E, Martin LJ, Biagini Myers JM, Khurana Hershey GK, Herr AB. Biofilm propensity of *Staphylococcus aureus* skin isolates is associated with increased atopic dermatitis severity and barrier dysfunction in the MPAACH pediatric cohort. *Allergy*. 2021 Jan;76(1):302-313.
75. Goto H, Tada A, Ibe A, Kitajima Y. Basket-weave structure in the stratum corneum is an important factor for maintaining the physiological properties of human skin as studied using reconstructed human epidermis and tape stripping of human cheek skin. *Br J Dermatol*. 2020 Feb;182(2):364-372.
76. Gruzieva O. et al. Epigenome-wide meta-analysis of methylation in children related to prenatal NO₂ air pollution exposure //Environmental health perspectives. – 2017. – T. 125. – №. 1. – C. 104-110.
77. Guttman-Yassky E, Diaz A, Pavel AB, Fernandes M, Lefferdink R, Erickson T, Canter T, Rangel S, Peng X, Li R, Estrada Y, Xu H, Krueger JG, Paller AS. Use of Tape Strips to Detect Immune and Barrier Abnormalities in the Skin of Children With Early-Onset Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2019 Dec 1;155(12):1358-1370.
78. Hadi H. A. et al. The epidemiology and global burden of atopic dermatitis: a narrative review //Life. – 2021. – T. 11. – №. 9. – C. 936.
79. Hanifin, J. M. and Radzhka, G. (1980). Diagnostic signs of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereological*, 60 (92), 44-47.
80. Harrison O. J., Linehan J. L., Shih H. Y., Bouladoux N., Han S. J., Smelkinson M., Sen S. K., Byrd A. L., Enamorado M., Yao C., Tamoutounour S., Van Laethem F., Hurabielle C., Collins N., Paun A., Salcedo R., O'Shea J. J., Belkaid Y. Commensal-specific T cell plasticity promotes rapid tissue adaptation to injury. *Sci* 2019; 363.
81. Hawkins K, David E, Glickman JW, Del Duca E, Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis stratification: current and future perspective on skin and blood transcriptomic and proteomic profiling. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024 Sep;20(9):1083-1088.

82. He Q, Xie X, Chen Q, Li W, Song Z, Wang X, Ma X, Zeng J, Guo J. Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: an umbrella review of meta-analyses. *Front Immunol*. 2024 Feb 23;15:1342810.
83. Heimal J, Spergel JM. Filaggrin mutations and atopy: consequences for future therapeutics. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012 Feb;8(2):189-197. [83; p.189-197]
84. Hoste E, Kemperman P, Devos M, et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(11):2233-2241.
85. Howell M.D., Kim B.E., Gao P. et al. The role of filaggrin and staphylococcus aureus in atopic dermatitis // *Trends Immunol*. – 2017. – № 38(12). – C. 1148-1161.
86. Hulshof L, Hack DP, Hasnoe QCJ, Dontje B, Jakasa I, Riethmüller C, McLean WHI, van Aalderen WMC, Van't Land B, Kezic S, Sprickelman AB, Middelkamp-Hup MA. A minimally invasive tool to study immune response and skin barrier in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2019 Mar;180(3):621-630.
87. Imokawa G. Cutting Edge of the Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Sphingomyelin Deacylase, the Enzyme Involved in Its Ceramide Deficiency, Plays a Pivotal Role. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 5;22(4):1613.
88. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365 (14): 1315-1327.
89. Jonathan M. Spergel MD. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march// *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – Volume 105, Issue 2, August 2010, P.99-106.
90. Kezic S, Jakasa I. Filaggrin and Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatol*. 2016;49:1-7. doi: 10.1159/000441539. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26844893.
91. Khatib CM, Klein-Petersen AW, Rønnstad ATM, Egeberg A,

Christensen MO, Silverberg JI, Thomsen SF, Irvine AD, Thyssen JP. Increased loss-of-function filaggrin gene mutation prevalence in atopic dermatitis patients across northern latitudes indicates genetic fitness: A systematic review and meta-analysis. *Exp Dermatol*. 2024 Jul;33(7):e15130.

92. Kim HH, Jeong SH, Park MY, Bhosale PB, Abusaliya A, Heo JD, Kim HW, Seong JK, Kim TY, Park JW, Kim BS, Kim GS. The Skin Histopathology of Pro- and Parabiotics in a Mouse Model of Atopic Dermatitis. *Nutrients*. 2024 Aug 30;16(17):2903.

93. Kiyohara C., Tanaka K., Miyake Y. Genetic susceptibility to atopic dermatitis // *Allergology International*. – 2008. – T. 57. – №. 1. – C. 39-56.

94. Kong H. H. et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis // *Genome research*. – 2012. – T. 22. – №. 5. – C. 850-859.

95. Koplin J. J., Soriano V. X., Peters R. L. Real-world LEAP implementation // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2021. – T. 22. – №. 6. – C. 61-66.

96. Kramer ON, Strom MA, Ladizinski B, Lio PA. The history of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2017 Jul-Aug;35(4):344-348. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.005. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28709563.

97. Kudryavtseva A. et al. Atopic dermatitis in children from Russian and English-speaking families in Russia and other countries // *Allergy*. – 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA : WILEY, 2017. – T. 72. – C. 246-247.

98. Kunz B, Oranje AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997; 195 (1): 10-19.

99. Larsen FS, Holm NV, Henningsen K. Atopic dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol*. 1986 Sep;15(3):487-494. PMID: 3760273.

100. Lee A.G., Legrand J.M., Sayaman R.W. et al. Air pollution and epigenetic remodeling: Defining windows of susceptibility // *Curr Opin Pediatr*. –

2017. – № 29(2). – C. 234-240.

101. Lee WJ, Shim WS. Cutaneous Neuroimmune Interactions of TSLP and TRPV4 Play Pivotal Roles in Dry Skin-Induced Pruritus. *Front Immunol*. 2021 Dec 2;12:772941.

102. Li JX, Dong RJ, Zeng YP. Characteristics, mechanism, and management of pain in atopic dermatitis: A literature review. *Clin Transl Allergy*. 2021 Dec;11(10):e12079.

103. Liljedahl ER, Gliga A, de Paula HK, Engfeldt M, Julander A, Lidén C, Lindh C, Broberg K. Inflammation-related proteins in blood after dermal exposure to some common chemicals depend on the skin barrier gene filaggrin - a human experimental study. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2024 Jan;105:104346.

104. Lodge C.J., Lowe A.J., Gurrin L.C. et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011. Vol. 128. № 4. P. 782–788.

105. Lungani N. Mechanisms of development of atopic dermatitis and allergy in children of African race aged 12–36 months // University of Cape Town, Faculty of Health Sciences, Department of Medicine, 2024. <http://hdl.handle.net/11427/41023>

106. Luo J. et al. Transient receptor potential vanilloid 4-expressing macrophages and keratinocytes contribute differentially to allergic and nonallergic chronic itch // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – T. 141. – №. 2. – C. 608-619. e7.

107. Luo J, Zhu Z, Zhai Y, Zeng J, Li L, Wang D, Deng F, Chang B, Zhou J, Sun L. The Role of TSLP in Atopic Dermatitis: From Pathogenetic Molecule to Therapeutical Target. *Mediators Inflamm*. 2023 Apr 15;2023:7697699.

108. Marenholz I. et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – T. 118. – №. 4. – C. 866-871.

109. Margolis DJ, Mitra N, Gochnauer H, Wubbenhorst B, D'Andrea K, Kraya A, Hoffstad O, Gupta J, Kim B, Yan A, Fuxench ZC, Nathanson KL.

Uncommon Filaggrin Variants Are Associated with Persistent Atopic Dermatitis in African Americans. *J Invest Dermatol.* 2018 Jul;138(7):1501-1506.

110. Margolis DJ, Mitra N, Wubbenhorst B, D'Andrea K, Kraya AA, Hoffstad O, Shah S, Nathanson KL. Association of Filaggrin Loss-of-Function Variants With Race in Children With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2019 Nov 1;155(11):1269-1276.

111. Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel).* 2020 Apr 18;11(4):442. [111; p.442]

112. Martino D., Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease // *Chest.* – 2011. – № 139(3). – С. 640-647.

113. Mastrafsi S, Bakakis M, Tsiogka A, Afroditi Kleidona I, Gregoriou S. Switching between JAK Inhibitors in Patients with Atopic Dermatitis: Unanswered Questions in Daily Clinical Practice. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2023 Dec;31(3):162-164. PMID: 38439732.

114. Mastrafsi S, Vrioni G, Bakakis M, Nicolaidou E, Rigopoulos D, Stratigos AJ, Gregoriou S. Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers. *J Clin Med.* 2022 Aug 9;11(16):4639. [114; p.4639]

115. Mathyer ME, Quiggle AM, Wong XFCC, Denil SLIJ, Kumar MG, Ciliberto HM, Bayliss SJ, Common JE, de Guzman Strong C. Tiled array-based sequencing identifies enrichment of loss-of-function variants in the highly homologous filaggrin gene in African-American children with severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2018 Sep;27(9):989-992.

116. Mc Millan J. R., Akiyama M., Shimizu H. Epidermal basement membrane zone components: ultrastructural distribution and molecular interactions. *J Dermatol Sci* 2003;31:169-177.

117. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;131(2):280-291.

118. McLean W.H., Irvine A.D. Disorders of keratinization: from rare to common genetic diseases of skin and other epithelial tissues. *Ulster Med J.*

2007;76(2):72-82.;

119. Mikhaylov D, Del Duca E, Guttman-Yassky E. Proteomic signatures of inflammatory skin diseases: a focus on atopic dermatitis. *Expert Rev Proteomics*. 2021 May;18(5):345-361.

120. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Dec;51(3):263-292.

121. Mortlock RD, Ma EC, Cohen JM, Damsky W. Assessment of Treatment-Relevant Immune Biomarkers in Psoriasis and Atopic Dermatitis: Toward Personalized Medicine in Dermatology. *J Invest Dermatol*. 2023 Aug;143(8):1412-1422.

122. Müller S, Maintz L, Bieber T. Treatment of atopic dermatitis: Recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy*. 2024 Jun;79(6):1501-1515.

123. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020 Apr;111(3):205-221. English, Spanish.

124. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, Riggioni C, de Silva D, Angier E, Arasi S, Bellou A. EAACI guidelines: anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022 Feb;77(2):357-377.

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

126. Namazova N. (2024). Yallig'lanishga qarshi vositalar va allergiyaga qarshi vositalar. *Modern Science and Research*, 3(12), 246–248.

127. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann. Nutr. Metab*. 2015; 66 (1): 8–16.

128. Nwaru B.I., Takkinen H.M., Kaila M. et al. Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies // *J Allergy Clin Immunol*. – 2014. – № 133(4). – C. 1084-1091

129. Nygaard U, Hvid M, Johansen C, Buchner M, Fölster-Holst R, Deleuran M, Vestergaard C. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Nov;30(11):1930-1938.
130. Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, Tofte S, Dunn JD, Feldman SR, Clark AR, Schwartz G, Eichenfield LF. Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Dec;19(6):821-838.
131. Palmer C.N.A., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet*. 2006;38(4):441-446.
132. Paternoster L., Standl M., Waage J. et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis // *Nat Genet*. – 2015. – № 47(12). – C. 1449-1456.
133. Pavel AB, Zhou L, Diaz A, Ungar B, Dan J, He H, Estrada YD, Xu H, Fernandes M, Renert-Yuval Y, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The proteomic skin profile of moderate-to-severe atopic dermatitis patients shows an inflammatory signature. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar;82(3):690-699.
134. Pellerin L. et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin // *Journal of allergy and clinical immunology*. – 2013. – T. 131. – №. 4. – C. 1094-1102.
135. Penkina N. I. et al. The specific features and methods of correction of skin microbiocenosis in children with atopic dermatitis. – 2006.
136. Penton H, Jayade S, Selveindran S, Heisen M, Piketty C, Ulianov L, Jabbar-Lopez ZK, Silverberg JI, Puelles J. Assessing Response in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of the Psychometric Performance of Measures Used in HTAs and Clinical Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Nov;13(11):2549-2571.
137. Pipinić IS, Macan J. [Filaggrin gene null-mutations and atopic diseases]. *Acta Med Croatica*. 2015;69(5):467-473.
138. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W,

Kabashima K, Werfel T, Zeng J, Huang X, Hu X, Hendrickson BA, Ladizinski B, Chu AD, Silverberg JI. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2169-2181.

139. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, Lefferdink R, Wu J, Diaz A, Estrada YD, Canter T, Zhang N, Wagner A, Chamlin S, Krueger JG, Guttman-Yassky E, Paller AS. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jul;148(1):148-163.

140. Renert-Yuval Y, Thyssen JP, Bissonnette R, Bieber T, Kabashima K, Hijnen D, Guttman-Yassky E. Biomarkers in atopic dermatitis-a review on behalf of the International Eczema Council. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr;147(4):1174-1190.e1.

141. Renz H., Skevaki C. Early life microbial exposures and allergy risks: Opportunities for prevention // *Nat Rev Immunol*. – 2021. – № 21(3). – C. 177-191.

142. Rietz Liljedahl E, Johanson G, Korres de Paula H, Faniband M, Assarsson E, Littorin M, Engfeldt M, Lidén C, Julander A, Wahlberg K, Lindh C, Broberg K. Filaggrin Polymorphisms and the Uptake of Chemicals through the Skin-A Human Experimental Study. *Environ Health Perspect*. 2021 Jan;129(1):17002.

143. Rietz Liljedahl E. et al. Genetic variants of filaggrin are associated with occupational dermal exposure and blood DNA alterations in hairdressers // *Science of the Total Environment*. – 2019. – T. 653. – C. 45-54.

144. Rinko, Osawa. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders / O. Rinko, M. Akiyama., H. Shimizui // *Allergol. Int.* - 2011. - Vol. 60 (1). -P. 1-9.

145. Rodriguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 123 (6): 1361-1370.

146. Sabolić Pipinić I. et al. Low frequency of filaggrin null mutations in Croatia and their relation with allergic diseases //International journal of immunogenetics. – 2013. – T. 40. – №. 3. – C. 192-198.
147. Salava A. et al. Factors associated with severity of atopic dermatitis – a Finnish cross-sectional study // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022.
148. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *Journal of Cell Science* 2009; 122 (9): 1285-1294.
149. Sanjel B, Kim BH, Song MH, Carstens E, Shim WS. Glucosylsphingosine evokes pruritus via activation of 5-HT_{2A} receptor and TRPV4 in sensory neurons. *Br J Pharmacol*. 2022 May;179(10):2193-2207.
150. Sherenian MG, Kothari A, Biagini JM, Kroner JW, Baatyrbek Kyzy A, Johansson E, Atluri G, He H, Martin LJ, Khurana Hershey GK. Sensitization to peanut, egg or pets is associated with skin barrier dysfunction in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2021 May;51(5):666-673.
151. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nature Genetics* 2006; 38 (3): 337-342.
152. Spergel J.M., Mizoguchi E., Brewer J.P. et al. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101. № 8. P. 1614–1622.
153. Tang Y, Zhou Y, Ren J, Wang Y, Li X, Qi M, Yang Y, Zhu C, Wang C, Ma Y, Tang Z, Yu G. TRPV4- β -catenin axis is a novel therapeutic target for dry skin-induced chronic itch. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2024 Dec;1870(8):167491.
154. Thorsteinsdottir S. et al. Genetic, clinical, and environmental factors associated with persistent atopic dermatitis in childhood //*JAMA dermatology*. – 2019. – T. 155. – №. 1. – C. 50-57.

155. Thyssen J. P., Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis //Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – T. 134. – №. 4. – C. 792-799.

156. Thyssen J. P., Rinnov M. R., Vestergaard C. Disease mechanisms in atopic dermatitis: a review of aetiological factors //Acta dermato-venereologica. – 2020. – T. 100. – №. 12. – C. 5767.

157. Tohgasaki T, Aihara S, Ikeda M, Takahashi M, Eto M, Kudo R, Taira H, Kido A, Kondo S, Ishiwatari S. Investigation of stratum corneum cell morphology and content using novel machine-learning image analysis. Skin Res Technol. 2024 Feb;30(2):e13565.

158. Tominaga M, Takamori K. Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis. Allergol Int. 2022 Jul;71(3):265-277.

159. Van Den Oord R. A. H. M., Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis //Bmj. – 2009. – T. 339.

160. van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. Curr Probl Dermatol. 2016;49:8-26.

161. Vardar Acar N, Cavkaytar Ö, Arik Yilmaz E, Büyüktiryaki AB, Uysal Soyer Ö, Şahiner ÜM, Şekerel BE, Karaaslan IÇ, Saçkesen C. Rare occurrence of common filaggrin mutations in Turkish children with food allergy and atopic dermatitis. Turk J Med Sci. 2020 Dec 17;50(8):1865-1871.

162. Venkataraman D, Soto-Ramirez N, Kurukulaaratchy RJ, Holloway JW, Karmaus W et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2014; 134 (4): 876-882.

163. Virolainen SJ, Satish L, Biagini JM, Chaib H, Chang WC, Dexheimer PJ, Dixon MR, Dunn K, Fletcher D, Forney C, Granitto M, Hestand MS, Hurd M, Kauffman K, Lawson L, Martin LJ, Peña LD, Phelan KJ, Shook M, Weirauch MT, Khurana Hershey GK, Kottyan LC. Filaggrin loss-of-function variants are

associated with atopic dermatitis phenotypes in a diverse, early-life prospective cohort. JCI Insight. 2024 Apr 2;9(9):e178258.

164. Walley A.J., Chavanas S., Moffatt M.F. et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease // Nat Genet. – 2001. – №29. – P. 175-178

165. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. Dermatol Ther. 2022 Sep;35(9):e15636.

166. WAO White Book of Allergy 2013 [Electronic resource] // Mode of access: <http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy.pdf>. – Date of access: 04.04.2013.

167. Weber I, Woolhiser E, Keime N, Wasvary M, Adelman MJ, Sivesind TE, Dellavalle RP. Clinical Efficacy of Nutritional Supplements in Atopic Dermatitis: Systematic Review. JMIR Dermatol. 2023 Nov 29;6:e40857.

168. Weidinger S, O’Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2008; 121 (5): 1203-1209.

169. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387(10023):1109–1122.

170. Weidinger, S. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations / S. Weidinger, T. Illig, H. Baurecht et al. // J. Allergy Clin. Immunol. -2006. - Vol. 118, N 1. - P. 214-219.

171. Williams H.C. // Derm. Clin. – 1995. – Vol.13. – P. 641-657 [171; p.641-657]

172. Wilson SR, Thé L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, Pellegrino M, Estandian DM, Bautista DM. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. Cell. 2013 Oct 10;155(2):285-295.

173. Wong TK, Choi YG, Li PH, Chow BKC, Kumar M. MRGPRX2 antagonist GE1111 attenuated DNFB-induced atopic dermatitis in mice by reducing inflammatory cytokines and restoring skin integrity. Front Immunol. 2024 May

16;15:1406438.

174. Wu WH, Park CO, Oh SH, Kim HJ, Kwon YS, Bae BG, Noh JY, Lee KH. Thymic stromal lymphopoietin-activated invariant natural killer T cells trigger an innate allergic immune response in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;126(2):290-9, 299.e1-4.

175. Xie X, Zhang J, Huang F, Fan L. Effects of abrocitinib on pruritus and eczema symptoms and tolerance in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in randomized, double-blind and placebo-controlled trials: A systematic review and a meta-analysis. *Biomed Rep*. 2024 Mar 29;20(5):84.

176. Yuan W, Chen Y, Zhou Y, Bao K, Yu X, Xu Y, Zhang Y, Zheng J, Jiang G, Hong M. Formononetin attenuates atopic dermatitis by upregulating A20 expression via activation of G protein-coupled estrogen receptor. *J Ethnopharmacol*. 2021 Feb 10;266:113397. [176; p.113397]

177. Yuki T, Tobiishi M, Kusaka-Kikushima A, Ota Y, Tokura Y. Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. *PLoS One*. 2016 Sep 2;11(9):e0161759.

178. Zheng T., Yu J., Oh M.H., Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma // *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2011. Vol. 3. № 2. P. 67–73.

179. Zhu TH, Zhu TR, Tran KA, Sivamani RK, Shi VY. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. *Br J Dermatol*. 2018 Sep;179(3):570-581.

180. Zysk W, Trzeciak M. Tape Stripping - Searching for Minimally Invasive Biomarkers in Atopic Dermatitis. *Dermatol Pract Concept*. 2024 Apr 1;14(2):e2024123.