

**TOSHKENT PEDIATRIYA TIBBIYOT INSTITUTI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

FARG'ONA JAMOAT SALOMATLIGI TIBBIYOT INSTITUTI

PYAGAY GRIGORIY BORISOVICH

**AKTINIK KERATOZNING TURLI SHAKLLARINING KLINIK-
MORFOLOGIK, DERMATOSKOPIK VA IMMUNOGISTOKIMYOVIY
XUSUSIYATLARI**

14.00.11 - Dermatologiya va venerologiya

**TIBBIYOT FANLARI DOKTORI (DSc)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

FARG'ONA – 2024

Tibbiyot fanlari doktori (DSc) dissertatsiyasi avtoreferati mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора медицинских наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Medical Science (DSc)

Pyagay Grigoriy Borisovich

Aktinik keratozning turli shakllarining klinik-morfologik, dermatoskopik va immunogistokimyoviy xususiyatlari 3

Пягай Григорий Борисович

Клинико-морфологическая, дерматоскопическая и иммуногистохимическая характеристика различных форм актинического кератоза 29

Pyagay Grigoriy Borisovich

Clinical-morphological, dermatoscopic and immunohistochemical characteristics of various forms of actinic keratosis 57

Nashr etilgan ishlar ro'yxati

Список опубликованных работ
List of published works..... 61

**TOSHKENT PEDIATRIYA TIBBIYOT INSTITUTI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.04/30.12.2019.TIB.29.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

FARG'ONA JAMOAT SALOMATLIGI TIBBIYOT INSTITUTI

PYAGAY GRIGORIY BORISOVICH

**AKTINIK KERATOZNING TURLI SHAKLLARINING KLINIK-
MORFOLOGIK, DERMATOSKOPIK VA IMMUNOGISTOKIMYOVIIY
XUSUSIYATLARI**

14.00.11 - Dermatologiya va venerologiya

**TIBBIYOT FANLARI DOKTORI (DSc)
DISSERTATSIYASI AVTOREFERATI**

FARG'ONA – 2024

Fan doktori (DSc) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Oliy ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi huzuridagi oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan B2022.2-son bilan ro'yxatdan o'tkazildi. DSc/Tib693.

Dissertatsiya Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot institutida bajarilgan.

Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengashning veb-sahifasida (www.tashpmi.uz) va "ZiyoNet" Axborot-ta'lim portalida (www.ziynet.uz) joylashtirilgan.

Ilmiy maslahatchi:

Sidikov Akmal Abdukaxarovich
tibbiyot fanlari doktori, professor

Rasmiy opponentlar:

Vaisov Adhamjon Shavkatovich
tibbiyot fanlari doktori, professor

Nishanov Doniyor Anarbaevich
tibbiyot fanlari doktori, professor

Oxlopkov Vitaliy Aleksandrovich
tibbiyot fanlari doktori, professor

Yetakchi tashkilot:

**Respublika ixtisoslashtirilgan
Dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-
amaliy tibbiyot markazi**

Dissertatsiyasi himoyasi Toshkent pediatriya tibbiyot instituti huzurida DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 raqamli Ilmiy Kengashining "___" _____ 2024 _____ soat ___dagi majlisida bulib u'tadi. (Manzil: 100140, Toshkent shahri, Yunusobod tumani, Bogishamol ko'chasi, 223. Tel / faks: (+99871) 262-33-14; elektron pochta: mail@tashpmi.uz).

Dissertatsiyasi bilan Toshkent pediatriya tibbiyot institutining axborot-resurs markazida tanishish mumkin (_____ - raqamli bilan ro'yxatga olingan). (Manzil: 100140, Toshkent shahri, Yunusobod tumani, Bogishamol ko'chasi, 223. Tel/faks: (+99871) 262-33-14).

Dissertatsiya avtoreferati yuborildi 2024 yil "___" _____ kuni tarqatildi. (2024 yil "___" _____) dagi _____ raqamli reestr bayonnomasi).

Alimov A.V.

ilmiy darajalar berish bo'yicha ilmiy kengash raisi,
tibbiyot fanlari doktori, professor

Nabiev T.A.

ilmiy darajalar berish ilmiy kengashining ilmiy kotibi,
tibbiyot fanlari doktori

Axmedova D.I.

ilmiy darajalar berish bo'yicha ilmiy kengash huzuridagi
ilmiy seminar raisi, tibbiyot fanlari doktori, professor

KIRISH (doktorlik dissertatsiya (DSc) annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. JSST ma'lumotlariga ko'ra, saraton kasalliklarining barqaror o'sishi hozirgi vaqtda jiddiy tibbiy va ijtimoiy muammodir¹. Shu bilan birga, jahon ma'lumotlarga ko'ra, melanoma bo'lmagan teri saratoni onkologik tuzilishda 5-o'rinni egallaydi. Teri yuzasida ham saratonoldi, ham yomon sifatli o'smalar ko'pincha tananing ochiq joylarida paydo bo'ladi. Yuqorida ko'rsatilgan kasalliklar chastotasi 10% dan 15% gacha o'zgarib turadi². Ularning tashxisoti, asosan erta bosqichlarda katta qiyinchiliklarni tug'diradi. Bunday nozologik birliklar bilan ilg'or bosqichlarda tibbiyot muassasalariga murojaat qilishining sababi yallig'langan dermatoz kechishi va klinik namoyon bo'lishi bo'yicha juda o'xshash bo'lgan ko'plab saratonoldi va saraton kasalliklari bilan bog'liq. Natijada, kech qo'yilan tashxis muvaffaqiyatli davolashda ham asoratlar, tashrihlarni ko'tara olmaydigan o'smalar va tana suvsizlanishining rivojlanishiga olib keladi. Birlamchi va ixtisoslashtirilgan bo'g'in shifokorlarining vazifalari ularni erta tashxislash bo'lib, shuningdek, har qanday bemorni tekshirishda onkologik xushyorlik zarur hisoblanadi. Dermatoonkologiyada eng ko'p uchraydigan dolzarb, doim uchraydigan saratonoldi kasallik aktinik keratoz (AK) sanaladi. Uni o'rganishda terining yassi hujayrali saratoni (YaHS), har xil shakllarining qiyosiy (differensial) tashxisoti, kasallik bosqichini aniqlash bo'yicha dermatoskopik mezonlarni ishlab chiqish, uning doim uchraydian shakli hamda yangi biomarkerlarni izlash masalalari hali ham hal qilinmagan, bu yassi hujayrali saratonga o'tishi mumkinmi yoki yo'q, degan savolga javob olishga imkon beradi. Hal qilinmagan va qiziqish uyg'otgan masalalarga javob topish mazkur tadqiqotni oldindan belgilab berdi.

Mamlakatimizda aholiga ko'rsatilayotgan tibbiy xizmat sifatini tubdan oshirish, sog'liqni saqlash tizimini rivojlantirish bo'yicha katta ishlar olib borilmoqda. Shu bilan bog'liqlikda " mamlakatimizda aholiga ko'rsatilayotgan tibbiy yordam sifati, samaradorligi va mashhurligini oshirish, shuningdek, sog'lom turmush tarzini saqlash va tibbiy standartlashtirish tizimini shakllantirish yo'li bilan kasallikning oldini olish, tashxisot va davolashning yuqori texnologik metodlarini tatbiq etish, patronaj xizmati hamda dispanserizatsiyaning samarali modellarini yaratish" kabi muhim vazifalar belgilandi. Ko'rsatilgan vazifalarni amalga oshirish uchun aholi orasida o'z vaqtida onkologik kasalliklar xavf omillarini aniqlash va hayot sifatini yaxshilash, nogironlik darajasini kamaytirishga sabab bo'luvchi saratonoldi kasalliklarni aniqlash hamda ularni keyinchalik adekvat davolashga qaratilgan tadbirlarini amalga oshirish kerak.

Mazkur dissertatsiya ishi O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018 -yil 7 -dekabrdagi "O'zbekiston Respublikasi sog'liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo'yicha kompleks choralar to'g'risida"gi 5590-sonli Farmoni, 2021- yil 25 -maydagi "Sog'liqni saqlash sohasini kompleks rivojlantirish bo'yicha qo'shimcha choralar to'g'risida" gi 5124 –sonli farmoni va qarorlari, shuningdek,

¹// <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

² // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28263020/>

ushbu sohada qabul qilingan bir qator huquqiy-me'yoriy hujjatlarda ko'rib chiqilgan vazifalarni ma'lum darajada bajarishga xizmat qiladi³.

Tadqiqotning Respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlarga mosligi. Mazkur tadqiqot respublika fan va texnologiyalar rivojlanishining VI. "Tibbiyot va farmakologiya" ustuvor yo'nalishiga muvofiq bajarildi.

Dissertatsiya mavzusi bo'yicha xorijiy ilmiy tadqiqotlar sharhi⁴. Aktinik keratozning klinik-epidemiologik xususiyatlari, kasallikning patogenetik jihatlari, tashxisot va davolash masalalariga qaratilgan tadqiqotlar dunyoning turli ixtisoslashtirilgan yirik dermatologik va onkologik markazlarida olib borildi. Jumladan, Koreya Seul Universiteti, MVITKI – Moskva viloyat ilmiy-tadqiqot klinik instituti (Rossiya Federatsiya), Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, SP, Brazil, Massachusetts General Hospital (Boston, USA), Department of Pathology, Stanford University (USA), Clinica Dermatologica, Policlinico di Modena, Via del Pozzo (Modena, Italy), Akerman dermatopatologiyasi, Nyu-York (AQSH), Anqara universiteti tibbiyot fakulteti dermatopatologiya bo'limlari (Turkiya), Departments of Dermatology, Anatomy and Pathology, Fukui Medical University (Yaponiya), Basel, (Switzerland).

Oxirgi 10 yilda AK dan kasallanishning keskin o'sishi, hatto Osiyo mintaqasida ham (Seul, Koreya) aniqlandi. YaHS transformatsiyaga olib keluvchi asosiy muammo sifatida p53 geni mutatsiyasi ko'rsatildi. Shu bilan birga, mualliflar YaHS va AK turli bosqichlaridagi bir xil holat deb hisoblaydi (MVITKI, RF). Yana ko'rsatilishicha, AK rivojlanishida YaHSga transformatsiyasi yagona yo'l hisoblanmaydi va bunda spontan regress kutilishi mumkin (SP, Brazil), shunday ekan, ayrim mualliflar yangi termini taklif etishdi - keratinotsitar intraepidermal neoplaziya yoki quyoshli keratotik intraepidermal yassi hujayrali karsinoma (Massachusetts General Hospital, Boston, USA).

Yana boshqalari (David S Cassarino Department of Pathology, Stanford University, Palo Alto, USA) yomon sifatli potentsialga bog'liqlikda YaHSni toifalarga ajratishni hamda aktinik keratozni uning tasnifiga moslikda birinchi guruhga (past potentsial) kiritishni taklif qiladi.

Shu bilan bir vaqtda, Ackerman «avvalgi xususiyatlarini yo'qotish», «transformatsiya» terminlari AK ga nisbatan qo'llanilgan bo'lishi mumkin emasligini, yoki u transformatsiya qilinishi mumkin emasligini tasdiqlaydi, chunki u o'zini asl holatiga qaytara olmaydi (Dermatopatologiya Akermana, Nyu-York (AQSH). Shunday qilib, AK konsensus prognoziga nisbatan qarama qarshi ma'lumotlarga qaramay, terapiyaning adekvat taktikasini ishlab chiqish uchun

³ O'zbekiston Respublikasi Prezidentining "sog'liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo'yicha kompleks chora-tadbirlar to'g'risida" 2018-yil 7-dekabrda 5590-son Farmoni.

⁴ Dissertatsiya mavzusi bo'yicha xalqaro ilmiy tadqiqotlar sharhi

<https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2854>, www.sechenov.ru,
<https://www.hc.fm.usp.br/hc/portal/>, https://www.kanazawa-med.ac.jp/English/public_html/,
<https://www.massgeneral.org/>, <https://med.stanford.edu/pathology.html>, <https://www.aou.mo.it/Dermatologia>,
<https://www.dermopathdiagnostics.com/our-dermatopathologists/ackerman-academy-of-dermatopathology/>,
<http://www.medicine.ankara.edu.tr/en/academic-faculty/>, <https://www.med.u-fukui.ac.jp/eng/units-departments/>,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27904857/>, <http://www.pubmed> va b.

displaziyani erta aniqlash va keratinotsitlarning yuqori proliferatsion faolligini oshirish zarur. Mualliflar ushbu yo‘nalishda ko‘rishning (vizualizatsiya) turli metodlari, birinchi navbatda dermatoskopiya muhim ahamiyat kasb etadi, degan fikrga qo‘shiladi. Tashxisotning istiqbolli metodlari optik kogerent tomografiya va konfokal mikroskopiya (Modena, Italy) hisoblanadi. Tadqiqot ushbu metodlarining asosiy qimmat AK pigmentlangan shakllari yomon sifatli lentigo, teri holati buzilgan keratoz va boshqalarni o‘z ichiga olgan terining boshqa pigmentli shikastlangan shakllari bilan qiyosiy (differensial) diagnostikasida alohida ahamiyatga ega (Anqara universiteti tibbiyot fakulteti dermatopatologiya bo‘limlari (Turkiya)). AK qayta paydo bo‘lishining erta markerlarini izlash maqsadida AK patogenezing turli jihatlarini yaxshi tushunish uchun IGK tadqiqotlari muhim ahamiyat kasb etadi. H. Ishida va hammualliflari (Yaponiya) Bouen kasalligi, aktinik keratoz va YaHS ga chalingan bemorlar hamda sog‘lom kishilar teri to‘qimasi DNK nostabillik darajasini o‘rganib, Bouen kasalligida bazal hujayralar normada bo‘lgan, AK hujayralari esa shikastlangan tuzilmaga ega ekanligini aniqlashdi. Mazkur holat hujayralarning elektron mikroskopiyasi bilan tasdiqlangan, hujayralar AK da shikastlangan normal morfologiya va bazal membranaga ega edi. Keyinchalik, turli tadqiqotchilar tomonidan kasallik noxush kechishining erta markerlarini aniqlashga urindilar. (Buechner, S) AK ning ayrim shikastlanishlarida T-kadgerin yo‘qotilishini ko‘rsatadi, bu agressiv YaHS (Erika C. V. de Oliveira, Braziliya) da AK potensial transformatsiyasini ko‘rsatishi mumkin. Yana 1- mutsinning paydo bo‘lishi epitelii displaziyasi ma‘lum og‘irlik ko‘rsatkichlari va KIN I bilan nima bo‘lishidan qat‘iy nazar, KIN III sezilarli yuqori bo‘lgan uning ekspressiyasi sifatida ko‘rib chiqilgan tadqiqotlar ham mavjud (Enrique Arciniegas, Caracas, República Bolivariana de Venezuela, 2015).

Muammoning o‘rganilganlik darajasi. Aktinik keratoz muammosi dunyoda katta qiziqishlarga sabab bo‘ldi. Ilgari kasallik yuqori insolyatsiya va terining yorqin fototipli aholisi ustun mamlakatlarda, ya‘ni Yevropa aholisi, Shimoliy Amerika va Avstraliyada keng tarqalgan deb hisoblangan. Biroq, ayrim olimlar so‘nggi vaqtlarda Osiyo populyatsiyasi (Koreya, Yaponiya) aholisi orasida aktinik keratozning keskin oshgani to‘g‘risida ma‘lumot beradi. AK ning asosiy muammosi YaHS da uning transformatsiya ehtimoli hisoblanib, turli mualliflar tomonidan yiliga bir shikastlanish 0,5 % dan 20% gacha baholanadi. AK kelib chiqishi, rivojlanish mexanizmlari, YaHS natijalari va o‘xshashliklari masalasidagi bahs-munozaralarga qaramay, kasallikni erta tashxislash, keratinotsitlar displaziyasini aniqlash, epidermis hujayralari proliferatsiyasiga olib keluvchi DNK shikastlanish vaqtini aniqlash dolzarb muammo hisoblanadi. Ushbu holatlarni erta tashxislash metodlariga displaziya belgilarini erta aniqlashga mo‘ljallangan patomorfologik va IGK-tekshiruv, shuningdek, IGK ning o‘ziga xos markerlarini, ya‘ni r53, T-kadgerin, PCNA va boshqalarni aniqlash kiradi. Teri biopsiyasi yordamida aktinik keratozni tashxislash usullari navbatdagi gistologik tadqiqotlarda yoritib berildi (Andrea Combalia, Cristina Carrera/Squamous Cell Carcinoma). Biopstatda IGK proliferatsiya hujayralari va proliferatsiya indeksini aniqlashga asoslangan in situ saratoni va aktinik keratozni qiyosiy (differensial) diagnostika metodi mavjud, biroq ular yuqori diagnostik qimmatga ega bo‘lib, ularning qimmat narxdaligi va maxsus o‘qitilgan xodimlarga ehtiyoji borligi

sababli amaliyotda cheklangan holda qo'llanadi. Undan tashqari, aktinik keratozning ayrim gistologik turlarida proliferativ faollik yetarlicha yuqori, aktinik keratoz proliferatsiyasining indeksi esa in situ saratonidan ishonchli farq qilmaydi. Aktinik keratozning klinik, anamnestik, katamnestik tashxisot usullari va invaziv bo'lmagan tashxisot ma'lumotlari mavjud. Ushbu usulning kamchiligi shundaki, aktinik keratozning klinik tashxisida o'ziga xos belgilar va mezonlar mavjud emas, bu terining yassi hujayrali saratonida aktinik keratozning potensial o'zgarishi va tashxis jarayonining uzoqlashishiga olib keladi. Dumaloq yoki oval shaklidagi teri parda yuzasining sezilmas darajada to'kilishi bilan eritematoz dog'larning o'ziga xos bo'lmagan klinik belgilariga asoslangan ko'plab surunkali dermatozlarning (psoriaz, qizil yugirik, seboreyali dermatit, kontakt dermatit) klinik belgilari noto'g'ri tashxis qo'yish ehtimoliga ega bo'lishi mumkin.

Dinamikada bemorlarni ko'p marta va tez-tez kuzatish imkoniyati bilan yuqori diagnostik ahamiyatga ega, tekshiruvning noinvaziv metodlarini o'z ichiga olgan tashxisotning algoritmlarini ishlab chiqish dolzarb ilmiy yo'nalish hisoblanadi, bu AK tashxis jarayonini optimallashtirish, uning kechishini bashorat qilish va kasallikni davolashning adekvat taktikasini aniqlashga imkon beradi.

Tadqiqotning dissertatsiya bajarilgan oliy ta'lim muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bog'liqligi. Dissertatsiya Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot institutining ilmiy-tekshirish ishlari rejasi doirasida, "Aholi salomatligi, yashash muhitini o'rganish, xavf omillarini aniqlash va Farg'ona vodiysi aholisining turli guruhlar hayot sifatini yaxshilash bo'yicha donozologik tadbirlar kompleksini ishlab chiqish" № 012000258 mavzusida bajarildi.

Tadqiqotning maqsadi: Aktinik keratoz turli shakllarining klinik-morfologik, dermatoskopik va immunogistokimyoviy xususiyatlarini o'rganish hamda terining yassi hujayrali saratoniga o'tishning erta belgilarini aniqlash.

Tadqiqotning vazifalari:

aktinik keratozning turli shakllarini klinik ko'rinishlari bilan birga, eng ahamiyatli klinik markerlarni aniqlash xususiyatini o'rganish;

aktinik keratoz bilan kasallangan bemorlarda kasallikning klinik va morfologik belgilarining o'zaro bog'liqlik xarakterini aniqlash;

aktinik keratozni turli shakllarining dermatoskopik ko'rinishini o'ranish;

terining yassi hujayrali saratoniga o'tuvchi dermatoskopik belgilarni aniqlash;

aktinik keratozni turli shakllari kuzatilgan bemorlarda CD4, CD8, PCNA va p53 markerlarining diagnostik ahamiyatli darajasini aniqlash;

aktinik keratozning turli bosqichlari o'rtasida korrelyatsion bog'liqlikni aniqlash bo'yicha matematik model izlash va uni ishlab chiqish.

Tadqiqotning obykti bo'lib, Toshkent shahar tumanlararo 2, 8-teri tanosil dispanserlari, shuningdek, «Gregory Derm» MCHJ xususiy klinikasida ambulator sharoitida tekshirilgan, aktinik keratozning turli shakllari kuzatilgan 90 nafar bemorlar hisoblandi.

Tadqiqotning predmeti bo'lib, aktinik keratozga gumon qilingan, ixtisoslashtirilgan tibbiy teri-tanosil klinikasi shifokoriga murojaat qilgan bemorlarni gistologik va immunogistokimyoviy tekshirish uchun olingan teri biopatlari, dermatoskopik belgilar, kasallik tarixlari xizmat qildi.

Tadqiqotning usullari. Ilmiy ish qiyosiy klinik-morfologik, dermatoskopik va immunogistokimyoviy tekshiruv modellari asosida o‘tkazildi. Har qaysi aniq holatda mezonlar, simptomlar, belgilar, hamda tadqiqotning parametrik va noparametrik statistik metodlaridan foydalanib olingan natijalar hisoblab chiqildi.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

aktinik keratozning turli shakllariga chalingan bemorlarda klinik, dermatoskopik, patogistologik va teri bioptatlarini immunogistokimyoviy tekshirish ma’lumotlarining kompleks tahlil natijalari o’ziga hosligi isbotlangan;

aktinik keratozda follikullar bilan bog‘liq va qon tomir patternning belgilari orasida prognostik jihatdan salbiy dermoskopik belgilar isbotlangan;

aktinik keratozda aniqlangan dermoskopik belgilar majmuasini tahlil qilish har bir belgining diagnostik va prognostik ahamiyatini tizimlashtirish AKning yassi hujayrali teri saratoniga erta o’rishni aniqlash bilan isbotlangan;

ishlab chiqilgan matematik model asosida aktinik keratozning turli bosqichlari o’rtasida bog‘liqlik mavjudligi isbotlangan;

aktinik keratozning turli shakllariga chalingan bemorlar bioptatida CD4 markerining keskin ekspressiyasi va sitotoksik CD8 limfotsitlarning qisman ifodalanishi AK patogenezining immun javobida nuqson mavjudligi bilan isbotlangan;

aktinik keratozning 2-3 bosqichi bo‘lgan bemorlarda immunogistokimyoviy PCNA va p53 markerlari ekspressiyasining yuqori darajada ifodalanishi yassi hujayrali karsinomaga o‘tishning erta namoyon bo‘ladigan prognostik belgilar sifatida hizmat qilishi isbotlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan iborat:

aktinik keratozning asosiy klinik shakllari, kasallikning klinik belgilari va ifodalanish majmuasi, kasallik tashxisini yengillashtiruvchi uning tahlili aniqlandi;

dermatoskopik tadqiqotdan olingan natijalar amaliyot shifokorlariga kasallikni tashxis qilishda yaxshi mo‘ljallashni va aktinik keratozning noxush kechishini aniqlashga imkon beradi;

klinik-morfologik, dermatoskopik va immunogistokimyoviy ma’lumotlarni kompleks baholash aktinik keratoz tashxisot algoritmini aniqlashga imkon beradi;

PCNA va p53 biomarkerlarini klinik – morfologik va dermatoskopik ma’lumotlar bilan bir qatorda aniqlash terining yassi hujayrali saratoniga aylanishini erta bosqichlarda aniqlashni osonlashtiradi.

Tadqiqot natijalarning ishonchliligi ishda qo‘llanilgan nazariy yondashuv va metodlar, uslubiy jihatdan to‘g‘ri o‘tkazilgan tadqiqotlar, bemorlar sonining yetarli ekanligi, tadqiqotda zamonaviy, bir-birini to‘ldiradigan klinik, dermatoskopik, patomorfologik, matematik va statistik metodlar, shuningdek, xulosada vakolatli tuzilmalar tomonidan tasdiqlangan natijalarni mahalliy hamda xorijiy tadqiqotlar ma’lumotlari bilan taqqoslashga asoslanadi.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati aktinik keratoz rivojlanishining patogenetik mexanizmi, uning obligat saratonoldi klinik shaklini aniqlash bo'yicha qo'shimcha ma'lumotlardan iborat. Dinamik dermatoskopik kuzatuv ma'lumotlari erta bosqichlarda aktinik keratoz tashxisini o'zgartirish, bosqichini, shuningdek, kasallik rivojlanishini aniqlashga imkon beradi. Klinik - morfologik va dermatoskopik simptomlar bilan bir qatorda PCNA va p53 IGK-biomarkerlari aniqlandi, ular erta bosqichlarda yassi hujayralari teri saratonida kasallikning avj olishini ko'rsatadi.

Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati AK erta tashxisoti, kasallik kechishini bashorat qilish metodi bo'yicha algoritm ishlab chiqishdan iborat bo'lib, ushbu bemorlarni parvarish qilish taktikasini adekvat tanlashga imkon beradi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot institutining 2023 yil 28 noyabrdagi 01-02/d-x-06 Ekspert kengashi xulosasiga ko'ra (ilmiy yangiliklarni boshqa sog'liqni saqlash muassasalariga joriy etish bo'yicha Sog'liqni saqlash vazirligiga Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot institutining 2023 yil 9 noyabrdagi 01-14-757-sonli xat yuborilgan):

birinchi ilmiy yangilik: aktinik keratozning turli shakllariga chalingan bemorlarda klinik, dermatoskopik, patogistologik va teri biopatlarni immunogistokimyoviy tekshirish ma'lumotlarining kompleks tahlil natijalari o'ziga hosligi isbotlangan va Toshkent shahar 2-tumanlararo teri-tanosil dispanseri bo'yicha 09.08.2023 yildagi 281-sonli buyruq, DVvaK RIIATM Farg'ona viloyat hududiy filiali bo'yicha 03.11.2023 yildagi №38 buyruq bo'yicha klinik amaliyotiga joriy etilgan. **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi** quyidagilardan iborat: AKning erta tashxisoti uchun taqdim etilgan usul tashxisot jarayonini optimallashtirish va kasallikning klinik-anamnestik, dermatoskopik va morfologik xususiyatlarini sinchkovlik bilan qilingan tahliliga asoslangan davolash taktikasini tanlashga, bemorlarning mehnatga qobiliyatsizlik vaqtini qisqartirib, tashxisotda invaziv usullarini zarururiyatini minimallashtirishga imkon beradi. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi** quyidagilardan iborat: bemorlarning dinamik monitoringi paytida invaziv diagnostika usullariga ko'rsatmalarni kamaytirish orqali aktinik keratozning turli shakllari bo'lgan bemorlarni tashxislash va davolash taktikasi optimallashtirildi, bu esa diagnostik jarayon narxini 35% ga kamaytirdi va 80 bemorga yiliga 15 680 000 so'm xarajatlarni tashkil qilgan. **Xulosa:** aktinik keratoz bilan kasallangan bemorlarni diagnostikasi va kuzatuv taktikasi bo'yicha ishlab chiqilgan algoritm har bir bemor uchun 196 000 so'mga byudjet va byudjetdan tashqari mablag'larni iqtisod qilish imkonini bergan.

ikkinchi ilmiy yangilik: aktinik keratozda follikullar bilan bog'liq va qon tomir patterning belgilari orasida prognostik jihatdan salbiy dermoskopik belgilar isbotlangan va Toshkent shahar 2- tumanlararo teri- tanosil dispanseri bo'yicha 09.08.2023 yildagi 281-sonli buyruq, DVvaK RIIATM Farg'ona viloyat hududiy filiali bo'yicha 03.11.2023 yildagi №38 buyruq bo'yicha klinik amaliyotiga joriy etilgan. **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi** quyidagilardan iborat: kogort guruhda AK bemorlarining prognostik noxush dermatoskopik belgilarini aniqlash qo'shimcha invaziv hamda qimmat tashxisot usullarini o'tkazish, shuningdek,

AKni davolashning agressiv, destruktiv usullarini o'tkazish uchun ko'rsatmani ajratishga imkon beradi. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi** quyidagilardan iborat: AK uchun invaziv diagnostika usullariga ko'rsatmalar doirasini belgilashga muvaffaq bo'lindi va shu bilan byudjet va byudjetdan tashqari moddiy xarajatlarini 50%ga kamaytirdi, bu esa yiliga bitta muassasada 40 bemor uchun 7 840 000 so'mni tashkil qilgan. **Xulosa:** AK diagnostikasi jarayonini optimallashtirish har bir bemor uchun byudjet va byudjetdan tashqari 196 000 so'm mablag'larni iqtisod qilish imkonini bergan.

uchinchi ilmiy yangilik: aktinik keratozda aniqlangan dermoskopik belgilar majmuasini tahlil qilish har bir belgining diagnostik va prognostik ahamiyatini tizimlashtirish AKning yassi hujayrali teri saratoniga erta o'tishini aniqlash bilan isbotlangan va Toshkent shahar 2-tumanlararo teri- tanosil dispanseri bo'yicha 09.08.2023 yildagi 281-sonli buyruq, DVvaK RIIATM Farg'ona viloyat hududiy filiali bo'yicha 03.11.2023 yildagi №38 buyruq bo'yicha klinik amaliyotiga joriy etilgan. **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi** quyidagilardan iborat: dermatoskopik tekshiruv ma'lumotlarini umumiy tizimlashtirish AK bilan zararlanganda patologik o'choqda davom etayotgan patomorfologik jarayonlarning mohiyatini samarali aniqlash imkonini yaratadi, bu esa bemorlarning vaqtinchalik nogironligiga va hayot sifatining pasayishiga olib keluvchi invaziv tekshirish usullarini qo'llashni minimallashtirish imkonini beradi. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi** quyidagilardan iborat: AK bilan hastalangan bemorlarni dermoskopik belgilar to'plamini hisobga olgan holda tekshirish, AKning yassi hujayrali teri saratoniga erta transformatsiyalanishni aniqlashga imkon beradi, bu bemorlarni onkodermatologlarga o'z vaqtida yo'naltirishni asoslaydi, qimmat invaziv diagnostika usullariga bo'lgan ehtiyojni kamaytirdi va yiliga bitta muassasada 80 bemorga 15 680 000 so'm ortiqcha sarf harajatlarni iqtisod qilishga erishilgan. **Xulosa:** AKning diagnostikasi jarayonini optimallashtirish har bir bemor uchun byudjet va byudjetdan tashqari 196 000 so'm mablag'larni iqtisod qilish imkonini bergan.

to'rtinchi ilmiy yangilik: ishlab chiqilgan matematik model asosida aktinik keratozning turli bosqichlari o'rtasida bog'liqlik mavjudligi isbotlangan va DVvaK RIIATM Qoraqolpog'iston Respublikasi hududiy filiali bo'yicha 08.08.2023 yildagi №25-A, Toshkent shahar 2- tumanlararo teri- tanosil dispanseri bo'yicha 09.08.2023 yildagi 281-sonli buyruq, DVvaK RIIATM Toshkent shahar hududiy filiali bo'yicha 30.08.2023 yildagi №277 buyruq, Toshkent shahar 8-tumanlararo teri-tanosil dispanseri bo'yicha 30.09.2023 yildagi 77-sonli buyruq, DVvaK RIIATM Farg'ona viloyat hududiy filiali bo'yicha 03.11.2023 yildagi №38 buyruq bo'yicha klinik amaliyotiga joriy etilgan. **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi** quyidagilardan iborat: AKni bemorlarda kechishini prognozlash va diagnostik tadbirlar algoritmi matematik model asosida ishlab chiqildi, bu esa AKli bemorlarni dinamik kuzatishda optimal olib borish taktikasini tanlash va zarur foydalaniladigan invaziv diagnostikaning usullarini kamaytirish imkonini beradi. **Ilmiy ahamiyatning iqtisodiy samaradorligi** quyidagilardan iborat: AK diagnostikasi va uning kechishi prognozlash asosida 80 nafar bemordan 28 nafarida zarur diagnostika muolajalari

hajmi 35% kamaytirilib, yiliga 5 488 000 so‘m ortiqcha sarf harajatlarni iqtisod qilishga erishilgan. **Xulosa:** AKning diagnostika jarayonini optimallashtirish har bir bemor uchun byudjet va byudjetdan tashqari 196 000 so'm mablag'larni iqtisod qilish imkonini bergan.

beshinchi ilmiy yangilik: aktinik keratozning turli shakllariga chalingan bemorlar biopstatida CD4 markerining keskin ekspressiyasi va sitotoksik CD8 limfotsitlarning qisman ifodalanishi AK patogenezining immun javobida nuqson mavjudligi bilan isbotlangan va DVvaK RIIATM Qoraqolpog'iston Respublikasi hududiy filiali bo'yicha 08.08.2023 yildagi №25-A, Toshkent shahar 2- tumanlararo teri- tanosil dispanseri bo'yicha 09.08.2023 yildagi 281-sonli buyruq, DVvaK RIIATM Toshkent shahar hududiy filiali bo'yicha 30.08.2023 yildagi №277 buyruq, Toshkent shahar 8- tumanlararo teri- tanosil dispanseri bo'yicha 30.09.2023 yildagi 77-sonli buyruq, DVvaK RIIATM Farg'ona viloyat hududiy filiali bo'yicha 03.11.2023 yildagi №38 buyruq bo'yicha klinik amaliyotiga joriy etilgan. **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi** quyidagilardan iborat: bemorlar biopstatlarida sitotoksik CD8 limfotsitlarining sezilmas darajadagi ekspressiyasida kuzatiluvchi CD4 markerining keskin ifodalangan ekspressiyasi AKning ayrim shakllarida bemorlarga mahalliy arzon, qulay tashqi davolash usulini qo'llashni asoslaydi va bemorlar mehnat qobiliyatini, hayot sifatini saqlab qoladi. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi** quyidagilardan iborat: AK ochoqlarini agressiv destruktiv usullar bilan davalashga ko'rsatmalar sezilarli darajada qisqartirildi, bu moddiy xarajatlarni 50% gacha har bir muassasaga yiliga 40 nafar bemor uchun 6 000 000 so'mgacha ortiqcha sarf harajatlarni iqtisod qilishga erishilgan. **Xulosa:** AK bilan hastalangan bemorlarni ambulator konservativ davolash uchun bemorlarni aniqlash imkonini beruvchi CD4 va CD8 IGK-markerlaridan foydalanishning umumiy iqtisodiy samaradorligi har bir bemorga 150 000 so‘m byudjet va byudjetdan tashqari mablag'larni iqtisod qilish imkonini bergan.

oltinchi ilmiy yangilik: aktinik keratozning 2-3 bosqichi bo'lgan bemorlarda immunogistokimyoviy PCNA va p53 markerlari ekspressiyasining yuqori darajada ifodalanishi yassi hujayrali karsinomaga o'tishning erta namoyon bo'ladigan prognostik belgilar sifatida hizmat qilishi isbotlangan va DVvaK RIIATM Qoraqolpog'iston Respublikasi hududiy filiali bo'yicha 08.08.2023 yildagi №25-A, Toshkent shahar 2- tumanlararo teri tanosil dispanseri bo'yicha 09.08.2023 yildagi 281-sonli buyruq, DVvaK RIIATM Toshkent shahar hududiy filiali bo'yicha 30.08.2023 yildagi №277 buyruq, Toshkent shahar 8-tumanlararo teri-tanosil dispanseri bo'yicha 30.09.2023 yildagi 77-sonli buyruq, DVvaK RIIATM Farg'ona viloyat hududiy filiali bo'yicha 03.11.2023 yildagi №38 buyruq bo'yicha klinik amaliyotiga joriy etilgan. **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi** quyidagilardan iborat: IGK-markerlar ekspressiyasining yuqori darajada ifodalanishi aktinik keratozning bemorlarda yassi hujayrali karsinomaga o'tishning erta tashhislashga imkon beradi, ekspressiyasining mavjud emasligi dermatolog shifokorlar uchun AKni davolashning terapevtik taktikasini asosladi, bu esa onkologiya muassasalariga murojatni va bemorlarning emotsional stress yuklamasini kamaytirdi.

Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi quyidagilardan iborat: AKda yangi diagnostik usulni qo'llanishi onkolog mutaxassislarni qo'shimcha jalb qilish zaruratini 4 baravariga kamaytirdi va yiliga 20 ta bemorga 1 480 000 so'mgacha sarf harajatlarini iqtisod qilishga erishilgan. **Xulosa:** immunogistokimyoviy PCNA va p53 markerlarini AKni yassi hujayrali karsinomaga o'tish jarayonini tashhishlashda qo'llanishi bir nafar bemor uchun 74 000 so'm byudjet va byudjetdan tashqari mablag'larni iqtisod qilish imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Tadqiqot natijalari 8 ta ilmiy-amaliy anjumanlarda (konferensiyalarda) muhokama qilingan, ularning 4 tasi xalqaro va 4 tasi respublika anjumanlari.

Tadqiqot natijalarning e'lon qilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha 28 ta ilmiy ish chop etildi, shundan O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining doktorlik dissertatsiyalari asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 12 ta maqola, bitta monografiya, ixtiroga 1 ta patent, 3 ta xalqaro va 9 ta respublika tezislari nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi. Dissertatsiya kirish, 8 bob, xotima, xulosa, amaliy tavsiyalar, adabiyotlar ro'yxati va 15 ta ilovadan iborat. Dissertatsiya hajmi 199 bet.

DISSERTATSIYANING ASOSIY MAZMUNI

Kirishda dissertatsiya ishining dolzarbligi v zarurati asoslandi, tadqiqot maqsadi, vazifalari, obykti va predmeti shakllantirildi, tadqiqotning O'zbekiston Respublikasi fan va texnika rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatildi, ilmiy yangilik va ishning amaliy natijalari izohlandi, ilmiy va amaliy ahamiyati ochib berildi, tadqiqot natijalarining amaliyotga tatbiq etilishi yoritildi, nashr qilingan ishlar va dissertatsiya tuzilishi to'g'risidagi ma'lumotlar berildi.

Dissertatsiyaning birinchi bobi (**Adabiyotlar sharhi**) 4 bo'limdan: aktinik keratoz haqida umumiy tushuncha; kasallik epidemiologiyasi; tasnifi; kasallik tashxisotida mumkin bo'lgan immunogistokimyoviy tadqiqot va aktinik keratoz gistopatologiyasi; konfokal mikroskopiya afzalliklarini o'z ichiga olgan kasallik vizualizatsiyasining umumiy metodlari, dermatoskopik xususiyatlari, klinik ko'rinishi, patogenez mexanizmlari to'g'risidagi ma'lumotlarni qamrab olgan kasallik etiopatogenezi haqidagi zamonaviy tasavvurlardan tashkil topgan.

Dissertatsiyaning ikkinchi bo'limida (**Tadqiqot materiallari va metodlari**) tadqiqot materialini tashkil qilgan bemorlarning klinik tavsifi yoritilgan va mazkur ish jarayonida foydalanilgan metodlar to'g'risida ma'lumot beril gan. Tadqiqotga 45-80 yoshdagi (o'rtacha yoshi 63,5 yosh) aktinik keratozning turli shakllari kuzatilgan 90 nafar bemor kiritildi. Klinik diagnostika tananing quyosh nuri tushishiga qulay ochiq joylarda eritema, giperkeratoz, teri po'stining to'kilishi, pigmentatsiya va atrofiya singari ko'rinib, namoyon bo'lishlarning tekshirilishiga asoslanadi. Giperkeratoz hajmiga moslikda olingan klinik natijalar majmui bemorlarni 4 guruhga bo'lishga imkon berdi: birinchi guruh – mahalliy eritema va teri yuzasi po'stining yengil to'kilishi (0 bosqich) kuzatilgan 30 nafar bemor, ikkinchi

guruhga teri yuzasi ko‘proq po‘stining to‘kilishi bilan klinik eritema kuzatilgan 25 nafar bemor, uchinchi guruhga eritema fonida (2-bosqich) teri sathidan yuqoriroq ko‘tarilish bilan giperkeratozga chalingan 20 nafar bemor va to‘rtinchi guruhga yuzasida skalpel bilan qirib tashlanganda ajralmaydigan giperkeratoz va eritema kuzatilgan (3-bosqich) 15 nafar bemor kiritildi. Tadqiqotning dastlabki bosqichida guruhlar taqsimlanishi normada ekanligi tekshirildi. Tekshirilayotgan guruhlarda yosh hajmi va ahamiyatligi Shapiro — Uilka mezonidan foydalanib, ko‘rsatilgan guruhlar normada taqsimlanmaganligiga bog‘liqlikda baholandi. Guruhlarda tekshirilgan bemorlarning statistik ahamiyatligi taqqoslanganda $p < 0,5$ ni tashkil qildi.

Shikastlanish o‘choqlari dermatoskopiyasi DERMLITE DL3N apparati va Samsung raqamli kamera yordamida barcha 90 nafar bemorda bajarildi. Dermatoskop yordamida o‘n barobar (10x) kattalashtirilgan shikastlanish o‘choqlaridagi dermatoskopik o‘zgarishlar kompleks baholandi.

Patomorfologik tekshiruv. Klinik -patologik korrelyatsiya uchun hamma 90 holatda 4 mm diametr pancherli punch-metodida teri biopsiyasi o‘tkazildi. Kesmalar gematoksilin va eozin, shuningdek, Van-Gizon bo‘yicha gematoksilin va pikrofuksin bilan bo‘yaladi. Tayyorlangan material 4x, 10x, 20x, 40x, 100x obyektlardan foydalanib, o‘tuvchi Carl Zeiss (Germaniya) nurli mikroskopda tashxislandi va baholandi. Gistologik preparatni baholashda epidermis va dermadagi o‘zgarishlarga e‘tibor qaratildi. Displaziya darajasi va ifodalanishi C. Cockerell va J. Wharton tasnifiga mos holda aniqlandi, bu yerda KIN 1 (keratinocytic intraepidermal dysplasia) – yengil daraja, KIN 2 - o‘rtacha, KIN 3 – og‘ir daraja, deb ko‘rsatildi.

Immunogistokimyoviy tekshiruv. Ushbu tekshiruv 50 nafar AK bemorlari gistologik to‘qima namunalari o‘tkazildi. Immunogistokimyoviy (IGK) reaksiya chizma bo‘yicha bosqichma bosqich ishlab chiqaruvchi firma taqdim etgan parafin kesmalarida bajarildi. Tadqiqot natijalarini baholashda IGK-reaksiya antigenlarining (yadroviy, sitoplazmatik yoki membranali) epidermis va dermada joylashgan hujayra tuzilishidagi och va to‘q jigar rangli granula turida taqsimlanishini ijobiy deb hisoblashdi. Birlamchi antitanalardan foydalanmasdan nazorat tekshiruvini o‘tkazildi. CD4, CD8, p53, PCNA markerlarining ifodalanish ekspressiyasi va darajasi $\times 400$ ga kattalashtirilgan to‘rtta ko‘rish maydonida hujayralar sonini hisoblab chiqish bilan yarim miqdoriy metoddan baholandi. Kerakli antigen reaksiya 1-50 hujayralarda bo‘yalgan granular mavjud bo‘lganda kuchsiz «+», 50-100 ta hujayrada o‘rtacha va 100 va undan ko‘proq ijobiy bo‘yalgan hujayralarda ifodalangan deb baholandi. Vizualizatsiya Fast Red xromogenli Real («Dako», Gamburg, Germaniya) bo‘yash komponenti tomonidan amalga oshirildi.

Ma’lumotlarni statistik qayta ishlash SPSS.21.0 dasturidan foydalanib, amalga oshirildi. Olingan variatsiya qatorlarini tekshirish Shapiro - Uilka metodida normal taqsimlanishga mos tarzda bajarildi. Variatsiya qatorlari Manna- Uitni mezoniga asoslanib, juftlab taqqoslandi. Tekshirilgan guruhlarda ko‘rsatilgan parametrlar bo‘yicha korrelyatsiya Spirmen koeffitsientidan foydalanib, baholandi. $r < 0,5$ yig‘indisi statistik ahamiyatli, deb topildi.

Dissertatsiyaning uchinchi «**Aktinik keratoz turli shakllari bilan kasallangan bemorlarning klinik tavsifi**» bobida AK shakllariga bog‘liqlikda bemorlarda asosiy klinik belgilar tahlil qilindi va o‘rganildi. 50 nafar bemorda AK ning yakka o‘chog‘i (55,5%), qolgan 40 bemorda esa AKning ko‘plab o‘choqlari (44%) aniqlandi. Umumiy qiyinchilikda 170 ta shikastlanish o‘choqlari aniqlandi.

1-jadval

AK turli shakllari klinik belgilarining ifodalanganligi va taqqoslanishi

Klinik mezonlar	Aktinik keratozning klinik shakllari (n=170)					
	keratotik (n=60)	Atrofik (n=5)	Teri shoxi (n=5)	eritematoz (n=80)	Pigment lashgan (n=15)	lixenoid (n=5)
Eritema	60/(+)	5/(+)	5/(+++)	80/(+++)	15/(-)	5/(+)
Pigmentatsiya	20/(++)	5/(+)	5/(-)	15/(+)	15/(+++)	5/(-)
Atrofiya	60/(-)	5/(+++)	5/(-)	80/(-)	2/(+)	5/(-)
Qipiqlanish	60/(+++)	5/(+)	5/(++)	80/(++)	5/(+)	5/(+)
Giperkeratoz	50/(+++)	5/(-)	5/(++)	80/(+)	3/(+)	5/(+)
Terining qichishish	25/(+)	5/(+)	5/(+)	29/(+)	4/(+)	5/(+)
Yara-chaqalar	60/(-)	5/(-)	5/(-)	80/(-)	15/(-)	5/(+)

Izoh: sanoq — bemorlar soni; maxraj — klinik simptomlar: «+» —kuchsiz ifodalangan belgi, «++» — o‘rtacha ifodalangan; «+++» — keskin ifodalangan.

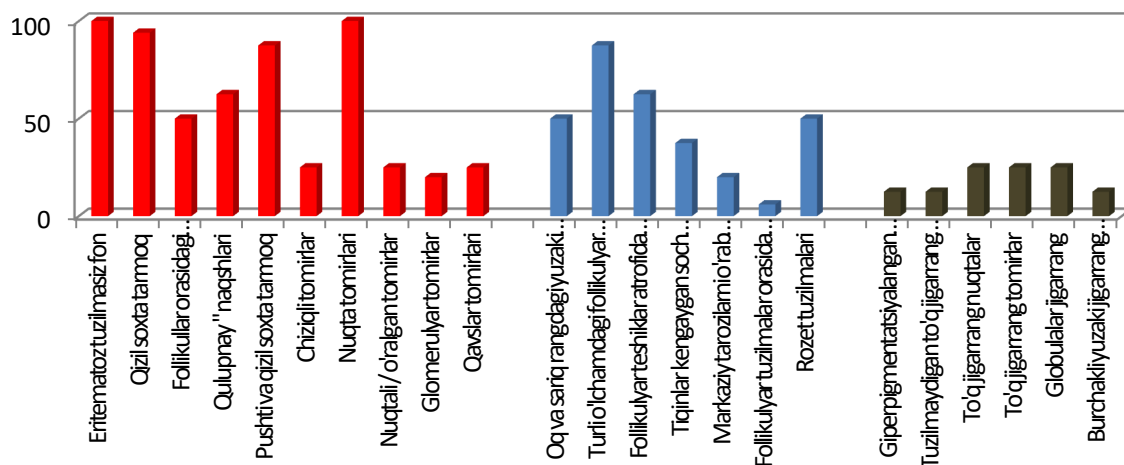
1-jadvaldan ko‘rinadiki, AK keratotik varianti 170 (35,2%) o‘choqning 60 tasida, atrofik — 170 (3%) o‘choqning 5 tasida, teri shoxi - 170 (3%) o‘choqning 5 tasida, eritematoz - 170 (47%) o‘choqning 80 tasida, pigmentlashgan - 170 (8,8%) o‘choqning 15 tasida va lixenoid - 170 (3%) holatning 5 tasida kuzatildi. Kasallikning barcha bunday shakllarida klinik namoyon bo‘lishi turlicha kuzatildi. Keratotik variantda keskin ifodalangan belgilarga: teri po‘stining tushishi, giperkeratoz kiradi; o‘rtacha ifodalangan belgilar - pigmentatsiya va kuchsiz ifodalangan belgilar – eritema va terining qichishishi hisoblanadi. Atrofik variantda keskin ifodalangan belgilar atrofiya hisoblanadi, u 100% holatda uchraydi. Teri shoxi shaklida namoyon bo‘ladigan kasallik shakli 100% holatda aniq belgi sifatida eritema bilan kuzatildi. O‘rtacha ifodalangan belgilar orasida teri po‘stining to‘kilishi va giperkeratoz 100% holatda aniqlandi. Terining qichishishi kuchsiz ifodalangan belgi sifatida 100% holatda kuzatildi. AK eritematoz shakli barcha holatda keskin ifodalangan eritema bilan namoyon bo‘ldi. Teri po‘stining to‘kilishi ham 100% holatda kuzatildi, ammo u o‘rtacha ifodalangan. Pigmentatsiya, giperkeratoz, terining qichishishi kuchsiz ifodalangan bilan namoyon bo‘ldi. Pigmentatsiyalashgan shakli keskin ifodalangan pigmentatsiya bilan 100% holatda kuzatildi. Atrofiya, teri po‘stining to‘kilishi, giperkeratoz, terining qichishishi singari qolgan belgilar 17 holatdan 2-4 holatda kuchsiz ifodalangan holda uchradi. Yara-chaqalar kasallikning klinik simptomi singari lixenoid shaklida barcha holatda 100% aniqlandi. Shu bilan birga, AK ning ko‘rsatilgan shaklida kuchsiz ifodalangan belgilari eritema (100%), teri po‘stining to‘kilishi (100%), giperkeratoz (100%) va terining qichishishi (100%) hisoblandi.

Dissertatsiyaning to‘rtinchi “**Aktinik keratozning turli shakllari kuzatilgan bemorlar tashxisida dermatoskopik metodlarning ahamiyati**” bobida AK turli shakllari kuzatilgan bemorlarda uchraydigan dermatoskopik belgilar kompleksi

o'rganildi. Barcha belgilar keyingi patomorfoloqik tadqiqotlar natijalari asosida tizimlashtirish maqsadida shartli tarzda uch guruhga bo'lindi: shikastlanish o'chog'idagi tomir o'zgarishlarini tavsiflovchi belgilar (tomir patterni), epidermisning follikulyar qismi o'zgarishlariga bog'liq belgilar (follikulaga assotsiatsiyalangan belgilar) va pigment o'zgarishlar bilan bog'liq belgilar (pigment patterni).

AK ning eritematoz shaklida "tomir patterni" belgilarining ustunligi aniqlandi, ular orasida eritematoz fon (100%), nuqtali tomirlar (94%), qizil yolg'on pigmentli tarmoq (87,5%), tukli follikulalar bilan o'ralgan to'lqin tomirlar yoki to'g'ri yaratilgan pushti-qizil yolg'on pigment tarmog'i (87,5%) singari dermatoskopik belgilar qayd etildi, sal kamroq "kulubnoy patterni" (62,5%), follikulalar o'rtasida fokuslanmagan yirik tomirlar (50%) singari belgilar kuzatildi. Dermatoskopik belgilarning ikkinchi guruhidan turli hajmdagi follikulyar teshiklarga mos, aniq mayda bo'yalgan oq yoki sariq rangdagi teri dog'lari (FTOSD) - 87,5%, follikulyar teshik va o'choq atrofida oq oreol (FTO'AOO) - 62,5% va oq-sariq rangdagi yuzaki keratin qipiq (OSYUKQ) - 50% juda ko'p uchradi, kengaygan soch follikulalarda sarg'ish keratotik tiqmalar (SFSKT) - 37,5% va "naqsh" turidagi tuzilma 50% kamroq kuzatildi.

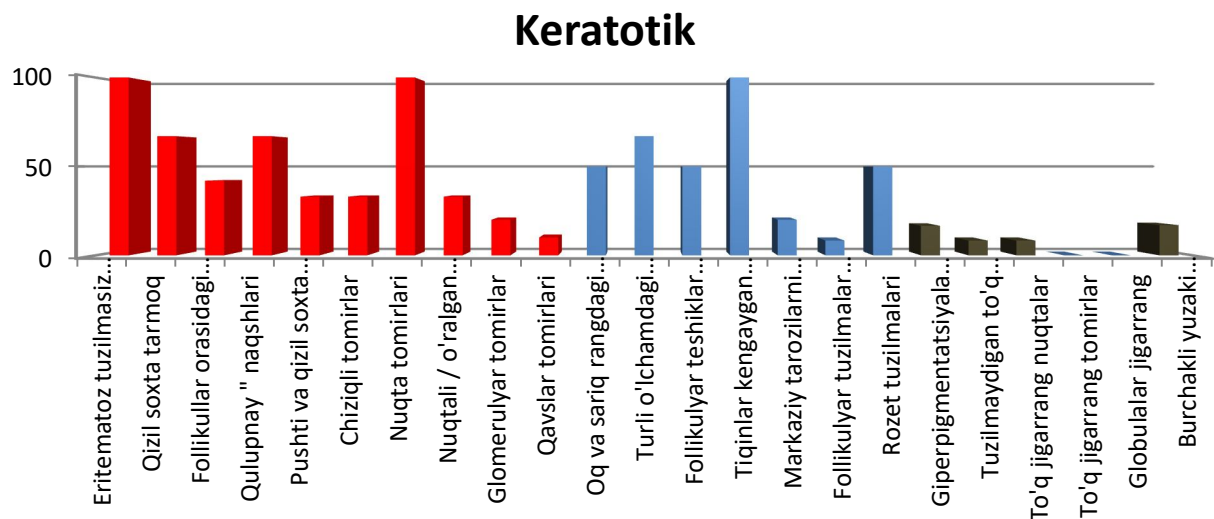
Eritematoz



1-rasm. AK eritematoz shaklining dermatoskopik belgilari

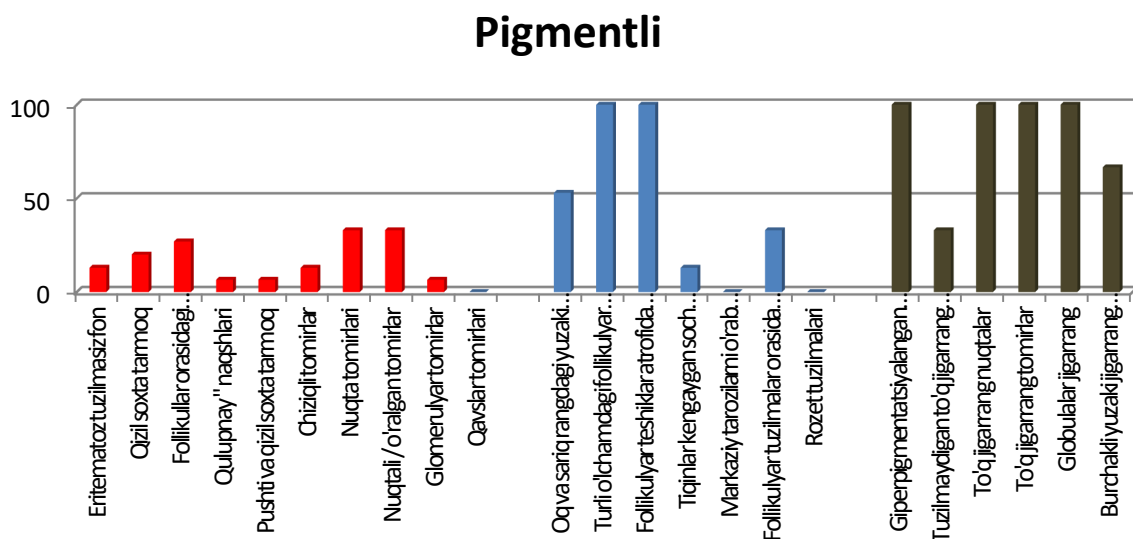
Pigment patterni kuchsiz tasvirlangan: to'q jigarrang nuqtalar, mayda tomirchalar va jigarrang globulalar 25% bemorda, qolgan belgilar bu guruhda 12,5% dan aniqlandi (1-rasm).

AK keratotik shakli follikulyar apparatning jalb qilish belgilari qon tomir patternlari birikishi bilan tavsiflandi. Demak, eritematoz fon va nuqtali tomirlar barcha bemorlarda kuzatildi (100%), qizil yolg'on pigmentli tarmoq va «qulubnoyli» pattern 67% holatda qayd etildi, follikulalar o'rtasida fokuslanmagan yirik tomirlar 42% bemorda uchradi. 2-guruh belgilari ko'pincha: SFSKT – barcha bemorlarda, FTOSD 67% bemorda, FTO'AOO va naqsh turidagi tuzilma bemorlarning teng yarmida aniqlandi. «Pigment» pattern belgilari ham kuchsiz tasvirlandi (2-rasm).



2-rasm. AK keratotik shaklida dermatoskopik belgilar

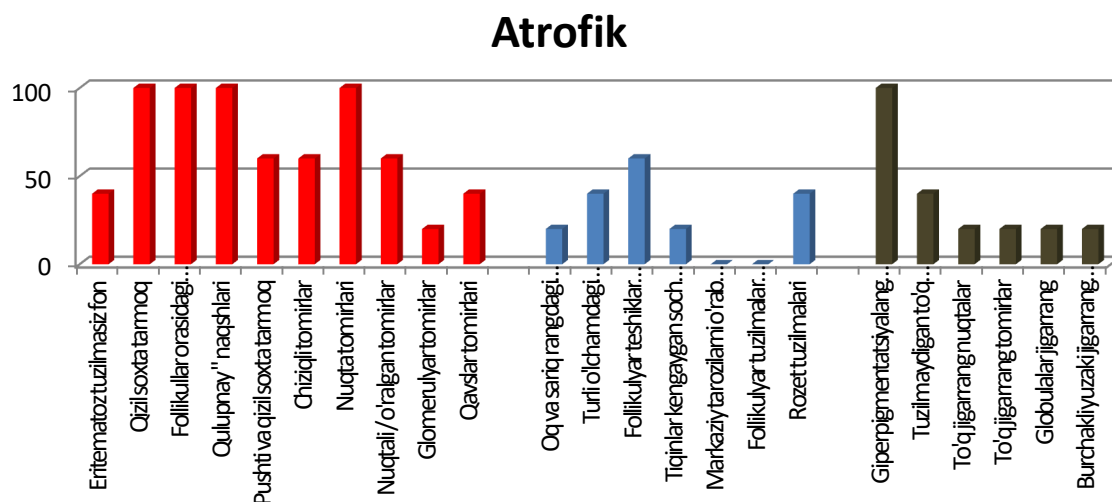
AK ning pigmentlashgan shakli pigment patternining ifodalanishi bilan tavsiflanadi. "Tomir" patterni belgilari bemorlarning uchdan birida aniqlanib, juda kuchsiz ifodalangan. Ushbu guruh bemorlarida uchraydigan o'ziga xos simptomlar (100%) giperpigmentlashgan follikulalarning ochilishi (*GPFO*), to'q jigar rangli nuqtalar, mayda tomirlar, globulalar bo'ldi. Kam holatda burchakli yuzaki jigar rangli chiziqlar 66,6%, tuzilishsiz to'q jigar rangli dog'lar har uchinchi bemorda aniqlandi (33%). Ko'proq 2-guruh belgilari: FTOSD va FTO'AOO barcha bemorlarda (100%) qayd etildi, *OSYUKQ* bemorlarning teng yarmida (53%) aniqlandi (3-rasm).



Rasm 3. Pigmentli AK shaklidagi dermatoskopik belgilar

AK atrofik shakli tomir patternining barcha belgilari ko'rsatib berildi. Qizil yolg'on pigmentli tarmoq, follikulalar o'rtasidagi fokuslanmagan yirik qon tomirlar, «qulubnoyli» pattern va nuqtali tomirlar ushbu guruhning barcha

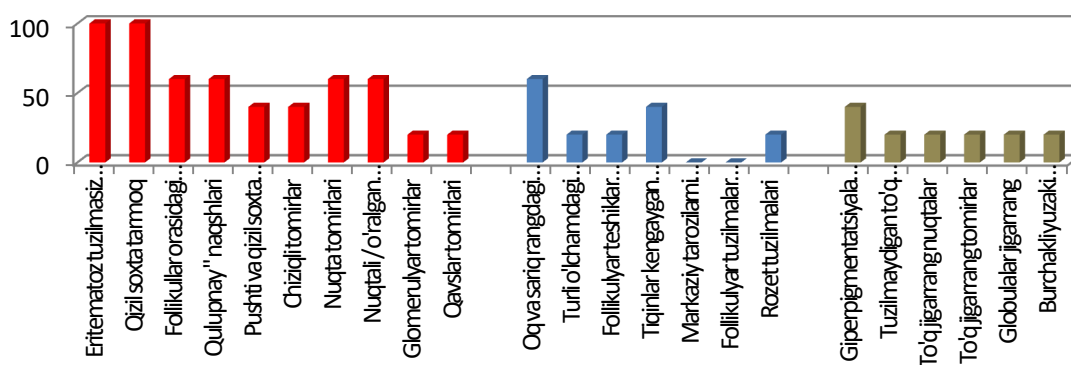
bemorlarida uchradi (100%), kam holatda pushti-qizil yolg'on pigmentli tarmoq, chiziqli qon tomirlar, uzuk-uzuk/ o'rilgan tomirlar (60% dan), eritematoz tuzilishsiz fon, qavs tomirlari 40% bemorda, shikastlanish o'chog'ida tugunli tomirlar 20% bemorda aniqlandi. 2-guruh belgilaridan FTO'AOO (60%), FTOSD va naqsh tuzilmasi 40% eng ko'p uchradi, *OSYUKQ* va *SFSKT* juda kam kuzatildi (20%). *GPOF* barcha bemorlarda uchradi (100%), tuzilishsiz to'q jigarrangli dog'lar 40% bemorda va pigment patternning qolgan belgilari har beshinchi bemorda (20%) yo alohida, yo kompleks tarzda aniqlandi (4-rasm).



4-rasm. AK ning atrofik shaklida dermatoskopik belgilar

AK ning lixenoid shakli pigment patternlari bilan birgalikda sezilmas follikulalarni bilinmas darajada jalb qilish, aniq ifodalangan qon tomir patternlariga ega. Eritematoz tuzilishsiz fon va qizil yolg'on pigment tarmog'i barcha bemorda (100%) uchradi, follikular o'rtasidagi fokuslanmagan yirik qon tomirlar, "qulupnayli" pattern, nuqtali tomirlar, uzuk-uzuk/ o'rilgan tomirlar 60% bemorda, pushti qizil yolg'on pigment tarmog'i, chiziqli tomirlar 40% bemorda, tugunli tomirlar, qavs tomirlari 20% bemorda aniqlandi. *OSYUKQ* 60% bemorda, *SFSKT* – 40% bemorda qayd etildi. FTOSD va FTO'AOO , shuningdek, naqsh turidagi tuzilma 20% bemorda kuzatildi. Pigment patternlarining barcha belgilari ham uchradi, ammo ular keng tarqalmagan. *GPOF* 40% bemorda, ushbu patternning qolgan belgilari 20% holatda kuzatildi (5-rasm).

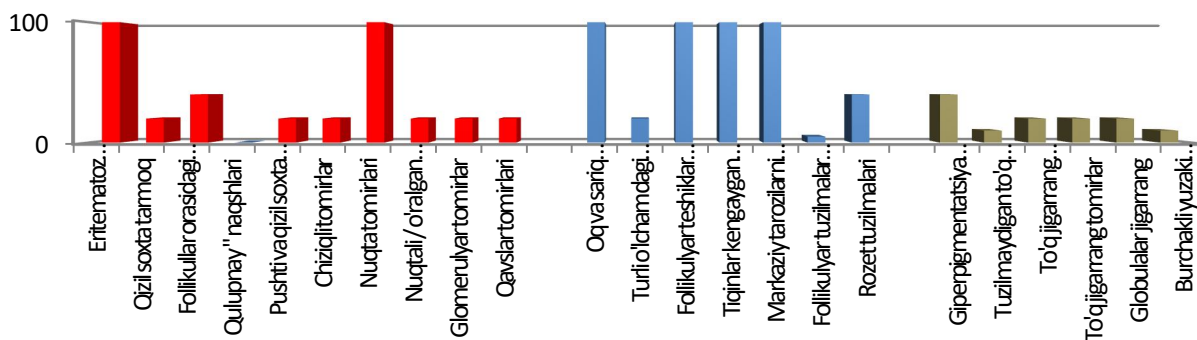
Likhenoid



Rasm 5. Lixenoid AK shaklidagi dermatoskopik belgilar

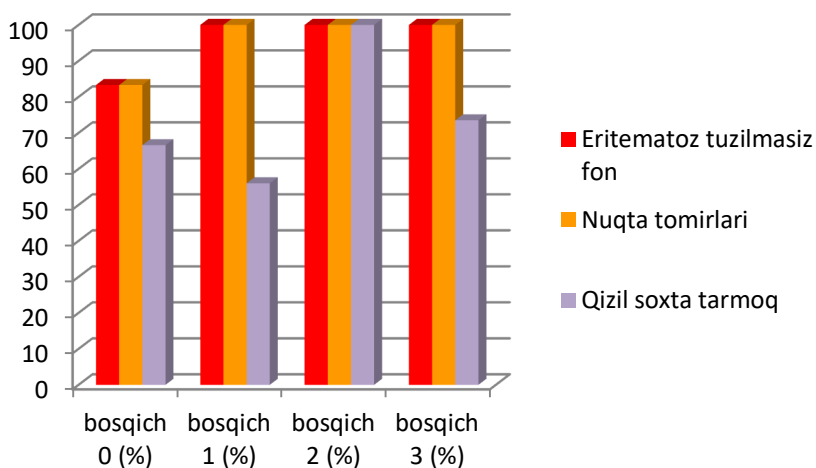
Teri shoxi eritematoz tuzilishsiz fonda va nuqtali qon tomir barcha holatlarda uchradi (100%). Follikulalar o'rtasida fokuslanmagan yirik tomirlar 40% bemorda aniqlandi, "qulubnoyli" patterndan tashqari, qolgan barcha belgilar 20% holatda aniqlandi. Dermatoskopik belgilarning ikkinchi guruhi aniq ifodalangan xarakterga ega bo'lib, *OSYUKQ*, *FTO'AOO*, markaziy tangachalarni o'rab turuvchi shikastlanish o'choq periferiyasi bo'yicha oq pattern har bir bemorda (100%) uchradi, juda kam holatda naqsh turi bo'yicha tuzilma (40%) bemorda aniqlandi, *FTOSD* 20% bemorda kuzatildi. Shu bilan birga, *GPOF* 40% bemorda, to'q jigarrangli nuqta va mayda tomirchalar, jigarrangli globulalar 20% bemorda qayd etildi (6-rasm).

Teri shoxi



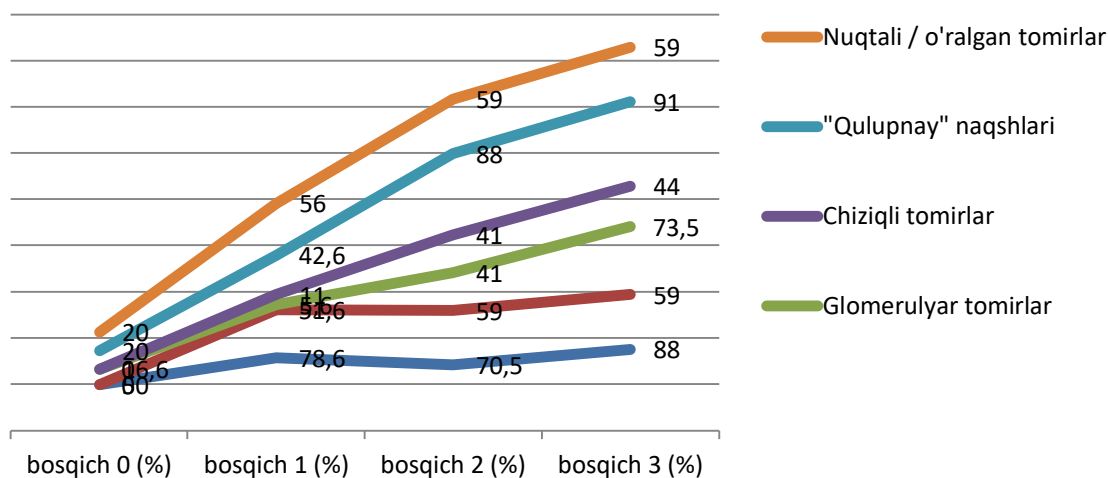
6-rasm. AK da teri shoxi turi bo'yicha dermatoskopik belgilar

Dermatoskopik belgilarning kasallik bosqichiga bog'liqlikdagi qiyosiy tahlilida qiziq ma'lumotlar olindi.



Rasmi 7. AK bosqichiga qarab qon tomir naqshining diagnostik ahamiyati

Shunday qilib, “qon tomir patterni”ning dermatoskopik belgilari turli diagnostik ahamiyatga ega. Eritematoz tuzilishsiz fon, nuqtali qon tomir, qizil yolgʻon pigment tarmogʻi singari belgilar kasallikning deyarli barcha bosqichlarida uchradi (7-rasmi). Shu bilan bir vaqtda ushbu patternning boshqa belgilari AK ning koʻproq rivojlangan bosqichlarida kuzatildi, ulardan prognostik rejada foydalangan boʻlishi mumkin.



8-rasmi. AK turli bosqichlarida “qon tomir patterni” belgilarining prognostik ahamiyati

Dissertatsiyaning beshinchi «Aktinik keratozning turli shakllarida terining gistopatologik oʻzgarishlari» bobida barcha 90 nafar bemorda gistologik tekshiruv bilan terining diagnostik biopsiyasi oʻtkazildi. Teri biopatlari natijalar asosida 6 ta gistologik kichik turlarga boʻlindi: gipertrofik ($n=45$), bovenoid ($n=20$), atrofik ($n=15$), lixenoid ($n=5$), proliferativ ($n=3$) va akantolitik ($n=2$).

AK ning gipertrofik shaklida epidermisda quyidagi belgilar kuzatildi: mahalliy giperkeratoz ($n=25/45$, 55,5%), diffuz giperkeratoz ($n=20/45$; 44%), tekis akantoz ($n=25/45$; 55,5%), notekis akantoz ($n=20/45$; 44%), mahalliy gipogranulez ($n=15/45$; 33%), epidermis hujayra displaziyasi (keratinocytic intraepidermal dysplasia - KIN) KIN 2 bosqichda ($n=3/45$; 7%), KIN 3 bosqichda

($n=7/45$; 15,5%), KIN 2 bosqichda bazal qatlam yallig‘lanish limfotsitlari ($n=3/45$; 15,5%), KIN 3 bosqichda ($n=7/45$; 15,5%), KIN 2 bosqichda bazal qatlam atipik keratinotsitlari 45 bemorning 2 nafarida (4,4%), KIN 3 bosqichda ($n=8/45$; 18%), KIN 2 bosqichda turkumli qatlam atipik keratinotsitlari ($n=2/45$; 4,4%), KIN 3 bosqichda ($n=8/45$; 18%), KIN 3 bosqichda patologik mitozlar ($n=10/45$; 22%), KIN 2 bosqichda keratinotsitlar stratifikatsiyasining buzilishi ($n=3/45$; 6,6%), KIN 3 bosqichda ($n=7/45$; 15,5%).

AK guruhi (**bovenoid variant**) soni bo‘yicha ikkinchi gistologik tadqiqot epidermisda quyidagi natijalarni ko‘rsatdi: mahalliy giperkeratoz ($n = 5/20$; 25%), diffuz giperkeratoz ($n = 15/20$; 75%), tekis akantoz ($n = 5/20$; 25%), notekis akantoz ($n = 15/20$; 75%), mahalliy gipogranulez ($n = 5/20$; 25%), KIN 2 bosqichda epidermis hujayralari displaziyasi ($n = 2/20$; 10%), KIN 3 bosqichda ($n = 8/20$; 40%), KIN 2 bosqichda bazal qatlamda yallig‘lanish limfotsitlari ($n = 5/20$; 25%), KIN 3 bosqichda ($n = 5/20$; 25%), KIN 2 bosqichda atipik keratinotsitlari ($n = 5/20$; 25%), KIN 3 bosqichda ($n = 5/20$; 25%), KIN 2 bosqichda turkumli qavat atipik keratinotsitlari ($n = 2/20$; 10%), KIN 3 bosqichda ($n = 8/20$; 40%), KIN 3 bosqichda patologik mitozlar ($n = 10/20$; 50%) va KIN 2 bosqichda keratinotsitlar stratifikatsiyasining buzilishi ($n = 5/20$; 25%), KIN 3 bosqichda ($n = 5/20$; 25%).

AK ning atrofik variantida epidermisda mahalliy giperkeratoz ($n=5/15$; 33%), quruqshagan qobiq ($n=5/15$; 33%), mahalliy atrofiya ($n=7/15$; 47%), diffuz atrofiya ($n=8/15$; 53%), mahalliy gipogranulez ($n=5/15$; 33%), KIN 3 bosqichda epidermis hujayra displaziyasi ($n=10/10$; 100%), KIN 3 bosqichda bazal qatlamda yallig‘lanish limfotsitlari ($n=10/10$; 100%), KIN 2 bosqichda bazal qatlamda atipik keratinotsitlar ($n=3/10$; 30%), KIN 3 bosqichda ($n=7/10$; 70%), KIN 2 bosqichda terining tashqi qatlamida atipik keratinotsitlar ($n=2/10$; 20%), KIN 3 bosqichda ($n=8/10$; 80%), KIN 3 bosqichda patologik mitozlar ($n=10/10$; 100%) va KIN 3 bosqichda stratifikatsiyaning buzilishi ($n=10/10$; 100%) berilgan.

AK ning **lixenoid variantida epidermisdagi o‘zgarishlar quyidagi** gistopatologik belgilar bilan taqdim etilgan: mahalliy giperkeratoz ($n=3/5$; 60%), quruqshagan qobiq ($n=1/5$; 40%), tekis akantoz ($n=2/5$; 40%), notekis akantoz ($n=4/5$; 40%), mahalliy spongiyoz ($n=5/5$; 100%), KIN 1 bosqichda bazal qatlamda yallig‘lanish limfotsitlari ($n=5/5$; 100%), KIN 2 bosqichda ($n=1/5$; 20%), KIN 2 bosqichda keratinotsitlar stratifikatsiyasining buzilishi ($n=2/5$; 40%), KIN 3 bosqichda ($n=3/5$; 60%), mos holda.

AK ning proliferativ turi epidermisda mahalliy giperkeratoz 3 bemorning 2 nafarida (66,6%), quruqshagan qobiq 3 bemorning 1 nafarida (33%), tekis akantoz 3 bemorning 2 nafarida (66,6%), notekis akantoz 3 bemorning 1 nafarida (33%), mahalliy gipergranulez 3 nafar bemorda (100%), KIN 1 bosqichda bazal qatlamda yallig‘lanish limfotsitlari 3 bemorning 1 nafarida (33%), KIN 2 bosqichda 3 bemorning 1 nafarida (33%) va KIN 2 bosqichda keratinotsitlar stratifikatsiyasining buzilishi 3 bemorning 2 nafarida kuzatildi (66,6%).

Oxirgi, oltinchi AK ning gistologik varianti – **akantolitik bo‘lib, epidermisda** - mahalliy giperkeratoz 2 kishining 1 nafarida (50%), quruqshagan qobiq 2 kishining 1 nafarida (50%), tekis akantoz 2 kishining 1 nafarida (50%),

notekis akantoz 2 kishining 1 nafarida (50%), mahalliy gipogranulez 2 kishida (100%), mahalliy spongiroz 2 kishining 1 nafarida (50%), KIN 1 bosqichda bazal qatlamda yallig'lanish limfotsitlari 2 kishida (100%), KIN 2 bosqichda 2 kishining 1 nafarida (50%) va KIN 2 bosqichda keratinotsitlar stratifikatsiyasining buzilishi 2 kishida (100%), 45 bemorning 3 nafarida (6,6%), KIN 3 bosqichda 45 bemorning 7 nafarida (15,5%) ko'rsatildi.

Dermada 14 ta turli morfologik belgilar baholandi. Masalan, gipertrofik turi quyoshli elastoz ($n=30/45$; 66,6%), kollagenning bazofil degeneratsiyasi ($n=15/45$; 33%), derma so'rg'ich qatlamida kengaygan qon tomirlar ($n=15/45$; 33%), perivaskulyar yallig'lanish infiltratlari ($n=45/45$; 100%) va interstitsial yallig'lanish infiltratlari ($n=45/45$; 100%) bilan berildi, ular limfotsitlar ($n=45/45$; 100%), plazmotsitlar ($n=3/45$; 6,6%), gistiotsitlar ($n=30/45$; 66,6%), melanofaglar ($n=3/45$; 6,6%), shuningdek, limfotsitlar ekzotsitozlaridan tashkil topadi ($n=7/45$; 15,5%).

Bovenoid variantda dermadagi o'zgarishlar quyoshli elastoz ($n=15/20$; 75%), kollagenning bazofil degeneratsiyasi ($n=5/20$; 25%), dermaning so'rg'ich qatlamida kengaygan qon tomirlar ($n=5/20$; 25%), derma so'rg'ich qatlami shishi ($n=2/20$; 10%), perivaskulyar infiltrat va interstitsial yallig'lanish infiltratlari ($n=2/20$; 100%) turida namoyon etilgan, ular limfotsitlar ($n=2/20$; 100%), plazmotsitlar ($n=3/20$; 15%), gistiotsitlar ($n=10/20$; 50%), melanofaglar ($n=2/20$; 10%), shuningdek, limfotsit ekzotsitozlardan ($n=2/20$; 10%) tashkil topgan.

Aktinik keratozning **atrofik varianti** 15 (87%) bemorning 13 nafarida quyoshli elastoz, 15 (100%) bemorning 15 nafarida kollagenning bazofil degeneratsiyasi, 15 (100%) bemorning 15 nafarida perivaskulyar va interstitsial yallig'lanish infiltrati bilan tavsiflanadi, ular limfotsitlardan 15 nafardan 15 (100%), plazmotsitlar 13 (13%) nafardan 2, gistiotsitlar 15 (33%) bemorning 5 nafari va limfotsitlar ekzotsitozlari 15 (66,6%) bemorning 10 nafarini tashkil qiladi.

Lixenoid variantida AK ($n=5$) dermada quyoshli elastoz ($n=2/5$; 40%), kollagenning bazofil degeneratsiyasi ($n=3/20$; 60%), derma so'rg'ich qatlamida kengaygan qon tomirlar ($n=5/5$; 100%), derma so'rg'ich qatlami shishi ($n=3/5$; 60%), perivaskulyar infiltrat va interstitsial yallig'lanish infiltrati ($n=5/5$; 100%) kuzatilib, ular limfotsitlar ($n=5/5$; 100%), eozinofillar ($n=2/5$; 40%) va limfotsitlar ekzotsitozidan ($n=5/5$; 100%) tashkil topgan.

AK ning **proliferativ variantida ham** quyoshli elastoz ($n=1/3$; 33%), kollagenning bazofil degeneratsiyasi ($n=2/3$; 66%), derma so'rg'ich qatlamida kengaygan qon tomirlar ($n=1/3$; 33%), so'rg'ich qatlami sklerozi ($n=3/3$; 100%), perivaskulyar infiltrat va interstitsial yallig'lanish infiltrati ($n=3/3$; 100%) kuzatilib, ular limfotsitlardan ($n=3/3$; 100%) tashkil topadi. Yallig'lanish infiltratida boshqa hujayralar aniqlanmadi.

AKning oxirgi gistologik guruhini kam uchraydigan **akantolitik variant** ($n=2$) tashkil qiladi. Ushbu guruh bemorlar dermasida quyoshli elastoz ($n=1/2$; 50%), kollagenning bazofil degeneratsiyasi ($n=1/2$; 50%), derma so'rg'ich qatlamida kengaygan qon tomirlar ($n=1/2$; 50%), derma so'rg'ich qatlami shishi ($n=2/2$; 100%), perivaskulyar infiltrat va interstitsial yallig'lanish infiltrati ($n=2/2$;

100%) kuzatilib, ular limfotsitlardan iborat ($n=3/3$; 100%). Oxirgilari epidermisga kirishga moyil bo'radi (limfotsitlar ekzotsitozi) ($n=2/2$; 100%).

Oltinchi «**Aktinik keratoz turli shakllari bilan teri bioptatlarining immunogistokimyoviy tavsifi**» bobida AK ning bovenoid, gipertrofik va atrofik – uchala gistologik variantlari kuzatilgan 30 bioptat ma'lumotlari berilgan. Qolgan variantlar bemorlarning kamligi va kasallik bosqichlari mavjud emasligi sababli tadqiqotdan chiqarildi. Klinik –morfologik tahlil asosida barcha bu bemorlar KIN 2, KIN 3 bosqichlariga ega bo'ldi.

Birinchi, **bovenoid** guruh bemorlari ($n=10$) epidermisida barcha to'rtta SD4, CD8, PCNA, p53 markerlar ekspressiyasi kuzatildi. Ekspressiyaning yuqori foizi SD4 markerini tekshirishda (100%) aniqlandi. KIN 2 (50%) va KIN 3 bosqichlarda (50%) oxirgisi bir xil chastotada aniqlandi. Sitotoksik limfotsitlar SD8 markeri KIN 2 (20%) va KIN 3 bosqichlarida (20%) 40% kishida teng miqdarda taqsimlangandek ifodalandi. PCNA markeri AK bovenoid varianti bemorlarining barchasida 100% aniqlandi. KIN 2 bosqichda 30% va KIN 3 bosqichda 70% bemorda kuzatildi. Bundan ko'rinadiki, kasallikning oxirgi bosqichida u ko'proq ifodalangan. Shunga o'xshash natija p53 apoptoz markerini o'rganishdan olindi. Bundan ko'rinadiki, oxirgisi KIN 2 bosqichda 30% va KIN bosqichida 70% kishida aniqlandi.

Dermada SD4, SD8, PCNA va p53 markerlarini IGK-tekshirishda quyidagi natijalar olindi. T-xelper SD4 limfotsitlar markeri KIN 2 bosqichda AK bovenoid varianti aniqlangan 10 kishining 6 (60%) nafarida, KIN 3 bosqichda 10 kishining 4 nafarida (40%) aniqlandi. Sitotoksik CD8 limfotsitlar antigeni bir xil chastota bilan KIN 2 bosqichda ($n=2/10$, 20%) KIN 3 bosqichda ($n=2/10$, 20%) kuzatildi.

Yuqorida ko'rsatilgan to'rtta markerlar ekspressiyasi AK **gipertrofik varianti** kuzatilgan bemorlarda aniqlandi. Epidermisda T-xelper (SD4) markeri 100% holatda ekspressiyalandi. KIN 2 bosqichda mazkur marker 40% va KIN 3 bosqichda qolgan 60% bemorda kuzatildi. Sitotoksik limfotsitlar antigeni kam darajada, asosan KIN 2 bosqichda 30% va KIN 3bosqichda 10% kishida aniqlandi. Ushbu guruh bemorlarida PCNA ni o'rganishda qiziq ko'rsatkich aniqlandi, DNK sintezi va alfa-DNK polimerazi uchun zarur yordamchi oqsil G1/S hujayra davri faza vaqtida ortdi. U epidermisda KIN 2 bosqichda 20% va KIN 3 bosqichda 80% ekspressiyalandi. Ushbu ko'rsatkich barcha o'rganilgan guruhlar orasida eng yuqorisi hisoblandi. p53 marker reaksiyasi KIN 2 bosqichda 20% va KIN 3bosqichda 80% kishida kuzatildi.

AK ning gipertrofik variantida dermada SD4 antigeni bir xilda KIN 2 bosqichda va KIN 3 bosqichda mos holda (50%) kuzatildi. Sitotoksik limfotsit SD8 markeri KIN 3 bosqichga (20%) qaraganda KIN 2 bosqichda (30%) ko'proq aniqlandi. p53 va PCNA markerlari umuman aniqlanmadi.

AK ning atrofik varianti KIN 3 bosqichda SD4 markeri 80% bemorda va KIN 2 bosqichda 20% bemor epidermisida ekspressiyalandi. Avvalgi guruhlar singari kam darajada KIN 2 bosqichda 20% va KIN 3 bosqichda 30% holatda SD8 markeri ekspressiyasi aniqlandi. PCNA markeri KIN 3 bosqichda faqat 50% bemorda ekspressiyalandi. Epidermisda reaksiyaning yuqori ko'rsatkichlari p53

markeri tekshirilib aniqlandi. U KIN 3 bosqichda 80% va KIN 2 bosqichda 20% holatda kuzatildi (2-jadval).

2-jalval

Epidermida KIN 2, KIN 3 va uning reaksiyalarida turli immunokimyoviy markerlar ekspressiyasining ko'rsatkichlari (N=30)

IGK-markerlar	Aktinik keratozning gistologik turlari					
	bovenoid (n=10)		gipertrofik (n=10)		atrofik (n=10)	
	KIN 2	KIN 3	KIN 2	KIN 3	KIN 2	KIN 3
CD4	5 (50%)	5 (50%)	4 (40%)	6 (60%)	2 (20%)	8 (80%)
CD8	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	1 (10%)	2 (20%)	3 (30%)
PCNA	3 (30%)	7 (70%)	2 (20%)	8 (80%)	0 (0%)	5 (50%)
p53	3 (30%)	7 (70%)	2 (20%)	8 (80%)	2 (20%)	8 (80%)

AK ning atrofik variantida boshqa guruhlar singari dermada faqat limfotsitlar markeri ekspressiyasi aniqlanadi. Shu bilan birga, SD4 antigeni KIN 2 bosqichda 70% kishida aniqlanadi, KIN 3 bosqichda esa faqat 30% bemorda kuzatildi. CD8 antigeni 30% bemorda, asosan KIN 2 bosqichda 20%, KIN 3 bosqichda 10% bemorda aniqlandi. PCNA va p53 markerlari barcha tekshirilayotgan guruhlarda dermada aniqlanmadi (3-jadval).

3-jadval

Dermada KIN 2, KIN 3 va ularning reaksiyalarida turli immunogistokimyoviy markerlar ekspressiyasining ko'rsatkichlari (N=30)

IGK-markerlar	Aktinik keratozning gistologik turlari					
	Bovenoid (n=10)		gipertrofik (n=10)		atrofik (n=10)	
	KIN 2	KIN 3	KIN 2	KIN 3	KIN 2	KIN 3
CD4	6 (60%)	4 (40%)	5 (50%)	5 (50%)	7 (70%)	3 (30%)
CD8	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)

Yettinchi «Aktinik keratoz bosqichlari o'rtasidagi korrelyatsion bog'liqlikni aniqlash uchun matematik modellashtirish» bobida AK dermatoskopik belgilar kompleksini o'rganish asosida kasallik bosqichlari o'rtasidagi bog'liqlikning matematik modeli berildi. Kasallik bosqichlari o'rtasidagi korrelyatsion bog'liqlik matematik modelining chiziqli xarakteridan kelib chiqib, u quyidagi turga ega bo'ldi:

$T = Ax + By + Cz$. Bu yerda A , V va S — noma'lum parametrlar. Bu bog'liqlikni aniqroq qilib, quyidagicha yozish mumkin $t - \bar{t} = A(x - \bar{x}) + B(y - \bar{y}) + C(z - \bar{z})$

A , V va S ning noma'lum parametrlari $A = \frac{r_{xt} - r_{yt}r_{xy}}{1 - r_{xy}^2} \times \frac{\sigma_t}{\sigma_x}$ turida izlanadi

$B = \frac{r_{yt} - r_{xy}r_{xt}}{1 - r_{xy}^2} \times \frac{\sigma_t}{\sigma_y}$ $C = \frac{r_{zt} - r_{zy}r_{yt}}{1 - r_{xy}^2} \times \frac{\sigma_t}{\sigma_z}$, bu yerda $r_{xy} = \frac{\overline{xy} - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sigma_x \sigma_y}$ — koeffitsent

x va y o'zgaruvchilar o'rtasidagi korrelyatsiya; x va z ; x va t ; y va z y va t ; z va t o'zgaruvchilar o'rtasidagi korrelyatsiya analogik tarzda aniqlandi.

$\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z, \sigma_t$ — x, y, z, t o'zgaruvchilarning o'rtacha kvadrat og'ishi;

$\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}, \bar{t}$ — x, y, z, t o'zgaruvchilarning o'rtacha yig'indisi.

$$x \text{ (AK ning 0 -bosqichi) ning o'rtacha yig'indisi } \bar{x} = \frac{\sum_i x_i}{n} = \frac{720,0}{23} \approx 31,3 \text{ ga teng}$$

$$y \text{ (AK ning 1-bosqichi) ning o'rtacha yig'indisi } \bar{y} = \frac{\sum_i y_i}{n} = \frac{952,8}{23} \approx 41,43 \text{ ga teng}$$

$$z \text{ (AK ning 2-bosqichi) ning o'rtacha yig'indisi } \bar{z} = \frac{\sum_i z_i}{n} = \frac{1341,2}{23} \approx 58,31 \text{ ga teng}$$

$$t \text{ (AK ning 3-bosqichi) ning o'rtacha yig'indisi } \bar{t} = \frac{\sum_i t_i}{n} = \frac{1314,7}{23} \approx 57,16 \text{ ga teng.}$$

x o'tkazuvchining o'rtacha kvadrat og'ishi quyidagi formula bilan aniqlanadi:

$$\sigma_x = \sqrt{x^2 - \bar{x}^2}; \sigma_x = \sqrt{\frac{39066,67}{23} - (31,3)^2} \approx \sqrt{1698,55 - 979,69} = \sqrt{718,86} \approx 26,81.$$

y, z, t o'tkazuvchilarning o'rtacha kvadrat og'ishi analogik tarzda hisoblab chiqiladi:

$$\sigma_y = \sqrt{\frac{62961,75}{23} - (41,43)^2} \approx \sqrt{2737,47 - 1716,45} = \sqrt{1021,03} \approx 31,96 \cdot$$

$$\sigma_z = \sqrt{\frac{96401,38}{23} - (58,31)^2} \approx \sqrt{4191,36 - 3400,06} = \sqrt{791,3} \approx 28,13 \cdot$$

$$\sigma_t = \sqrt{\frac{100198,96}{23} - (57,16)^2} \approx \sqrt{4356,48 - 3267,27} = \sqrt{1089,21} \approx 33,0 \cdot$$

Olingan ma'lumotlardan foydalanib, kasallik bosqichlari va AK dermatoskopik belgilari o'rtasidagi bog'liqlikning matematik modeli tuzildi. Buning uchun kasallik bosqichlari o'rtasidagi korrelyatsiya koeffitsienti zarur:

$$r_{xy} = \frac{\overline{xy} - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sigma_x \cdot \sigma_y} = \frac{46250,94/23 - 31,3 \cdot 41,43}{26,81 \cdot 31,96} \approx \frac{2010,91 - 1296,76}{856,68} \approx \frac{714,15}{856,68} \approx 0,834;$$

$$r_{yz} = \frac{\overline{yz} - \bar{y} \cdot \bar{z}}{\sigma_y \cdot \sigma_z} = \frac{73198,94/23 - 41,43 \cdot 58,31}{31,96 \cdot 28,13} \approx \frac{3182,56 - 2415,78}{898,85} \approx \frac{766,78}{898,85} \approx 0,853;$$

$$r_{xt} = \frac{\overline{xt} - \bar{x} \cdot \bar{t}}{\sigma_x \cdot \sigma_t} = \frac{53921,57/23 - 31,3 \cdot 57,15}{26,81 \cdot 33,0} \approx \frac{2344,42 - 1789,11}{884,65} \approx \frac{555,31}{884,65} \approx 0,627;$$

$$r_{yt} = \frac{\overline{yt} - \bar{y} \cdot \bar{t}}{\sigma_y \cdot \sigma_t} = \frac{69996,7/23 - 41,43 \cdot 57,16}{31,96 \cdot 33,0} \approx \frac{3043,33 - 2368,14}{1054,65} \approx \frac{675,19}{1054,65} \approx 0,640;$$

$$r_{zt} = \frac{\overline{zt} - \bar{z} \cdot \bar{t}}{\sigma_z \cdot \sigma_t} = \frac{93858,1/23 - 58,31 \cdot 57,16}{28,13 \cdot 33,0} \approx \frac{4080,79 - 3332,9996}{928,19} \approx \frac{747,79}{928,19} \approx 0,805.$$

Olingan korrelyatsiya koeffitsienti va x, y, z, t o'zgaruvchilarning o'rtacha kvadrat og'ishlaridan foydalanib, A, B va S parametrlari yig'indisi hisoblanadi. Natijada:

$$A = \frac{0,627 - 0,640 \cdot 0,834}{1 - 0,834^2} \cdot \frac{33,0}{26,81} \approx \frac{0,0932}{0,3044} \cdot 1,23 \approx 0,3062 \cdot 1,23 \approx 0,378;$$

$$B = \frac{0,640 - 0,834 \cdot 0,627}{1 - 0,834^2} \cdot \frac{33,0}{31,96} \approx \frac{0,117}{0,3044} \cdot 1,03 \approx 0,397;$$

$$C = \frac{0,805 - 0,853 \cdot 0,640}{1 - 0,834^2} \cdot \frac{33,0}{28,13} \approx \frac{0,25908}{0,3044} \cdot 1,173 \approx 0,996.$$

Kasallik bosqichlari o'rtasidagi bog'liqlik quyidagi formula bilan aniqlanadi:

$$t - 57,17 = 0,378 \cdot (x - 31,3) + 0,397 \cdot (y - 41,43) - 0,996 \cdot (z - 58,31).$$

Natijada: $t - 57,17 = 0,378x - 11,83 + 0,397y - 16,45 + 0,996z - 58,08.$

AK dermatoskopik belgilari bilan kuzatilgan kasallik bosqichlari o'rtasidagi model yig'indisining yakuniy yig'indisi:

$$t - 0,378x - 0,397y - 0,996z + 29,2 = 0$$

Kasallik bosqichlari o'rtasidagi korrelyatsion bog'liqlik zichligi x, y, z va t quyidagi formula yordamida hisoblab chiqiladi:

$$R = \sqrt{\frac{r_{xt}^2 - 2r_{xy}r_{yt}r_{zt} + r_{zt}^2}{1 - r_{xy}^2}}; R = \sqrt{\frac{0,627^2 - 2 \cdot 0,834 \cdot 0,640 \cdot 0,805 + 0,805^2}{1 - 0,834^2}} =$$

$$= \sqrt{\frac{0,393129 - 0,8593536 + 0,648025}{0,3044}} = \sqrt{\frac{0,1818004}{0,3044}} = \sqrt{0,597242} \approx 0,773.$$

Hisob kitoblar natijasi 4-jadvalda berildi.

4-jadval.

Matematik model tuzilishining natijalari

Parametr	Yig'indi
Ko'rsatkich	Kasallik to'rt bosqichida AK ning dermatoskopik belgilari
Model shakli	Chiziqli
Model	$t = 0,378x + 0,397y + 0,996z - 29,2$
Korrelyatsion bog'liqlik zichligining kvadrati	0,773

Kasallikning turli bosqichlarida AK dermatoskopik belgilar matematik modeli va qiyosiy tahlil natijalaridan ko'rinadiki, bu barcha bosqichlar o'zaro kuchli bog'liq bo'lib, bir bosqichning kuchayishi navbatdagi bosqich yig'indisining kattalashishiga olib keladi, chunki ular to'g'ri proporsional bog'langan.

XULOSA

1. Aktinik keratoz tahlili kasallik guruhlari va/yoki 6 variantini ajratish hamda klinik-morfologik namoyon bo'lishning: keratotik, atrofik, teri shoxi, eritematoz, pigmentlashgan va lixenoid kabi turli tumanligini ko'rsatdi. Kasallikning barcha shakllari (pigmentlashgandan tashqari) eritema va teri yuza po'stining to'kilishini turli darajada ifodalaydi. Terining reaktiv qismidagi gistopatologik o'zgarishlar kasallikning klinik ko'rinishida aks etadi.

2. Aktinik keratozning asosiy morfologik belgilari epidermida, dermada kuzatiladi, epidermis hujayra displaziyasi, epidermisning bazal va turkumli

qatlamda atipik keratinotsitlar mavjudligi, patologik mitozlar va keratinotsitlar stratifikatsiyasining buzilishi patognom belgilar hisoblanadi. Akantoz, gipergranulez, epidermis atrofiyasi o'ziga xos hisoblanmay, reaksiyon xarakterga ega bo'ladi.

3. Dermatoskopiya natijalari bo'yicha aktinik keratozni tavsiflovchi 3 asosiy toifa ajratiladi:

turli darajadagi qon tomir patterni (nuqta tomirlari, qizil yolg'on pigmentli tarmoq, eritematoz fon);

follikula-assotsiatsiyalangan belgilar: shikastlanish o'chog'i atrofida oq oreol va teri yuzasida keratin tangachasining mavjudligi;

pigment o'zgarishlari (tuzilishsiz to'q jigar rangli dog', to'q jigar rangli nuqtalar, to'q jigar rangdagi mayda tomirlar, jigar rang globulalar, burchakli yuzaki jigar rang chiziqlar).

4. 0 bosqichdan 3-bosqichgacha AK avj olishining o'ziga xos dermatoskopik belgilari follikula-assotsiatsiyalangan belgilar bilan qon tomir patterni (uzuk-uzuk, tugunli qon tomirlar, qulubnoyli pattern) hisoblanadi. Qancha yuqori bosqich bo'lsa, shuncha ushbu belgilar ko'proq ifodalanadi.

5. PCNA va p53 antigenlari aktinik keratoz natijalarini bashorat qilish uchun biomarker bo'lishi mumkin: epidermisning bazal va turkumli qatlamda PCNA va p53 markerlar ekspressiyasi potensial yomon sifatli transformatsiyani ko'rsatadi, bu kuchsiz reaksiya yaxshi sifatli kasallik kechishida nisbatan kuzatiladi. CD4 va CD8 markerlari AK tashxisoti va natijasini bashorat qilishda ahamiyatli hisoblanmaydi.

6. Barcha bosqichlar o'rtasidagi korrelyatsiya koeffitsienti ijobiy bo'lib, bir bosqich yig'indisining oshishi navbatdagi bosqich yig'indisining oshishiga olib keladi, ya'ni ular proporsional bog'liqdir. 3 va undan oldingi bosqichlar o'rtasidagi bog'liqlik chiziqli bo'lib, $t = 0,378x + 0,397y + 0,996z - 29,2$ ga teng. Kasallik bosqichlari o'rtasidagi korrelyatsion bog'liqlik zichligi $R=0,773$ (77,3%) yetarlicha kuchli bo'lib, x , y , z va t ni tashkil qiladi.

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

ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ

ПЯГАЙ ГРИГОРИЙ БОРИСОВИЧ

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ, ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКАЯ И
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ
ФОРМ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА**

14. 00. 11 – Дерматология и венерология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

Фергана – 2024

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2022.2.DSc/Tib693.

Диссертация выполнена в Ферганском медицинском институте общественного здоровья. Автореферат диссертации размещен на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный консультант

Сидиков Акмаль Абдикахарович
Доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ваисов Адхамжон Шавкатович
Доктор медицинских наук, профессор

Нишанов Данияр Анарбаевич
Доктор медицинских наук, профессор

Охлопков Виталий Александрович
Доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Дерматовенерологии и Косметологии Министерства МЗ РУз

Защита докторской диссертации состоится « _____ » _____ 202_ г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, улица Богишамол, 223. Тел/факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz.

С диссертацией доктора наук (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, улица Богишамол, 223. Тел/факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2024 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от « _____ » _____ 2024 года).

Алимов А.В.
председатель Научного совета по присуждению научных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Набиев Т.А.
научный секретарь Научного совета по присуждению научных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Ахмедова Д.И.
председатель научного семинара при Научном совете по присуждению научных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным ВОЗ, неуклонный рост заболеваний онкологического происхождения является в настоящее время серьезной медико-социальной проблемой¹. При этом по мировым данным немеланомный рак кожи занимает 5-е место в онкологической структуре¹. На поверхности кожи как предраковые, так и злокачественные новообразования возникают чаще всего на открытых участках тела. Частота вышеуказанных заболеваний варьирует от 10 до 15%². Их диагностика, особенно на ранних стадиях, вызывает большие трудности. Причина обращения в лечебные учреждения с такими нозологическими единицами в запущенных стадиях, связано с тем, что многие предраковые и раковые заболевания очень сходны с воспалительными дерматозами как по течению, так и по клиническим проявлениям. В итоге поздняя диагностика приводит к развитию осложнений, росту неоперабельных опухолей и обезображиванию тела даже при успешном лечении. Задачей врачей как первичного, так и специализированного звена является их ранняя диагностика, а также онкологическая настороженность при обследовании любого больного. В дерматоонкологии наиболее частым и актуальным облигатным предраковым заболеванием является актинический кератоз (АК). При его изучении все еще не решены вопросы ранней диагностики трансформации в плоскоклеточный рак кожи (ПКР), дифференциальной диагностики различных форм, разработки дерматоскопических критериев по определению стадии заболевания, его облигатных форм и поиск новых биомаркеров, позволяющие получить ответ на вопрос: есть ли переход в плоскоклеточный рак или нет?! Поиск ответов на интересующие и нерешенные вопросы предопределило настоящее исследование.

В нашей стране проводится большая работа по коренному повышению качества медицинских услуг, оказываемых населению, развитию системы здравоохранения. В связи с этим определены важные задачи, как «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации...». Для реализации указанных задач важно своевременно выявлять факторы риска онкологических заболеваний среди населения и осуществлять мероприятия, направленные на выявление предраковых заболеваний с последующим их адекватным лечением, способствуя тем самым снижению инвалидности, улучшению качества жизни.

Данная диссертационная работа служит в определенной степени решению задач, предусмотренных в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по

¹ // <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

² // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28263020/>

коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»³, №ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», а также ряда других нормативно-правовых документах, принятых правительством в данной сфере.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴.

Исследования, направленные на клиничко-эпидемиологические особенности актинического кератоза, патогенетические аспекты заболевания, вопросы диагностики и лечения проводились в мире различными крупными специализированными центрами как дерматологического, так и онкологического профиля. В том числе, Корейский Университет Сеула, МОНИКИ - Московский областной научно-исследовательский клинический институт (Российская Федерация), Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Saõ Paulo, SP, Brazil, Massachusetts General Hospital (Boston, USA), Department of Pathology, Stanford University (USA), Clinica Dermatologica, Policlinico di Modena, Via del Pozzo (Modena, Italy), Дерматопатологии Акермана, Нью-Йорк (США), Отделения дерматопатологии Медицинского факультета Университета Анкары (Турция), Departments of Dermatology, Anatomy and Pathology, Fukui Medical University (Япония), Basel, (Switzerland).

Замечено резкое увеличение заболеваемости АК за последние 10 лет, даже в азиатском регионе (Сеул, Корея). В качестве основной проблемы приводящей к трансформации в ПКР считается мутация в гене p53. При этом некоторые авторы считают ПКР и АК одним состоянием на разных стадиях развития (МОНИКИ, РФ). При этом доказано, что в развитии АК трансформация в ПКР не является единственным путем и возможен спонтанный регресс (SP, Brazil), на основании чего некоторые авторы предлагали новый термин - кератиноцитарная интраэпидермальная неоплазия или солнечная кератотическая интраэпидермальная плоскоклеточная карцинома (Massachusetts General Hospital, Boston, USA).

Другие (David S Cassarino Department of Pathology, Stanford University, Palo Alto, USA) предлагали разделять ПКР на категории в зависимости от злокачественного потенциала, и актинический кератоз в соответствии с его классификацией предлагается отнести к первой группе (низкого потенциала).

³Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

⁴Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации:

<https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2854>, www.sechenov.ru,
<https://www.hc.fm.usp.br/hc/portal/>, https://www.kanazawa-med.ac.jp/English/public_html/,
<https://www.massgeneral.org/>, <https://med.stanford.edu/pathology.html>, <https://www.aou.mo.it/Dermatologia>,
<https://www.dermopathdiagnostics.com/our-dermatopathologists/ackerman-academy-of-dermatopathology/>,
<http://www.medicine.ankara.edu.tr/en/academic-faculty/>, <https://www.med.u-fukui.ac.jp/eng/units-departments/>,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27904857/>, <http://www.pubmed> и др.

В тоже время, Askerman утверждал, что термин «перерождение», «трансформация» не может быть применимо по отношению к АК, ибо он не может трансформироваться в то, чем он является изначально (Дерматопатология Акермана, Нью-Йорк (США)). Таким образом, несмотря на противоречивые данные в отношении прогноза АК консенсусом является необходимость раннего выявления дисплазии и начала повышенной пролиферационной активности кератиноцитов, для разработки адекватной тактики терапии. Авторы сходятся во мнении, что существенную роль в данном направлении играет различные методы визуализации и в первую очередь – дерматоскопия. Перспективными методами диагностики являются также оптическая когерентная томография и конфокальная микроскопия (Modena, Italy). Особенную ценность данные методы исследования представляют в дифференциальной диагностике пигментированной формы АК с другими пигментными поражениями кожи, включая злокачественное лентиго, себорейный кератоз и др. (Отделения дерматопатологии Медицинского факультета Университета Анкары (Турция). Для лучшего понимания различных аспектов патогенеза АК и в целях поиска ранних маркеров перерождения АК важное значение имеют ИГХ-исследования. Н. Ishida с соавт. (Япония), изучив степень нестабильности ДНК кожной ткани у пациентов с болезнью Боуэна, актиническим кератозом и ПКР и здоровых лиц определил, что базальные клетки при болезни Боуэна были нормальными, а клетки АК имели поврежденную структуру. Данное утверждение подтверждалось данными электронной микроскопии клеток, клетки имели нормальную морфологию и базальную мембрану, которая была повреждена при АК. Далее, разными исследователями делались попытки определить ранние маркеры неблагоприятного течения заболевания. (Buechner, S) указывает на потерю Т-кадгерина в отдельных поражениях АК что может указывать на потенциальную трансформацию АК в агрессивный ПКРК (Erika C. V. de Oliveira, Бразилия). Существуют также исследование где авторы рассматривают появление муцина 1 в качестве определенного маркера показателя тяжести дисплазии эпителия, так как его экспрессия была значительно выше при KIN III, нежели в чем при KIN I (Enrique Arciniegas, Caracas, República Bolivariana de Venezuela, 2015).

Степень изученности проблемы. Проблема актинического кератоза вызывает большой интерес в мире. Ранее считалось, что заболевание имеет распространенность в странах с повышенной инсоляцией и преобладанием населения со светлым фототипом кожи, т.е. среди европейского населения, Северной Америки и Австралии. Однако работы некоторых ученых свидетельствуют о резком увеличении актинического кератоза в последнее время и среди лиц азиатской популяции (Корея, Япония). Основной проблемой АК является вероятность его трансформации в ПКРК, оцениваемый разными авторами от 0,5 до 20% на одно поражение в год. Несмотря на дискуссии в вопросах происхождения АК, механизмах развития, исхода и сходства с ПКРК актуальной проблемой является ранняя диагностика заболевания, выявление дисплазии кератиноцитов и определение момента повреждения ДНК,

приводящей к повышенной пролиферации клеток эпидермиса. К методам ранней диагностики данных состояний принято относить патоморфологические и ИГХ-исследования, призванные определять ранние признаки дисплазии, а также выявлять специфические ИГХ-маркеры, к которым можно отнести p53, Т-кадгерин, PCNA и др. Описан способ диагностики актинического кератоза с помощью биопсии кожи и последующего гистологического исследования (Andrea Combalia, Cristina Carrera/Squamous Cell Carcinoma). Существует метод дифференциальной диагностики актинического кератоза и рака *in situ*, основанный на выявлении в биоптате с помощью ИГХ пролиферирующих клеток и определения индекса пролиферации, однако, обладая высокой диагностической ценностью, они имеют ограниченное практическое применение, ввиду их дороговизны и необходимости специально-обученного персонала. Кроме того, пролиферативная активность клеток при некоторых гистологических типах актинического кератоза достаточно высокая, а индекс пролиферации актинического кератоза достоверно не отличается от рака *in situ*. Известен способ диагностики актинического кератоза путем изучения клинических, анамнестических, катамнестических и не инвазивных диагностических данных. Недостатком этого способа является то, что при клинической диагностике актинического кератоза отсутствуют специфические признаки и критерии, что приводит к удлинению процесса диагностики и потенциальному перерождению актинического кератоза в плоскоклеточный рак кожи. Основываясь лишь на неспецифические клинические признаки, такие как эритематозное пятно округлой или овальной формы с незначительным шелушением на поверхности и т.п., которые могут быть клиническими симптомами многих хронических дерматозов (псориаз, красная волчанка, себорейный дерматит, контактный дерматит), имеется вероятность постановки ошибочного диагноза.

Следовательно, актуальным научным направлением являются разработка алгоритмов диагностики, включающих неинвазивные методы обследования, обладающих при этом высокой диагностической значимостью с возможностью многократного и частого наблюдения за пациентами в динамике, что позволит оптимизировать процесс диагностики АК, прогнозировать его течение и определять адекватную тактику терапии заболевания.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Ферганского медицинского института общественного здоровья №012000258 по теме «Изучение состояния здоровья населения, среды обитания, выявление факторов риска и разработка комплекса донозологических мероприятий по улучшению качество жизни различных групп населения Ферганской долины.

Цель исследования: изучить клинико-морфологическую, дерматоскопическую и иммуногистохимическую характеристики различных форм актинического кератоза и определить ранние признаки перерождения в плоскоклеточный рак кожи.

Задачи исследования:

изучить особенности клинической картины различных форм актинического кератоза с определением наиболее значимых клинических маркеров;

определить характер взаимосвязи клинических и морфологических признаков заболевания у пациентов с актиническим кератозом;

изучить дерматоскопические проявления различных форм актинического кератоза;

выявить дерматоскопические признаки перехода в плоскоклеточный рак кожи;

определить степень диагностической значимости маркеров CD4, CD8, PCNA и p53 у пациентов с различными формами актинического кератоза;

провести поиск и разработать математическую модель по выявлению корреляционной зависимости между различными стадиями актинического кератоза;

Объектом исследования явились 90 пациентов с различными формами актинического кератоза, обследованные амбулаторно в межрайонных кожно-венерологических диспансерах №2, №8, а также в частной клинике ООО «Gregory Derm» г. Ташкента.

Предметом исследования послужили истории болезни, дерматоскопические признаки, биоптаты кожи, полученные для гистологического и иммуногистохимического исследований при обращении пациента к врачу в специализированную медицинскую кожно-венерологическую клинику с подозрением на актинический кератоз.

Методы исследования. Научная работа проведена в модели сопоставительного клинико-морфологического, дерматоскопического и иммуногистохимического исследований. В каждом конкретном случае изучались критерии, симптомы, признаки, и, как итог, выполнен подсчет полученных результатов с использованием параметрических и непараметрических статистических методов исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана уникальность представленных результатов комплексного анализа данных клинического, дерматоскопического, патогистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов кожи у пациентов с различными формами актинического кератоза;

определены и доказаны прогностически неблагоприятные дерматоскопические признаки сосудистого паттерна и признаков, ассоциированных с фолликулами при актиническом кератозе;

анализ комплекса дерматоскопических признаков, встречающихся при АК, позволил систематизировать, дифференцировать и доказать диагностическую и прогностическую значимость каждого признака, что позволяет выявлять раннее перерождение АК в плоскоклеточный рак кожи;

разработанная математическая модель доказала плотную корреляционную зависимость между различными стадиями актинического кератоза;

доказана выраженная экспрессия маркера CD4 сопровождающаяся незначительной экспрессией цитотоксических CD8 лимфоцитов в биоптатах пациентов с различными формами АК, что подтверждает наличие дефекта иммунного ответа в патогенезе АК;

данные иммуногистохимического метода исследования доказывают, что маркеры PCNA и p53 резко выражено экспрессируются у больных 2–3-й стадиями актинического кератоза и являются прогностическими маркерами по раннему выявлению перехода в плоскоклеточный рак кожи.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

Определены основные клинические формы актинического кератоза, совокупность клинических признаков заболевания и их выраженность, анализ которых облегчает диагностику заболевания.

Полученные результаты дерматоскопического исследования позволяют практическим врачам лучше ориентироваться как в диагностике заболевания, так и выявлять неблагоприятное течение актинического кератоза.

Комплексная оценка клинико-морфологических, дерматоскопических и иммуногистохимических данных позволяет определить алгоритм диагностики актинического кератоза.

Определение биомаркеров PCNA и p53 наряду с клинико-морфологическими и дерматоскопическими данными облегчают на ранних стадиях выявить прогрессию заболевания в плоскоклеточный рак кожи.

Достоверность результатов исследования обоснована использованными в работе теоретическим подходом и методами, методологически верно проведенными исследованиями, достаточным количеством пациентов, применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, дерматоскопических, патоморфологических, иммуногистохимических, математических и статистических методов, а также сравнением полученных результатов с данными отечественных и зарубежных исследований, в заключении подтверждёнными уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в дополнении сведений по патогенетическому механизму развития актинического кератоза, выявлении его облигатных предраковых клинических форм. Данные динамического дерматоскопического наблюдения позволяют верифицировать диагноз на ранних стадиях актинического кератоза, определять стадию, а также выявлять прогрессию заболевания. Определена роль ИГХ-биомаркеров PCNA и p53, которые наряду с клинико-морфологическими и дерматоскопическими симптомами помогают на ранних стадиях выявить прогрессию заболевания в плоскоклеточный рак кожи.

Практическая значимость результатов исследования состоит в разработке алгоритма по ранней диагностике АК, методе прогнозирования течения заболевания, что позволяет адекватно выбирать тактику ведения данных пациентов.

Внедрение результатов исследования. На основании заключения Экспертного совета Ферганского медицинского института общественного здоровья 01-02/u-t-x-07 от 09 ноября 2023 г. в Министерство здравоохранения направлено письмо Ферганского медицинского института общественного здоровья от 9 ноября 2023 года №01-14-757 о внедрении научных разработок для других учреждений здравоохранения.

первая научная новизна: доказана уникальность представленных результатов комплексного анализа данных клинического, дерматоскопического, патогистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов кожи у пациентов с различными формами актинического кератоза, было внедрено в практику межрайонного кожно-венерологического диспансера №2 г. Ташкента, приказом №38 от 03.11.2023 г. регионального филиала РСНПМЦДВиК Ферганской области. **Социальная эффективность научной инновации** состоит в следующем: Предлагаемый метод ранней диагностики АК позволяет оптимизировать процесс диагностики и выбора оптимального выбора лечения, основываясь на тщательном анализе клинико-anamnestических, дерматоскопических и морфологических особенностей заболевания, что позволяет минимизировать необходимость инвазивных методик диагностики, тем самым сокращая время нетрудоспособности пациентов. **Экономическая эффективность научной инновации** состоит в следующем: оптимизирован процесс диагностики и тактики ведения пациентов с различными формами актинического кератоза, путем снижения показаний к инвазивным методикам диагностики при динамическом наблюдении за пациентами, что позволило снизить стоимость наблюдения на 35%, на 15 680 000 сум в расчете на 80 пациентов в год. **Заключение:** разработанный алгоритм диагностики и тактики ведения пациентов с актиническим кератозом позволяет сократить расходы на 196 000 на одного пациента тем самым сократив на 196 000 сум расходы бюджетных и внебюджетных средств.

вторая научная новизна: определены и доказаны прогностически неблагоприятные дерматоскопические признаки сосудистого паттерна и признаков, ассоциированных с фолликулами при актиническом кератозе, было внедрено в практику межрайонного кожно-венерологического диспансера №2 г. Ташкента, приказом №38 от 03.11.2023 г. регионального филиала РСНПМЦДВиК Ферганской области. **Социальная эффективность научной инновации** заключается в следующем: определение прогностически неблагоприятных дерматоскопических признаков в когортной группе пациентов с АК позволяет выделить показания для проведения дополнительных инвазивных и дорогостоящих методов диагностики, а также проведения агрессивных деструктивных методов лечения АК. **Экономическая эффективность научной инновации** состоит в следующем: удалось конкретизировать круг показаний для проведения инвазивных методик диагностики АК, тем самым сократить на 50% материальную расходы бюджетных и внебюджетных средств, что составляет 7 840 000 сум на 40 пациентов в одном учреждении в год. **Заключение:** общая

экономическая эффективность позволяющая оптимизировать диагностический процесс при АК составляет 196 000 сум на одного пациента и позволяет сэкономить 196 000 сум бюджетных и внебюджетных средств.

третья научная новизна: анализ комплекса дерматоскопических признаков, встречающихся при АК, позволил систематизировать, дифференцировать и доказать диагностическую и прогностическую значимость каждого признака, что позволяет выявлять раннее перерождение АК в плоскоклеточный рак кожи, было внедрено в практику межрайонного кожно-венерологического диспансера №2 г. Ташкента, приказом №38 от 03.11.2023 г. регионального филиала РСНПМЦДВиК Ферганской области.

Социальная эффективность научной инновации состоит в следующем: систематизация совокупности данных дерматоскопического обследования создает возможности для качественного определения сущности происходящих патоморфологических процессов в очагах поражения с АК, тем самым минимизируя проведение инвазивных методов обследования, приводящих к временной нетрудоспособности пациентов и снижения качества жизни последних. **Экономическая эффективность научной инновации** состоит в следующем: обследование пациентов с АК с учетом комплекса дерматоскопических признаков, позволяющих выявлять ранее перерождение АК в плоскоклеточный рак кожи, обосновывает своевременное направление данных пациентов к онкодерматологам, сокращает необходимость дорогих инвазивных методик диагностики на 15 680 000 сум на 80 пациентов в одном учреждении в год. **Заключение:** общая экономическая эффективность позволяющая оптимизировать диагностический процесс при АК составляет 196 000 сум на одного пациента и позволяет сэкономить 196 000 сум бюджетных и внебюджетных средств.

четвертая научная новизна: разработанная математическая модель доказала плотную корреляционную зависимость между различными стадиями актинического кератоза, было внедрено в практику регионального филиала РСНПМЦДВиК Республики Каракалпакстан, приказом №277 от 30.08.2023 в практику регионального филиала РСНПМЦДВиК г. Ташкента, приказом №77 от 30.09.2023 г. в практику межрайонного кожно-венерологического диспансера №8 г. Ташкента. **Социальная значимость научной инновации** состоит в следующем: на основании математической модели разработан алгоритм диагностических мероприятий и тактики ведения пациентов с АК, позволяющий выбирать оптимальную тактику ведения, минимизирует необходимость инвазивных методик диагностики, используемых при динамическом наблюдении за пациентами. **Экономическая эффективность научной инновации** состоит в следующем: на основании прогнозирования течения АК на 35% сократился объем необходимых диагностических процедур у 28 пациентов из 80, что составило 5 488 000 сум в год. **Заключение:** общая экономическая эффективность позволяющая оптимизировать диагностический процесс при АК составляет 196 000 сум на одного пациента и позволяет сэкономить 196 000 сум бюджетных и внебюджетных средств.

пятая научная новизна: доказана выраженная экспрессия маркера CD4 сопровождающаяся незначительной экспрессией цитотоксических CD8 лимфоцитов в биоптатах пациентов с различными формами АК, что подтверждает наличие дефекта иммунного ответа в патогенезе АК, было внедрено в практику приказом №25-А от 08.08.2023 в практику регионального филиала РСНПМЦДВиК Республики Каракалпакстан, приказом №281 от 09.08.2023 г. в практику межрайонного кожно-венерологического диспансера №2 г. Ташкента, приказом №277 от 30.08.2023 в практику регионального филиала РСНПМЦДВиК г. Ташкента, приказом №77 от 30.09.2023 г. в практику межрайонного кожно-венерологического диспансера №8 г. Ташкента, приказом №38 от 03.11.2023 г. регионального филиала РСНПМЦДВиК Ферганской области. **Социальная эффективность научной инновации** состоит в следующем: выраженная экспрессия маркера CD4 сопровождающаяся незначительной экспрессией цитотоксических CD8 лимфоцитов в биоптатах пациентов с позволила обосновать применение местной наружной терапии при некоторых формах АК, отличающейся дешевизной и высокой комплаентностью, сохраняя работоспособность и качество жизни пациента. **Экономическая эффективность научной инновации** состоит в следующем: значительно снижены показания к агрессивным деструктивным методам лечения очагов АК, что позволяет сократить до 50% материальных расходов – 6 000 000 сум на 40 пациентов в год на одно учреждение. **Заключение:** общая экономическая эффективность использования ИГХ-маркеров CD4 и CD8 позволяющая определять пациентов для амбулаторного консервативного лечения пациентов с АК позволяет сэкономить 150 000 сум бюджетных и внебюджетных средств на одного больного.

шестая научная новизна: данные иммуногистохимического метода исследования доказывают, что маркеры PCNA и p53 резко экспрессируются у больных 2–3-й стадиями актинического кератоза и являются прогностическими маркерами по раннему выявлению перехода в плоскоклеточный рак кожи, было внедрено в практику приказом №25-А от 08.08.2023 в практику регионального филиала РСНПМЦДВиК Республики Каракалпакстан, приказом №281 от 09.08.2023 г. в практику межрайонного кожно-венерологического диспансера №2 г. Ташкента, приказом №277 от 30.08.2023 в практику регионального филиала РСНПМЦДВиК г. Ташкента, приказом №77 от 30.09.2023 г. в практику межрайонного кожно-венерологического диспансера №8 г. Ташкента, приказом №38 от 03.11.2023 г. регионального филиала РСНПМЦДВиК Ферганской области. **Социальная эффективность научной инновации** состоит в следующем: полученные данные позволяют дифференцировать показания для направления пациентов в онкологические учреждения в случае благоприятного течения АК и минимизировать эмоциональную стрессовую нагрузку пациентов. При этом, отсутствие высокой экспрессии данных ИГХ-маркеров обосновывает для врачей дерматологов терапевтическую тактику лечения АК. **Экономическая эффективность научной инновации** состоит в следующем:

применение новой диагностической методика позволяет в 4 раза сократить необходимость дополнительного привлечения врачей онкологов к диагностическому процессу при АК, что позволило сократить расходы на 1 480 000 сум на 20 пациентов в год. **Заключение:** общая экономическая эффективность использования ИГХ-маркеров p53 и PCNA позволяет экономить 74 000 сум бюджетных и внебюджетных средств на одного пациента.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 8 научно-практических конференциях, из них 4 международных и 4 республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертационной исследовательской работы было опубликовано 28 печатных работ, а именно 12 статей в рецензируемых научных изданиях ВАК, одна монография, 2 методические рекомендации, 1 патент на изобретение, 3 международных и 9 республиканских тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 15 приложений. Объем диссертации составляет 199 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В **введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты работы, раскрываются научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации (**Обзор литературы**) состоит из 4 разделов: общие понятия об актиническом кератозе; эпидемиология заболевания; классификация; современные представления об этиопатогенезе заболевания, включающий сведения о механизмах патогенеза, клинической картине, дерматоскопических особенностях и в целом методах визуализации заболевания включая возможности конфокальной микроскопии; гистопатологии актинического кератоза и возможностях иммуногистохимического исследования в диагностике заболевания.

Во второй главе диссертации (**Материал и методы исследования**) описана клиническая характеристика больных, составивших материал исследования, и приведены сведения о методах, использованных в ходе настоящей работы. В исследование включены 90 пациентов с различными формами актинического кератоза в возрасте 45-80 лет (средний возраст 63,5 года). Клиническая диагностика базировалась на исследовании видимых проявлений, таких как эритема, гиперкератоз, шелушение, пигментация и атрофия, в области открытых, доступных для солнечных лучей участков тела. Совокупность клинических результатов, полученных в соответствии с

величиной гиперкератоза, позволила разделить пациентов на 4 группы: первая группа - 30 пациентов с локальной эритемой и поверхностным легким шелушением (стадия 0), вторая - 25 больных с клинической эритемой с более выраженным гиперкератозом на поверхности кожи, третья группа - 20 человек с гиперкератозом, возвышающимся над уровнем кожи, на фоне эритемы (стадия 2), и четвертая, последняя, группа - 15 человек с гиперкератозом на поверхности и эритемой, не отделяющейся при соскабливании скальпелем (стадия 3). На начальном этапе исследования проверена нормальность распределения групп. Величина и значимость возраста в исследуемых группах оценивались с использованием критерия Шапиро — Уилка в связи с тем, что указанные группы не распределены нормально. Статистическая значимость обследованных больных в группах при сравнении составляла $p < 0,5$ во всех случаях.

Дерматоскопия очагов поражения выполнялась с помощью аппарата DERMLITE DL3N и цифровой камеры Samsung у всех 90 пациентов. При десятикратном увеличении (10×) с помощью дерматоскопа оценивался весь комплекс дерматоскопических изменений в очагах поражения.

Патоморфологические исследования. Для клинико-патологической корреляции проведена биопсия кожи punch-методом во всех 90 случаях, панчером диаметром 4 мм. Окраска срезов проводилась гематоксилином и эозином, а также гематоксилином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Подготовленный материал оценивался и диагностировался в проходящем свете с помощью светового микроскопа Carl Zeiss (Германия) с использованием объективов 4×, 10×, 20×, 40×, 100×. При оценке гистологического препарата обращали внимание на изменения в эпидермисе и в дерме. Выраженность и уровень дисплазии определяли в соответствии с классификацией С. Cockerell и J. Wharton, где KIN 1 (keratinocytic intraepidermal dysplasia) - легкая степень, KIN 2 - средняя, KIN 3 - тяжелая.

Иммуногистохимическое исследование. Данное исследование проводилось в 50 образцах гистологической ткани больных АК. Иммуногистохимическая (ИГХ) реакция выполнялась поэтапно по схеме, предложенной фирмой-производителем, на парафиновых срезах. При оценке результатов исследования ИГХ-реакций положительным считалось распределение антигена (ядерное, цитоплазматическое или мембранное) в виде гранул светло- и темно-коричневого цвета в структурах клеток, расплоскнутых как в эпидермисе, так и в дерме. Контрольное исследование проводилось без использования первичных антител. Уровень и выраженности экспрессии маркеров CD4, CD8, p53, PCNA оценивался полуколичественным методом с подсчетом числа клеток в четырех полях зрения при увеличении ×400. Реакция искомого антигена расценивалась как слабая «+» при наличии окрашенных гранул в 1–50 клетках, умеренная - в 50–100 клетках и выраженная - в 100 и более положительно окрашенных клеток. Визуализация выполнена красящим компонентом Real («Дако», Гамбург, Германия) с Fast Red хромогеном.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS 21.0. Проверку полученных вариационных рядов на соответствие нормальному распределению выполняли методом Шапиро - Уилка. Вариационные ряды сравнивали попарно на основе критерия Манна-Уитни. Оценка корреляций по указанным параметрам в исследуемых группах проводилась с использованием коэффициента Спирмена. Значения $p < 0,5$ считались статистически значимыми.

В третьей главе диссертации «Клиническая характеристика больных различными формами актинического кератоза» изучены и проанализированы основные клинические признаки у пациентов в зависимости от формы АК. У 50 пациентов наблюдался одиночный очаг АК (55,5%), а у остальных 40 больных — множественные очаги АК (44%), соответственно. В общей сложности обнаружены 170 очагов поражения.

Табл. 1.

Сравнение и выраженность клинических признаков различных форм АК

Клинические критерии	Клинические формы актинического кератоза (n=170)					
	кератотический (n=60)	атрофический (n=5)	кожный рог (n=5)	эритематозный (n=80)	пигментированный (n=15)	лихеноидный (n=5)
Эритема	60/(+)	5/(+)	5/(+++)	80/(+++)	15/(-)	5/(+)
Пигментация	20/(++)	5/(+)	5/(-)	15/(+)	15/(+++)	5/(-)
Атрофия	60/(-)	5/(+++)	5/(-)	80/(-)	2/(+)	5/(-)
Шелушение	60/(+++)	5/(+)	5/(++)	80/(++)	5/(+)	5/(+)
Гиперкератоз	50/(+++)	5/(-)	5/(++)	80/(+)	3/(+)	5/(+)
Зуд кожи	25/(+)	5/(+)	5/(+)	29/(+)	4/(+)	5/(+)
Изъязвление	60/(-)	5/(-)	5/(-)	80/(-)	15/(-)	5/(+)

Примечание: числитель — число пациентов; знаменатель — клинические симптомы: «+» — слабо выраженный признак, «++» — умеренно выраженный; «+++» — резко выраженный.

Как видно из таблицы 1, кератотический вариант АК наблюдался в 60 из 170 (35,2%) очагов, атрофический — у 5 из 170 (3%), кожный рог - у 5 из 170 (3%), эритематозный - у 80 из 170 (47%), пигментированный - у 15 из 170 (8,8%) и лихеноидный - у 5 из 170 (3%) случаях, соответственно. Выраженность клинических проявлений при всех этих формах заболевания была разной. Резко выраженными признаками в кератотическом варианте являлись шелушение, гиперкератоз; умеренно выраженным признаком - пигментация и слабовыраженными признаками – эритема и зуд кожи, соответственно. Резко выраженным признаком при атрофическом варианте, соответствующему названию, являлась атрофия. Она встречалась в 100% случаях. Форма заболевания, проявляющаяся в виде кожного рога, в 100% случаях сопровождалась эритемой в качестве резко выраженного признака. Среди умеренно выраженных признаков отмечались – шелушение и гиперкератоз в 100% случаев. Зуд кожи как слабовыраженный признак был оценен также в 100% случаях. Эритематозная форма АК проявлялась во всех

случаях резко выраженной эритемой. Шелушение также наблюдалось в 100% случаях, но, умеренно выражено. Пигментация, гиперкератоз, зуд кожи проявлялись слабовыражено. Пигментированная форма сопровождалась резко выраженной пигментацией в 100% случаев. Остальные признаки, такие как атрофия, шелушение, гиперкератоз, зуд кожи, наблюдались от 2 до 4 из 17 случаев слабовыражено. Изъятия как клинический симптом заболевания наблюдались во всех 100% случаев при лихеноидной форме заболевания. Вместе с тем при указанной форме АК слабовыраженными признаками являлись эритема (100%), шелушение (100%), гиперкератоз (100%) и зуд кожи (100%).

В четвертой главе диссертации **«Роль дерматоскопических методов в диагностике больных различными формами актинического кератоза»** изучен комплекс дерматоскопических признаков, встречающихся у пациентов с различными формами АК. Все признаки в целях систематизации и на основе результатов дальнейших патоморфологических исследований были условно разделены на три группы: признаки, характеризующие сосудистые изменения в очаге поражения (сосудитый паттерн), признаки, связанные с изменением фолликулярной части эпидермиса (фолликул-ассоциированные признаки) и признаки, связанные с пигментными изменениями (пигментный паттерн).

При эритематозной форме АК было выявлено преобладание признаков «сосудистого паттерна», среди которых наиболее часто регистрировались такие дерматоскопические признаки как эритематозный фон (100%), точечные сосуды (94%), красная псевдосеть (87,5%), розово-красная псевдосеть, созданная прямыми или волнистыми сосудами, окружающими волосяные фолликулы (87,5%), чуть реже встречались такие признаки как «клубничный паттерн» (62,5%), и несфокусированные крупные сосуды между фолликулами (50%). Из второй группы дерматоскопических признаков наиболее часто встречались такие признаки как - заметные мелкие окрашенные в белый или желтоватый цвет кожи пятна, соответствующие фолликулярным отверстиям различных размеров (*БЖПФО*) - 87,5%, белый ореол вокруг фолликулярных отверстий и вокруг очага (*БОВФО*) - 62,5% и поверхностные кератиновые чешуйки бело-желтого цвета (*ПКЧБЖЦ*) - 50%, чуть реже отмечались пробки желтоватые кератотические в расширенных волосяных фолликулах (*ПЖКВФ*) - 37,5% и структуры по типу «розеток» 50%.

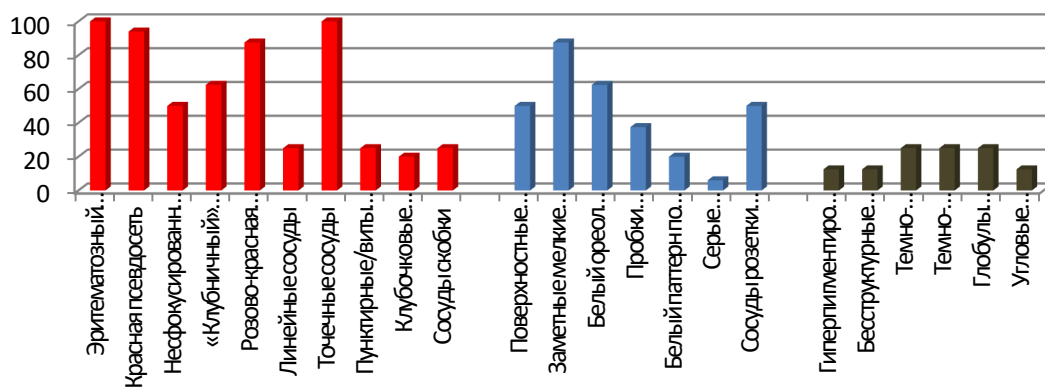


Рис. 1. Дерматоскопические признаки эритематозной формы АК

Пигментный паттерн был представлен слабо: темно-коричневые точки, прожилки и коричневые глобулы отмечались у 25% пациентов, а остальные признаки данной группы по 12,5% (рис. 1).

Кератотическая форма АК характеризовалась сочетанием сосудистого паттерна с признаками вовлеченности фолликулярного аппарата. Так, эритематозный фон и точечные сосуды встречались у всех пациентов (100%), Красная псевдосеть и «клубничный» паттерн были зафиксированы в 67% случаев, несфокусированные крупные сосуды между фолликулами встречались у 42% больных. Признаки 2-й группы встречались чаще: ПЖКВФ – у всех пациентов, БЖПФО были отмечены у 67%, БОВФО и структуры по типу розеток - в половине случаев. Признаки «пигментного» паттерна также были представлены слабо (рис. 2).

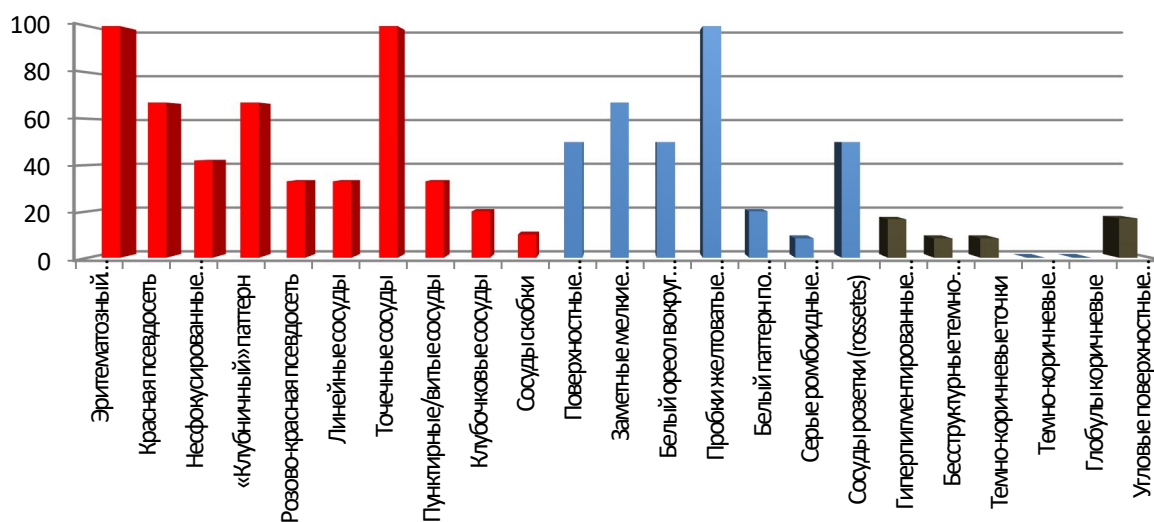


Рис. 2. Дерматоскопические признаки при кератотической форме АК

Пигментированная форма АК характеризовалась выраженностью пигментного паттерна. Признаки «сосудистого» паттерна были отмечены не более чем у трети пациентов и выражались довольно слабо. Наиболее специфическими симптомами, встречающимися у всех больных данной группы (100%) были гиперпигментированные открытые фолликулы (ГПОФ), темно-коричневые точки, прожилки, глобулы. Реже встречались угловые поверхностные коричневые линии – 66,6%, бесструктурные темно-

коричневые пятна – у трети пациентов (33%). Чаще были зафиксированы признаки 2-й группы: БЖПФО и БОВФО – у всех больных (100%), ПКЧБЖЦ обнаруживались у более чем половины пациентов (53%). (Рис. 3).

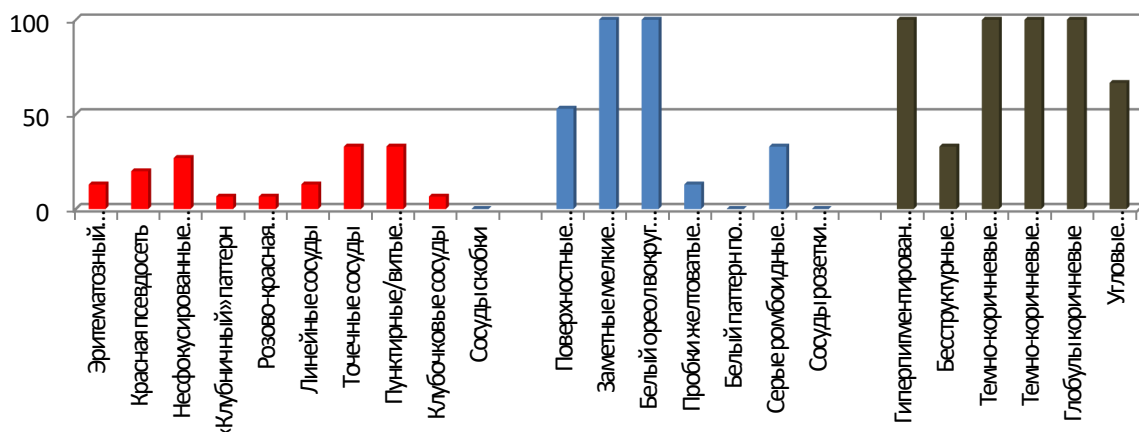


Рис. 3. Дерматоскопические признаки при пигментированной форме АК

Атрофическая форма АК была представлена всеми признаками сосудистого паттерна. Красная псевдосеть, несфокусированные крупные сосуды между фолликулами, «клубничный» паттерн и точечные сосуды встречались у всех пациентов данной группы (100%), реже были зафиксированы розово-красная псевдосеть, линейные сосуды, пунктирные/витые сосуды (по 60%), эритематозный бесструктурный фон, сосуды скобки были отмечены у 40% больных, клубочковые сосуды в очаге поражения имели 20% пациентов. Из 2-й группы признаков наиболее часто встречались БОВФО (60%), БЖПФО и структуры розетки – 40%, еще реже – ПКЧБЖЦ и ПЖКВФ (20%). ГПОФ встречались у всех пациентов (100%), бесструктурные темно-коричневые пятна отмечались у 40% и остальные признаки пигментного паттерна встречались у каждого пятого пациента (20%) либо по отдельности, либо в комплексе (Рис. 4).

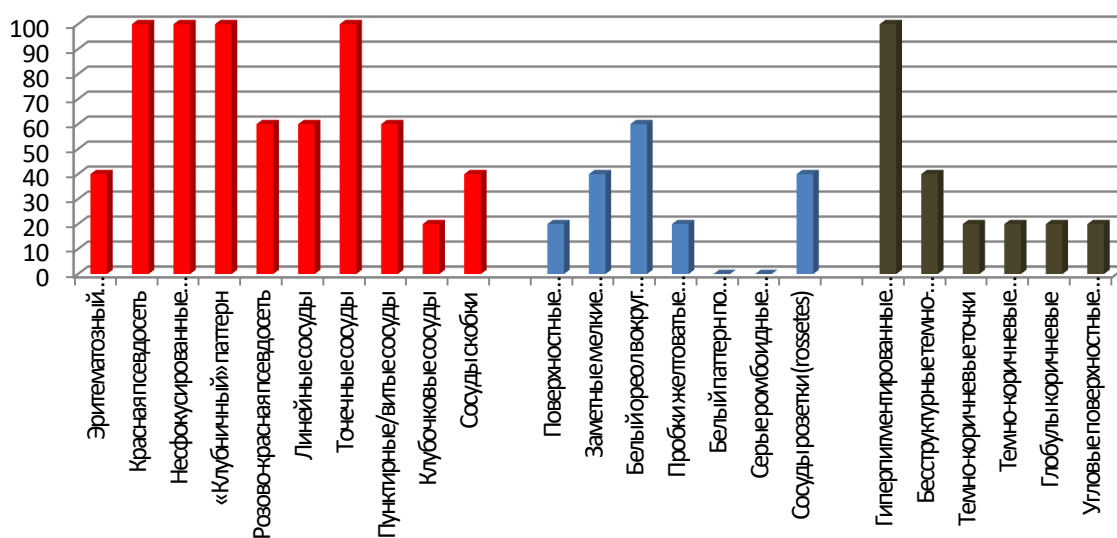


Рис. 4. Дерматоскопические признаки при атрофической форме АК

Лихеноидная форма АК имела явно выраженный сосудистый паттерн, незначительное вовлечение фолликулов в сочетании с пигментным

паттерном. Эритематозный бесструктурный фон и красная псевдосеть встречались у всех пациентов (100%), несфокусированные крупные сосуды между фолликулами, «клубничный» паттерн, точечные сосуды, пунктирные/витые сосуды встречались у 60% больных, розово-красная псевдосеть, линейные сосуды у 40%, клубочковые сосуды, сосуды скобки были отмечены у 20%. *ПКЧБЖЦ* были зафиксированы у 60%, *ПЖКВФ* – у 40%. *БЖПФО* и *БОВФО*, а также структуры по типу розетки обнаруживались у 20% больных. Все признаки пигментного паттерна также встречались, но не имели широкого распространения. *ГПОФ* наблюдались у 40%, все остальные признаки данного паттерна присутствовали в 20% случаев (рис. 5).

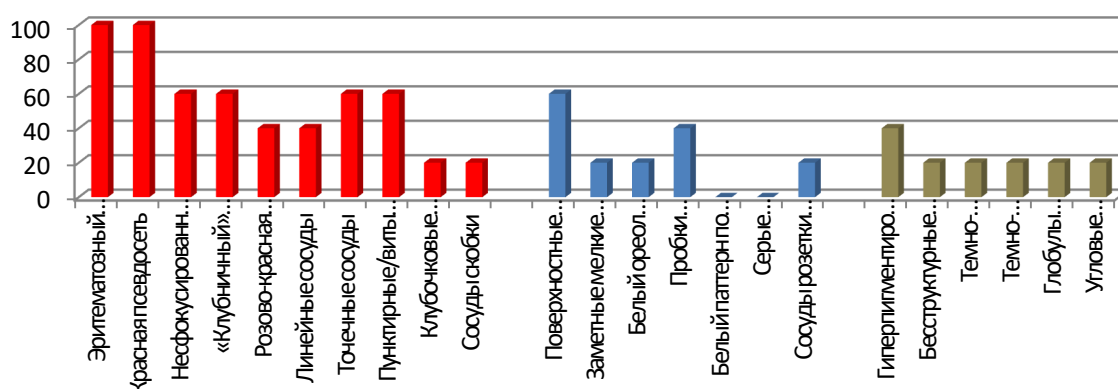


Рис. 5. Дерматоскопические признаки при лихеноидной форме АК

Кожный рог сопровождался эритематозным бесструктурным фоном и точечными сосудами во всех случаях (100%). Несфокусированные крупные сосуды между фолликулами были обнаружены у 40% больных, все остальные признаки, кроме «клубничного» паттерна встречались по 20% случаев. Вторая группа дерматоскопических признаков имела явно выраженный характер, так, *ПКЧБЖЦ*, *БОВФО*, белый паттерн по периферии очага поражения, окружающий центральные чешуйки встречались у каждого пациента (100%), более реже были отмечены структуры по типу розеток (40%), *БЖПФО* встречались у 20% больных. *ГПОФ* отмечались при этом у 40% больных, темно-коричневые точки и прожилки, коричневые глобулы были зафиксированы у 20% больных (рис 6).

Рис.8. Прогностическая значимость признаков «сосудистого паттерна» при различных стадиях АК.

В пятой главе диссертации «Гистопатологические изменения кожи при различных формах актинического кератоза» У всех 90 пациентов проведена диагностическая биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием. Биоптаты кожи на основании результатов разделены на 6 гистологических подтипов: гипертрофический ($n=45$), бовеноидный ($n=20$), атрофический ($n=15$), лихеноидный ($n=5$), пролиферативный ($n=3$) и акантолитический ($n=2$), соответственно.

В эпидермисе при **гипертрофической форме АК** наблюдались следующие признаки: локальный гиперкератоз ($n=25/45$, 55,5%), диффузный гиперкератоз ($n=20/45$; 44%), акантоз равномерный ($n=25/45$; 55,5%), акантоз неравномерный ($n=20/45$; 44%), гипогранулез локальный ($n=15/45$; 33%), дисплазия клеток эпидермиса (keratinocytic intraepidermal dysplasia - KIN) в стадии KIN 2 ($n=3/45$; 7%), в стадии KIN 3 ($n=7/45$; 15,5%), воспалительные лимфоциты в базальном слое в стадии KIN 2 ($n=3/45$; 15,5%), в стадии KIN 3 ($n=7/45$; 15,5%), атипичные кератиноциты в базальном слое в стадии KIN 2 - в 2 из 45 (4,4%), в стадии KIN 3 ($n=8/45$; 18%), атипичные кератиноциты в шиповатом слое в стадии KIN 2 ($n=2/45$; 4,4%), в стадии KIN 3 ($n=8/45$; 18%), патологические митозы в стадии KIN 3 ($n=10/45$; 22%) и нарушение стратификации кератиноцитов в стадии KIN 2 ($n=3/45$; 6,6%), в стадии KIN 3 ($n=7/45$; 15,5%).

Гистологическое исследование второй по численности группы АК (**бовеноидный вариант**) показало нижеследующие результаты в эпидермисе: локальный гиперкератоз ($n = 5/20$; 25%), диффузный гиперкератоз ($n = 15/20$; 75%), акантоз равномерный ($n = 5/20$; 25%), акантоз неравномерный ($n = 15/20$; 75%), гипогранулез локальный ($n = 5/20$; 25%), дисплазия клеток эпидермиса в стадии KIN 2 ($n = 2/20$; 10%), в стадии KIN 3 ($n = 8/20$; 40%), воспалительные лимфоциты в базальном слое в стадии KIN 2 ($n = 5/20$; 21%), в стадии KIN 3 ($n = 5/20$; 25%), атипичные кератиноциты в базальном слое в стадии KIN 2 ($n = 5/20$; 25%), в стадии KIN 3 ($n = 5/20$; 25%), атипичные кератиноциты в шиповатом слое в стадии KIN 2 ($n = 2/20$; 10%), в стадии KIN 3 ($n = 8/20$; 40%), патологические митозы в стадии KIN 3 ($n = 10/20$; 50%), и нарушение стратификации кератиноцитов в стадии KIN 2 ($n = 5/20$; 25%), в стадии KIN 3 ($n = 5/20$; 25%).

Атрофический вариант АК представлен в эпидермисе локальным гиперкератозом ($n=5/15$; 33%), струпом ($n=5/15$; 33%), локальной атрофией ($n=7/15$; 47%), диффузной атрофией ($n=8/15$; 53%), локальным гипогранулезом ($n=5/15$; 33%), дисплазией клеток эпидермиса в стадии KIN 3 ($n=10/10$; 100%), воспалительными лимфоцитами в базальном слое в стадии KIN 3 ($n=10/10$; 100%), атипичными кератиноцитами в базальном слое в стадии KIN 2 ($n=3/10$; 30%), в стадии KIN 3 ($n=7/10$; 70%), атипичными кератиноцитами в шиповатом слое в стадии KIN 2 ($n=2/10$; 20%), в стадии KIN 3 ($n=8/10$; 80%), патологическими митозами в стадии KIN 3 ($n=10/10$; 100%) и нарушением стратификации в стадии KIN 3 ($n=10/10$; 100%).

Изменения в эпидермисе при **лихеноидном варианте АК** представлены следующими гистопатологическими признаками: локальный гиперкератоз ($n=3/5$; 60%), струп ($n=1/5$; 40%), акантоз равномерный ($n=2/5$; 40%), акантоз неравномерный ($n=4/5$; 40%), спонгиоз локальный ($n=5/5$; 100%), воспалительные лимфоциты в базальном слое в стадии KIN 1 ($n=5/5$; 100%), в стадии KIN 2 ($n=1/5$; 20%), нарушение стратификации кератиноцитов в стадии KIN 2 ($n=2/5$; 40%), в стадии KIN 3 ($n=3/5$; 60%), соответственно.

Пролиферативный тип АК был представлен в эпидермисе локальным гиперкератозом у 2 из 3 (66,6%) пациентов, струпом у 1 из 3 (33%), равномерным акантозом у 2 из 3 (66,6%), неравномерным акантозом у 1 из 3 (33%), локальным гипергранулезом у 3 из 3 (100%), воспалительными лимфоцитами в базальном слое в стадии KIN 1 у 1 из 3 (33%), в стадии KIN 2 у 1 из 3 (33%) и нарушением стратификации кератиноцитов в стадии KIN 2 у 2 из 3 (66,6%).

Последний, шестой, гистологический вариант АК – **акантолитический** - представлен в эпидермисе локальным гиперкератозом у 1 из 2 (50%) человек, струпом у 1 из 2 (50%), равномерным акантозом у 1 из 2 (50%), неравномерным акантозом у 1 из 2 (50%), локальным гипогранулезом у 2 из 2 (100%), локальным спонгиозом у 1 из 2 (50%), воспалительными лимфоцитами в базальном слое в стадии KIN 1 у 2 из 2 (100%), в стадии KIN 2 у 1 из 2 (50%) и нарушением стратификации кератиноцитов в стадии KIN 2 у 2 из 2 (100%), 3 из 45 (6,6%), в стадии KIN 3 у 7 из 45 (15,5%) больных, соответственно.

В дерме оценены 14 различных морфологических признаков. Например, гипертрофический тип был представлен солнечным эластозом ($n=30/45$; 66,6%), базофильной дегенерацией коллагена ($n=15/45$; 33%), расширенными сосудами в сосочковом слое дермы ($n=15/45$; 33%), периваскулярным воспалительным инфильтратом ($n=45/45$; 100%) и интерстициальным воспалительным инфильтратом ($n=45/45$; 100%), состоящими из лимфоцитов ($n=45/45$; 100%), плазмоцитов ($n=3/45$; 6,6%), гистиоцитов ($n=30/45$; 66,6%), меланофагов ($n=3/45$; 6,6%), а также экзоцитозом лимфоцитов ($n=7/45$; 15,5%).

Изменения в дерме при **бовеноидном варианте** были представлены в виде солнечного эластоза ($n=15/20$; 75%), базофильной дегенерацией коллагена ($n=5/20$; 25%), расширенными сосудами в сосочковом слое дермы ($n=5/20$; 25%), отеком сосочкового слоя дермы ($n=2/20$; 10%), периваскулярным инфильтратом и интерстициальным воспалительным инфильтратом ($n=2/20$; 100%), состоящим из лимфоцитов ($n=2/20$; 100%), плазмоцитов ($n=3/20$; 15%), гистиоцитов ($n=10/20$; 50%), меланофагов ($n=2/20$; 10%), а также экзоцитозом лимфоцитов ($n=2/20$; 10%), соответственно.

Атрофический вариант актинического кератоза характеризовался солнечным эластозом у 13 из 15 (87%) пациентов, базофильной дегенерацией коллагена у 15 из 15 (100%), периваскулярным и интерстициальным воспалительным инфильтратом у 15 из 15 (100%), состоящие из лимфоцитов

у 15 из 15 (100%), плазмочитов у 2 из 13 (13%), гистиоцитов у 5 из 15 (33%) и экзоцитозом лимфоцитов у 10 из 15 (66,6%) больных соответственно.

При **лихеноидном варианте АК** ($n=5$) в дерме отмечались солнечный эластоз ($n=2/5$; 40%), базофильная дегенерация коллагена ($n=3/20$; 60%), расширенные сосуды в сосочковом слое дермы ($n=5/5$; 100%), отек сосочкового слоя дермы ($n=3/5$; 60%), периваскулярный инфильтрат и интерстициальный воспалительный инфильтрат у ($n=5/5$; 100%), состоящие из лимфоцитов ($n=5/5$; 100%), эозинофилов ($n=2/5$; 40%), и экзоцитоз лимфоцитов ($n=5/5$; 100%), соответственно.

При **пролиферативном варианте АК** также наблюдались следующие признаки: солнечный эластоз ($n=1/3$; 33%), базофильная дегенерация коллагена ($n=2/3$; 66%), расширенные сосуды в сосочковом слое дермы ($n=1/3$; 33%), склероз сосочкового слоя ($n=3/3$; 100%), периваскулярный инфильтрат и интерстициальный воспалительный инфильтрат ($n=3/3$; 100%), состоящие из лимфоцитов ($n=3/3$; 100%). В воспалительном инфильтрате другие клетки не выявлялись.

Последнюю гистологическую группу АК составил редкий **акантолитический вариант** ($n=2$). В дерме больных данной группы выявлялись солнечный эластоз ($n=1/2$; 50%), базофильная дегенерация коллагена ($n=1/2$; 50%), расширенные сосуды в сосочковом слое дермы ($n=1/2$; 50%), отек сосочкового слоя дермы ($n=2/2$; 100%), периваскулярный инфильтрат и интерстициальный воспалительный инфильтрат ($n=2/2$; 100%), состоящие из лимфоцитов ($n=3/3$; 100%). Последние имели тенденцию к проникновению в эпидермис (экзоцитоз лимфоцитов) ($n=2/2$; 100%).

В шестой главе «**Иммуногистохимическая характеристика биоптатов кожи с различными формами актинического кератоза**» представлены данные исследования 30 биоптатов с тремя гистологическими вариантами АК – бовеноидным, гипертрофическим и атрофическим. Остальные варианты исключены из исследования ввиду малого числа пациентов и отсутствия у них развитой стадии заболевания. На основании клинкоморфологического анализа все эти больные имели KIN 2, KIN 3.

В первой, **бовеноидной**, группе больных ($n=10$) в эпидермисе наблюдалась экспрессия всех четырех - CD4, CD8, PCNA, p53 маркеров. Высокий процент экспрессии отмечался при исследовании маркера CD4 (100%). В стадиях KIN 2 (50%) и KIN 3 (50%), последнее выражалось с одинаковой частотой. Маркер цитотоксических лимфоцитов CD8 выявлялся у 40% человек с равномерным распределением в стадиях KIN 2 (20%) и KIN 3 (20%), соответственно. Маркер PCNA отмечался у всех 100% пациентов с бовеноидным вариантом АК. В стадии KIN 2 он выявлялся у 30% и в стадии KIN 3 у 70% больных. Как видно, в последней стадии заболевания он более выражен. Сходный результат был получен при изучении маркера апоптоза p53. Последний был обнаружен у 30% в стадии KIN 2 и в стадии KIN 70% человек соответственно.

При ИГХ-исследовании маркеров CD4, CD8, PCNA и p53 в дерме получены следующие результаты. Маркер Т-хелперных CD4 лимфоцитов

выявлялся у 6 из 10 (60%) в стадии KIN 2 и в стадии KIN 3 у 4 из 10 (40%) больных бовеноидным вариантом АК. Антиген цитотоксических CD8 лимфоцитов отмечался с одинаковой частотой в стадии KIN 2 ($n=2/10$, 20%) и в стадии KIN 3 ($n=2/10$, 20%), соответственно.

Экспрессия вышеуказанных четырех маркеров также была определена у больных **гипертрофическим** вариантом АК. В эпидермисе маркер Т-хелпера (CD4) экспрессировался в 100% случаев. В стадии KIN 2 данный маркер наблюдался у 40% и в стадии KIN 3 у остальных 60% больных, соответственно. Антиген цитотоксических лимфоцитов обнаруживался в меньшей степени, а именно в стадии KIN 2 у 30% и в стадии KIN 3 у 10% человек, соответственно. В данной группе больных интересный показатель был выявлен при изучении PCNA, необходимого для синтеза ДНК и вспомогательного белка для альфа-ДНК полимеразы, который повышается во время фазы G1/S клеточного цикла. Он экспрессировался в эпидермисе у 20% в стадии KIN 2 и у 80% в стадии KIN 3. Данный показатель является самым высоким среди всех изученных групп. Реакция на маркер p53 наблюдалась также у 20% в стадии KIN 2 и в стадии KIN 3 у 80% человек.

В дерме при гипертрофическом варианте АК антиген CD4 наблюдался одинаково как в стадии KIN 2 (50%), так и в стадии KIN 3 соответственно. Маркер цитотоксического лимфоцита CD8 больше выявлялся в стадии KIN 2 (30%), чем в стадии KIN 3 (20%). Маркеры p53 и PCNA вовсе не выявлялись.

Атрофический вариант АК был представлен в эпидермисе экспрессией у 80% пациентов маркера CD4 в стадии KIN 3 и в стадии KIN 2 у 20%, соответственно. Как и в предыдущих группах, в наименьшей степени обнаружена экспрессия маркера CD8, который наблюдался в 20% случаев в стадии KIN 2 и в 30% в стадии KIN 3. Маркер PCNA экспрессировался только у 50% пациентов в стадии KIN 3. Высокие показатели реакции в эпидермисе отмечались при исследовании маркера p53. Он обнаруживался у 80% больных в стадии KIN 3 и у 20% в стадии KIN 2 (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели экспрессии различных иммуногистохимических маркеров при KIN 2, KIN 3 и их реакция в эпидермисе (N=30)

ИГХ-маркеры	Гистологические типы актинического кератоза					
	бовеноидный (n=10)		гипертрофический (n=10)		атрофический (n=10)	
	KIN 2	KIN 3	KIN 2	KIN 3	KIN 2	KIN 3
CD4	5 (50%)	5 (50%)	4 (40%)	6 (60%)	2 (20%)	8 (80%)
CD8	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	1 (10%)	2 (20%)	3 (30%)
PCNA	3 (30%)	7 (70%)	2 (20%)	8 (80%)	0 (0%)	5 (50%)
p53	3 (30%)	7 (70%)	2 (20%)	8 (80%)	2 (20%)	8 (80%)

При атрофическом варианте АК, как и в других группах, в дерме выявлялась экспрессия только маркера лимфоцитов. При этом антиген CD4 обнаруживался у 70% человек в стадии KIN 2, тогда как в стадии KIN 3 всего лишь у 30% больных. Антиген CD8 наблюдался у 30% пациентов, а именно в

стадии KIN 2 у 20% и в стадии KIN 3 у 10%. Маркеры PCNA и p53 не обнаруживались в дерме во всех исследуемых группах (табл. 3).

Таблица 3.

Показатели экспрессии различных иммуногистохимических маркеров при KIN 2, KIN 3 и их реакция в дерме (N=30)

ИГХ-маркеры	Гистологические типы актинического кератоза					
	Бовеноидный (n=10)		гипертрофический (n=10)		атрофический (n=10)	
	KIN 2	KIN 3	KIN 2	KIN 3	KIN 2	KIN 3
CD4	6 (60%)	4 (40%)	5 (50%)	5 (50%)	7 (70%)	3 (30%)
CD8	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)

В седьмой главе «Математическое моделирование для определения корреляционной зависимости между стадиями актинического кератоза» разработана математическая модель связи между стадиями заболевания на основании изучения комплекса дерматоскопических признаков АК. Исходя из линейного характера математической модели корреляционной зависимости между стадиями заболевания она имеет вид:

$t = Ax + By + Cz$. Здесь A , B и C — неизвестные параметры. Эту связь точнее можно писать в виде $t - \bar{t} = A(x - \bar{x}) + B(y - \bar{y}) + C(z - \bar{z})$. Неизвестные

параметры A , B и C ищем в виде $A = \frac{r_{xt} - r_{yt}r_{xy}}{1 - r_{xy}^2} \times \frac{\sigma_t}{\sigma_x}$;

$B = \frac{r_{yt} - r_{xy}r_{xt}}{1 - r_{xy}^2} \times \frac{\sigma_t}{\sigma_y}$ $C = \frac{r_{zt} - r_{zy}r_{yt}}{1 - r_{zy}^2} \times \frac{\sigma_t}{\sigma_z}$, где $r_{xy} = \frac{\overline{xy} - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sigma_x \sigma_y}$ — коэффициент

корреляции между переменными x и y ; Аналогичным образом обозначается корреляции между переменными x и z ; x и t ; y и z и t ; z и t ;

$\sigma_x, \sigma_y, \sigma_z, \sigma_t$ — среднеквадратические отклонения переменных x, y, z, t ;

$\bar{x}, \bar{y}, \bar{z}, \bar{t}$ — средние значения переменных x, y, z, t .

Среднее значения x (АК стадии 0) равно $\bar{x} = \frac{\sum_i x_i}{n} = \frac{720,0}{23} \approx 31,3$

Среднее значения y (АК стадии 1) равно $\bar{y} = \frac{\sum_i y_i}{n} = \frac{952,8}{23} \approx 41,43$

Среднее значения z (АК стадии 2) равно $\bar{z} = \frac{\sum_i z_i}{n} = \frac{1341,2}{23} \approx 58,31$

Среднее значения t (АК стадии 3) равно $\bar{t} = \frac{\sum_i t_i}{n} = \frac{1314,7}{23} \approx 57,16$.

Среднеквадратическое отклонение переменной x определяется по формуле:

$\sigma_x = \sqrt{\overline{x^2} - \bar{x}^2}$; $\sigma_x = \sqrt{\frac{39066,67}{23} - (31,3)^2} \approx \sqrt{1698,55 - 979,69} = \sqrt{718,86} \approx 26,81$.

Среднеквадратические отклонения переменных y, z, t высчитываются аналогичным образом:

$$\sigma_y = \sqrt{\frac{62961,75}{23} - (41,43)^2} \approx \sqrt{2737,47 - 1716,45} = \sqrt{1021,03} \approx 31,96 \cdot$$

$$\sigma_z = \sqrt{\frac{96401,38}{23} - (58,31)^2} \approx \sqrt{4191,36 - 3400,06} = \sqrt{791,3} \approx 28,13 \cdot$$

$$\sigma_t = \sqrt{\frac{100198,96}{23} - (57,16)^2} \approx \sqrt{4356,48 - 3267,27} = \sqrt{1089,21} \approx 33,0 \cdot$$

Используя полученные данные, составляется математическая модель связи между стадиями заболевания и дерматоскопическими признаками АК. Для этого необходимы коэффициенты корреляции между стадиями заболевания:

$$r_{xy} = \frac{\overline{xy} - \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sigma_x \cdot \sigma_y} = \frac{46250,94/23 - 31,3 \cdot 41,43}{26,81 \cdot 31,96} \approx \frac{2010,91 - 1296,76}{856,68} \approx \frac{714,15}{856,68} \approx 0,834;$$

$$r_{yz} = \frac{\overline{yz} - \bar{y} \cdot \bar{z}}{\sigma_y \cdot \sigma_z} = \frac{73198,94/23 - 41,43 \cdot 58,31}{31,96 \cdot 28,13} \approx \frac{3182,56 - 2415,78}{898,85} \approx \frac{766,78}{898,85} \approx 0,853;$$

$$r_{xt} = \frac{\overline{xt} - \bar{x} \cdot \bar{t}}{\sigma_x \cdot \sigma_t} = \frac{53921,57/23 - 31,3 \cdot 57,15}{26,81 \cdot 33,0} \approx \frac{2344,42 - 1789,11}{884,65} \approx \frac{555,31}{884,65} \approx 0,627;$$

$$r_{yt} = \frac{\overline{yt} - \bar{y} \cdot \bar{t}}{\sigma_y \cdot \sigma_t} = \frac{69996,7/23 - 41,43 \cdot 57,16}{31,96 \cdot 33,0} \approx \frac{3043,33 - 2368,14}{1054,65} \approx \frac{675,19}{1054,65} \approx 0,640;$$

$$r_{zt} = \frac{\overline{zt} - \bar{z} \cdot \bar{t}}{\sigma_z \cdot \sigma_t} = \frac{93858,1/23 - 58,31 \cdot 57,16}{28,13 \cdot 33,0} \approx \frac{4080,79 - 3332,996}{928,19} \approx \frac{747,79}{928,19} \approx 0,805.$$

Используя полученные коэффициенты корреляции и среднеквадратические отклонения переменных x, y, z, t , вычисляются значения параметров A, B и C . Получается:

$$A = \frac{0,627 - 0,640 \cdot 0,834}{1 - 0,834^2} \cdot \frac{33,0}{26,81} \approx \frac{0,0932}{0,3044} \cdot 1,23 \approx 0,3062 \cdot 1,23 \approx 0,378;$$

$$B = \frac{0,640 - 0,834 \cdot 0,627}{1 - 0,834^2} \cdot \frac{33,0}{31,96} \approx \frac{0,117}{0,3044} \cdot 1,03 \approx 0,397;$$

$$C = \frac{0,805 - 0,853 \cdot 0,640}{1 - 0,834^2} \cdot \frac{33,0}{28,13} \approx \frac{0,25908}{0,3044} \cdot 1,173 \approx 0,996 \cdot$$

Далее определяется связь между стадиями болезни формулой:

$$t - 57,17 = 0,378 \cdot (x - 31,3) + 0,397 \cdot (y - 41,43) - 0,996 \cdot (z - 58,31).$$

Получается: $t - 57,17 = 0,378x - 11,83 + 0,397y - 16,45 + 0,996z - 58,08$.

$$\text{И окончательно значение: } t - 0,378x - 0,397y - 0,996z + 29,2 = 0$$

— модель связи между стадиями заболевания дерматоскопических признаков АК.

Далее высчитывается плотность корреляционной связи между стадиями болезни x, y, z и t с помощью формулы:

$$R = \sqrt{\frac{r_{xt}^2 - 2r_{xy}r_{yt}r_{zt} + r_{zt}^2}{1 - r_{xy}^2}}; R = \sqrt{\frac{0,627^2 - 2 \cdot 0,834 \cdot 0,640 \cdot 0,805 + 0,805^2}{1 - 0,834^2}} =$$

$$= \sqrt{\frac{0,393129 - 0,8593536 + 0,648025}{0,3044}} = \sqrt{\frac{0,1818004}{0,3044}} = \sqrt{0,597242} \approx 0,773.$$

Результаты расчетов сведены в таблицу 4.

Таблица 4.

Результаты построения математической модели

Параметр	Значение
Показатель	Дерматоскопические признаки АК при четырёх стадиях заболевания
Форма модели	Линейная
Модель	$t = 0,378x + 0,397y + 0,996z - 29,2$
Квадрат плотности корреляционной связи	0,773

Как видно из результатов сравнительного анализа и математической моделей дерматоскопических признаков АК при различных стадиях заболевания эти этапы сильно связаны между собой, что означает, что увеличение значений одной стадий приводит увеличению значений следующей стадии, они связаны прямо пропорционально.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Анализ актинического кератоза показал разнообразие клинико-морфологических проявлений и выделение 6 вариантов и/или групп заболевания: кератотический, атрофический, кожный рог, эритематозный, пигментированный и лихеноидный. Все формы болезни (кроме пигментированной) сопровождаются эритемой и шелушением на поверхности различной степени выраженности. Гистопатологические изменения в реактивной части кожи отражаются на клинической картине заболевания.
2. Основные морфологические признаки актинического кератоза наблюдаются в эпидермисе, нежели в дерме, и патогномичными признаками являются дисплазия клеток эпидермиса, наличие атипичных кератиноцитов как в базальном, так и шиповатом слоях эпидермиса, патологические митозы и нарушение стратификации кератиноцитов. Акантоз, гипергранулез, атрофия эпидермиса не являются специфическими и носят реакционный характер.
3. По результатам дерматоскопии можно выделить 3 основные категории, характеризующие актинический кератоз:
сосудистый паттерн различной степени выраженности (точечные сосуды, красная псевдосеть, эритематозный фон);
фолликуло-ассоциированные признаки: белый ореол вокруг очага поражения и наличие кератиновых чешуек на поверхности кожи;
пигментные изменения (бесструктурные темно-коричневые пятна, темно-коричневые точки, темно-коричневые прожилки, глобулы коричневые, угловые поверхностные коричневые линии).
4. Специфическими дерматоскопическими признаками прогрессии АК от стадии 0 до стадии 3 является выраженность сосудистого паттерна (пунктирные/витые, клубочковые сосуды, клубничный паттерн) с фолликуло-

ассоциированными признаками. Чем выше стадия, тем более выражены данные признаки.

5. Антигены PCNA и p53 могут быть биомаркерами для прогнозирования исхода актинического кератоза: экспрессия маркеров PCNA и p53 в базальном и шиповатом слоях эпидермиса указывает на потенциальную злокачественную трансформацию, тогда как слабая реакция - на более доброкачественное течение заболевания. Маркеры CD4 и CD8 не являются значимыми в диагностике и прогнозировании исхода АК.

6. Коэффициенты корреляции между всеми стадиями попарно положительны, что означает – увеличение значений одной стадий приводит к увеличению значений следующей стадии, т.е. они связаны прямо пропорционально. Связь между стадией 3 и предыдущими стадиями линейная: $t = 0,378x + 0,397y + 0,996z - 29,2$. Плотность корреляционной связи между стадиями болезни x , y , z и t достаточно сильная $R=0,773$ (77,3%).

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

FERGANA MEDICAL INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH

PYAGAY GRIGORIY BORISOVICH

**CLINICAL-HISTOPATHOLOGICAL, DERMOSCOPIC AND
IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF VARIOS FORMS
OF ACTINIC KERATOSIS**

14.00.11-Dermatology and venereology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

Ferghana – 2024

The theme of the dissertation of the doctor of science (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2022.2.DSc/Tib693.

The dissertation was carried out at the Ferghana Medical Institute of Public Health.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of «ZiyoNet» Information and educational portal www.ziyo.net.

Scientific supervisor:

Sidikov Akmal Abdukaxarovich
Doctor of Medicine, professor

Official opponents:

Vaisov Adxam Shavkatovich
Doctor of Medicine, professor

Nishanov Donier Anarbaevich
Doctor of Medicine, professor

Ohlopkov Vitaliy Aleksandrovich
Doctor of Medicine, professor

Leading organization:

**RSSPMC of Dermatovenerology and
cosmetology of the Ministry of Health of
the Republic of Uzbekistan**

Defense will take place « ____ » _____ 2024 at ____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent pediatric medical institute at address: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol Street, 223. Phone/fax: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Dissertation is registered in Informational - resource centre of Tashkent pediatric medical institute, registration No. _____. The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol street, 223. (99871) 262-33-14

Abstract of dissertation was distributed on « ____ » _____ 2024 year
(Registry report № _____ dated « ____ » _____ 2024 year)

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

T.A. Nabiev
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine

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

INTRODUCTION (abstract of the doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research: The aim of the research: to study the clinical and morphological, dermoscopic and immunohistochemical characteristics of various forms of actinic keratosis and to determine the early signs of progression into squamous cell carcinoma.

The object of the research were 90 patients with various forms of actinic keratosis, examined at an outpatient appointment in interdistrict skin and venereological dispensaries No. 2, No. 8, as well as in the private clinic of Gregory Derm LLC in Tashkent.

The scientific novelty of the research is as follows:

the uniqueness of the presented results of a comprehensive data analysis of clinical, dermoscopic, histopathological and immunohistochemical examinations of skin biopsy specimens from patients with various forms of actinic keratosis is proved;

prognostically unfavorable dermoscopic signs of vascular pattern and signs associated with follicles in actinic keratosis have been identified and proven;

the analysis of the complex of dermoscopic signs found in AK made it possible to systematize, differentiate and prove the diagnostic and prognostic significance of each sign, which makes it possible to identify the early progression of AK into squamous cell skin carcinoma;

the developed mathematical model proved a dense correlation between the dermoscopic and histopathological signs of various stages of actinic keratosis;

the pronounced expression of the CD4 marker, accompanied by a slight expression of cytotoxic CD8 lymphocytes in skin biopsy specimens of patients with various forms of AK confirms the presence of an immune response defect in the pathogenesis of AK; be

the data of the immunohistochemical analysis prove that PCNA and p53 markers are strongly expressed in patients with stages 2-3 of actinic keratosis and are prognostic markers for early detection of the progression to squamous cell skin carcinoma.

Implementation of research results: Based on the obtained comprehensive scientific results of the study of patients with various forms of AK

Methodological recommendations have been developed and approved on the basis of scientific results on optimizing the diagnosis of AC "Optimization of early diagnosis of actinic keratosis" (Conclusion of the TSDI (Tashkent state dental institute) Problem Commission dated February 20, 2023 Protocol No. 6 and approved by the Scientific Council of TSDI on March 29, 2023 Protocol No. 8). These guidelines optimize the process of early diagnosis of actinic keratosis based on clinical dermoscopic and pathomorphological examination with the choice of the most recognized treatment methods;

methodological recommendations on the algorithm for the diagnosis and management of patients with actinic keratosis "Algorithm for the diagnosis and management of patients with actinic keratosis" (Conclusion of the FMIOPH [Fergana medical institute of public health] Problem Commission dated February

4, 2023 Protocol No. 1 and approved by the Scientific Council of the FMIOPH on February 7, 2023 Protocol No. 7) were developed and approved, allowing on the basis of dynamic clinical and dermoscopic control of patients to determine the prognosis of the disease with the determination of the most acceptable tactics of patient management;

the results of the study were implemented in the educational, scientific and diagnostic work of the Ferghana Medical Institute of Public Health, departments of therapeutic direction No. 1 and No. 4 of the Tashkent State Dental Institute, EGE UNIVERSITY (Turkey), in Interdistrict skin and Venereological dispensaries No. 2, No. 8 of Tashkent, Regional branches of the RSSPMCDC of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan in Tashkent, Ferghana region and the Republic of Karakalpakstan. The implementation of the obtained research results made it possible to develop a program of diagnostic measures based on a set of clinical and morphological, dermatoscopic and immunohistochemical criteria to solve the problem of diagnosing actinic keratosis and supplement the existing algorithms for managing patients with this disease, which will favorably affect the quality of life of patients.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 8 chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations, a list of references and 15 appendices. The volume of the dissertation is 199 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Пягай Г.Б. с соавт. Патент на изобретение: «Способ диагностики и прогноза развития актинического кератоза» № IAP 07211 от 30.11.2022 г.
2. Пягай Г.Б., Сыдииков А.А., Пягай О.Г. Клинико-эпидемиологические и патогенетические аспекты актинического кератоза // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2022 г. №4. С. 57-62. (14.00.00, №1)
3. Пягай Г.Б., Сыдииков А.А., Ибрагимова Н.С., Аллаева М.Д. Дерматоскопические данные у больных с различными формами актинического кератоза // Журнал медицина и инновации. 2022. г. №4. С. 391-403. (14.00.00, №43 ОАК Раёсатининг 2021 йил 30 апрелдаги 296/5-сон қарори)
4. Пягай Г.Б., Сыдииков А.А., Ибрагимова Н.С. Иммуногистохимические исследования и их место в понимании патогенеза актинического кератоза // Тиббиёт ва спорт.-Т.-2022.-№3-4, с.70-74. (14.00.00, №23)
5. Пягай Г.Б., Сыдииков А.А. Математические модели прогнозирования заболеваний и перспективы их применения при актиническом кератозе // Журнал клинической и профилактической медицины. - 2022. - Т. 1 - №2. - С. 90-95.
6. Пягай Г.Б. Клиническая характеристика пациентов с актиническим кератозом в Республике Узбекистан // Журнал Дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Т. 2023. №1. С. 30-32. (14.00.00, №14)
7. Пягай Г.Б. Актуальность алгоритмов диагностики и лечения на примере клинического случая пациента с актиническим кератозом // Медицина и инновации. Т. 2023 г. №1. С. 398-404. (14.00.00, №43 ОАК Раёсатининг 2021 йил 30 апрелдаги 296/5-сон қарори)
8. Пягай Г.Б., Сыдииков А.А., Юсупова А.К. Результаты изучения корреляционной зависимости между стадиями актинического кератоза методом математического моделирования // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2023 г. №1. С. 89-95. (14.00.00, №1)
9. Пягай Г.Б., Сидиков А.А. Иммуногистохимическая характеристика биоптатов кожи с различными формами актинического кератоза // Журнал клинической и профилактической медицины. ЖКМП.-2023.-Т.1-№1.-С.58-63.
10. Пягай Г.Б., Сыдииков А.А., Ибрагимова Н.С., Аллаева М.Д., Солметова М.Н. Клинико-морфологическая корреляция в диагностике различных форм актинического кератоза// Журнал клинической и профилактической медицины. ЖКМП.-2023.-Т.2-№2.-С.55-59.
11. Пягай Г.Б., Таджибаев Б.Т., Юлдашев К.К, Золотаревская Л.Ф., Ахатова Ш.Х. Оптимизация диагностики актинического кератоза на уровне кожно-венерологических диспансеров// Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2023. №2. С. 71-74. (14.00.00, №1)

12. Сыди́ков А.А., Пяга́й Г.Б., Пяга́й О.Г. Актиниче́ский керато́з, совре́менные дан́ные о пато́гене́зе забо́лева́ния и акту́альность ранней диагно́стики//Вестник Авице́нны. 2023;25(4):541-52. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-541-552>. (scopus)

13. Pyagay G.B., Sydikov A.A., Pyagay O.G. Histological alterations in the skin observed in different manifestations of actinic keratosis// Art of medicine. International medical scientific journal. Vol.3. - №4. 2023. (14.00.00, №3)

II-босқич (II часть; II part)

14. Пяга́й Г.Б. Актиниче́ский керато́з. Этиопато́генез, кли́ника, морфо́логия, диагно́стика и такти́ка тера́пии // Моногра́фия. Ташкент: «Umid design». 2023 г. 160 с.

15. Пяга́й Г.Б., Си́ди́ков А.А. Алго́ритм диагно́стики и веде́ния пацие́нтов с актиниче́ским керато́зом. Мето́диче́ские рекоме́ндации. Ташкент, «Umid design», 2023. – 28 с.

16. Пяга́й Г.Б., Си́ди́ков А.А. Оптимиза́ция ранней диагно́стики актиниче́ского керато́за. Мето́диче́ские рекоме́ндации. Ташкент, «Umid design», 2023. – 36 с.

17. Пяга́й Г.Б., Ри́хси́боев Ж.Р., Гребе́нькова О.Ю. К пробле́ме актиниче́ского керато́за // Сборник тезисов 2-й междуна́родной научно-пра́ктической конфере́нции «Перспе́ктивы разви́тия новых техно́логий в диагно́стике и лече́нии в дермато́венероло́гии и дермато́нкопато́логии» 6 мая 2022 г. Фергана. С. 120-121.

18. Пяга́й Г.Б. Осно́вные дермато́скопиче́ские при́знаки актиниче́ского керато́за // Дермато́венероло́гия и эсте́тическая меди́цина. 2022 г. №3. Матери́алы VIII Съез́да Дермато́венероло́гов и космо́тологов Респу́блики Узбеки́стан. 7-8 октя́бря. С. 46.

19. Пяга́й Г.Б., Ибра́гимова Н.С. Резу́льтаты кли́ниче́ского обследо́вания пацие́нтов с актиниче́ским керато́зом // Дермато́венероло́гия и эсте́тическая меди́цина. 2022 г. №3. Матери́алы VIII Съез́да Дермато́венероло́гов и космо́тологов Респу́блики Узбеки́стан. 7-8 октя́бря. С. 46.

20. Пяга́й Г.Б., Сыди́ков А.А., Ибра́гимова Н.С. Кли́ниче́ские фо́рмы актиниче́ского керато́за в Респу́блике Узбеки́стан // Сборник тезисов Все́российского Фо́рума Нацио́нального Алья́нса дермато́венероло́гов и космо́тологов «Дермато́вероло́гия и космо́тология: синте́з науки и пра́ктики» 17-18 октя́бря 2022. г. С. 61.

21. Pyagay G.B., Ibragimova N.S. Criteria for selecting therapy for patients with actinic keratosis // Proceedings of International Congress on “Multidisciplinary Studies in Education and Applied Sciences” Hosted Online from Los Angeles, California, USA on February 10th, 2023., p. 156.

22. Пяга́й Г.Б., Сыди́ков А.А., Та́джибаев Б.Т., Юлдаше́в К.К. Дермато́скопиче́ские патте́рны в диагно́стике актиниче́ского керато́за // Сборник тезисов III-й междуна́родной научно-пра́ктической конфере́нции «Перспе́ктивы разви́тия новых техно́логий в диагно́стике и лече́нии в

- дерматовенерологии и дерматонкопатологии» 6 мая 2022 г. Фергана. С. 129.
23. Пягай Г.Б., Сыдилов А.А., Таджибаев Б.Т., Золоторевская Л.Ф. Клинические критерии в диагностике актинического кератоза // Сборник тезисов III-й международной научно-практической конференции «Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматонкопатологии» 6 мая 2022 г. Фергана. С. 130-131.
24. Пягай Г.Б., Юлдашев К.К., Ахатова Ш.Х., Золоторевская Л.Ф. Роль врачей дерматологов в ранней диагностике актинического кератоза // Сборник тезисов III-й международной научно-практической конференции «Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматонкопатологии» 6 мая 2022 г. Фергана. С. 132.
25. Пягай Г.Б., Ещанов М.К. Проблемы и перспективы изучения актинического кератоза в аридной зоне южного приаралья // Сборник тезисов III-й международной научно-практической конференции «Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматонкопатологии» 6 мая 2022 г. Фергана. С. 133-134.
26. Pyagay G. Results of histopathologic examination of patients with actinic keratosis // SYMPOSIUM EADV. SEVILLE. 18-20 May 2023. Abstract № 1363.
27. Пягай Г.Б., Сыдилов А.А. Экспрессия PCNA и P53 при ИГХ-исследовании биоптатов пациентов с актиническим кератозом. Международная научно-практическая конференция "Современные междисциплинарные подходы в дерматовенерологической и эстетической медицине". Журнал дерматовенерология и эстетическая медицина. 2023. №3. С. 51.
28. Пягай Г.Б., Экспрессия ИГХ-маркеров CD4 и CD8 в биоптатах пациентов с актиническим кератозом. Международная научно-практическая конференция "Современные междисциплинарные подходы в дерматовенерологической и эстетической медицине". Журнал дерматовенерология и эстетическая медицина. 2023. №3. С. 51-52.

Разрешено к печати: _____ 202__ года
Объем – 3,6 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № _____ - 2023. Отпечатано