

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.26.01 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ

МАЛИКОВА НИЛУФАР НУСРАТУЛЛАЕВНА

**АКНЕ ПАТОГЕНЕЗИННИГ КЛИНИК, ГЕНЕТИК ВА БИОКИМЁВИЙ
АСОСЛАРИ: КЛИНИК КЕЧИШИНИ ПРОГНОЗЛАШ ВА ДАВОЛАШ
СТРАТЕГИЯСИГА ЯНГИЧА ЁНДАШУВЛАР**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Маликова Нилуфар Нусратуллаевна

Акне патогенезининг клиник, генетик ва биокимёвий асослари: клиник кечишини прогнозлаш ва даволаш стратегиясига янгича ёндашувлар.....	3
--	---

Маликова Нилуфар Нусратуллаевна

Клинические и генетико-биохимические основы патогенеза акне: новые подходы к прогнозированию течения и стратегии лечения.....	35
---	----

Malikova Nilufar Nusratullayevna

Clinical and genetic-biochemical bases of acne pathogenesis: new approaches to predicting the course and treatment strategies	65
---	----

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ List of published works.....	73
---	----

РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ ВА КОСМЕТОЛОГИЯ ИЛМИЙ АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.26.01 РАҶАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ

МАЛИКОВА НИЛУФАР НУСРАТУЛЛАЕВНА

АКНЕ ПАТОГЕНЕЗИННИГ КЛИНИК, ГЕНЕТИК ВА БИОКИМЁВИЙ
АСОСЛАРИ: КЛИНИК КЕЧИШИНИ ПРОГНОЗЛАШ ВА ДАВОЛАШ
СТРАТЕГИЯСИГА ЯНГИЧА ЁНДАШУВЛАР

14.00.11 – Дерматология ва венерология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида № B2023.2.DSc/Tib847 рақам билан рўйхатга олинган.

Фан доктори (DSc) диссертацияси Тиббиёт ходимларини касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчилар:

Арифов Сайдкасим Сайдазимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Пакирдинов Адҳам Бегишевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Охлопков Виталий Александрович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мухамедов Рустам Султанович
биология фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Остона Тиббиёт Университети

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий амалий тиббиёт маркази хузуридаги илмий даража берувчи DSc.06/2025.27.12.Tib.26.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2026 йил «_____» соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий қўчаси, 3 уй. Тел./факс: (+998) 78-147-02-06; e-mail: niidiv@mail.ru).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий қўчаси, 3 уй. Тел./факс: (+998) 78-147-02-06.

Диссертация автореферати 2026 йил «_____» куни тарқатилди.
(2026 йил «_____» даги _____ рақамли реестр баённомаси).

У.Ю.Сабиров

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

М.А. Мирсаидова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.Б. Рахматов

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарбилиги ва зарурати. Сўнги йилларда дерматологик, айниқса терининг яллиғланиши билан кечадиган касалликларни олдини олиш ва даволаш замонавий дерматологиянинг муҳим муаммолардан бўлиб қолмоқда. Айниқса акне касаллиги билан боғлиқ муаммолар, уни юзнинг эстетик кўринишига таъсири, психосоматик стресс ҳолатлари ва ҳаёт сифатини сезиларли даражада пасайтиришга олиб келмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «... акне (оддий хуснбузар) ер юзининг тахминан 9,4% аҳолисида учрайди, бу эса уни энг қўп тарқалган дерматологик касалликлардан бирига айлантиради. 12–24 ёшликлар гуруҳида акне 85% инсонларда учрайди, уларнинг 15% ида даволашни талаб қиласиган шакллари ривожланади. 25 ёшдан кейин ҳам бу касаллик аёлларнинг 12% ида ва эркакларнинг 5% ида сақланиб қолмоқда»¹. Акне касаллиги тарқалишининг юқори даражада эканлиги, патогенезининг мураккаблиги, ижтимоий оқибатлари, ўз навбатида ушбу ҳолатларни эрта клиник-иммуногенетик ташхислаш, даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида дерматологик касалликларини эрта босқичда ташхислаш, олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада дерматологик касалликларда биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш, акне келиб чиқиш механизмларини аниқлаш, акне иммуногенезида яллиғланиш маркерлари аниқлаш, ген-номзодлар ва геном ассоциациясини аниқлаш, тери юзаларида патоген микроорганизмлар колониялари кўпайишини олдини олиш усулларини оптималлаштиришга бағишлиланган изланишлар илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда, акнени ташхислашда унинг сабабларини аниқлаш, айниқса генетик омилларни тадқиқ этиш, даволаш, профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ этиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича амалга оширилаётган кенг кўламли чоралар орасида дерматологик касалликларни эрта ташхислаш ва комплекс даволашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти та устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш....»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиқсан холда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, акне билан касалланган беморларда молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш ва даволашга янги

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

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

ёндашувлар ишлаб чиқиши, касалланиш даражасини камайтириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиётстратегияси тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислоҳатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикасида аҳолига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам қўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-хукуқий хужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қиласди.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шархи³. Акне патогенезининг клиник, генетик ва биокимёвий қўрсаткичлари асосида клиник кечишини прогнозлаш ва даволаш стратегиясига янгича ёндашувларни ишлаб чиқишига қаратилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: Harvard Medical School (АҚШ), University of Oxford (Буюк Британия), Karolinska Institute (Швеция), University of Melbourne (Австралия), National University of Singapore (Сингапур), University of Toronto (Канада), Charité – Universitätsmedizin Berlin (Германия), Kyoto University (Япония), Seoul National University (Жанубий Корея), Peking University (Хитой), Comenius University (Словакия), Мельбурн университети (Австралия), Пекин университети (Хитой), Сеченов номидаги Москва давлат тиббиёт университети (Россия), Козон давлат тиббиёт университет (Россия), Остона тиббиёт университети (Қозоғистон) Тошкент давлат тиббиёт университети, Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази ва Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий амалий тиббиёт марказида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Жаҳонда беморларда акненинг молекуляр-генетик ва биокимёвий тадқиқотлари асосида клиник кечишини прогнозлаш ва даволаш стратегиясига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиши бўйича қатор, жумладан

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шархи: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> ва бошқа манбалар.

куйидаги илмий натижалар олинган: акне ривожланиши ва кечишида клиник-иммунологик күрсаткычларидаги ўзгаришлар аниқланган (Сеченов номидаги Москва давлат тиббиёт университети, Россия); акненинг клиник күринишларини турли комбинациялашган йўллар билан даволаш усули ишлаб чиқилган (University of Gothenburg, Швеция); беморларда акне ривожланиши хавфининг ўзига хос иммуногенетик маркерлари аниқланган (Peking University, Хитой; University of Toronto, Канада); акненинг иммуно-генетик ривожланиш механизмларини аниқлаш, ташхислаш ва даволашга комплекс ёндашиш ишлаб чиқилган (Tokyo Medical University, Япония).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида акненинг молекуляр-генетик ва биокимёвий тадқиқотлари асосида даволаш стратегиясига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш бўйича куйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, акне бўлган беморларда асоратлар пайдо бўлиши учун хавф омилларини аниқлаш; акне ривожланишига ирсий мойиллиги мавжудлигини аниқлаш; беморларда асоратлар ривожланишига таъсир қилувчи иммунологик ва гормонал омилларни аниқлаш; эрта ташхис кўйишга ёрдам берадиган биокимёвий ва иммуногенетик маркерларини аниқлаш; акне билан касалланган беморларни даволаш ва бошқариш алгоритмини ишлаб чиқиш, акне рецидивларини камайтириш бўйича профилактик тадбирларни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунё миқёсида акненинг этиопатогенези кўплаб олимлар томонидан ўрганилиб келинмоқда. Акне ривожланишида тугма ва мослашувчан иммун тизими биргаликда иштирок этади. Қатор тадқиқотларда IL-6 гени полиморфизми акне ва унинг клиник кечишининг оғирлиги билан боғлиқ бўлиши мумкинлиги кўрсатилган. Хусусан, IL-6 генининг промотори *acne vulgaris* га мойилликда муайян роль ўйнаши мумкинлиги аниқланган (Khan A.Q. 2022; Ragab M. 2019). Шунингдек, акненинг оғирлиги липидларнинг перекисли оксидланиш даражаси билан боғлиқ бўлиши мумкин. Тадқиқотларда акнели беморларда оксидловчи стресснинг биомаркерлари бўйича турли натижалар кузатилган. Лекин умумий хulosса сифатида, уларда антиоксидант ҳимоя тизими фаоллигининг пасайиши, жумладан супероксиддисмутаза (СОД) даражасининг тушиши ва паст зичлики липопротеидларнинг (ПЗЛП) оксидланишга мойиллигининг ошиши қайд этилган (Chang W.L.; Ko C.H. 2023). Муаллифлар фикрига кўра, СОДнинг камайиши липидлар перекисли оксидланиши (ЛПО) маҳсулотларининг ортиқча ҳосил бўлиши ва оксидловчи стресснинг кучайишига олиб келади (Case A.J. 2023). Бундан ташқари, микроорганизмлар антигенлари (*P. acnes* ва *P. granulosum*) нейтрофиллар ва фагоцитларни ёғ безларига жалб қилиши исботланган. Нейтрофиллар TLR2 орқали комплемент тизимини фаоллаштириб, интерлейкинлар (IL-8 ва IL-12) синтезини рағбатлантиради, шунингдек моноцитларни IL-8, TNF- α ва IL-1 β ишлаб чиқаришга стимуллайди (Dessinioti C. 2024; Akoglu G. 2019).

МДХ давлатларида акненинг этиопатогенези Аравийская Е.Р. (2024), Львов А.Н. (2018), Баринова А.Н. (2018), Демина О.М. (2023) каби қатор

олимлар томонидан ўрганилмоқда. Пероксисома пролифератори билан активлашадиган рецептор (PPAR) - у ядровий рецептор оқсиллари оиласига мансуб бўлиб, улар транскрипцион фактор сифатида липидлар, глюкоза ва аминокислоталар метаболизмига оид мақсадли генлар экспрессиясини бошқаради (Лъвов А.Н., 2022). Пероксисома пролифератори билан активлашадиган гамма-рецепторлар (PPAR γ) терида экспрессияланувчи транскрипцион фактор бўлиб, терининг барьер функцияси, хужайралар пролиферацияси ва дифференцировкасини тартибга солиш, шунингдек лиганда боғланиши орқали антиоксидант ва яллиғланиш факторларини модуляция қилишда муҳим аҳамиятга эга (Ионова Ж.И., 2016).

Акненинг иммунологик ривожланиш механизmlарини ўрганган тадқиқотларда хужайравий ва гумороал иммунитет бузилишлари, шунингдек цитокин профилидаги дисбаланс терида яллиғланиш жараёнининг оғирлашувига таъсир қилиши исботланган (Ташкенбаева У.А., Алиев А.Ш., 2022). Шу билан бирга, симпатик ва парасимпатик нерв тизимининг дисрегуляцияси тери ёғи секрециясига, маҳаллий микроциркуляцияга ва яллиғланиш реакциялари даражасига таъсир қилувчи омил сифатида кўрсатилган. Системали ёндашув доирасида нейровегетатив таъсиrlар билан боғлиқ иммун ўзгаришлар ҳам ўрганилган (Исанбаева Р.И., 2009). Қатор ишлардан маълум бўлишича, ичак микробиоценози ўзгаришлари акненинг оғирлиги билан корреляция қилиниши ва «ичак-тери ўқи» механизmlари орқали тери иммун жавобларига таъсир кўрсатиши мумкин. Тадқиқотларда тери микрофлорасининг микробиологик хусусиятлари, жумладан *Cutibacterium acnes* фаоллиги ҳам ўрганилган (Мавлянова Ш.З., Хакимов Д.Р., 2013; Азизов Б.С., Акрамова Н.Ш., 2025). Генетик полиморфизмлар, яллиғланиш реакциялари ва ёғ секрециясини бошқарувчи асосий генлар экспрессияси, шунингдек генетик омилларнинг тери микробиотаси билан ўзаро таъсирини таҳлил қилганлар. Аниқланишича, ирсий мойиллик оғир ва рецидивланувчи акне турларининг шаклланишида муҳим роль ўйнайди (Арифов С.С., Маликова Н.Н. 2020; Сабиров У.Ю., Иноятова Н.Р., 2024).

Юқорида келтирилган барча маълумотлар яллиғланиш жараёнлари ва антиоксидант тизимидағи бузилишлар учун жавоб берувчи генларда аниқланган мутацияларни ва биокимёвий тадқиқотлар натижаларини ҳисобга олган ҳолда оптималлаштирилган даволаш усулларини ишлаб чиқиш зарурлигини кўрсатади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ошириш маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Касалликларни аниқлаш, даволаш ва олдини олишнинг замонавий технологиялари (2022-2026 йй.)» амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади акне патогенезининг клиник, генетик ва биокимёвий кўрсаткичлари асосида клиник кечишини прогнозлаш ва даволаш стратегиясига янгича ёндашувларни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

акненинг турли клиник шаклларини қиёсий таҳлили ва касалликнинг оғирлик даражасига қараб теридаги яллиғланиши ўзгаришлар ифодаланишини баҳолаш;

модда алмашинув гени PPARG гени C28078G полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари учраш частотаси хамда унинг акненинг хавф даражаси ва клиник кечиш оғирлигини стратификация қилишдаги ролини аниқлаш;

яллиғланиш медиаторлари тизимли генлари TNF- α (G-308A), IL1b (T31C), IL6 (C174G), IL10 (C592A) хамда антиоксидант химоянинг асосий гени SOD2 (T58C, Ala16Val, C60T) полиморфизмлари аллел ва генотипик вариантларининг акне шаклланиши ва прогрессиясидаги патогенетик аҳамиятини баҳолаш;

акне билан касалланган bemорлар гурухида ген-ген ассоциацияларни таҳлил қилиш орқали касаллик ривожланиш хавфи, кечиши ва оғирлик даражасида аҳамиятли нохуш генотипик комбинацияларни аниқлаш;

акне билан касалланган bemорлардаги супероксиддисмутаза (СОД) ва малондиальдегид (МДА) даражалари билан SOD2 гени полиморфизми генотипик вариантлари ўртасидаги корреляцион боғланишни диагностик ва прогностик аҳамиятини баҳолаш;

акнени ташхислаш ва клиник кечишини прогнозлаш, шунингдек оптимал даволаш стратегияни танлашда анамнестик, клиник, генетик ва биокимёвий маълумотларнинг комплекс ахборотдорлигини баҳолаш;

акне ривожланиш хавфи ва клиник кечишини прогнозлашнинг патогенетик асосланган усулини (алгоритмини) ва индивидуал даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2023-2024 йилларда Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази ва Республика тери таносил клиник касалхонасида акне ташхиси билан даволанган 11-36 ёшдаги ўзбек миллатига мансуб 251 нафар bemорлар хамда 128 нафар амалий соғломлар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида bemорлар ва амалий соғломлар вена қони ва зардоби биокимёвий ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуидагилардан иборат:

акне билан касалланган bemорларда касаллик клиник кечишининг оғирлиги ва узоқ давом этиши сабабли МДА даражасининг ортиши фонида СОД фаоллигининг кескин камайиши исботланди;

илк бор акне билан касалланганда PPARG (C28078G) гени функционал жиҳатдан сусайган аллел варианти ва ноқулай G/G генотипи мавжудлиги уларда хасталикни оғир шакли ривожланиш хавфининг кескин ортиши исботланган;

илк бор PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T31C) ва IL6 (C174G) генлари нохуш генотипик вариантларининг тарқалиш даражаси юқориилиги акне ривожланиши ва клиник оғир кечишига сабаб бўлиши уларни патогенетик жиҳатдан муҳим генетик маркерлар эканлиги исботланган;

акне касаллигига SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T-31C) ва IL6 (C174G) генларининг касалликка мойиллик қилувчи генотипик вариантлари мавжудлиги тери ёғ безларининг гиперсекрецияси ва яллиғланиш жараёнлари ривожланишига сабаб бўлишига олиб келувчи мустақил омиллар эканлиги исботланган;

SOD2 (C60T) ва IL10 (C592A) генетик вариантлари ген-ген ўзаро таъсирларини баҳолаш жараёнида акне ривожланишида аддитив таъсир этиши ҳамда тери ёғ безлари гиперсекрецияси ва яллиғланиш жараёнларига оид синтропик маркерлар сифатида намоён бўлиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қўйидагилардан иборат:

акне ривожланиш хавфини аниқлаш ва прогнозлаш учун биомаркер-предиктор сифатида биокимёвий компонентлар (СОД ва МДА) кўрсаткичларини аниқлаш исботланган;

акненинг оғир шакллари ривожланиш хавфини эрта аниқлаш ва прогнозлаш учун генетик маркерлар (PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A) ва IL6 (C174G)) полиморфизмини аниқлаш таклиф этилган;

акне ривожланиш хавфи ва клиник кечишини прогнозлашнинг патогенетик асосланган алгоритми ва индивидуал даволаш стратегияси ишлаб чиқилган.

акне кечишини прогноз қилиш ва индивидуал терапиясини танлаш учун “Акне” ЭХМ дастури ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, биокимёвий, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти акне патогенезининг клиник, генетик ва биокимёвий кўрсаткичлари асосида клиник кечишини прогнозлаш ва даволаш стратегиясига янгича ёндашувларни ишлаб чиқишида МДА даражасининг ортиши фонида СОД фаоллигининг кескин камайиши аниқланганлиги, PPARG (C28078G) гени функционал жиҳатдан сусайган аллел варианти ва ноқулай G/G генотипи мавжудлиги хасталикни оғир шакли ривожланиш хавфининг кескин ортиши исботланганлиги, PPARG (C28078G), SOD2 (T58C,

Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T31C) ва IL6 (C174G) генлари патогенетик жиҳатдан муҳим генетик маркерлар эканлиги исботланганлиги, acne vulgaris касаллигига касалликка мойиллик қилувчи генотипик варианtlари мавжудлиги тери ёғ безларининг гиперсекрецияси ва яллиғланиш жараёнлари ривожланишига сабаб бўлишига олиб келувчи мустақил омиллар эканлиги исботланганлиги ва SOD2 (C60T) ва IL10 (C592A) генетик варианtlари акне ривожланишида аддитив таъсир этиши хамда тери ёғ безлари гиперсекрецияси ва яллиғланиш жараёнларига оид синтропик маркерлар сифатида намоён бўлиши аниқланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти акне ривожланиш хавфини аниқлаш ва прогнозлаш учун биомаркер-предиктор сифатида биокимёвий компонентлар (СОД ва МДА) ва генетик маркерлар (PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A) ва IL6 (C174G)) полиморфизмини аниқлаш таклиф этилганлиги, акне ривожланиш хавфи ва клиник кечишини прогнозлашнинг патогенетик асосланган алгоритми ва индивидуал даволаш стратегияси ишлаб чиқилганлиги хамда акне кечишини прогноз қилиш ва индивидуал терапиясини танлаш учун “Акне” ЭҲМ дастури ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Акне патогенезининг клиник, генетик ва биокимёвий қўрсаткичлари асосида клиник кечишини прогнозлаш ва даволаш стратегиясига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиши бўйича олинган илмий натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: акне билан касалланган беморларда касаллик клиник кечишининг оғирлиги ва узоқ давом этиши сабабли МДА даражасининг ортиши фонида СОД фаоллигининг кескин камайиши аниқланганлиги бўйича «Акне патогенезидаги супероксиддисмутазанинг аҳамияти ва уни коррегирлаш» ва «Акне клиник кечиши хавфи биомаркерларини баҳолаш бўйича методологик тавсиялар» услубий тавсияномалари ишлаб чиқилган (Тиббиёт ходимларини касбий малакасини ривожлантириш маркази Илмий кенгашининг 2025 йил 26 мартағи 49-сонли баённомаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиали бўйича 29.04.2025 йилдаги 56-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро вилояти филиали бўйича 21.04.2025 йилдаги №49-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд вилоят филиали бўйича 19.04.2025 йилдаги 14-сонли ва "Natural hair clinic" хусусий клиникаси бўйича 21.04.2025 йилдаги №4/1-сонли буйруқлари бўйича клиник амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрдаги №29/14-сонли хulosаси); *ижтимоий самарадорлиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши акне оғир шакллари ривожланиш хавфини эрта аниқлаш, даволаш

тактикасини оптималлаштириш, рецидивлар холатини камайтириш хамда хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент, Бухоро ва Самарқанд вилоятлари филиаллари хамда "Natural hair clinic" хусусий клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилишида акне патогенезидаги супероксиддисмутазанинг аҳамияти ва уни коррегирлаш ва акне клиник кечиши хавфи биомаркерларини баҳолаш бўйича методологик тавсиялар усулларини қўллаш хар беморга нисбатан сарфланган маблағнинг 1313255 сўмгача тежашга имкон яратади; *хулоса*: акне билан касалланган беморларда касаллик клиник кечишининг оғирлиги ва узоқ давом этиши сабабли МДА даражасининг ортиши фонида СОД фаоллигининг кескин камайиши асосланган;

иккинчи илмий янгилик: илк бор акне билан касалланганда PPARG (C28078G) гени функционал жиҳатдан сусайган аллел варианти ва нокулай G/G генотипи мавжудлиги уларда хасталикни оғир шакли ривожланиш хавфининг кескин ортиши исботланганлиги бўйича «Акне патогенезидаги супероксиддисмутазанинг аҳамияти ва уни коррегирлаш» ва «Акне клиник кечиши хавфи биомаркерларини баҳолаш бўйича методологик тавсиялар» услубий тавсияномалари ишлаб чиқилган (Тиббиёт ходимларини касбий малакасини ривожлантириш маркази Илмий кенгашининг 2025 йил 26 мартағи 49-сонли баённомаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиали бўйича 29.04.2025 йилдаги 56-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро вилояти филиали бўйича 21.04.2025 йилдаги №49-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд вилоят филиали бўйича 19.04.2025 йилдаги 14-сонли ва "Natural hair clinic" хусусий клиникаси бўйича 21.04.2025 йилдаги №4/1-сонли бўйруқлари бўйича клиник амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрдаги №29/14-сонли хулосаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши акне оғир шакллари ривожланиш хавфини эрта аниқлаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, рецидивлар холатини камайтириш хамда хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент, Бухоро ва Самарқанд вилоятлари филиаллари хамда "Natural hair clinic" хусусий клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилишида акне патогенезидаги супероксиддисмутазанинг аҳамияти ва уни коррегирлаш ва акне клиник кечиши хавфи биомаркерларини баҳолаш бўйича методологик тавсиялар усулларини қўллаш хар беморга нисбатан сарфланган маблағнинг 1313255 сўмгача тежашга имкон яратади; *хулоса*: акне билан касалланганда

PPARG (C28078G) гени функционал жиҳатдан сусайган аллел варианти ва нокулай G/G генотипи мавжудлиги уларда хасталикни оғир шакли ривожланиш хавфининг кескин ортиши асосланган;

учинчи илмий янгилик: илк бор PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1b (T31C) ва IL6 (C174G) генлари ноҳуш генотипик варианларининг тарқалиш даражаси юқорилиги акне ривожланиши ва клиник оғир кечишига сабаб бўлиши уларни патогенетик жиҳатдан муҳим генетик маркерлар эканлиги исботланганлиги бўйича «Акне патогенезидаги супероксиддисмутазанинг аҳамияти ва уни коррегирлаш» ва «Акне клиник кечиши хавфи биомаркерларини баҳолаш бўйича методологик тавсиялар» услубий тавсияномалари ишлаб чиқилган (Тиббиёт ходимларини касбий малакасини ривожлантириш маркази Илмий кенгашининг 2025 йил 26 мартағи 49-сонли баённомаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиали бўйича 29.04.2025 йилдаги 56-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро вилояти филиали бўйича 21.04.2025 йилдаги №49-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд вилоят филиали бўйича 19.04.2025 йилдаги 14-сонли ва "Natural hair clinic" хусусий клиникаси бўйича 21.04.2025 йилдаги №4/1-сонли буйруқлари бўйича клиник амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрдаги №29/14-сонли хulosasi); *ижтимоий самарадорлиги:* илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши акне оғир шакллари ривожланиш хавфини эрта аниқлаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, рецидивлар холатини камайтириш хамда хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент, Бухоро ва Самарқанд вилоятлари филиаллари хамда "Natural hair clinic" хусусий клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилишида акне патогенезидаги супероксиддисмутазанинг аҳамияти ва уни коррегирлаш ва акне клиник кечиши хавфи биомаркерларини баҳолаш бўйича методологик тавсиялар усулларини қўллаш хар беморга нисбатан сарфланган маблағнинг 1313255 сўмгача тежашга имкон яратади; *хулоса:* PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1b (T31C) ва IL6 (C174G) генлари акне ривожланиши ва клиник оғир кечишига сабаб бўлиши уларни патогенетик жиҳатдан муҳим генетик маркерлар эканлиги асосланган;

тўртинчи илмий янгилик: acne vulgaris касаллигига SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T-31C) ва IL6 (C174G) генларининг касалликка мойиллик қилувчи генотипик варианлари мавжудлиги тери ёғ безларининг гиперсекрецияси ва яллиғланиш жараёнлари ривожланишига сабаб бўлишига олиб келувчи мустақил омиллар эканлиги исботланганлиги бўйича «Акне патогенезидаги супероксиддисмутазанинг аҳамияти ва уни

коррегирлаш» ва «Акне клиник кечиши хавфи биомаркерларини баҳолаш бўйича методологик тавсиялар» услугубий тавсияномалари ишлаб чиқилган (Тиббиёт ходимларини касбий малакасини ривожлантириш маркази Илмий кенгашининг 2025 йил 26 мартағи 49-сонли баённомаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиали бўйича 29.04.2025 йилдаги 56-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро вилояти филиали бўйича 21.04.2025 йилдаги №49-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд вилоят филиали бўйича 19.04.2025 йилдаги 14-сонли ва "Natural hair clinic" хусусий клиникаси бўйича 21.04.2025 йилдаги №4/1-сонли буйруқлари бўйича клиник амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрдаги №29/14-сонли хulosasi); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши акне оғир шакллари ривожланиш хавфини эрта аниқлаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, рецидивлар холатини камайтириш хамда хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент, Бухоро ва Самарқанд вилоятлари филиаллари хамда "Natural hair clinic" хусусий клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилишида акне патогенезидаги супероксиддисмутазанинг аҳамияти ва уни коррегирлаш ва акне клиник кечиши хавфи биомаркерларини баҳолаш бўйича методологик тавсиялар усулларини қўллаш хар беморга нисбатан сарфланган маблағнинг 1313255 сўмгача тежашга имкон яратади; *хулоса*: acne vulgaris касаллигига SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T-31C) ва IL6 (C174G) генларининг касалликка мойиллик қилувчи генотипик варианtlари мавжудлиги тери ёғ безларининг гиперсекрецияси ва яллигланиш жараёнлари ривожланишига сабаб бўлишига олиб келувчи мустақил омиллар эканлиги асосланган;

бешинчи илмий янгилик: илк бор SOD2 (C60T) ва IL10 (C592A) генетик варианtlари ген-ген ўзаро таъсирларини баҳолаш жараённада акне ривожланишида аддитив таъсир этиши хамда тери ёғ безлари гиперсекрецияси ва яллигланиш жараёнларига оид синтропик маркерлар сифатида намоён бўлиши аниқланганлиги бўйича «Акне патогенезидаги супероксиддисмутазанинг аҳамияти ва уни коррегирлаш» ва «Акне клиник кечиши хавфи биомаркерларини баҳолаш бўйича методологик тавсиялар» услугубий тавсияномалари ишлаб чиқилган (Тиббиёт ходимларини касбий малакасини ривожлантириш маркази Илмий кенгашининг 2025 йил 26 мартағи 49-сонли баённомаси билан тасдиқланган). Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент вилояти филиали бўйича 29.04.2025 йилдаги 56-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва

косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Бухоро вилояти филиали бўйича 21.04.2025 йилдаги №49-сонли, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд вилоят филиали бўйича 19.04.2025 йилдаги 14-сонли ва "Natural hair clinic" хусусий клиникаси бўйича 21.04.2025 йилдаги №4/1-сонли буйруқлари бўйича клиник амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирилиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 ноябрдаги №29/14-сонли хulosasi); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни клиник амалиётга жорий этилиши акне оғир шакллари ривожланиш хавфини эрта аниқлаш, даволаш тактикасини оптималлаштириш, рецидивлар холатини камайтириш хамда хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази Тошкент, Бухоро ва Самарқанд вилоятлари филиаллари хамда "Natural hair clinic" хусусий клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилишида акне патогенезидаги супероксиддисмутазанинг аҳамияти ва уни коррегирлаш ва акне клиник кечиши хавфи биомаркерларини баҳолаш бўйича методологик тавсиялар усулларини кўллаш хар беморга нисбатан сарфланган маблағнинг 1313255 сўмгача тежашга имкон яратади; *хулоса*: SOD2 (C60T) ва IL10 (C592A) генетик вариантлари акне ривожланишида аддитив таъсир этиши хамда тери ёғ безлари гиперсекрецияси ва яллигланиш жараёнларига оид синтропик маркерлар сифатида намоён бўлиши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг аprobацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 13 та, жумладан 8 та халқаро ва 5 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 33 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 11 таси Республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтига боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 207 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмida диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети ифодаланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологиялари ривожланишнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Акнени этиологияси, патофизиологияси ва даволашнинг замонавий назариялари (адабиётлар шархи)» деб номланган биринчи бобида сўнгги 5–10 йил ичидаги маҳаллий ва хорижий манбалар асосида акнени эпидемиологияси, этиологияси ҳамда патогенетик ривожланиш жиҳатларига оид илмий адабиётлар таҳлил қилинган. Шунингдек, акнени патогенези асосидаги молекуляр-генетик омиллар бўйича илмий изланишлар таҳлили келтирилган. Бобда акнени тизимли ва маҳаллий усулда даволашнинг долзарб масалалари ёритилган, мавжуд адабиётлар таҳлили асосида мазкур патологияни замонавий ёндашувлар асосида даволаш ва олдини олиш усулларига оид муаммоларнинг аҳамияти асослаб берилган.

Диссертациянинг «Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда қўлланилган материаллар ҳамда усуллар батафсил баён этилган. Хусусан, клиник, молекуляр-генетик, биокимёвий ва статистик тадқиқот усуллари кенг ёритилган.

Кузатув остида Республика ихтисослашган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳамда, Республика тери-таносил клиник касалхонасида амбулатор шароитда даволангандан акне билан касалланган жами 251 нафар бемор бўлган. Беморлардан 137 нафари (54,6%) эркаклар, 114 нафари (45,4%) аёлларни ташкил этган. Беморларнинг ёши 11 дан 36 ёшгача бўлган. Касаллик давомийлигига кўра bemорлар қуидаги тўрт гурӯхга ажратилган: 1 йилгача- 50 нафар (19,9%), 1–3 йил давомида - 75 нафар (29,9%), 3–5 йил давомида - 99 нафар (39,4%), 5 йилдан ортиқ - 27 нафар (10,8%). Ёш тоифаси бўйича bemорлар тақсимланиши қуидагича: 11–18 ёш - 97 нафар (38,6%), 19–24 ёш - 101 нафар (40,3%), 25–30 ёш - 35 нафар (14%), 31 ёш ва ундан катта - 18 нафар (7,2%).

Касалликни келтириб чиқарувчи сабабларни 78,4% bemор аниқ кўрсатиб берган: психоэмоционал зўриқишилар (23%) ва овқатланиш режими бузилиши (20,6%), шамоллаш касалликлар (17%), менструал бузилишилар (4,2%), анаболик гормонларни қабул қилиш (4,2%) ва глюкокортикоид препаратларини маҳаллий қўллаш (1,2%) ҳолатлари ҳам қайд этилган.

Тадқиқотнинг молекуляр-генетик қисми Республика гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг Молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари бўлимида акне билан касалланган 133 нафар bemор иштироқида амалга оширилган. Назорат гурӯхини 128 та шартли соғлом дерматологик касалликларсиз ўзбек донорлари ташкил этган. Қуидаги генлар SNP-полиморфизми ўрганилган: PPARG (rs1801282, C28078G), SOD2 (T58C, rs1141718; Ala16Val, rs4880; C60T, rs11575993), TNF- α (rs1800629, G-308A), IL1 β (rs16944, T-31C), IL6 (rs1800795, C174G), IL10 (rs1800872, C592A,). «SNP-Скрин» (Синтол), «Ампли Прайм РИБО-преп» (AmpliSens) тест-системалари қўлланилган.

Биокимёвий тадқиқотлар учун акне билан касалланган 83 нафар bemорда қон зардобидаги супероксиддисмутаза миқдори (Т.В. Сирота методикаси бўйича) ва малондиальдегид (R. Mc Knight и F. Hunter усули бўйича)

аниқланган. Солиширма таҳлил учун 16 нафар амалда соғлом ихтиёрий иштирокчидан иборат назорат гурухи ташкил этилган.

Беморлар ўтказилган даво турига қараб, касалликнинг оғирлик даражаси ва давомийлигига мувофиқ иккита бир хил гурухга бўлинган. Асосий гурух таркибига 72 нафар bemor, таққословчи (назорат) гурухга эса 61 нафар bemor киритилган. Таққословчи гурухдаги bemорларга 2021 йилда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган «Дерматология ва тери-таносил касалликларини текшириш ва даволаш стандартлари» асосида даво белгиланган. Ушбу даволаш таркибига витаминотерапия, гипосенсибилизатор воситалари, антибактериал препаратлар ҳамда маҳаллий қўлланиладиган дори воситалари кирган.

Асосий гурухдаги bemорлар стандарт даволашга қўшимча равища «Тиотриазолин» таблетка 100-200мг (морфолиний-метил-триазолилтиоацетат антиоксидант препарат) қабул қилган, маҳаллий «Клинтопик» гел 10 мг/50 мг, 15 г (клиндамицин фосфати ва бензоил пероксид), касаллик оғирлик даражасига қараб импульсли лазер терапияси (PDL - Vbeam Perfecta, Candela аппаратида) ўтказилган. Ташқи терапия воситалари таъсирини юмшатиш ва терини тиклаш мақсадида қўшимча равища комплекс ASW-Ultra M5+ минерал тониги ва «Dermadess» спандондли минерал никоби қўлланилган. Давонинг самарадорлиги даволаш бошланганидан икки ой ўтгач, акне учун дерматологик индекс (АДИ) орқали баҳоланган.

Статистик тадқиқотларда қуйидаги қўрсаткичлар аниқланган: M, σ, m, нисбий катталиклар частотаси (%), Стыюдентнинг t-критерийси орқали аниқланган. Тадқиқотда $p < 0,05$ даражасидаги ўзгаришлар статистик жиҳатдан ишончли деб қабул қилинган.

Диссертациянинг «**Акне билан касалланган bemорларнинг клиник тавсифи**» деб номланган учинчи бобида акненинг оғирлик даражаси, клиник шакллари ва касаллик давомийлигига қараб унинг клиник кечиш хусусиятлари баён этилган. Plewig G., Kligman A.M., Jansen J.J. (2000) таснифига мувофиқ касаллик клиник кечиши таҳлил қилинганда қуйидаги шакллар аниқланган: комедонли, папуло-пустулёз ва конглобат шакллар. Комедонли шакл 46,2% bemорда, 43,4 фоизда папуло-пустулёз шакл, конглобат шакл эса 10,4% bemорда аниқланган.

Касалликнинг оғирлик даражаси Глобал альянснинг акне (Global Alliance on Acne, GAA) натижаларини яхшилаш бўйича Global Acne Grading System (GAGS) таснифига мувофиқ таҳлил қилинди. Клиник таҳлил натижаларига кўра, акненинг: енгил даражаси - 77 нафар bemорда (30,6%), ўрта даражаси - 121 нафарда (48,2%), оғир даражаси - 53 нафар bemорда (21,2%) қайд этилган. Эркаклар орасида ҳам, аёллар орасида ҳам папуло-пустулёз шакл энг кўп учраган клиник форма сифатида аниқланган.

Акне билан касалланган bemорлар орасида 19 ёшдан 24 ёшгacha бўлган bemорлар (36,9%) устунлик қилган ва кўп ҳолларда дерматознинг ўртача оғирлик даражаси (47,4%) аниқланган.

Диссертациянинг «Акне билан касалланган беморларда молекуляр-генетик тадқиқотлар» деб номланган тўртинчи бобида қўйидаги 8 та генлар полиморфизмларининг натижалари баён этилган: PPARG, (rs1801282, C28078G), SOD2 (rs1141718, T58C; rs4880, Ala16Val; rs11575993, C60T), TNF- α (rs1800629, G-308A), IL1b (rs16944, T31C), IL6 (rs1800795, C174G) ва IL10 (rs1800872, C592A). Ушбу генларнинг акне билан касалланган беморлар патогенезидаги роли илмий жиҳатдан баҳоланган. Ушбу генларнинг акне ривожланишидаги ассоциациясини таҳлил қилиш учун «кейс–назорат» (case-control) модели қўлланилди. «Кейс» гурухи - акненинг турли оғирлик даражаларига эга бўлган 133 нафар бемор, «назорат» гурухи- дерматологик ёки бошқа хасталикларсиз, шартли равишида соғлом деб ҳисобланган ўзбек миллатига мансуб 128 нафар иштирокчидан иборат бўлган.

PPARG (rs1801282, C28078G) гени полиморфизми бўйича тадқиқотимиз натижасида ушбу полиморфизмнинг акне ривожланишига қўшган ҳиссасини баҳолашда, назорат гуруҳи билан таққослаганда мутант G аллели частотасининг аҳамиятли даражада ошиш тенденцияси кузатилди -18,4% акнели беморларда ва мос равишида 12,4% ($\chi^2=3,6$; $p=0,1$; $OR=1,6$) назорат гуруҳида. С аллели эса шартли соғлом донорлар гуруҳида беморларга нисбатан кўпроқ учраган - 87,6% ва 81,6% мос равишида ($p>0,05$). PPARG гени генотипик вариантларини таҳлил қилиш натижасида гомозигот C/C варианти частотасининг ўсиш тенденцияси аниқланди -76% назорат ва мос равишида 66,9% беморлар гуруҳида ($\chi^2=2,6$; $p=0,2$; $OR=0,6$). Асосий гуруҳдаги беморлар орасида гетерозигот C/G генотипи ташувчилари улуши назорат гуруҳига нисбатан бироз юқори бўлди - мос равишида 29,3% ва 23,2% ($\chi^2=0,3$; $p=0,3$; $OR=1,4$). Минор G/G генотипи юқори частота билан асосий гуруҳда 3,8%, назорат гуруҳида эса 0,8% ҳолларда учради ($\chi^2=2,5$; $p=0,2$; $RR=4,7$; $OR=4,8$). Акненинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда PPARG гени rs1801282 полиморфизмнинг аллел ва генотип вариантлари частотаси тақсимотини ўрганиш жараёнида, патология оғирлиги ортиши билан ноқулай G/G генотипи учраш частотасининг тўғридан-тўғри боғлиқлиги аниқланди. Назорат гуруҳига нисбатан оғир даражадаги беморлар гуруҳчasi ичида ноқулай G аллелининг устунлиги кузатилган. Аниқланган G нохуш аллели ва G/G генотипининг юқори учраш тенденцияси шуни кўрсатадики, ушбу локуснинг ноқулай вариантларига эга шахсларда акне ривожланиш хавфи 2 баравардан 6 бараваргача ошиши мумкин.

SOD2 гени T58C (rs1141718) полиморфизмни ўрганиш натижасида акне билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида аллел ва генотиплар тақсимоти бўйича статистик жиҳатдан ишончли фарқлар аниқланди. Беморларда Т аллели камроқ (96,6% ва 99,6%, $p=0,03$), ноқулай С аллели эса асосий гуруҳда устун (3,4% ва 0,4%, $p=0,03$) эканлиги кузатилди. Оғир даражадаги акне билан касалланган беморларда С аллели анча кўпроқ (5,3% ва 0,4%, $p=0,01$), Т аллели эса камроқ (94,7% ва 99,6%, $p=0,01$) учради. Шунингдек, Т/C гетерозиготали генотипи ҳам оғир даражадаги акне ҳолатларида сезиларли даражада кўпроқ кузатилди (10,5% ва

0,8%, $p=0,01$). С аллели ва Т/С гетерозиготали генотипи ташувчиларда акнедаги яллиғланиш ошиши хавфи 8–13 марта ошди ($p<0,05$).

Акне патогенезида оксидланиш стрессининг маркери бўлган SOD2 гени rs4880 Ala16Val полиморфизми иштирокини таҳлилида Ala аллели беморларда камроқ учради (48,1% ва 58%, $p=0,03$), бу эса унинг акне ривожланишидан ҳимоя қилувчи (протектив) таъсири мавжудлигини англатади. Шу билан бирга, Val аллели асосий гуруҳда устун бўлиб, 51,9% ни ташкил этди (назорат гуруҳида - 42%, $p=0,03$). Асосий гуруҳдаги 29,3% bemорларда SOD2 гени Val/Val мутант гомозиготали генотипи аниқланди, бу кўрсаткич назорат гуруҳидагидан (20,8%) юқори эканлиги қайд этилди, айниқса оғир даражадаги акне ҳолатларида анча кўпроқ учради - 47,4% га нисбатан 20,8% ($p=0,03$). Бу ҳолат оксидланиш стрессининг юқори хавфи билан боғлиқ эканлиги аниқланди ($OR=3,4$).

SOD2гени rs11575993 C60T полиморфизмини таҳлил қилиш натижасида bemорлар ва назорат гуруҳи ўртасида аллел ва генотиплар тақсимотида статистик жиҳатдан ишончли фарқлар аниқланмади. Ушбу вариант ташувчиларида акне билан боғлиқ оксидланиш стрессининг ривожланиш хавфи $OR=1$ дан 2,5 гача бўлиб, статистик жиҳатдан ишончли эмаслиги аниқланди ($P>0,05$).

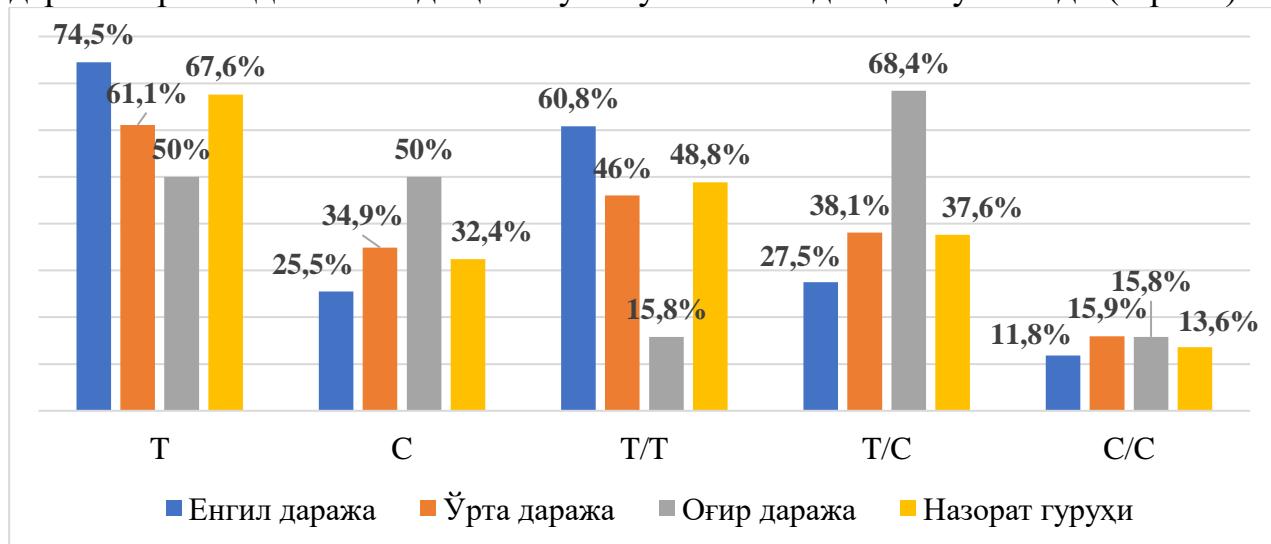
Тадқиқотимиз натижаларига кўра, SOD2 генининг T58C rs1141718 ва Ala16Val rs4880 полиморфизмлари яллиғланиш ривожланишида ва липидларнинг перекисли оксидланиши билан боғлиқ жараёнларда, айниқса оғир ва енгил акнега чалинган bemорларда, диагностик ва прогностик маркер сифатида кўллаш мумкинлигини кўрсатди.

TNF- α генининг G308A (rs1800629) полиморфизмини таҳлилида асосий гуруҳда ва назорат гуруҳида G ва A аллелларининг тақсимот частотаси мос равища 79,4% ва 20,6% ҳамда 86,6% ва 13,3% ни ташкил этди. Бу ҳолатда шанслар нисбати (OR) 1,7 га teng бўлиб, статистик жиҳатдан ишончли фарқ кузатилди ($\chi^2=6,1$; $p=0,01$; $CI_{95\%}=1,10-2,55$). G/G гомозиготали “ёвойи” генотипининг частотаси акне билан касалланган bemорларда пастроқ бўлиб, 60,4%, назорат гуруҳида эса 73,35% ни ташкил этди ($\chi^2=6,5$; $p=0,01$; $OR=0,5$; $CI_{95\%}=0,342-0,87$). Шу билан бирга, G/A гетерозиготали генотип ташувчилари улуши акне билан касалланган bemорларда сезиларли даражада юқори - 38,8%, назорат гуруҳида эса 26,7% бўлди. Бу генотип ташувчиларида акне ривожланиш хавфи 1,7 бараварга ошгани аниқланди ($\chi^2=5,4$; $p=0,02$; $OR=1,7$; $CI_{95\%}=1,08-2,77$). G/A гетерозиготали генотип оғир шаклдаги акне ривожланиш хавфининг юқори детерминанти сифатида аниқланди (45,2%га қарши 26,7%; $\chi^2=5,4$; $p=0,02$; $OR=2,3$; $CI_{95\%}=1,12-4,56$). Аксинча, G/G гомозиготали “яхши” генотип касаллик ривожланишининг паст хавфли маркери бўлиб чиқди (50,0%га қарши 73,3%; $\chi^2=8,4$; $p=0,004$; $OR=0,4$; $CI_{95\%}=0,181-0,73$). Шунингдек, A/A гомозиготали генотип ташувчилари улуши bemорлар гуруҳасида 4,5% ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу генотип умуман аниқланмаган ($\chi^2=7,7$; $p=0,005$). Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, TNF- α гени rs1800629 полиморфизмининг ташувчилиги

акненинг оғир кечиши билан корреляцион боғлиқликка эга. Шу билан бирга, G/A гетерозиготали генотип акне ривожланиши ва шаклланишининг юқори хавфли молекуляр-генетик маркери сифатида қайд этилди, ҳолбуки G/G гомозиготали генотип мазкур касаллик учун паст хавфли маркер сифатида намоён бўлди.

Интерлейкинлар оиласига мансуб IL1b - rs16944, IL6 - rs1800795, IL10 - rs1800872 генларининг полиморфизмлари акне яллиғланиш регуляциясида ўрни ўрганилди.

IL1b гени T31C (rs16944) полиморфизми тадқиқоти натижаларига кўра, IL1b гени rs16944 полиморфизмининг иштирокини таҳлил қилишда аллел ва генотиплар тақсимотида статистик аҳамиятли фарқлар аниқланмади. Асосий групҳа ва назорат групҳи ўртасида T ва C аллеллари ва T/T, T/C C/C генотиплари групҳлар ўртасида тақсимотида ҳам ишончли фарқ кузатилмади (T: 66,5% ва 67,6%; ноқулай C аллели: 33,5% ва 32,4%; $p=0,8$). Нохуш C аллели назорат групҳига нисбатан оғир акне формасига эга беморлар групҳасида устунлик қилди. Оғир акне даражасида T аллели камроқ (50% ва 67,6%; $p=0,05$), C аллели эса кўпроқ (50% ва 32,4%; $p=0,05$) учради. Гетерозигот T/C генотипи оғир кечадиган bemorларда 68,4%, назорат групҳида эса 37,6% ҳолларда аниқланди ($p=0,03$), бу унинг яллиғланиш хавфини оширишдаги ролини кўрсатади ($OR=3,6$). Шунингдек, оғир ва енгил акне даражалари таққосланганда ҳам шунга ўхшаш тенденция кузатилди (1-расм).



1-расм. IL1b гени T31C полиморфизмининг аллел ва генотип варианtlари частотаси акне оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда тақсимланиши

Акненинг патогенезида яллиғланишнинг ўткир фазаси медиатори ҳисобланган IL6 гени rs1800795 полиморфизми иштирокини таҳлилида аллеллар тақсимотида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланди. Протектив хусусиятга эга бўлган C аллели акне билан касалланган bemorларда анча кам учради - 67,3% (назорат групҳида 83,6%, $p=0,01$), ҳолбуки G аллели, аксинча, bemorлар групҳида кўпроқ аниқланди - 32,7% (назорат групҳида 16,4%, $p=0,01$). IL6 гени C174G полиморфизмининг гомозигот генотипи C/C

тақсимоти бўйича асосий гурӯҳ ва назорат гурӯҳи ўртасида статистик жиҳатдан ишончли фарқлар аниқланди: асосий гурӯҳда у 48,1%, назорат гурӯҳида эса 71,2% ҳолларда учради ($\chi^2=14,2$; $p=0,01$; $OR=0,4$). Гетерозигот C/G генотипи акнега чалингган шахсларда назорат гурӯҳига нисбатан бироз юқори учраш тенденциясини кўрсатди - 38,3% ва 24,8% мос равишида ($\chi^2=5,5$; $p=0,03$; $OR=1,9$). IL6 гени C174G полиморфизмининг аллел ва генотип вариантлари тақсимотини акненинг клиник оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда қиёсий таҳлил қилиш натижасида, мутант G аллели ва G/G генотипи учраш частотаси патология оғирлиги билан тўғридан-тўғри боғлиқ экани аниқланди. Оғир даражадаги акне билан касалланган беморларда: С аллели - 55,3%, G аллели - 44,7% ҳолларда аниқланди ($p=0,01$). G/G генотипи бундай беморларда назорат гурӯҳига нисбатан анча кўп учради - 15,8% ва 4,0% ($p=0,05$), C/G генотипи эса оғир касалларда янада юқори бўлди - 57,9% ва 24,8% ($p=0,01$). G аллели ва G/G ҳамда C/G генотипларини ташувчи шахсларда яллиғланиш ривожланиш хавфи 2–5 марта гача ошиб боради, бу эса rs1800795 полиморфизмини, айниқса оғир шаклдаги акне учун муҳим прогностик маркер сифатида баҳолаш имконини беради.

Таҳлил натижаларига кўра, IL10 гени rs1800872 полиморфизмининг акне патогенезидаги иштирокини баҳолашда статистик жиҳатдан ишончли фарқлар аниқланмади. Акне билан касалланган беморлар ва назорат гурӯҳи ўртасида С ва А аллеллари тақсимоти бўйича аҳамиятли фарқ қузатилмади: С аллели - 71,1% ва 72,8%, А аллели - 28,9% ва 27,2% ($p>0,7$). Шунингдек, C/C, C/A ва A/A генотиплари ҳам гурӯҳлар орасида ҳамда акненинг оғирлик даражаларига кўра аҳамиятли фарқ кўрсатмади. Шундай қилиб, IL10 гени rs1800872 полиморфизми акне ривожланиши ёки унинг оғирлик даражаси билан ассоциацияга эга эмас.

Интерлейкинлар оиласи генларининг полиморф вариантлари - IL1b (T31C, rs16944) ва IL6 (C174G, rs1800795) акнедаги яллиғланиш жараёни ривожланишининг патогенетик механизмида аҳамиятли роль ўйнайди. Шутариқа, IL1b (rs16944) ва IL6 (rs1800795) генларининг полиморфизмлари акнедаги яллиғланиш патогенезида прогностик маркер сифатида кўлланилиши мумкин, айниқса оғир шаклдаги беморларда.

Ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра, акнега генетик мойиллик асосан антиоксидант ҳимоя, цитокин жавоби ва липид алмашинувини тартибга солувчи генларнинг полиморф вариантлари ўртасидаги кумулятив ва синергик ўзаро таъсири натижасида шаклланиши аниқланди. Аниқланишича, SOD2 ва PPARG генларининг икки нохуш генотипи комбинацияси акне билан оғриган беморларда назорат гурӯҳига нисбатан 2,5 марта кўп учраган (25,6% га нисбатан 10,4%; $\chi^2=9,9$; $p=0,001$) ва касаллик ривожланиш хавфининг уч баравар ортиши билан боғлиқ бўлган ($OR=3,0$; 95% CI: 1,48–5,92). Кўп сонли комбинацияларни таҳлил қилиш генетик юкламани порогли таъсирини аниқлади, яъни ноқулай генотиплар жамланиши хавфининг изчил ортиши ва касалликнинг клиник шакллари оғирлашуви билан кечишига олиб келган.

SOD2, цитокинлар (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) ва PPARG генларининг ноқулай генотиплари комбинацияларининг акне ривожланиш хавфи билан ассоциацияси (ген-ген ўзаро таъсирларини таҳлил қилиш натижалари).

Ноҳуш генотиплар комбинацияси Текширилган аллеллар ва генотиплар сони;	Текширилган аллеллар ва генотиплар сони				χ^2	p	OR	95% CI				
	Асосий гурух n=133		НГ n=125									
	n	%	n	%								
SOD2 (T58C, Ala16Val, C60T) и PPARG генларининг ген-ген ўзаро таъсири												
2x	34	25,6	13	10,4	9,9	0,001	3,0	1,478-5,922				
3x	3	2,2	0	0,0	2,8	0,09	2,4	0,98- 4,64				
4x	0	0,0	0	0,0								
Tnf-a, IL1b, IL6 IL10 и PPARG генларининг ген-ген ўзаро таъсири												
2x	47	35,3	32	25,6	2,9	0,09	1,6	0,929-2,716				
3x	33	24,8	16	12,8	6,0	0,01	2,2	1,167-4,332				
4x	9	6,8	3	2,4	2,8	0,09	2,9	0,78 - 11,16				

Цитокин генлари (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) ва PPARG генларининг учта ноҳуш генотипи комбинацияси постакне билан оғриган беморларда статистик жиҳатдан ишончли равишида қўпроқ учраган (24,8% га нисбатан 12,8%; $\chi^2 = 6,0$; $p = 0,01$) ҳамда касаллик хавфини 2,2 марта оширган (OR = 2,2; 95% CI: 1,17–4,33). Шу билан бирга, тўртта ноҳуш генотип жамланиши хавфнинг янада ортишига мойилликни намоён этган (OR = 2,9). SOD2 (C60T) ва IL10 (C592A) генларининг полиморф вариантлари мустақил таъсирга эга бўлмаган, бироқ кўп локусли моделлар таркибида аддитив таъсирни амалга оширган. Бу эса акнега генетик мойилликнинг чизиқли бўлмаган архитектурасини тасдиқлайди ҳамда аниқланган комбинацияларни хавфни стратификация қилиш ва терапияни индивидуаллаштириш учун молекуляр-генетик маркерлар сифатида қўллашни асослаб беради.

Диссертациянинг «Акне патогенезининг биокимёвий асослари» деб номланган бешинчи бобида беморлар қон зардобида МДА ва СОД ферменти даражаси ва уларнинг акне патогенезидаги ахамияти ўрганилган. Тадқиқот 83 нафар акне билан касалланган бемор ўртасида ўтказилди. Улардан: 31 нафар бемор - акненинг енгил даражаси, 35 нафар бемор - ўрта даражаси, 17 нафар бемор - оғир даражаси билан кечувчи шаклга эга эди. Назорат гурухи эса 16 нафар соғлом инсондан иборат бўлди.

Акне билан касалланган беморларда қон зардобидаги МДА міқдори ишончли даражада ошган, үртача күрсаткіч $1,26\pm0,01$ нмоль/мл ни ташкил этган. Назорат гурухіда бу күрсаткіч $0,79\pm0,02$ нмоль/мл бўлиб, фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли ($p<0,001$) деб топилган. Акне билан касалланган беморларда қон зардобидаги липидлар перекисли оксидланиш ҳолатини касаллик оғирлик даражасига қараб таҳлил қилиш натижасида, барча оғирлик даражасидаги беморларда МДА міқдори ишончли равишида ошгани аниқланди. Бирок бу ошиш турли даражада намоён бўлган. Хусусан, назорат гурухіда МДА $0,79\pm0,02$ нмоль/мл бўлган бўлса, енгил даражадаги акне билан беморларда бу күрсаткіч $1,22\pm0,03$ нмоль/мл, үрта даражадаги беморларда - $1,28\pm0,02$ нмоль/мл, оғир даражадаги беморларда - $1,32\pm0,03$ нмоль/мл ни ташкил этди. Корреляцион таҳлил натижалариға кўра, МДА даражаси билан акненинг оғир кечиши үртасида үртача кучли тўғри боғланиш мавжудлиги аниқланди ($r=0,678$). Бу ҳолат акненинг оғир шаклларида оксидланиш жараёнлари фаоллашганини кўрсатади. Акне касаллиги давомийлигига кўра қон зардобидаги МДА міқдори қўйидагича аниқланди: касаллик давомийлиги 1 йилгача бўлган беморларда үртача $0,96\pm0,04$ нмоль/мл, 1 йилдан 3 йилгача $-1,16\pm0,03$ нмоль/мл, 3 йилдан 5 йилгача - $1,36\pm0,02$ нмоль/мл, 5 йилдан ортиқ давом этган ҳолатларда эса - $1,44\pm0,02$ нмоль/мл бўлган. Корреляцион таҳлил натижалари МДА міқдорининг ошиши касалликнинг давомийлигига боғлиқлигини кўрсатди. Энг юқори корреляция коэффициенти ($r=0,689$) касаллик давомийлиги 5 йилдан ортиқ бўлган беморларда аниқланди. Тадқиқот натижалариға кўра, акне билан касалланган беморлар қон зардобида липидларнинг перекис оксидланиши жараёнлари фаоллигининг ошиши кузатилди. Бу ҳолат айниқса касалликнинг оғир даражасида ва узоқ давом этувчи патология ҳолатларида яққол намоён бўлди.

Акне билан оғриган беморлар кон зардобида супероксиддисмутаза міқдори ўрганилди ва даволаш бошланишидан олдин СОД ферменти міқдори сезиларли даражада камайган - $105,83\pm6,70$ шартли бирлик, назорат гурухіда эса бу күрсаткіч $201,50\pm3,15$ шартли бирликни ташкил этган. Бу фарқ статистик жиҳатдан ишончли бўлиб, 1,9 марта камайиш ($P < 0,01$) аниқланган. Қон зардобида ушбу фермент міқдорини турли клиник шаклдаги акне билан касалланган беморларда ўрганиш шуни кўрсатдики, касаллик оғирлик даражасига қараб СОД міқдори турлича ўзгаради. Енгил даражадаги акнега чалинган беморларда назорат гурухига нисбатан СОД даражаси статистик жиҳатдан ишончли тарзда пастайди ($p < 0,01$) - үртача $127,77\pm11,22$ шартли бирлик, назоратда эса $201,50\pm3,15$ шартли бирлик. Ўрта оғирлик даражадаги акне билан касалланганларда СОД міқдори янада камайган бўлиб, үртача $102,00\pm10,79$ шартли бирликни ташкил этган, бу ҳам назорат гурухи кўрсаткичи ($201,50\pm3,15$) га нисбатан ишончли даражада паст ($p < 0,01$). Шуни қайд этиш керакки, ушбу гурух беморларида СОД ферменти даражаси енгил акнели беморларга нисбатан 1,3 марта паст бўлиб, бу фарқ ҳам статистик жиҳатдан ишончли ($P < 0,05$). Оғир даражадаги акне билан касалланган беморлар қон зардобида СОД ферменти міқдорининг энг кучли ва статистик

жиҳатдан ишончли пасайиши қайд этилган. Бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 2,7 марта камайган ($p < 0,001$). Ўртача СОД миқдори оғир акнели беморларда $73,71 \pm 7,99$ шартли бирликни, назорат гуруҳида эса $201,50 \pm 3,15$ шартли бирликни ташкил этган. СОД кўрсаткичларининг клиник жараён оғирлашувидаги патогенетик иштироки икки асосий омил билан бевосита боғлиқ. Биринчидан, бу - акнедаги яллигланиш жараёнининг кучайиши билан, иккинчидан эса - касаллик ривожланишига жавобан организмнинг компенсацион имкониятлари сусайиши ёки ҳимоя кучларининг камайиши билан, хусусан антиоксидант тизимининг фаоллашуви билан боғлиқ. Бу гипотеза корреляцион таҳлил натижалари билан ҳам тасдиқланди: СОД даражаси пасайиши ва касалликнинг оғир кечиши ўртасида кучли боғланиш аниқланди ($r=0,814$; $p=0,002$). Патологик жараённинг давомийлиги ошган сари қон зардобидаги СОД ферменти миқдори мутаносиб равищда камайиб боради. Хусусан, акне давомийлиги 1 йилгача бўлган беморларда СОД даражаси $129,8 \pm 16,0$ шартли бирликни ташкил этиб, назорат гурухи кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада паст экани аниқланди ($p < 0,05$). Касаллик давомийлиги 1–3 йил бўлган беморларда эса СОД миқдори янада камайиб, $112,6 \pm 13,4$ шартли бирликка етди ва бу ҳам назорат гурухи ($201,5 \pm 28,6$) билан солиштирганда статистик аҳамиятга эга бўлди ($p < 0,05$). Касаллик давомийлиги 3–5 йил ва ундан ортиқ бўлган беморларда СОД ферментининг миқдори энг минимал даражада қайд этилди ва соғлом шахслар кўрсаткичларига нисбатан жуда юқори статистик аҳамиятга эга фарқ кузатилди ($p < 0,01$). Корреляцион таҳлил натижаларига кўра, касаллик давомийлиги ошган сари СОД миқдорининг пасайиш даражаси ҳам ортиб бориши аниқланди. Хусусан, СОД миқдори $129,8 \pm 16,4$ шартли бирликдан $90,9 \pm 13,3$ шартли бирликка камайган бўлиб, бу 1,4 марта паст кўрсаткични ташкил этди ($P < 0,001$). Таҳлил натижаларига кўра, ушбу ўзгаришлар тўғридан-тўғри пропорционал боғлиқликка эга бўлиб, корреляция коэффициенти $r=0,754$ ни ташкил этди.

Таъкидлаш жоизки, организмнинг антиоксидант ҳимоя тизимидағи энг кучли пасайиш касаллик давомийлиги 5 йилдан ортиқ бўлган беморларда кузатилди. Оғир кечувчи акнени ривожланишида МДАнинг этиопатогенетик ролини аниқлаш мақсадида қатор кўрсаткичлар ҳисобланди. Жумладан, ассоциация коэффициенти (Касс), Пирсоннинг χ^2 қиймати, нисбий хавф (RR), сезгирилик (Se) ва спецификлик (Sp) каби статистик кўрсаткичлар аниқланди.

Акнени оғир кечиши хавфини баҳолашда МДА даражаси 0,85 нмоль/л дан паст бўлган беморларда таҳлиллар ўртача даражадаги спецификлик ($Sp=72,1\%$) ва паст сезгирилик ($Se=62,3\%$) кўрсатган, аммо нисбий хавф ($RR=3,0$) аниқланган. МДА миқдори 0,86–1,22 нмоль/л оралигига бўлган беморларда эса акнени оғир кечишини башорат қилиш учун ишончли диагностик кўрсаткичлар қайд этилган: ассоциация коэффициенти (Касс=0,69, $p<0,01$), чегаравий боғланиш $\chi^2=5,22$ ($p<0,05$), нисбий хавф ($RR=4,8$). Бироқ бу диапазон учун сезгирилик ($Se=73,5\%$) ва спецификлик ($Sp=62,3\%$) кўрсаткичлари ўрта даражадан паст деб баҳоланади. Юқори даражадаги

боғланиш ($Kass=0,96$, $p<0,001$) ва мувофиқлик ($\chi^2=28,1$, $p<0,001$) кўрсаткичлари МДА $>1,23$ нмоль/л бўлган ҳолларда қайд этилди. Бу ҳолда нисбий хавф ($RR=12,2$) ҳам анча юқори бўлиб, бу кўрсаткич оғир акнени ривожланиш хавфининг кескин ошиши билан боғлиқ. Шу билан бирга, ушбу даражада сезгирлик ($Se=89,2\%$) ва спецификлик ($Sp=81,1\%$) кўрсаткичлари ҳам юқори бўлиб, бу шундан далолат берадики, 89,2% ҳолатда тестнинг ижобий натижаси оғир акнени ривожланиш хавфини тўғри аниқлаш имконини беради. Шундай қилиб, акнени оғир кечиш хавфини прогноз қилиш учун диагностик жиҳатдан аҳамиятли МДА даражаси $->1,23$ нмоль/л деб топилди.

Акнени оғир кечишида СОД кўрсаткичларининг этиопатогенетик роли ўрганилганда аниқланди, СОД <220 шартли бирликда бўлган беморларда тест ўртача спецификликка ($Sp=71,4\%$) ва паст сезгирликка ($Se=65,1\%$) эга бўлди, бироқ нисбий хавф ($RR=3,9$) даражасида бўлиб, бу акнени оғир кечиши билан боғлиқ эҳтимолни кўрсатади.

Акнени оғир кечишини баҳолашда СОД даражаси 187–130 шартли бирлик оралиғида бўлган ҳолат диагностик аҳамиятга эга экани аниқланди. Бу ҳолда ассоциация коэффициенти ($Kass=0,81$, $p<0,01$), боғланиш даражаси ($\chi^2=11,78$, $p<0,01$) ва нисбий хавф ($RR=5,4$) статистик жиҳатдан ишончли бўлди. Бироқ тестнинг сезгирлиги ($Se=70,1\%$) ва спецификлиги ($Sp=77,2\%$) юқори даражада эмаслиги қайд этилди.

Юқори даражадаги ассоциация ($Kass=0,92$, $p<0,001$) ва боғланиш даражаси ($\chi^2=14,2$, $p<0,001$), шунингдек, нисбий хавф ($RR=11,5$) – СОД даражаси <130 шартли бирлик бўлган ҳолатга хосдир. Бу кўрсаткич юқори сезгирликка ($Se=91,5\%$) ва спецификликка ($Sp=86,4\%$) эга бўлиб, яъни 91,5% ҳолларда тестнинг мусбат натижалари акнени оғир кечиш хавфини тўғри ташхис қўйиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларига кўра, акнени оғир кечиш хавфини прогноз қилиш учун диагностик аҳамиятга эга СОД даражаси $-<130$ шартли бирлик эканлиги аниқланди. Шундай қилиб, қон зардобидаги антиоксидант фаолиятининг бузилиши акне патогенезида муҳим аҳамиятга эга экани аниқланди. Шу билан бирга, антиоксидант ҳимоя тизимидағи бузилиш даражаси липидларнинг перекисли оксидланиш жараёнлари ва дерматознинг оғирлик даражаси билан корреляцияланади.

Акне билан оғриган беморларда СОД даражасининг ишонарли пасайиши фонида МДА кўрсаткичларининг ишонарли ошиши аниқланди. Бу ҳолат касалликнинг клиник кечиши оғирлашганда ва унинг давомийлиги ортиши билан янада кучаяди. Олинган натижалар шундан далолат берадики, МДА даражасининг ошиши ва СОД кўрсаткичларининг пасайиши (МДА $>1,23$ нмоль/л; СОД <130 шартли бирлик) ўзаро боғлиқ бўлиб, акнени оғир кечиши хавфини аниқлашда диагностик аҳамиятга эга кўрсаткичлар ҳисобланади.

PPARG гени s1801282 (C28078G) генотипик вариантларининг ЛПО ферментлари фаоллигига таъсири таҳлил қилинганда, благоприятли С/С генотипига эга шахсларда СОД ва МДА кўрсаткичлари нохуш гомозигот ва

гетерозигот генотипларга нисбатан ишонарли даражада фарқланиши ($P<0,01$) аниқланди.

IL1b гени T31C полиморфизмининг генотипик варианtlари частотаси бўйича СОД ва МДА даражалари таққослаб ўрганилганда аниқланишича, гетерозигот T/C ва нокулай гомозигот T/T генотипларидағи беморларда СОД ва МДА қўрсаткичлари C/C генотипига нисбатан ишонарли даражада фарқ қилган ($P<0,01$).

Шунингдек, ўхшаш ҳолат IL6 гени rs1800795 (C174G) полиморфизми бўйича ҳам кузатилди - гетерозигот C/G ва нохуш гомозигот G/G генотипларида СОД миқдори ишонарли даражада пасайган ($P<0,05$), шу билан бирга МДА даражаси ишонарли ошган ($P<0,01$).

Акненинг патогенезида яллиғланишнинг асосий ўткир фаза медиатори ҳисобланган IL6 гени rs1800795 полиморфизмининг таъсирини таҳлил қилиш натижасида аниқланишича, нохуш гетерозигот ва гомозигот генотипларнинг ташувчиларида СОД ва МДА миқдорлари C/C генотипидаги ўртача қўрсаткичлардан ишонарли даражада фарқ қилган ($P<0,01$).

Шунингдек, IL10 гени C-592A (rs1800872) ва TNF- α гени rs1800629 полиморфизмлари бўйича акне билан касалланган беморлардаги нокулай гетерозигот ва гомозигот генотиплар ҳам СОД ва МДА даражасига таъсир қўрсатиши аниқланди. Хусусан, СОД миқдори ишонарли даражада пасайган ($P<0,05$), МДА даражаси эса ишонарли ошган ($P<0,01$) бўлиб, бу қўрсаткичлар мазкур генларнинг қулай гомозигот генотиплариға нисбатан аниқ фарқ қилган.

Val/Val генотипи митохондриал СОД нинг фаоллиги Ala/Ala генотипига нисбатан пастлиги билан боғлиқ эканлиги аниқланган.

Шундай қилиб, ушбу ферментлар фаоллигининг пасайиши (генетик хусусиятлар сабабли) фаол кислород шаклларининг (ФКШ) тўпланишига олиб келади, бу эса липидларнинг перекисли оксидланишини кучайтиради ва МДА даражасининг ошишига сабаб бўлади. Антиоксидант ферментларнинг нохуш генотипларига эга беморлар оксидланиш стрессини юқори даражада ҳис қиладилар. Цитокинлар тизимидағи генетик нуқсонлар оксидланиш стрессини янада кучайтиради ҳамда МДАнинг ўсиши ва СОД фаоллигининг пасайишига олиб келади. ЛПО ва антиоксидант ҳимоя тизими ўртасидаги мувозанатсизлик сурункали яллиғланиш жараёнини қўллаб-қувватлайди ва акне касаллигининг кечишини оғирлаштиради. Оксидланиш стрессини бартараф этиш (коррекция қилиш) эса акнени даволашдаги комплекс терапиянинг муҳим йўналишларидан бири бўлиши мумкин.

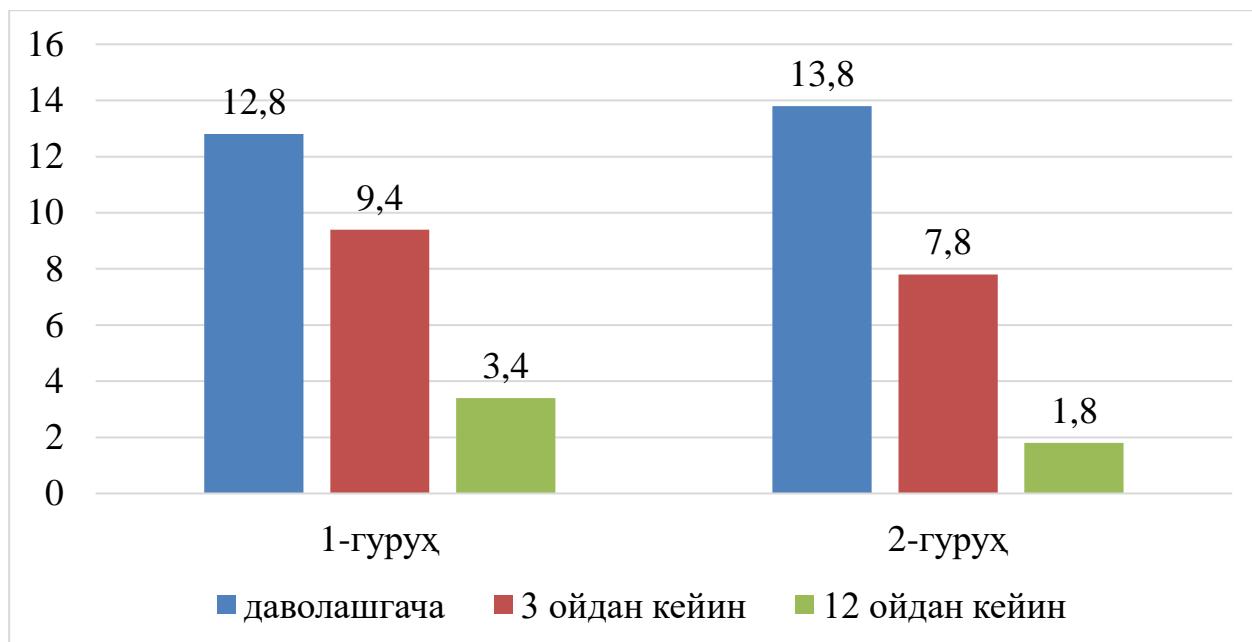
Диссертациянинг «Акнени даволаш усулларининг самарадорлигини генетик ва биокимёвий қўрсаткичлар асосида баҳолаш» деб номланган олтинчи бобида акнени даволаш тактикаси ва унинг самарадорлиги баён этилган. Даволаш жараёнида аниқланишича, такомиллаштирилган даво (стандарт даволашга қўшимча равишда “Тиотриазолин” таблетка 100-200мг (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат антиоксидант препарат) қабул қилган, махаллий “Клинтопик” гел 10 мг/50 мг, 15 г (клиндамицин фосфати ва

бензоил пероксид), касаллик оғирлик даражасига қараб импульсli лазер терапияси (PDL - Vbeam Perfecta, Candela аппаратида) ўтказилган. Ташки терапия воситалари таъсирини юмшатиш ва терини тиклаш мақсадида қўшимча равишда комплекс ASW-Ultra M5+ минерал тониги ва «Dermadess» спандондли минерал ниқоби қўлланилган) усулини қабул қилган беморларда морфологик элементларнинг регресси анъанавий терапияга нисбатан тезроқ содир бўлган. Такомиллаштирилган терапия таъсирида тери касаллик элементлари (комедонлар, папулалар, пустулалар, тугунлар ва яллигланиш) анъанавий даволаш усулига нисбатан статистик жиҳатдан ишонарли даражада эртароқ йўқолган. Шундай қилиб, агар анъанавий терапияда комедонлар ўртacha $7,2 \pm 0,14$ кунда йўқолган бўлса, такомиллаштирилган усулда бу кўрсаткич $6,1 \pm 0,16$ кунни ташкил этди ($p < 0,05$) ва бу фарқ статистик жиҳатдан ишонарли деб топилди. Анъанавий усулда папулалар ўртacha $9,02 \pm 0,06$ кунда йўқолган бўлиб, бу кўрсаткич такомиллаштирилган усулда $7,43 \pm 0,21$ кунни ташкил этди ($p < 0,05$). Тугунларнинг барҳам топиши ҳам такомиллаштирилган усулда $12,1 \pm 0,22$ кунда кузатилган бўлиб, бу анъанавий усулдаги $15,09 \pm 0,21$ кундан анча эртароқ содир бўлган ($p < 0,05$). Пустулаларнинг йўқолиши ($8,01 \pm 0,17$ кун) ва яллигланиш жараённинг барҳам топиши ($12,4 \pm 0,21$ кун) ҳам такомиллаштирилган терапия усулида анъанавий усулга нисбатан статистик жиҳатдан юқори ишонч даражаси билан эртароқ кузатилган ($p < 0,01$), анъанавий усулда эса бу кўрсаткичлар $10,4 \pm 0,18$ ва $16,2 \pm 0,18$ кунни ташкил этган.

Ножўя таъсиrlар - юз терисининг қуруқлиги, қизариши ва қичишиши қўринишида - такомиллаштирилган терапия усулини олган 72 нафар бемордан 6 нафарида (8,3%), анъанавий даволаш усулини олган 61 нафар бемордан эса 9 нафарида (14,8%) кузатилган.

Ўртacha акне дерматологик индекси (АДИ) кўрсаткичларига кўра, кузатув динамикасида анъанавий даволаш усулида кўрсаткичлар 2,7 марта пасайган ($12,8 \pm 0,15$ қарши $4,8 \pm 0,07$; $P < 0,01$), ҳолбуки, модификация қилинган терапия усулида бу пасайиш 7,7 марта тенг бўлган ($13,8 \pm 0,21$ қарши $1,8 \pm 0,03$; $P < 0,001$). Бунда патологик жараённинг барҳам топиши кўп ҳолларда фақат 1 та даволаш курси (1 ой)дан сўнг кузатилган. Олинган маълумотлар 2-расмда келтирилган.

Терапия самарадорлигини баҳолаш натижалари (2-жадвал) шундан далолат бердик, клиник соғайиш ҳолатлари асосий гуруҳда, яъни модификация қилинган даволаш усулида анча юқори бўлган - 69,4%, анъанавий терапия олувчи беморлар гуруҳида эса бу кўрсаткич 49,2% ни ташкил этган ($P < 0,05$). Сезиларли яхшиланиш ҳолатлари солиштирма гуруҳда асосий гуруҳга нисбатан камроқ кузатилган - 19,4% қарши 21,3%. Шу билан бирга, оддий яхшиланиш ҳолатлари асосий гуруҳда 2,7 марта камроқ бўлган (29,5% қарши 11,1%; $P < 0,05$).



2-расм. Акне билан касалланган беморларда күзатув динамикасидаги ўртача АДИ кўрсаткичлари (ўртача элементлар сони)

Қайта даволаш курсларига муҳтож бўлган беморлар сони асосий гурӯҳда 11,1% ни ташкил этди, солиширига гурӯҳда эса бу кўрсаткич 29,5% бўлиб, 2,7 марта юқори экани аниқланди. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, модификация қилинган даволаш схемаси нафақат тиббий самарадорликни, балки ижтимоий ва иқтисодий самарани ҳам таъминлайди. Касалликнинг рецидив ҳолати солиширига гурӯҳда 2 ойдан сўнг 13,1% беморларда аниқланди, асосий гурӯҳда эса бу кўрсаткич атиги 2,8% ни ташкил этди, яъни 6,8 марта камроқ ҳолларда кузатилган ($P<0,001$).

2-жадвал

Кўлланилган усулларга қўра акнени даволаш самарадорлиги

Даволаш натижалари	Солиширига гурӯҳ, n=61		Асосий гурӯҳ, n=72		Маълумотлар ишончлилиги, P
	абс.	%	абс.	%	
Клиник ремиссия	30	49,2	50	69,4	<0,05
Сезиларли яхшиланиш	13	21,3	14	19,4	НД
Яхшиланиш	18	29,5	8	11,1	<0,01
Ёмонлашиш	0	0,0	0	0,0	
2 ойдан сўнг рецидив	8	13,1	2	2,8	<0,001

3-жадвалда анъанавий даволаш усули ва ишлаб чиқилган терапия усули фонида ЛПО ҳамда антиоксидант ҳимоя кўрсаткичларининг қиёсий динамикаси келтирилган. Иккала гурӯҳда ҳам даволашдан сўнг МДА даражасининг ишончли равишда пасайиши қайд этилган ($p < 0,001$).

3-жадвал

Турли даволаш усуллари фонида оксидатив стресс ва антиоксидант ҳимоя кўрсаткичларининг динамикаси

Курсатгич	Гурух	Даводан олдин (M±SD)	Даводан кейин (M±SD)	p ₁	p ₂
МДА, нмоль/мл	Анъанавий усул (n=32)	1,96±0,02	1,10±0,01	<0,001	<0,001
	Такомиллаштирилган усул (n=47)	1,24±0,02	1,06±0,02	<0,001	
СОД, шарт./бирл.	Анъанавий усул (n=32)	89,56±8,71	149,9±4,22	<0,001	<0,001
	Такомиллаштирилган усул (n=47)	118,3±9,5	173,04±12,6	<0,001	

Изоз: p₁ – даволашдан олдин ва кейинги кўрсаткичлар ўртасидаги маълумотларнинг ишончлилиги; p₂ – даволашдан кейин гурухлар ўртасидаги маълумотларнинг ишончлилиги.

Анъанавий даволашда МДА концентрацияси 1,96±0,02 дан 1,10±0,01 нмоль/мл гача камайган бўлиб, бу 43,9% га пасайишни ташкил этган, ишлаб чиқилган усул қўлланилганда эса 1,24±0,02 дан 1,06±0,02 нмоль/мл гача камайган (14,5% га пасайиш). Даволашдан кейин МДА қийматларининг гурухлараро таққосланиши статистик жиҳатдан ишончли фарқларни аниқламади ($p > 0,05$), бу эса липопероксидация жараёнларини сусайтириш нуқтаи назаридан ҳар иккала схема якуний самарадорлигининг қиёсий эканлигини кўрсатади.

СОД фаоллигини таҳлил қилиш ҳар иккала гурухда ҳам кўрсаткичнинг ишончли равишда ошганлигини кўрсатди ($p < 0,001$), бироқ таъсир даражаси сезиларли даражада фарқ қилди. Анъанавий даволаш гурухида СОД фаоллиги 89,56±8,71 дан 149,9±4,22 шартли бирлик/мл гача ошган бўлиб, бу 67,4% ли ўсишга мос келади, ишлаб чиқилган усул қўлланилганда эса 118,3±9,5 дан 173,04±12,6 шартли бирлик/мл гача ошган (46,3% ли ўсиш). Даволашдан кейинги гурухлараро таққослаш ишлаб чиқилган усул гурухида СОД қийматлари анъанавий терапияга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли равишда юқори эканлигини аниқлади (173,04±12,6 га нисбатан 149,9±4,22 шартли бирлик/мл; $p < 0,05$). Олинган маълумотлар ишлаб чиқилган усулнинг антиоксидант ҳимоянинг ферментатив бўғинини тиклашда ишончли устунликка эга эканлигини ҳамда оксидатив дисбалансни янада чуқурроқ коррекция қилишини кўрсатади.

Кейинги босқичда такомиллаштирилган терапия усулини қабул қилган 72 нафар беморда PPARG гени rs1801282 (C28078G) полиморфизми таҳлил қилинди. Улардан 50 нафар беморда С/С генотипи, 19 нафарда С/G генотипи, ва 3 нафарда G/G генотипи аниқланди. Такомиллаштирилган терапия усулини олган акне билан оғриган беморларда PPARG гени rs1801282 (C28078G) полиморфизми генотипларига қараб даволаш натижалари 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

Акне билан оғриган беморларда PPARG гени rs1801282 (C28078G) полиморфизми генотиплариға қараб тақомиллаштирилган терапия самарадорлиги натижалари

Даво натижалари	C/C, n=50		C/G, n=19		G/G, n=3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клиник ремиссия, n=50	44	88	6	31,6*	0	0,0
Сезиларлы яхшиланиш, n=14	5	10	8	42,1**	1	33,3*
Яхшиланиш, n=8	1	2	5	26,3**	2	66,7**
Жами	50	100	19	100	3	100

Изоҳ: * – маълумотларнинг ишончлилиги C/C генотипи ташувчилари билан таққосланганда (* – $P<0,05$; ** – $P<0,01$).

Генотиплар асосида тақомиллаштирилган усул билан даволанган беморларда терапия натижалари шундан далолат бердики, клиник ремиссия акне ривожланишига нисбатан протектив таъсирга эга бўлган C/C генотипи бўлган беморлар гуруҳида кўпроқ (88,0%) ҳолатларда кузатилди. Шу билан бирга, C/G генотипи бўлган беморларда бу кўрсаткич 31,6% ни, G/G генотипи бўлган беморларда эса клиник ремиссия кузатилмади. Олинган маълумотлар статистик жиҳатдан ишончли аҳамиятга эга эканлиги аниқланди ($P<0,01-0,05$). Сезиларлы яхшиланиш C/C генотипидаги беморларда 10,0% ҳолатларда, C/G генотипидаги беморларда 42,1% ҳолатларда ва G/G генотипидаги беморларда 33,3% ҳолатларда кузатилган. Терининг патологик жараёнининг яхшиланиши G/G генотипига эга бўлган беморларда 66,7%, C/G генотипида - 26,3% ва C/C генотипида - 2,0% ҳолатларда аниқланган.

Акне билан касалланган беморларда rs1801282 (C28078G) PPARG гени генотиплариға қараб стандарт терапия усули билан даволаш натижалари 5-жадвалда келтирилган. Генотиплар учраш частотаси - C/C (39 бемор), C/G (20 бемор) ва G/G (2 бемор) - ҳисобга олинган ҳолда ўтказилган стандарт терапия қуидаги натижаларни кўрсатди: C/C генотипи бўлган беморларда клиник ремиссия 53,8%, C/G генотипи бўлган беморларда - 45,0%, G/G генотипи бўлган беморларда клиник ремиссия кузатилмади.

5-жадвал

Акне билан касалланган беморларда rs1801282 (C28078G) PPARG гени полиморфизми генотиплариға боғлиқ ҳолда стандарт усулдаги терапия натижалари (n=61):

Даво натижалари	C/C, n=39		C/G, n=20		G/G, n=2	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клиник ремиссия, n=30	21	53,8	9	45,0	0	0
Сезиларлы яхшиланиш, n=13	7	17,9	6	30,0*	0	0
Яхшиланиш, n=18	11	28,2	5	25,0	2	100**
Жами	39	100	20	100	2	100

Изоҳ: * - маълумотларнинг ишончлилиги C/C генотипига эга беморларга нисбатан (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$).

Ушбу маълумотлардан кўриниб турибдики, С/С генотипига эга бўлган шахсларда клиник ҳолатнинг сезиларли яхшиланиши 17,9% беморларда кузатилган. Шу билан бирга, нокулай гетерозигот С/G генотипига эга беморларда стандарт терапиядан кейин клиник яхшиланиш ҳолатлари сони 30% гача ошган ($P<0,05$), нокулай гомозигот G/G генотипига эга беморларда клиник ремиссия қайд этилмаган. Клиник аломатларнинг яхшиланиши С/С генотипи бўлган беморларда 28,2%, С/G генотипи бўлган беморларда 25,0% ва G/G генотипи бўлган беморларда 100,0% ҳолларда кузатилган.

Шундай қилиб, беморларда rs1801282 (C28078G) PPARG гени полиморфизмининг нокулай гетерозигот ва гомозигот генотиплари мавжуд бўлиши, ҳам такомиллаштирилган, ҳам анъанавий даволаш усулларининг самарадорлигига бевосита таъсир кўрсатади.

IL6 генидаги rs1800795 (C174G) полиморфизмини ҳисобга олган ҳолда терапия самарадорлиги такомиллаштирилган усул билан даволанган 72 нафар беморда ўрганилди. Улардан 35 нафар беморда С/С генотипи, 29 нафарда С/G генотипи ва 8 нафарда G/G генотипи аниқланган. IL6 гени rs1800795 (C174G) полиморфизмининг генотипларига қараб такомиллаштирилган терапия олган акне билан касалланган беморларнинг даволаниш натижалари 6-жадвалда келтирилган.

6-жадвал

Акне билан касалланган беморларнинг IL6 гени rs1800795 (C174G) полиморфизми генотипларига қараб такомиллаштирилган терапия натижалари (n=72)

Даво натижалари	C/C, n=35		C/G, n=29		G/G, n=8	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клиник ремиссия, n=50	32	91,4	18	62,1*	0	0,0
Сезиларли яхшиланиш, n=14	3	8,6	8	27,6**	3	37,5**
Яхшиланиш, n=8	0	0,0	3	10,3	5	62,5
Жами	35	100,0	29	100,0	8	100,0

Изоҳ: * - IL6 гени rs1800795 (C174G) полиморфизмининг С/С генотипига нисбатан маълумотлар ишончлилиги.

Жадвалдан кўриниб турибдики, С/С генотипи эгаларида теридаги паталогик жараённинг сезиларли яхшиланиши, яъни постакне изларининг йўқолиши 91,4% ни ташкил этди ва бу кўрсаткич С/G генотипи бўлган беморларда қайд этилган натижалардан (62,1%) юқори бўлди. G/G генотипи бўлган беморларда эса клиник ремиссия кузатилмади.

Сезиларли яхшиланишга келсак, С/С генотипи бўлган беморлар улуши 8,6% ни ташкил этди, С/G генотипи бўлганларда - 27,6%, ҳамда G/G генотипи бўлганларда - 37,5% бўлди ($P<0,05$).

Теридаги паталогик жараённинг яхшиланиши С/С генотипи бўлган беморларда кузатилмади, С/G генотипи бўлганларда эса бу ҳолат 10,3% ни ташкил этди. G/G генотипи бўлган беморларда эса тери жараённинг яхшиланиши бошқа генотипларга нисбатан 6,1 марта қўпроқ, яъни 62,5% ҳолларда қайд этилди ($P<0,01$).

С/С генотипи бўлган беморларда сезиларли яхшиланиш ҳолати 24,1% ни ташкил этган бўлиб, бу кўрсаткич С/G генотипи бўлган беморларга нисбатан 5,9% га юқори. G/G генотипи каби ноқулай генотипга эга беморларда эса клиник жиҳатдан сезиларли яхшиланиш ҳолати 20% ҳолларда қайд этилган.

Такомиллаштирилган даволаш усули натижалари SOD2 генидаги Ala16Val полиморфизми генотипларини ҳисобга олган ҳолда кўрсатдик, клиник яхшиланиш Ala/Ala генотипига эга бўлган беморлар гуруҳида 72,2% ҳолларда кузатилган. Шу билан бирга, Ala/Val генотипига эга бўлган беморларда бу кўрсаткич 67,6% ни, Val/Val генотипи ташувчиларида эса 70,0% ни ташкил этган.

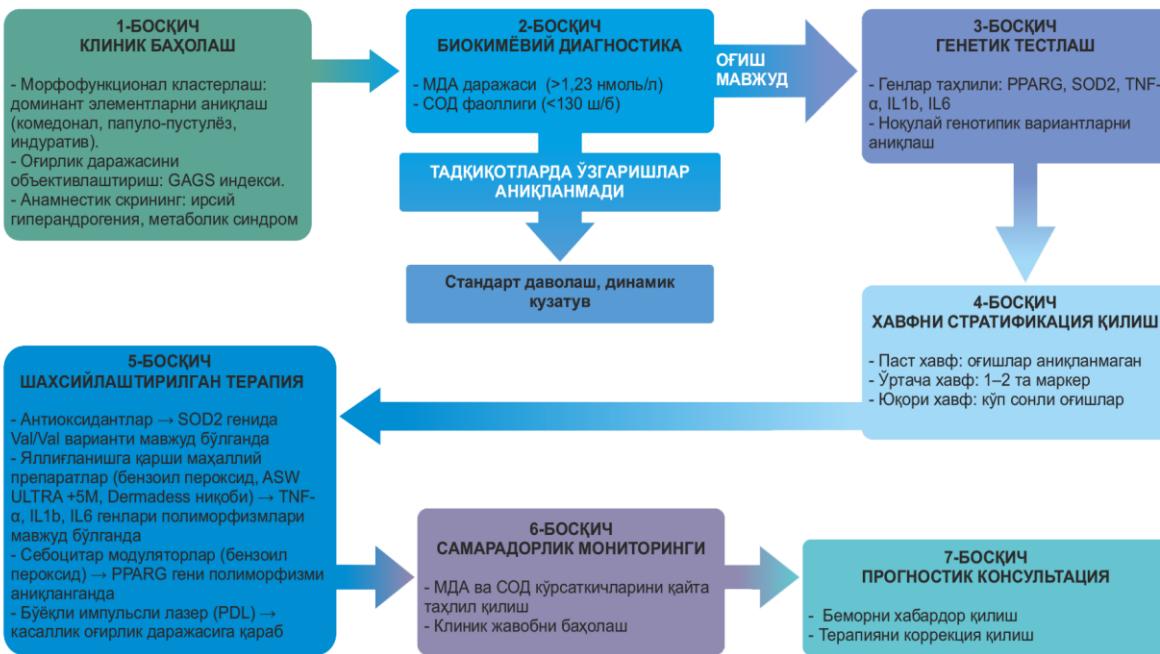
Стандарт терапия шароитида Ala/Ala генотипи ташувчиларида аҳамиятли яхшиланиш 64,7% ҳолатларда қайд этилган, Ala/Val генотипида — 16,0%, Val/Val генотипида эса — 26,3% ни ташкил этган. Шу билан бирга, Val/Val генотипига эга беморларда яхшиланиш 47,4% ҳолатларда кузатилган бўлиб, бу кўрсаткич бошқа генотиплар билан таққослаганда ишончли даражада юқори бўлган ($p < 0,01$).

Киёсий таҳлил натижалари шуни кўрсатдик, усул турига боғлиқ ҳолда даволаш самарадорлигини баҳолаганда, такомиллаштирилган усул қўлланилган беморларда, ҳатто PPARG генидаги rs1801282 (C28078G), IL6 генидаги rs1800795 (C174G) ва SOD2 генидаги rs4880 (Ala16Val) полиморфизмларининг ноқулай генотиплари мавжуд бўлса ҳам, анъанавий усулга нисбатан ишончли даражада аниқ мусбат клиник таъсирга эришилганлиги қайд этилди.

Шундай қилиб, генлар генотипларини ҳисобга олган ҳолда терапия самарадорлигини ўрганиш шуни кўрсатдик, энг яхши натижа қулай ва ҳимоя қилувчи генотипларда кузатилган. Яъни, PPARG генидаги С/С генотипи, IL6 генидаги G/G генотипи ва SOD2 генидаги rs4880 (Ala16Val) полиморфизмининг Ala/Ala генотипи бўлган беморларда, тадқиқот қилинган генларнинг нохуш гетерозигот ва гомозигот генотипларига нисбатан самаралироқ клиник натижалар қайд этилган.

Олинган маълумотлар асосида акнени прогноз қилиш ва шахсийлаштирилган терапияни амалга ошириш учун алгоритм ва ЭХМ дастур ишлаб чиқилди. Ишлаб чиқилган алгоритм акненинг кечишини прогнозлаш ва шахсийлаштирилган даволашга қаратилган комплекс модель бўлиб, фенотипик, биокимёвий ва молекуляр-генетик параметрларни интеграция қилишга асосланган. Таклиф этилган ёндашувнинг илмий янгилиги молекуляр маркерлар (PPARG, TNF- α , IL1B, SOD2), касаллик оғирлик даражасини акс эттирувчи клиник индекслар (GAGS) ҳамда оксидатив стресс кўрсаткичлари (МДА, СОД) ўртасида тизимли ўзаро боғлиқлик ўрнатилганлиги билан изоҳланади, бу эса беморларни олиб боришда рискка йўналтирилган ва патогенетик жиҳатдан асосланган тактикани амалга ошириш имконини беради.

АКНЕНИ ПРОГНОЗЛАШ ВА ШАХСИЙЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯСИ АЛГОРИТМИ



ХУЛОСА

1. Акне билан оғриган bemорларда соғлом шахсларга нисбатан СОД фаоллигининг статистик жиҳатдан ишончли даражада ($p<0,001$) пасайиши кузатилган. Айниқса касалликнинг оғир даражасига эга бўлган bemорларда ($74,4\pm12,09$ шартли бирлик/мл). Касаллик давомийлиги 5 йилдан ортиқ бўлган асосий гуруҳ bemорларида СОД даражаси паст (минимал) қийматгача тушиб, $90,9\pm13,3$ шартли бирлик/мл ни ташкил этди.

2. PPARG генидаги (C28078G) функционал жиҳатдан сусайган аллел вариантини ташувчи bemорларда акненинг ривожланиши ва унинг клиник кечиши билан боғлиқ ассоциатив алоқа (тенденция даражасида) аниқланди. Хусусан, ноқулай генотип варианти G/G бўлган bemорларда хасталик, айниқса оғир шаклдаги акнени ривожлантириш нисбий хавфи 6,9 мартадан ортиқ эканлиги ($\chi^2=2,5$) аниқланди.

3. *Acne vulgaris* касаллиги билан SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T-31C) ва IL6 (C174G) генлар оилаларининг мутант генотипик варианtlари ташувчилиги ўртасида ассоциатив боғлиқлик аниқланди. Бу уларни теридаги ёғ bezларининг гиперсекрецияси ва акнедаги яллигланиш жараёнлариiga таъсир этувчи мустақил омиллар сифатида кўриб чиқиш имконини беради. Ушбу генотипик варианtlарни ташувчи bemорларда акненинг ривожланиш нисбий хавфи 2 мартадан 6 мартача юқори эканлиги ($\chi^2>3,84$; $p<0,05$), оғир шаклларда эса 2 мартадан 10 мартача юқори эканлиги аниқланди. Мазкур генларнинг қулай аллел варианtlари ушбу патология ривожланиш хавфини пасайтирувчи (протектив) таъсир билан ишончли даражада боғлиқ эканлиги кўрсатилди ($p<0,05$).

4. SOD2 (C60T) ва IL10 (C592A) генетик варианлари тери яллиғланишининг патогенетик механизмида мустақил тарзда иштирок этмаган. Бироқ, ген-ген ўзаро таъсирларини баҳолаш жараёнида мазкур полиморфизмларнинг акне ривожланишида аддитив таъсири намоён этган бўлиб, уларни тери ёғ безларининг гиперсекрецияси ва яллиғланиш жараёнларига оид синтропик маркерлар сифатида кўриб чиқиш мумкинлиги исботланди.

5. Ассоциатив таҳлил натижаларининг валидацияси *acne vulgaris* касаллиги билан тадқиқ этилган генларнинг қўшилган ноқулай гаплотиплари (синтропик таъсир) ўртасида ишончли боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, SOD2 (T58C, Ala16Val, C60T) ва PPARG генларнинг уч ёки тўртта нохуш генотипик варианлари комбинациясини ташувчи беморларда акне ривожланишининг умумий хавфи назорат гурухига нисбатан 2 баравардан ортиқ ($OR=2,2$ ёки $OR=2,9$; $\chi^2=6,0$; $p=0,01$) эканлиги аниқланди.

6. SOD2 гени Val/Val гомозигот мутант генотипи ташувчилиги билан СОД ферменти даражасининг ишончли пасайиши ($P<0,01$) ва МДА кўрсаткичининг ошиши ($P<0,01$) ўртасида коррелятив боғлиқлик аниқланди. Val/Val генотипи Ala/Ala га нисбатан митохондриал супероксиддисмутазанинг пасайган фаоллиги билан ассоциацияланади.

7. Олинган маълумотлар асосида, акненинг диагностикаси, ривожланиши ва клиник кечиш хавфини прогноз қилиш алгоритми ишлаб чиқилди. Шу билан бирга, акне билан оғриган беморлар учун шахсийлаштирилган даво-профилактик чора-тадбирлар тавсия этилди, натижада тошмалар регресси тезлашди, касаллик рецидив холатлари камайтирилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.26.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

МАЛИКОВА НИЛУФАР НУСРАТУЛЛАЕВНА

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
ПАТОГЕНЕЗА АКНЕ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ
ТЕЧЕНИЯ И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.11 – Дерматология и венерология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ-2026

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2023.2.DSc/Tib847.

Докторская диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников МЗ РУз

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.dermatology.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz)

Научный консультант:

Арифов Сайдкасим Сайдазимович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Пакирдинов Адхам Бегишевич
доктор медицинских наук, профессор

Охлопков Виталий Александрович
доктор медицинских наук, профессор

Мухамедов Рустам Султанович
доктор биологических наук, профессор

Ведущая организация:

Медицинский университет Астана

Защита диссертации состоится «_____» 2026 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.26.01 при Республиканском специализированном научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, дом 3. Тел./факс: (+99871) 147-02-06, e-mail:niidiv@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии (зарегистрирована за №____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, дом 3. Тел./факс: (+99871) 147-02-06.

Автореферат диссертации разослан «_____» 2026 года.
(Реестр протокола рассылки № _____ от «_____» 2026 года).

У. Ю. Сабиров

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

М.А. Мирсаидова

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

А.Б. Рахматов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы профилактика и лечение дерматологических заболеваний, особенно протекающих с воспалительными поражениями кожи, остаются одной из ключевых проблем современной дерматологии. В частности, вопросы, связанные с акне, его влиянием на эстетический вид кожи лица, развитием психосоматических стрессовых состояний существенным образом влияют на качество жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... акне (обыкновенные угри) встречается примерно у 9,4% населения Земли, что делает его одним из наиболее распространённых дерматологических заболеваний. В возрастной группе 12–24 лет акне выявляется у 85% лиц, при этом у 15% из них развиваются формы, требующие лечения. После 25 лет заболевание сохраняется у 12% женщин и 5% мужчин»¹. Высокая распространённость акне, сложность его патогенеза и его социальные последствия, в свою очередь, обуславливают необходимость ранней клинико-иммуногенетической диагностики, разработки лечебных мероприятий и их внедрения в практическое здравоохранение.

На глобальном уровне особое внимание уделяется научно-исследовательским работам, направленным на совершенствование мер ранней диагностики, профилактики и лечения дерматологических заболеваний. В этом контексте приоритетными направлениями научных исследований остаются изучение состояния биохимических и иммунологических показателей при дерматологических заболеваниях, выявление механизмов развития акне, определение маркеров воспаления в иммуногенезе акне, идентификация генов-кандидатов и геномных ассоциаций, а также оптимизация методов предупреждения избыточной колонизации патогенных микроорганизмов на поверхности кожи. Наряду с этим, установление причин акне, в особенности исследование генетических факторов, разработка и внедрение в практику эффективных методов диагностики, лечения и профилактики данного заболевания относятся к числу актуальных задач, стоящих перед специалистами данной области.

В нашей стране среди широкомасштабных мер, реализуемых по совершенствованию системы здравоохранения, особое внимание уделяется ранней диагностике и комплексному лечению дерматологических заболеваний. В этом контексте, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы, определены задачи по поднятию уровня оказания медицинской помощи населению на качественно новый этап, в частности «...повышение качества квалифицированного медицинского обслуживания населения в системе первичной медико-санитарной помощи...»². Исходя из этого, повышение качества медицинского обслуживания населения, формирование здоровой

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

² Постановление Президента Республики Узбекистан ПФ-60 от 28 января 2022 года «Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы»

среды, а также проведение молекулярно-генетических исследований у пациентов с акне и разработка новых подходов к лечению, направленных на снижение уровня заболеваемости, приобретают особую актуальность.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит для реализации важных задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», Указом Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № УП-6610 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», постановлением Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также постановлением Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года ПП №-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», и других нормативно-правовых актов, регулирующих данную сферу деятельности.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научные исследования, направленные на разработку новых подходов к прогнозированию клинического течения акне и формированию стратегий лечения на основе клинических, генетических и биохимических показателей патогенеза данного заболевания, проводятся в ряде ведущих научных центров и высших учебных заведений мира, в том числе в Harvard Medical School (США), University of Oxford (Великобритания), Karolinska Institute (Швеция), University of Melbourne (Австралия), National University of Singapore (Сингапур), University of Toronto (Канада), Charité – Universitätsmedizin Berlin (Германия), Kyoto University (Япония), Seoul National University (Республика Корея), Peking University (Китай), Comenius University (Словакия), Московском государственном медицинском университете имени И. М. Сеченова (Россия), Казанском государственном медицинском университете (Россия), Медицинском университете Астана (Казахстан), а также в Ташкентском государственном медицинском университете, Центре повышения квалификации медицинских работников и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии (Узбекистан).

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://oxford.university-guides.com>, www.washington.edu, <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> ва бошқа манбалар.

В мировой научной практике на основе молекулярно-генетических и биохимических исследований у пациентов с акне получен ряд результатов, направленных на разработку новых подходов к прогнозированию клинического течения заболевания и формированию эффективных стратегий лечения. В частности, выявлены изменения клинико-иммунологических показателей при развитии и течении акне (Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Россия); разработаны методы лечения клинических проявлений акне с использованием различных комбинированных подходов (University of Gothenburg, Швеция); определены специфические иммуногенетические маркеры риска развития акне у пациентов (Peking University, Китай; University of Toronto, Канада); сформирован комплексный подход к выявлению, диагностике и лечению иммуногенетических механизмов развития акне (Tokyo Medical University, Япония).

В настоящее время на основе молекулярно-генетических и биохимических исследований акне на мировом уровне ведутся научные работы, направленные на разработку новых подходов к формированию стратегий лечения по следующим приоритетным направлениям, в частности: выявление факторов риска развития осложнений у пациентов с акне; определение наличия наследственной предрасположенности к развитию акне; установление иммунологических и гормональных факторов, влияющих на формирование осложнений у больных; идентификация биохимических и иммуногенетических маркеров, способствующих ранней диагностике заболевания; разработка алгоритмов лечения и ведения пациентов с акне, а также совершенствование профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты рецидивов акне.

Степень изученности проблемы. В мировом масштабе этиопатогенез акне является предметом изучения многочисленных исследователей. Установлено, что в развитии акне совместно участвуют врождённая и адаптивная иммунные системы. В ряде исследований показано, что полиморфизм гена IL-6 может быть связан с развитием акне и степенью тяжести его клинического течения. В частности, выявлено, что промоторная область гена IL-6 может играть определённую роль в предрасположенности к *acne vulgaris* (Khan A.Q., 2022; Ragab M., 2019). Кроме того, степень тяжести течения заболевания может быть ассоциирована с уровнем перекисного окисления липидов. В исследованиях у пациентов с акне получены неоднозначные результаты по биомаркерам окислительного стресса. Однако в качестве обобщающего вывода отмечается снижение активности системы антиоксидантной защиты, в том числе уменьшение уровня супероксиддисмутазы (СОД) и повышение склонности липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) к окислению (Chang W. L.; Ko C. H., 2023). По мнению авторов, снижение активности СОД приводит к избыточному образованию продуктов перекисного окисления липидов и усилию окислительного стресса (Case A. J., 2023). Кроме того, доказано, что антигены

микроорганизмов *P. acnes* и *P. granulosum* способствуют привлечению нейтрофилов и фагоцитов к сальным железам. Нейтрофилы посредством рецептора TLR2 активируют систему комплемента и стимулируют синтез интерлейкинов (IL-8 и IL-12), а также индуцируют продукцию моноцитами IL-8, TNF- α и IL-1 β (Dessinioti C., 2024; Akoglu G., 2019).

В странах СНГ этиопатогенез акне изучается рядом исследователей, в частности Е. Р. Аравийской (2024), А. Н. Львовым (2018), А. Н. Бариновой (2018), О. М. Деминой (2023) и др. Пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор (PPAR) относится к семейству ядерных рецепторных белков и функционирует как транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию целевых генов, связанных с метаболизмом липидов, глюкозы и аминокислот (А. Н. Львов, 2022). Пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор γ (PPAR γ) является транскрипционным фактором, экспрессируемым в коже, и играет важную роль в регуляции барьерной функции кожи, процессов клеточной пролиферации и дифференцировки, а также в модуляции антиоксидантных и воспалительных факторов посредством связывания с лигандом (Ж. И. Ионова, 2016).

В исследованиях, посвящённых изучению иммунологических механизмов развития акне, доказано, что нарушения клеточного и гуморального иммунитета, а также дисбаланс цитокинового профиля способствуют утяжелению воспалительного процесса в коже (У. А. Ташкенбаева, А. Ш. Алиев, 2022). Вместе с тем показано, что дисрегуляция симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы выступает фактором, влияющим на секрецию кожного сала, локальную микроциркуляцию и выраженность воспалительных реакций. В рамках системного подхода также изучались иммунные изменения, связанные с нейровегетативными влияниями (Р. И. Исаева, 2009). Ряд работ свидетельствует о том, что изменения кишечного микробиоценоза могут коррелировать с тяжестью течения акне и оказывать влияние на кожные иммунные реакции посредством механизмов «гость кишечника – кожа». В исследованиях анализировались микробиологические особенности кожной микрофлоры, в том числе активность *Cutibacterium acnes* (Ш. З. Мавлянова, Д. Р. Хакимов, 2013; Б. С. Азизов, Н. Ш. Акрамова, 2025). Кроме того, изучались генетические полиморфизмы, экспрессия ключевых генов, регулирующих воспалительные реакции и секрецию кожного сала, а также взаимодействие генетических факторов с кожной микробиотой. Установлено, что наследственная предрасположенность играет существенную роль в формировании тяжёлых и рецидивирующих форм акне (С. С. Арифов, Н. Н. Маликова, 2020; У. Ю. Сабиров, Н. Р. Иноятова, 2024).

Все приведённые выше данные свидетельствуют о необходимости разработки оптимизированных методов лечения с учётом выявленных мутаций в генах, отвечающих за воспалительные процессы и функционирование антиоксидантной системы, а также результатов биохимических исследований.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников «Современные технологии диагностики, лечения и профилактики заболеваний» (2022-2026 гг.).

Цель исследования: изучить роль клинических, генетических и биохимических параметров в патогенезе и клиническом течении акне и с учетом полученных данных разработать новые подходы к прогнозированию и стратегии лечения.

Задачи исследования:

определить клинические проявления различных форм акне и оценить выраженность воспалительных изменений кожи в зависимости от степени тяжести заболевания.

изучить частоту аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена обмена веществ C28078G гена PPARG, и определить его роль в стратификации риска и тяжести клинического течения акне.

оценить патогенетическую значимость аллельных и генотипических вариантов полиморфизма системных генов медиаторов воспаления - TNF- α (G-308A), IL1b (T31C), IL6 (C174G), IL10 (C592A) - а также ключевого гена антиоксидантной защиты SOD2 (T58C, Ala16Val, C60T) в формировании и прогрессии акне.

проводить анализ ген-генных взаимодействий в выборке пациентов с акне и выявить комбинации неблагоприятных генотипических сочетаний, обладающих синергичным эффектом и ассоциированных с риском развития и тяжестью клинического течения заболевания.

оценить корреляционные взаимосвязи между биохимическими показателями – уровнем СОД и малондиальдегида (МДА) - и генотипическими вариантами полиморфизма гена SOD2, а также оценить диагностическую и прогностическую значимость этих маркеров у пациентов с акне.

оценить информативность комплексных анамнестических, клинических, генетических и биохимических данных для диагностики и прогнозирования клинического течения акне, а также для выбора оптимальной терапевтической стратегии.

разработать патогенетически обоснованный способ (алгоритм) прогнозирования риска развития и клинического течения акне и стратегию персонализированной терапии.

Объектом исследования были отобраны 251 пациент узбекской национальности в возрасте от 11 до 36 лет с диагнозом акне, проходившие лечение в 2023–2024 годах в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии и Республиканской кожно-венерологической клинической больнице, а также 128

практически здоровых лиц.

Предметом исследования является венозная кровь и сыворотка крови пациентов и практически здоровых лиц, предназначенные для проведения биохимических и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования. В ходе исследования применялись общеклинические, биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, резкое снижение активности СОД на фоне повышения уровня МДА из-за тяжести и продолжительности клинического течения заболевания у больных с акне;

впервые доказано, что наличие функционально ослабленного аллельного варианта и неблагоприятного генотипа G/G гена PPARG (C28078G) является генетическим предиктором, резко повышающим риск развития тяжелых форм акне;

впервые доказано, что высокая частота распределения неблагоприятных генотипических вариантов генов PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T31C) и IL6 (C174G) является фактором риска развития и тяжелого клинического течения акне и данные полиморфизмы являются патогенетически значимыми генетическими маркерами заболевания;

доказано, что наличие предрасполагающих генотипических вариантов генов SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T-31C) и IL6 (C174G) при акне является независимым фактором, детерминирующим развитие гиперсекреции сальных желез и инициацию каскада воспалительных процессов в коже.

доказано, что генетические варианты SOD2 (C60T) и IL10 (C592A) в процессе оценки ген-генных взаимодействий оказывают аддитивный эффект на развитие акне, а также проявляются в качестве синтропных маркеров, обуславливающих гиперсекрецию сальных желез и выраженность воспалительных процессов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано использование биохимических компонентов - показателей СОД и МДА - в качестве биомаркеров-предикторов для оценки риска возникновения и прогнозирования течения акне;

предложено определить генетические маркеры(PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A) и полиморфизм IL6 (C174G)) для раннего выявления и прогнозирования риска развития тяжелых форм акне;

разработан патогенетически обоснованный алгоритм прогнозирования риска развития и клинического течения акне, а также стратегия индивидуализированного лечения.

разработана программа для ЭВМ «Акне», предназначенная для прогнозирования течения заболевания и оптимизации выбора тактики индивидуальной терапии.

Достоверность результатов исследования обусловлена

корректностью применённых подходов и методов, соответствием теоретических положений полученным результатам, методологической обоснованностью проведённых исследований, достаточным объёмом обследованной выборки пациентов, использованием клинико-лабораторных, биохимических, молекулярно-генетических и статистических методов обработки данных, а также подтверждением сделанных выводов и полученных результатов уполномоченными структурами. Кроме того, достоверность обеспечивается сопоставлением результатов исследования с данными международных и отечественных научных источников.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования объясняется определением резкого снижения активности СОД на фоне повышения уровня малондиальдегида МДА в разработке новых подходов к стратегии прогнозирования клинического течения и лечения заболевания на основе клинических, генетических и биохимических показателей патогенеза акне, доказанностью резкого повышения риска развития тяжелой формы заболевания из-за наличия функционально ослабленного аллельного варианта гена PPARG (C28078G) и неблагоприятного генотипа G/G, обоснованием того, что гены PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1b (T31C) и IL6 (C174G) значимые патогенетические генетические маркеры, доказанностью того, что наличие предрасполагающих генотипических вариантов при заболевании *acne vulgaris* являются независимыми факторами, вызывающими гиперсекрецию сальных желез и развитие воспалительных процессов, и что генетические варианты SOD2 (C60T) и IL10 (C592A) аддитивно влияют при развитии акне и проявляются в качестве синдромических маркеров на гиперсекрецию кожных сальных желез и воспалительные процессы и это позволяет раскрыть новые аспекты патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования обоснована тем, что предложено использование биохимических компонентов (СОД и МДА) и полиморфизма генетических маркеров PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A) и IL6 (C174G) в качестве биомаркеров-предикторов для выявления риска развития и прогнозирования клинического течения акне, разработаны патогенетически обоснованный алгоритм прогнозирования риска возникновения и характера клинического течения заболевания, а также индивидуализированная стратегия лечения. Разработано программное обеспечение для ЭВМ «Акне», предназначенное для автоматизации прогнозирования течения дерматоза и выбора оптимальной тактики персонализированной терапии.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов полученных по определению диагностических биохимических и генетических маркеров акне совершенствованию терапевтических методов: Данные методические рекомендации позволили снизить количество рецидивов акне, улучшить качество жизни, что позволило сократить продолжительность лечения:

первая научная новизна: доказано, резкое снижение активности СОД на фоне повышения уровня МДА из-за тяжести и продолжительности клинического течения заболевания у больных с акне. На основании этого разработаны методические рекомендации «Значение супероксиддисмутазы в патогенезе акне и её коррекция» и «Методологические рекомендации по оценке биомаркеров риска клинического течения акне» утверждённые протоколом №49 заседания Учёного совета Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников от 26 марта 2025 года. Указанные рекомендации внедрены в клиническую практику на основании приказов: Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 29.04.2025 г. № 56, Самаркандского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 19.04.2025 г. приказ № 14, Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 21.04.2025 г. № 49, и частной клиники ООО «Natural Hair Clinic» приказ № 4/1 от 21 апреля 2025 г. (заключение научно-технического совета при Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан № 29/14 от 17 ноября 2025 года). *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет осуществлять раннее выявление риска развития тяжёлых форм акне, оптимизировать тактику лечения, снизить частоту рецидивов и улучшить качество жизни пациентов. *Экономическая эффективность научной новизны* заключается в следующем: внедрение в практическую деятельность Ташкентского, Самаркандского, Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии и частной клиники ООО «Natural Hair Clinic» использование методов методических рекомендаций по значению супероксиддисмутазы в патогенезе акне и её коррекция и по оценке биомаркеров риска клинического течения акне позволяет сократить затраты на лечение каждого пациента до 1 313 255 сумов; *Заключение:* у пациентов с акне обосновано резкое снижение активности СОД на фоне повышения уровня МДА, обусловленного тяжестью клинического течения и давностью заболевания.

вторая научная новизна: впервые доказано, что наличие функционально ослабленного аллельного варианта и неблагоприятного генотипа G/G гена PPARG (C28078G) является генетическим предиктором, резко повышающим риск развития тяжелых форм акне; На основании этого разработаны методические рекомендации «Значение супероксиддисмутазы в патогенезе акне и её коррекция» и «Методологические рекомендации по оценке биомаркеров риска клинического течения акне» утверждённые протоколом №49 заседания Учёного совета Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников от 26 марта 2025 года. Указанные

рекомендации внедрены в клиническую практику на основании приказов: Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 29.04.2025 г. № 56, Самарканского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 19.04.2025 г. приказ № 14, Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 21.04.2025 г. № 49, а также частной клиники ООО «Natural Hair Clinic» приказ № 4/1 от 21 апреля 2025 г. (заключение научно-технического совета при Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан № 29/14 от 17 ноября 2025 года). *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: Внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет осуществлять раннее выявление риска развития тяжёлых форм акне, оптимизировать тактику лечения, снизить частоту рецидивов и улучшить качество жизни пациентов. *Экономическая эффективность научной новизны* заключается в следующем: внедрение в практическую деятельность Ташкентского, Самарканского, Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии и частной клиники ООО «Natural Hair Clinic» использование методов методических рекомендаций по значению супероксиддисмутазы в патогенезе акне и её коррекция и по оценке биомаркеров риска клинического течения акне позволяет сократить затраты на лечение каждого пациента до 1 313 255 сумов; *Заключение:* у пациентов с акне наличие функционально ослабленного аллельного варианта гена PPARG (C28078G) и неблагоприятного генотипа G/G обоснованно связано с резким повышением риска развития тяжёлой формы заболевания.

третья научная новизна: впервые доказано, что высокая частота распределения неблагоприятных генотипических вариантов генов PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T31C) и IL6 (C174G) является фактором риска развития и тяжелого клинического течения акне и данные полиморфизмы являются патогенетически значимыми генетическими маркерами заболевания; На основании этого разработаны методические рекомендации «Значение супероксиддисмутазы в патогенезе акне и её коррекция» и «Методологические рекомендации по оценке биомаркеров риска клинического течения акне» утверждённые протоколом №49 заседания Учёного совета Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников от 26 марта 2025 года. Указанные рекомендации внедрены в клиническую практику на основании приказов: Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 29.04.2025 г. № 56, Самарканского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского

центра дерматовенерологии и косметологии от 19.04.2025 г. приказ № 14, Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 21.04.2025 г. № 49, а также частной клиники ООО «Natural Hair Clinic» приказ № 4/1 от 21 апреля 2025 г. (заключение научно-технического совета при Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан № 29/14 от 17 ноября 2025 года). *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет осуществлять раннее выявление риска развития тяжёлых форм акне, оптимизировать тактику лечения, снизить частоту рецидивов и улучшить качество жизни пациентов. *Экономическая эффективность научной новизны* внедрение в практическую деятельность Ташкентского, Самаркандинского, Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии и частной клиники ООО «Natural Hair Clinic» использование методов методических рекомендаций по значению супероксиддисмутазы в патогенезе акне и её коррекция и по оценке биомаркеров риска клинического течения акне позволяет сократить затраты на лечение каждого пациента до 1 313 255 сумов; *Заключение:* Обосновано, что гены PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T31C) и IL6 (C174G) могут способствовать развитию акне и его тяжёлому клиническому течению, что позволяет рассматривать их как патогенетически значимые генетические маркеры.

четвертая научная новизна: доказано, что наличие предрасполагающих генотипических вариантов генов SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T-31C) и IL6 (C174G) при акне является независимым фактором, детерминирующим развитие гиперсекреции сальных желез и инициацию каскада воспалительных процессов в коже. На основании этого разработаны методические рекомендации «Значение супероксиддисмутазы в патогенезе акне и её коррекция» и «Методологические рекомендации по оценке биомаркеров риска клинического течения акне» утверждённые протоколом №49 заседания Учёного совета Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников от 26 марта 2025 года. Указанные рекомендации внедрены в клиническую практику на основании приказов: Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 29.04.2025 г. № 56, Самаркандинского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 19.04.2025 г. приказ № 14, Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 21.04.2025 г. № 49, а также частной клиники ООО «Natural Hair Clinic» приказ № 4/1 от 21 апреля 2025 г. (заключение научно-технического совета при Министерства Здравоохранения Республики

Узбекистан № 29/14 от 17 ноября 2025 года). *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет осуществлять раннее выявление риска развития тяжёлых форм акне, оптимизировать тактику лечения, снизить частоту рецидивов и улучшить качество жизни пациентов. *Экономическая эффективность научной новизны* внедрение в практическую деятельность Ташкентского, Самаркандского, Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии и частной клиники ООО «Natural Hair Clinic» использование методов методических рекомендаций по значению супероксиддисмутазы в патогенезе акне и её коррекция и по оценке биомаркеров риска клинического течения акне позволяет сократить затраты на лечение каждого пациента до 1 313 255 сумов; *Заключение:* обосновано, что наличие предрасполагающих генотипических вариантов генов SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T-31C) и IL6 (C174G) является самостоятельными факторами, приводящими к развитию гиперсекреции сальных желёз кожи и воспалительных процессов при акне.

пятая научная новизна: доказано, что генетические варианты SOD2 (C60T) и IL10 (C592A) в процессе оценки ген-генных взаимодействий оказывают аддитивный эффект на развитие акне, а также проявляются в качестве синдромных маркеров, обуславливающих гиперсекрецию сальных желез и выраженность воспалительных процессов. На основании этого разработаны методические рекомендации «Значение супероксиддисмутазы в патогенезе акне и её коррекция» и «Методологические рекомендации по оценке биомаркеров риска клинического течения акне» утверждённые протоколом №49 заседания Учёного совета Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников от 26 марта 2025 года. Указанные рекомендации внедрены в клиническую практику на основании приказов: Ташкентского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 29.04.2025 г. № 56, Самаркандского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 19.04.2025 г. приказ № 14, Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии от 21.04.2025 г. № 49, а также частной клиники ООО «Natural Hair Clinic» приказ № 4/1 от 21 апреля 2025 г. (заключение научно-технического совета при Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан № 29/14 от 17 ноября 2025 года). *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: внедрение научных результатов в клиническую практику позволяет осуществлять раннее выявление риска развития тяжёлых форм акне, оптимизировать тактику лечения, снизить частоту рецидивов и улучшить качество жизни пациентов. *Экономическая эффективность научной новизны* внедрение в практическую

деятельность Ташкентского, Самаркандинского, Бухарского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии и частной клиники ООО «Natural Hair Clinic» использование методов методических рекомендаций по значению супероксиддисмутазы в патогенезе акне и её коррекция и по оценке биомаркеров риска клинического течения акне позволяет сократить затраты на лечение каждого пациента до 1 313 255 сумов; **Заключение:** Обосновано, что генетические варианты SOD2 (C60T) и IL10 (C592A) оказывают аддитивный эффект в развитии акне и проявляются в качестве синдромных маркеров, ассоциированных с гиперсекрецией сальных желёз кожи и воспалительными процессами.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 8 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 33 научных работ, из них 13 журнальных статей, в том числе 10 в национальных и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, шести глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации 207 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации освещаются актуальность и востребованность темы, цели, объект и предмет исследования, взаимосвязь исследования с основными приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, представлены научная новизна и практические результаты, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования и их внедрения, опубликованность результатов, структура и объем диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления об этиологии, патофизиологии и лечения акне (обзор литературы)»** дается обзор литературы последних 5-10 летних отечественных и зарубежных изданий об эпидемиологии, этиологии, патогенетических аспектов развития акне, анализированы литературные данные по изучению молекулярно-генетических основ патогенеза акне. Освещены современные подходы к системному и наружному лечению, профилактике и актуальные терапевтические стратегии.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика обследованных пациентов и использованные методы исследования»** подробно изложены материалы и методы исследования: клинические, молекулярно-генетические, биохимические и статистические методы исследования.

В исследование включены 251 пациента с акне, проходившие

амбулаторное лечение в РСНПМЦДиК и РКВКБ МЗ РУз. Мужчин - 137 (54,6%), женщин - 114 (45,4%), возраст - от 11 до 36 лет. Давность заболевания: до 1 года - 19,9%, 1–3 года - 29,9%, 3–5 лет - 39,4%, более 5 лет - 10,8%. По возрасту: 11–18 лет - 38,6%, 19–24 - 40,3%, 25–30 - 14%, старше 31 - 7,2%.

Причинные факторы указали 78,4% пациентов: психоэмоциональные нагрузки (23%), нарушения питания (20,6%), простудные заболевания (17%), гормональные нарушения (4,2%), прием анаболиков и топических глюкокортикоидов - по 1,2%.

Молекулярно-генетическое исследование проведено у 133 пациентов на базе научно-практического медицинского центра гематологии МЗ РУз. Контрольная выборка состояла из 128 условно-здоровых доноров узбекской национальности, без каких-либо дерматологических патологий. Изучены SNP-полиморфизмы: PPARG (rs1801282, C28078G), SOD2 (T58C, rs1141718; Ala16Val, rs4880; C60T, rs11575993), TNF- α (rs1800629, G-308A), IL1 β (rs16944, T-31C), IL6 (rs1800795, C174G), IL10 (rs1800872, C592A,). Использованы тест-системы «SNP-Скрин» (Синтол), «Ампли Прайм РИБО-преп» (AmpliSens).

Для биохимических исследований у 83 пациентов определено содержание супероксиддисмутазы (методика Сирота Т.В.) и малондиальдегида (методика R. Mc Knight и F. Hunter) в сыворотке крови, контрольная группа - 16 здоровых добровольцев.

Больные в зависимости от проводимой терапии были подразделены на 2 однородные группы по тяжести и давности заболевания. Основная группа включала 72 пациента, группа сравнения – 61 пациент. Контрольная терапия соответствовала стандартам МЗ РУз (2021): витамины, гипосенсибилизирующие, антибактериальные и местные препараты. Основная группа дополнительно получала: “Тиотриазолин” таблетка 100-200мг (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат антиоксидантный препарат, клинтопик гель (клиндамицин + бензоил пероксид); импульсную лазерную терапию (PDL - аппарат Vbeam Perfecta, Candela); минеральный тоник ASW-ULTRA M5+ и маску Dermadess. Оценка эффективности проводилась через 2 месяца с использованием дерматологического индекса акне (ДИА).

Статистическая обработка включала расчет M , σ , m , частот (%), критерий Стьюдента (t), достоверность - при $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации «**Клиническая характеристика больных с акне**» представлены результаты особенностей клинического течения акне в зависимости от степени тяжести, клинических форм и от давности заболевания. При анализе клинической картины угревой болезни согласно классификации, Plewig G., Kligman A.M., Jansen J.J. (2000) нами диагностированы следующие формы заболевания: комедоновые, папуло-пустулезные, конглобатные угри. Комедональная форма диагностирована у 46,2% пациентов, папуло-пустулезная – у 43,4% и конглобатная -у 10,4%. Комедоновые и папуло-пустулезные формы акне встречались почти одинаково у пациентов женского и мужского пола. Не у становлено

достоверно значимой зависимости клинических форм от пола.

Степень тяжести течения заболевания была анализирована согласно классификации Global Acne Grading System (GAGS), предложенной Глобальным альянсом по улучшению результатов акне (Global Alliance on Acne, GAA). Клинический анализ показал, что легкой степенью тяжести акне страдали 77 (30,6%), средней степенью тяжести – 121 (48.2%) и тяжелой степенью тяжести - 53 (21,2%). Среди мужчин, так же как и среди женщин наиболее чаще встречалась папуло-пустулезная клиническая форма акне.

Среди больных акне превалировали больные с давностью заболевания от 19 до 24 лет (36,9%) и средняя степень тяжести (47,4%) дерматоза.

В четвертой главе диссертации «**Молекулярно-генетическое исследование у пациентов с акне**» представлены результаты 8ми полиморфизмов генов: PPARG (rs1801282; C28078G), SOD2 (rs1141718, T58C; rs4880 Ala16Val; C60T, rs11575993), TNF- α (rs1800629, G-308A), и генов IL1b (rs16944, T31C), IL6 (rs1800795, C174G,) и IL10 (rs1800872, C592A) и оценена их роль в патогенезе у пациентов с акне. Для оценки ассоциаций использована модель «случай–контроль»: группа «случай» - 133 пациента с акне различной степени тяжести. Контрольная группа - 128 условно здоровых лиц узбекской национальности без дерматологических и системных заболеваний.

Результаты изучения полиморфизма гена PPARG (rs1801282, C28078G) показали тенденцию к повышенной частоте минорного аллеля G у пациентов с акне (18,4%) по сравнению с контролем (12,4%) при $\chi^2=3,6$; $p=0,1$; $OR=1,6$. Аллель С чаще встречался в контрольной группе (87,6% против 81,6%), однако различия статистически недостоверны. Анализ генотипов выявил: гомозигота C/C: 66,9% у пациентов против 76% в контроле ($\chi^2=2,6$; $p=0,2$; $OR=0,6$). Гетерозигота C/G: 29,3% против 23,2% ($\chi^2=1,2$; $p=0,3$; $OR=1,4$). Гомозигота G/G: 3,8% против 0,8% ($\chi^2=2,5$; $p=0,2$; $OR=4,8$). В подгруппе пациентов с тяжёлой формой акне: частота аллеля G - 23,7% против 12,4% в контроле ($\chi^2=3,5$; $p=0,1$; $OR=2,2$). Генотип G/G - 5,3% против 0,8% ($\chi^2=2,4$; $p=0,2$; $OR=6,9$). Исходя из полученных результатов, нами были сделаны выводы о тенденции участия гена PPARG: носительство аллеля G и генотипа G/G ассоциировано с повышенным риском акне, особенно при тяжёлой форме заболевания; риск развития акне при наличии генотипа G/G может возрастать в 2–6 раз. Выявлена тенденция к прямой зависимости между тяжестью акне и частотой неблагоприятных вариантов полиморфизма rs1801282 гена PPARG.

Полиморфизм T58C (rs1141718) гена SOD2. Выявлены достоверные различия между группами: мутантный аллель С чаще встречался у больных (3,4% против 0,4%, $p=0,03$; $OR=8,7$); гетерозиготный генотип T/C - 6,8% у больных против 0,8% в контроле ($p=0,03$; $OR=9,0$); но генотип C/C не был выявлен. У пациентов с тяжёлой формой акне: аллель С - 5,3% ($p=0,01$); генотип T/C - 10,5% ($p=0,01$). Риск воспалительного процесса, связанного с активными формами кислорода, при носительстве аллеля С и генотипа T/C увеличивался в 8–13 раз ($p<0,05$).

Полиморфизм Ala16Val (rs4880). Установлены статистически значимые

различия: дикого аллеля Val преобладал у пациентов (51,9% против 42%, $p=0,03$; OR=1,5); аллель Ala встречался реже (48,1% против 58%, $p=0,03$), что указывает на его протективную роль. Генотип Val/Val был более распространён у больных (29,3% против 20,8%), особенно при тяжёлой форме акне - 47,4% ($p=0,03$; OR=3,4). Это подтверждает его участие в механизмах окислительного повреждения тканей.

Полиморфизм C60T (rs11575993). Статистически значимых различий не выявлено. Частоты аллелей и генотипов были сопоставимы между группами. Генотип T/T не обнаружен. Риск развития акне при носительстве данного варианта составлял OR=1-2,5 ($p>0,05$).

Таким образом, исследование показало, что полиморфизмы T58C и Ala16Val гена SOD2 ассоциированы с повышенным риском акне, особенно при тяжёлой форме и может быть использован как диагностический и прогностический маркер воспалительного процесса при акне.

В исследовании изучен полиморфизм rs1800629 (G308A) гена TNF- α , с целью оценки его ассоциации с акне. Сравнение частот аллелей и генотипов между пациентами и контрольной группой выявило статистически значимые различия. Аллель A встречался у больных с акне достоверно чаще (20,6% против 13,3%; $\chi^2=6,1$; $p=0,01$; OR=1,7). Генотип G/A тоже преобладал в группе больных с акне (38,8% против 26,7%; $\chi^2=5,4$; $p=0,02$; OR=1,7). Генотип G/G был менее распространён у больных с акне (60,0% против 73,3%; $\chi^2=6,5$; $p=0,01$; OR=0,5). Генотип A/A выявлен только у 1,2% пациентов, в контроле не обнаружен ($p=0,2$). У пациентов с тяжёлой формой акне выявлено: частота аллеля A - 27,4% против 13,3% в контроле ($\chi^2=9,6$; $p=0,002$; OR=2,4). Гетерозиготный генотип G/A выступает как фактор повышенного риска развития тяжёлой формы акне (45,2% против 26,7%; $\chi^2=5,4$; $p=0,02$; OR=2,3; 95% CI: 1,12–4,56). Частота дикого гомозиготного генотипа G/G была ниже у респондентов с акне (60,4%), в группе контроля (73,35%; $\chi^2=6,5$; $p=0,01$; OR=0,5; CI 95% 0,342-0,87). Гомозиготный вариант A/A был зарегистрирован только у двух пациентов с тяжёлым течением заболевания (4,8% против 0,0%; $\chi^2=2,9$; $p=0,09$). Полученные данные позволяют заключить, что носительство полиморфизма rs1800629 гена TNF- α имеет коррелятивную связь с более тяжелым течением акне. При этом молекулярно-генетическими маркерами повышенного риска формирования и развития акне являются гетерозиготный генотип G/A, тогда как гомозиготный генотип G/G является маркером пониженного риска заболевания.

В рамках исследования изучены полиморфизмы генов IL1 β (rs16944), IL6 (rs1800795) и IL10 (rs1800872), участвующих в регуляции воспалительного ответа при акне.

Полиморфизм IL1 β (rs16944, T31C). В основной и контрольной группах различия в распределении аллелей T и C, а также генотипов T/T, T/C, C/C оказались статистически недостоверными ($p>0,8$). Аллель T: 66,5% у пациентов, 67,6% в контроле. Аллель C: 33,5% и 32,4% соответственно (рис.1). Генотип T/C: 38,3% у пациентов, 37,6% в контроле (OR=1,0). Однако в

подгруппе пациентов с тяжёлой формой акне наблюдалась тенденция: аллель С встречался чаще (50% против 32,4%, $p=0,05$). Генотип T/C - 68,4% против 37,6% ($p=0,03$; OR=3,6). Это может свидетельствовать о роли гетерозиготного варианта T/C как маркера повышенного риска воспаления при тяжёлом течении акне. Как показано на рисунке 1 неблагоприятный аллель С преобладал в подгруппе пациентов с тяжелой степенью по сравнению с группой контроля. При тяжелой степени акне аллель T встречался реже (50% против 67.6% в контроле, $p=0.05$), а аллель С - чаще (50% против 32.4%, $p=0.05$). Гетерозиготный генотип T/C был значительно более частым у пациентов с тяжелой формой (68.4% против 37.6%, $p=0.03$), что указывает на его роль в повышении риска воспаления (OR=3.6). Аналогичная тенденция наблюдалась при сравнении тяжелой и легкой степени акне.

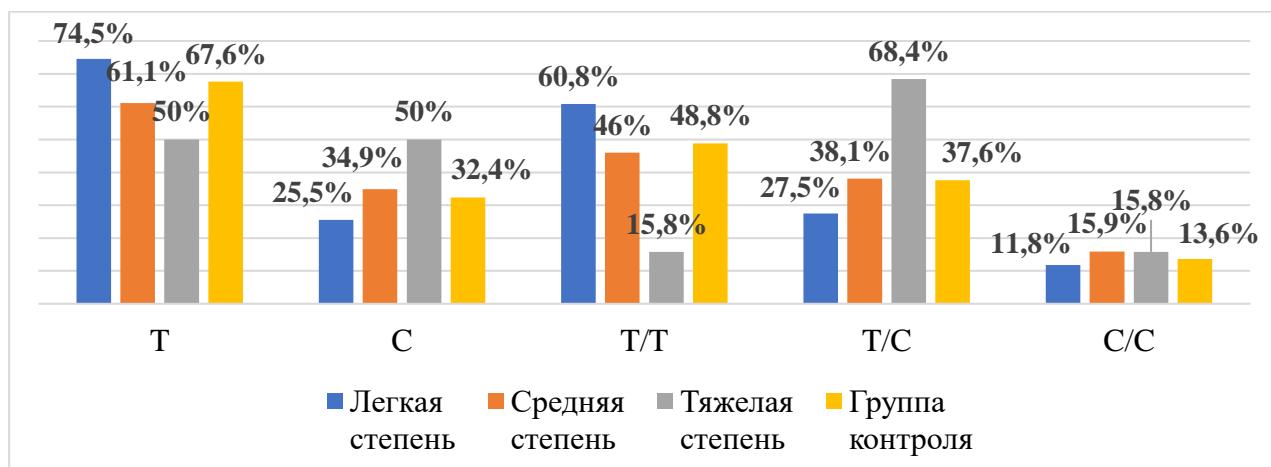


Рис. 1. Распределение частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма T31C гена IL 1b в зависимости от степени тяжести акне

Полиморфизм rs1800795 гена IL6, кодирующий ключевой медиатор острой фазы воспаления, продемонстрировал статистически значимые различия в распределении аллелей и генотипов между пациентами с акне и контрольной группой. Аллель C (протективный) встречался реже у больных с акне: 67,3% против 83,6% ($p=0.01$). Мутантный аллель G- чаще: 32,7% против 16,4% ($p=0.01$). Генотип C/C - 48,1% у пациентов, 71,2% в контроле ($\chi^2=14,2$; $p=0.01$; OR=0.4). Генотип C/G - 38,3% против 24,8% ($\chi^2=5,5$; $p=0.03$; OR=1.9). Генотип G/G - 13,5% против 4,0% ($\chi^2=7,2$; $p=0.01$; OR=3.8). При тяжёлой форме акне: Аллель G - 44,7% против 16,4% ($p=0.01$). Генотип G/G - 15,8% против 4,0% ($p=0.05$). Генотип C/G - 57,9% против 24,8% ($p=0.01$). При средней степени: Аллель G - 33,3% против 16,4% ($p=0.01$; OR=2.5). Генотип G/G - 19% против 4% ($p=0.01$; OR=5.6). Генотип C/C был достоверно реже у пациентов с тяжёлой и средней формой акне, что подтверждает его защитную роль. Таким образом, полиморфизм C174G гена IL6 ассоциирован с тяжестью акне. Носительство аллеля G и генотипа G/G повышает риск воспаления и тяжёлого течения заболевания.

Анализ полиморфизма rs1800872 гена IL10, ключевого супрессора воспаления, не выявил статистически значимых различий между пациентами

с акне и контрольной группой: Аллель С: 71,1% у пациентов, 72,8% в контроле. Аллель А: 28,9% и 27,2% соответственно ($p>0,7$). Генотипы С/С, С/А, А/А - без достоверных различий. Таким образом, rs1800872 IL10 не ассоциируется с риском или тяжестью акне.

Статистически значимые интерлейкиновые маркеры, такие как rs16944 IL1 β (T31C): неблагоприятный аллель С и генотип Т/С ассоциированы с повышенным риском воспаления (OR 2-6; $p<0,05$); rs1800795 IL6 (C174G): аллель G и генотип G/G достоверно связаны с тяжёлым течением акне (OR 2-5; $p<0,05$). Оба варианта могут рассматриваться как прогностические маркеры воспалительного процесса при акне, особенно у пациентов с тяжёлым течением заболевания.

Проведённое исследование показало, что генетическая предрасположенность к акне формируется преимущественно за счёт кумулятивного и синергического взаимодействия полиморфных вариантов генов антиоксидантной защиты, цитокинового ответа и регуляции липидного обмена. Установлено, что сочетание двух неблагоприятных генотипов генов SOD2 и PPARG выявлялось у пациентов с акне в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе (25,6% против 10,4%; $\chi^2=9,9$; $p=0,001$), и ассоциировалось с трёхкратным увеличением риска развития заболевания (OR=3,0; 95% CI: 1,48–5,92). Анализ множественных комбинаций выявил пороговый эффект генетической нагрузки, при котором накопление неблагоприятных генотипов сопровождалось прогрессирующим ростом риска и утяжелением клинических форм (табл.1).

Таблица 1

Ассоциация сочетаний неблагоприятных генотипов генов SOD2, цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) и PPARG с риском развития акне (результаты анализа ген-геновых взаимодействий)

Сочетание неблагоприятных генотипов	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95% CI				
	Основная группа n=133		КГ n=125									
	n	%	n	%								
Ген-генное взаимодействие генотипов генов SOD2 (T58C, Ala16Val, C60T) и PPARG												
2х	34	25,6	13	10,4	9,9	0,001	3,0	1,478- 5,922				
3х	3	2,2	0	0,0	2,8	0,09	2,4	0,98- 4,64				
4х	0	0,0	0	0,0								
Ген-генное взаимодействие генотипов генов TNF- α , IL1 β , IL6 IL10 и PPARG												
2х	47	35,3	32	25,6	2,9	0,09	1,6	0,929-2,716				
3х	33	24,8	16	12,8	6,0	0,01	2,2	1,167-4,332				
4х	9	6,8	3	2,4	2,8	0,09	2,9	0,78 - 11,16				

Показано, что сочетание трёх неблагоприятных генотипов генов цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) и PPARG статистически значимо чаще встречалось у пациентов с акне (24,8% против 12,8%; $\chi^2 = 6,0$; $p = 0,01$) и увеличивало риск заболевания в 2,2 раза (OR = 2,2; 95% CI: 1,17–4,33), тогда

как накопление четырёх неблагоприятных генотипов демонстрировало тенденцию к дальнейшему росту риска (OR = 2,9). Полиморфные варианты SOD2 (C60T) и IL10 (C592A) не обладали самостоятельным эффектом, однако в составе многолокусных моделей реализовывали аддитивное влияние, что подтверждает нелинейную архитектуру генетической предрасположенности к акне и обосновывает использование выявленных комбинаций в качестве молекулярно-генетических маркеров стратификации риска и персонализации терапии.

В пятой главе диссертации **«Биохимические основы патогенеза акне»**, показаны результаты изучения состояния ферментов МДА и СОД у больных акне и их взаимосвязи с клинической тяжестью и длительностью заболевания.

Обследовано 83 пациента с акне: 31 с лёгкой, 35 - со средней и 17 - с тяжёлой степенью заболевания. Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц.

Установлено, что у больных акне содержание МДА в сыворотке крови было достоверно выше, чем в контроле ($1,26 \pm 0,01$ нмоль/мл против $0,79 \pm 0,02$ нмоль/мл; $p < 0,001$). При стратификации по степени тяжести заболевания выявлено, что уровень МДА возрастал пропорционально клинической выраженности акне: лёгкая степень - $1,22 \pm 0,03$ нмоль/мл; среднетяжёлая - $1,28 \pm 0,02$ нмоль/мл, тяжёлая - $1,36 \pm 0,03$ нмоль/мл ($p < 0,05$ по сравнению с лёгкой формой). Корреляционный анализ показал наличие средней положительной связи между уровнем МДА и тяжестью акне ($r = 0,678$), что указывает на участие ПОЛ в патогенезе воспалительных изменений кожи. Дополнительно проанализирована зависимость уровня МДА от длительности заболевания. Установлено, что при увеличении давности акне содержание МДА прогрессивно возрастает: до 1 года - $0,96 \pm 0,04$ нмоль/мл; 1-3 года - $1,16 \pm 0,03$ нмоль/мл; 3-5 лет - $1,36 \pm 0,02$ нмоль/мл. Более 5 лет - $1,44 \pm 0,02$ нмоль/мл ($p < 0,05$ по сравнению с группой до 1 года). Наиболее выраженное повышение МДА зафиксировано у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет, что подтверждается высоким коэффициентом корреляции ($r = 0,689$). Полученные данные свидетельствуют о развитии хронического окислительного стресса, поддерживающего воспалительный процесс и утяжеляющего клиническое течение акне. Таким образом, установлено, что процессы ПОЛ у больных акне усиливаются пропорционально степени тяжести и длительности заболевания, что подчёркивает патогенетическую значимость окислительного стресса в развитии и хронизации воспалительных изменений кожи.

Нами также изучено состояние СОД в сыворотке крови у больных с акне. До начала лечения у больных акне в общей группе выявлено достоверное снижение уровня СОД - $105,83 \pm 6,70$ усл. ед, что в 1,9 раза ниже, чем в контрольной группе ($201,50 \pm 3,15$ усл. ед; $p < 0,01$). Анализ по степени тяжести заболевания показал: при лёгкой форме акне уровень СОД составил $127,77 \pm 11,22$ усл. ед ($p < 0,01$); при среднетяжёлой - $102,00 \pm 10,79$ усл. ед, что достоверно ниже, чем при лёгкой форме (в 1,3 раза; $p < 0,05$); при тяжёлой -

73,71±7,99 усл. ед, что в 2,7 раза ниже контрольных значений ($p<0,001$). Таким образом, снижение антиоксидантной активности прогрессирует пропорционально тяжести клинического течения акне. Это подтверждается результатами корреляционного анализа, выявившего сильную положительную связь между снижением уровня СОД и тяжёлой формой заболевания ($r=0,814$; $p = 0,002$). Полученные данные свидетельствуют о выраженным дефиците антиоксидантной защиты у больных акне, особенно при тяжёлой степени заболевания, что отражает истощение компенсаторных механизмов и активацию воспалительного процесса. Установленная взаимосвязь между снижением СОД и тяжестью акне подчёркивает патогенетическую значимость антиоксидантной системы в развитии и хронизации дерматоза. Изучение антиоксидантной активности у больных акне в зависимости от давности заболевания показало, что уровень СОД в сыворотке крови снижался по мере хронизации патологического процесса. У пациентов с длительностью заболевания до 1 года содержание СОД составило $129,8 \pm 16,0$ усл. ед., что достоверно ниже контрольных значений ($p<0,05$). При давности акне от 1 до 3 лет уровень СОД снижался до $112,6 \pm 13,4$ усл. ед. ($p<0,05$). Наиболее выраженное снижение антиоксидантной активности зафиксировано у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет - до $90,9 \pm 13,3$ усл. ед., что в 1,4 раза ниже, чем при давности менее 1 года ($p<0,001$). Корреляционный анализ подтвердил наличие прямой зависимости между длительностью заболевания и снижением уровня СОД ($r = 0,754$), что указывает на прогрессирующую истощение антиоксидантной системы при хроническом течении акне.

Для оценки прогностической значимости уровня МДА в развитии тяжёлого течения акне проведён расчёт диагностических показателей: коэффициента ассоциации (Касс), χ^2 Пирсона, относительного риска (RR), чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Установлено, что: при уровне МДА $< 0,88$ нмоль/л RR составил 3,0, чувствительность - 62,3%, специфичность - 72,1%; при уровне 0,89-1,22 нмоль/л: RR = 4,8, Se = 73,5%, Sp = 62,3%; при уровне $> 1,23$ нмоль/л: RR = 12,2, Se = 89,2%, Sp = 81,1%, Касс = 0,96 ($p<0,001$), $\chi^2 = 28,1$ ($p<0,001$). Таким образом, уровень МДА $> 1,23$ нмоль/л может рассматриваться как диагностически значимый маркер риска развития тяжёлого течения акне, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью.

Аналогичный анализ для показателей СОД показал, что при уровне < 220 усл. ед. относительный риск развития тяжёлой формы акне составил RR = 3,9, при чувствительности 65,1% и специфичности 71,4%, что также подтверждает его прогностическую значимость.

Полученные данные свидетельствуют о том, что биомаркеры ПОЛ и антиоксидантной системы, в частности уровень МДА и СОД, могут быть использованы в качестве дополнительных критериев для оценки риска тяжёлого течения акне и обоснования персонализированного подхода к терапии.

Проведённый анализ антиоксидантной активности у больных акне позволил установить диагностически значимые уровни СОД в сыворотке крови, ассоциированные с риском тяжёлого течения заболевания. Уровень СОД в диапазоне 130–187 усл. ед. характеризовался коэффициентом ассоциации ($K_{ass} = 0,81$; $p < 0,01$), $\chi^2 = 11,78$ ($p < 0,01$) и относительным риском $RR = 5,4$, при чувствительности 70,1% и специфичности 77,2%. Наиболее значимым прогностическим показателем оказался уровень СОД < 130 усл. ед., при котором RR составил 11,5, чувствительность - 91,5%, специфичность - 86,4%, $K_{ass} = 0,92$ ($p < 0,001$), $\chi^2 = 14,2$ ($p < 0,001$). Таким образом, СОД < 130 усл. ед. может рассматриваться как надёжный биомаркер риска тяжёлого течения акне. Установлено, что снижение антиоксидантной активности коррелирует с усилением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), особенно при утяжелении клинического течения и увеличении длительности заболевания. Повышение уровня МДА на фоне снижения СОД ($MDA > 1,23$ нмоль/л; СОД < 130 усл. ед.) является диагностически значимым сочетанием, отражающим выраженность окислительного стресса.

Анализ влияния генотипических вариантов rs1801282 (C28078G) гена PPARG показал, что при благоприятном генотипе С/С уровни СОД и МДА достоверно отличались от показателей при гетерозиготных и гомозиготных неблагоприятных вариантах ($p < 0,01$).

Сравнительный анализ по полиморфизму T31C гена IL1 β выявил, что при генотипах Т/С и Т/Т уровень СОД был достоверно снижен, а МДА - повышен по сравнению с генотипом С/С ($p < 0,01$). Аналогичная картина наблюдалась при генотипах С/G и G/G полиморфизма rs1800795 гена IL6, где также отмечалось достоверное снижение СОД ($p < 0,05$) и повышение МДА ($p < 0,01$).

Дополнительно установлено, что носительство неблагоприятных генотипов полиморфизмов С-592А гена IL10 (rs1800872) и rs1800629 гена TNF- α сопровождается снижением СОД ($p < 0,05$) и повышением МДА ($p < 0,01$) по сравнению с благоприятными вариантами.

Особое внимание заслуживает генотип Val/Val гена SOD2, ассоциированный с пониженной митохондриальной активностью СОД и достоверным снижением её уровня ($p < 0,01$), а также повышением МДА ($p < 0,01$) по сравнению с Ala/Ala.

Таким образом, генетически обусловленное снижение активности антиоксидантных ферментов способствует накоплению активных форм кислорода, усилению ПОЛ и прогрессированию воспалительного процесса. Дисбаланс между ПОЛ и антиоксидантной системой поддерживает хроническое воспаление и утяжеляет течение акне. Коррекция окислительного стресса может рассматриваться как перспективное направление в комплексной терапии данного дерматоза.

В шестой главе «**Оценка эффективности методов лечения акне с учетом генетических и биохимических показателей**» представлена тактика лечения и ее эффективность.

В процессе лечения нами было отмечено, что разрешение

морфологических элементов наступало быстрее у больных, получавших усовершенствованный метод терапии по сравнению с традиционной терапией. Под влиянием усовершенствованной терапии (“Тиотриазолин” таблетка 100-200мг (морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат антиоксидантный препарат), клинтопик гель (клиндамицин + бензоил пероксид); импульсную лазерную терапию (PDL - аппарат Vbeam Perfecta, Candela); минеральный тоник ASW-ULTRA M5+ и маску Dermadess) кожно-патологические элементы сыпи (комедоны, папулы, пустулы, узлы и воспаление) разрешились статистически достоверно раньше, чем при традиционном методе лечения. Так, если комедоны, при стандартной терапии исчезали в среднем на $7,2 \pm 0,14$ дни лечения, то при усовершенствованном методе терапии – $6,1 \pm 0,16$ ($p < 0,05$) и эти цифры статистически различались. При традиционном методе лечения папулы исчезали в среднем на $9,02 \pm 0,06$ день и статистически отличались от усовершенствованного метода ($7,43 \pm 0,21$, $p < 0,05$). Разрешение узлов при разработанном методе наступало статистически достоверно раньше ($12,1 \pm 0,22$) против стандартного метода лечения ($15,09 \pm 0,21$, $p < 0,05$). Исчезновение пустул ($8,01 \pm 0,17$) и воспалительного процесса ($12,4 \pm 0,21$) статистически высокодостоверно ($p < 0,01$) раньше наблюдали у больных получавших предлагаемый метод терапии, по сравнению с стандартной терапией ($10,4 \pm 0,18$ и $16,2 \pm 0,18$ соответственно).

Побочные эффекты, в виде сухости, эритемы и зуда кожи лица, были отмечены у 6 (8,3%) из 72 больных, получавших разработанный метод терапии и у 9 (14,8%) из 61 больных, получавших традиционный метод лечения.

Согласно средних показателей дерматологический индекс акне (ДИА) нами установлено, что в динамике наблюдения при традиционном лечении показатели снижались в 2,7 раза ($12,8 \pm 0,15$ против $4,8 \pm 0,07$; $P < 0,01$), тогда как при модифицированной терапии в 7,7 раз ($13,8 \pm 0,21$ против $1,8 \pm 0,03$; $P < 0,001$). При этом нивелирование процесса чаще достигалось уже после 1 курса лечения (через 1 месяц), полученные данные представлены в рисунке 2.

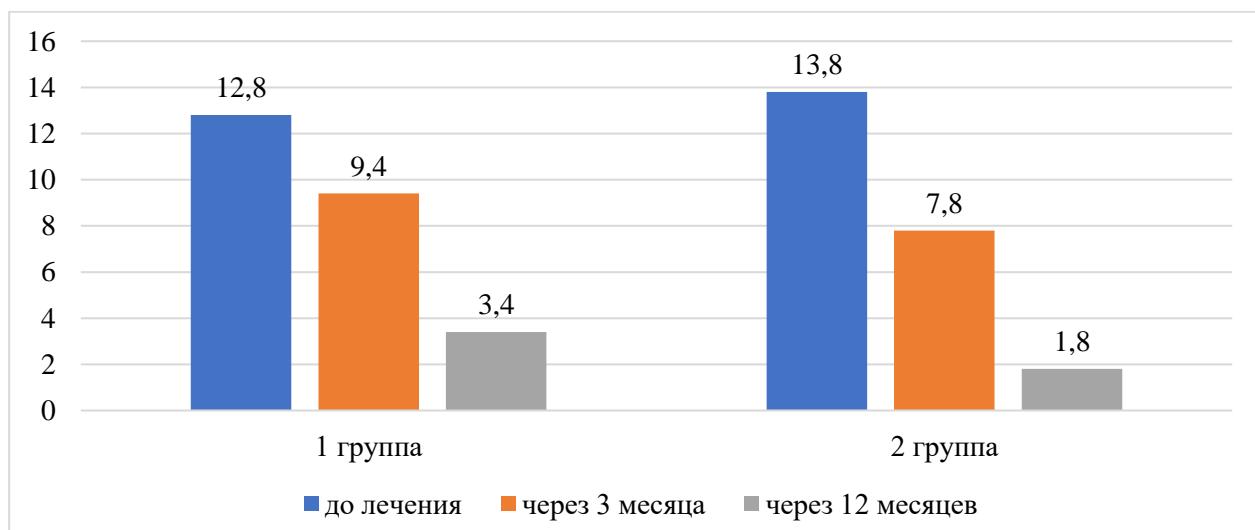


Рис. 2. Средние показатели ДИА в динамике наблюдения у больных с акне (среднее количество элементов)

Оценка эффективности терапии показала (табл. 2), что клиническое выздоровление достоверно чаще отмечалось в основной группе, т.е. при модифицированном лечении (69,4% против 49,2%; $P<0,05$), чем при традиционной терапии. Значительное улучшение реже отмечалось в группе сравнения, чем в основной (19,4% против 21,3%), улучшение отмечалось в 2,7 раза реже в основной группе по сравнению с группой сравнения (29,5% против 11,1%; $P<0,05$).

В повторных курсах нуждались в основной группе 11,1% пациентов, а в группе сравнения 29,5%, что в 2,7 раза больше. Полученные данные свидетельствуют о том, что модифицированная схема лечения позволяет достичь как медицинский, так социальный и экономический эффект. Рецидив заболевания был диагностирован у 13,1% больных через 2 месяца в группе сравнения и у 2,8% - в основной группе, что в 6,8 раз реже ($P<0,001$).

Таблица 2
Эффективность терапии акне с учетом применяемых методов лечения

Результаты лечения	Группа сравнения, n=61		Основная группа, n=72		Достоверность данных, Р
	абс.	%	абс.	%	
Клиническая ремиссия	30	49,2	50	69,4	<0,05
Значительное улучшение	13	21,3	14	19,4	НД
Улучшение	18	29,5	8	11,1	<0,01
Ухудшение	0	0,0	0	0,0	
Рецидив через 2 мес.	8	13,1	2	2,8	<0,001

В таблице 3 представлена сравнительная динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты на фоне традиционного лечения и разработанного метода терапии. В обеих группах после лечения отмечалось достоверное снижение уровня МДА ($p < 0,001$).

Таблица 3
Динамика показателей оксидативного стресса и антиоксидантной защиты на фоне различных методов лечения

Показатель	Группа	До лечения (M±SD)	После лечения (M±SD)	p ₁	p ₂
МДА, нмоль/мл	Традиционное лечение (n=32)	1,96±0,02	1,10±0,01	<0,001	<0,001
	Разработанный метод (n=47)	1,24±0,02	1,06±0,02	<0,001	
СОД, юе/мл	Традиционное лечение (n=32)	89,56±8,71	149,9±4,22	<0,001	<0,001
	Разработанный метод (n=47)	118,3±9,5	173,04±12,6	<0,001	

Примечание: p₁ – достоверность данных между показателями до и после лечения; p₂ – достоверность данных между группами после лечения

При традиционном лечении концентрация МДА уменьшилась с $1,96 \pm 0,02$ до $1,10 \pm 0,01$ нмоль/мл, что соответствует снижению на 43,9%, тогда как при применении разработанного метода - с $1,24 \pm 0,02$ до $1,06 \pm 0,02$ нмоль/мл (снижение на 14,5%). Межгрупповое сравнение значений МДА после лечения не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$), что указывает на сопоставимую конечную эффективность обеих схем в отношении подавления процессов липопероксидации.

Анализ активности СОД показал достоверный рост показателя в обеих группах ($p < 0,001$), при этом выраженность эффекта существенно различалась. В группе традиционного лечения активность СОД увеличилась с $89,56 \pm 8,71$ до $149,9 \pm 4,22$ юе/мл, что соответствует приросту на 67,4%, тогда как при использовании разработанного метода — с $118,3 \pm 9,5$ до $173,04 \pm 12,6$ юе/мл (прирост на 46,3%). Межгрупповое сравнение после лечения выявило статистически значимо более высокие значения СОД в группе разработанного метода по сравнению с традиционной терапией ($173,04 \pm 12,6$ против $149,9 \pm 4,22$ юе/мл; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о достоверном преимуществе разработанного метода в восстановлении ферментативного звена антиоксидантной защиты и более глубокой коррекции оксидативного дисбаланса.

На следующем этапе исследования проведена оценка эффективности терапии с учётом генотипов полиморфизма rs1801282 (C28078G) гена PPARG. В исследование включены 72 пациента, получавшие модифицированную терапию: 50 - с генотипом C/C, 19 - с C/G, и 3 - с G/G. Результаты лечения в зависимости от генотипа представлены в таблице 4 и демонстрируют различия в клиническом ответе, что подтверждает значимость фармакогенетического подхода при выборе терапии акне.

Таблица 4

Результаты лечения больных акне в зависимости от генотипов полиморфизма rs1801282 (C28078G) гена PPARG, получавших усовершенствованный метод терапии

Результаты лечения	C/C, n=50		C/G, n=19		G/G, n=3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клиническая ремиссия, n=50	44	88	6	31,6*	0	0,0
Значительное улучшение, n=14	5	10	8	42,1**	1	33,3*
Улучшение, n=8	1	2	5	26,3**	2	66,7**
Всего	50	100	19	100	3	100

Примечание: * - достоверность данных к пациентам носителям генотипа C/C (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$)

Результаты терапии на основе генотипов у больных, получивших усовершенствованный метод терапии показал, что клиническая ремиссия была отмечена больше (88,0%) в группе больных с генотипом C/C, имеющий протективное действие в отношении формирования акне. Тогда как, у больных

с генотипом C/G данный показатель составил – 31,6%, а у больных несущий более неблагоприятный гомозиготный генотип G/G – клиническая ремиссия не отмечалась, полученные данные носили достоверно значимый характер ($P<0,01-0,05$). Что касается значительного улучшения, то у больных с благоприятным генотипом C/C достигнута 10,0% случаях, для гетерозиготного неблагоприятного генотипа C/G – 42,1% и генотипа неблагоприятного генотипа G/G – 33,3%. Улучшение кожно-патологического процесса отмечалось при генотипе G/G у 66,7% больных, при C/G – в 26,3% случаях, тогда как при C/C – в 2,0% случаях.

Результаты лечения больных акне в зависимости от генотипов rs1801282 (C28078G) гена PPARG, получавших стандартный метод терапии представлены в таблице 5. Проведенная стандартная терапия с учетом частоты встречаемости генотипов C/C (39 больных), C/G (20 больных) и G/G (2 больных) показало следующие результаты: клиническая ремиссия у больных имеющий генотип C/C достигнута в 53,8%, а при генотипе C/G – у 45,0%. У больных имеющих генотип G/G клиническая ремиссия не отмечалась.

Таблица 5

Результаты лечения больных акне в зависимости от генотипов полиморфизма rs1801282 (C28078G) гена PPARG, получавших стандартный метод терапии, n=61

Результаты лечения	C/C, n=39		C/G, n=20		G/G, n=2	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клиническая ремиссия, n=30	21	53,8	9	45,0	0	0
Значительное улучшение, n=13	7	17,9	6	30,0*	0	0
Улучшение, n=18	11	28,2	5	25,0	2	100**
Всего	39	100	20	100	2	100

Примечание: * - достоверность данных к пациентам носителям генотипа C/C (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$)

Как видно из этих данных, у лиц с благоприятным генотипом C/C значительное улучшение наступало у 17,9% больных, при этом при наличии неблагоприятного гетерозиготного (C/G) генотипа частота случаев значительного клинического улучшения после стандартной терапии увеличивается до 30% ($P<0,05$), тогда как при неблагоприятном гомозиготном (G/G) генотипе – отсутствует. Улучшение клинической симптоматики при генотипе C/C отмечалось в 28,2% больных, при генотипе C/G – у 25,0% и при генотипе G/G – у 100,0%.

Таким образом, наличие у пациентов неблагоприятных гетерозиготных и гомозиготных генотипов полиморфизма rs1801282 (C28078G) гена PPARG имеет непосредственное влияние на эффективность лечения как при усовершенствованных методах, так и при традиционных.

Эффективность терапии с учетом полиморфизма rs1800795 (C174G)

гена IL6 проведена у 72 больных, принимавших усовершенствованный метод терапии. Из них 35 больных имели генотип C/C, 29 – генотип C/G и 8 – генотип G/G. Результаты лечения больных акне в зависимости от генотипов полиморфизма rs1800795 (C174G) гена IL6, получавших усовершенствованный метод терапии приведены в таблице 6.

Таблица 6

Результаты лечения больных акне в зависимости от генотипов полиморфизма rs1800795 (C174G) гена IL6 получавших усовершенствованный метод терапии, n=72

Результаты лечения	C/C, n=35		C/G, n=29		G/G, n=8	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клиническая ремиссия, n=50	32	91,4	18	62,1*	0	0,0
Значительное улучшение, n=14	3	8,6	8	27,6**	3	37,5**
Улучшение, n=8	0	0,0	3	10,3	5	62,5
Всего	35	100,0	29	100,0	8	100,0

Примечание: * - достоверность данных к генотипу C/C полиморфизма rs1800795 (C174G) гена IL6

Установлено, что при модифицированной терапии клиническая ремиссия у носителей генотипа C/C гена IL6 достигалась в 91,4% случаев, что достоверно превышало аналогичный показатель у носителей генотипа C/G (62,1%). У пациентов с генотипом G/G ремиссия не наблюдалась. При этом выраженное клиническое улучшение чаще регистрировалось у носителей генотипа G/G (37,5%), тогда как при C/C - лишь в 8,6% случаев. Улучшение кожного процесса при генотипе G/G отмечалось в 62,5% случаев, что в 6,1 раза превышало аналогичный показатель при генотипе C/C ($p<0,01$).

Сравнительный анализ эффективности стандартной терапии в зависимости от генотипа IL6 показал, что ремиссия у носителей C/C достигалась в 65,5% случаев, при C/G - в 24,1% ($p<0,05$), а при G/G - не наблюдалась. Улучшение кожного процесса при генотипе G/G регистрировалось в 80% случаев, что в 7,8 раза превышало аналогичный показатель при C/C ($p<0,01$).

При анализе полиморфизма Ala16Val гена SOD2 установлено, что при модифицированной терапии наилучшие результаты достигались у носителей генотипа Ala/Ala: ремиссия - 72,2%, значительное улучшение - 22,2%. У пациентов с Ala/Val и Val/Val ремиссия составила 67,6% и 70,0% соответственно, однако значительное улучшение при Val/Val наблюдалось лишь в 10% случаев. При этом улучшение кожного процесса при неблагоприятном генотипе Val/Val отмечалось в 20% случаев ($p<0,01$).

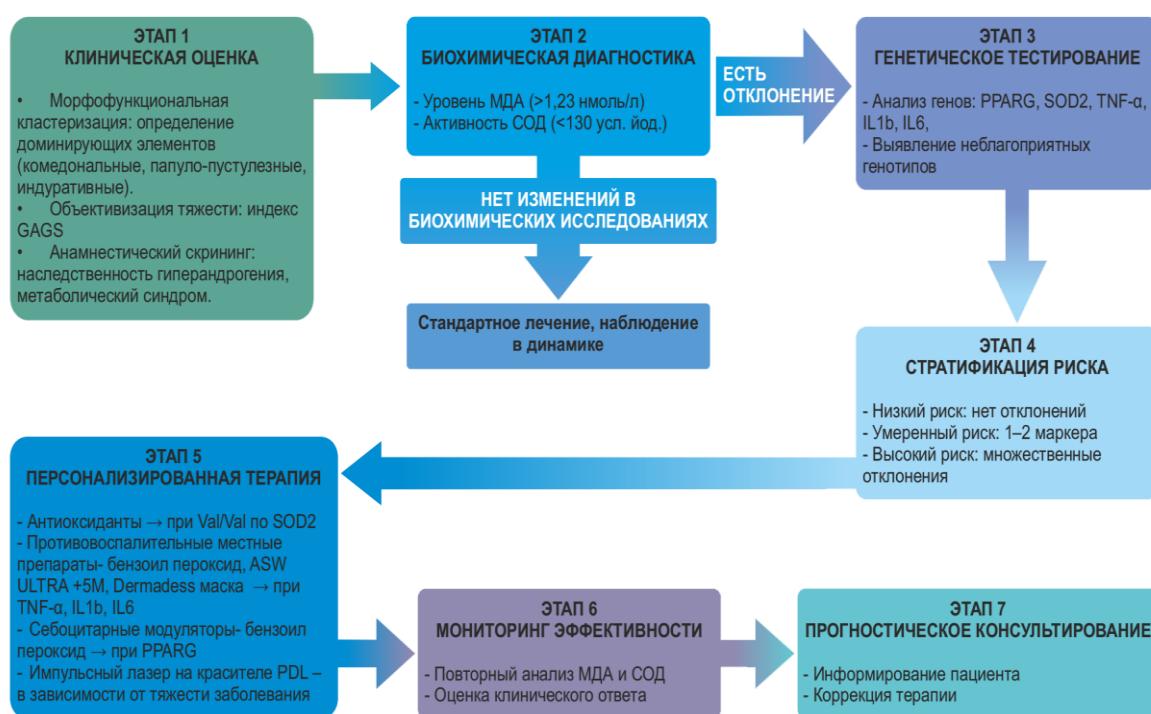
При стандартной терапии значительное улучшение у носителей Ala/Ala достигалось в 64,7% случаев, у Ala/Val - в 16,0%, а у Val/Val - в 26,3%. Улучшение при Val/Val регистрировалось в 47,4% случаев, что достоверно

превышало показатели других генотипов ($p<0,01$).

Таким образом, установлено, что модифицированная терапия демонстрирует более высокую клиническую эффективность даже у носителей неблагоприятных генотипов полиморфизмов rs1801282 гена PPARG, rs1800795 гена IL6 и rs4880 гена SOD2 по сравнению со стандартным лечением. Наиболее выраженный терапевтический эффект достигался у пациентов с благоприятными генотипами: C/C (PPARG), G/G (IL6) и Ala/Ala (SOD2), что позволяет рассматривать указанные генетические маркеры в качестве потенциальных прогностических критериев эффективности терапии акне.

В результате полученных данных нами был разработан алгоритм и ЭВМ программа прогнозирования и персонализированной терапии акне. Разработанный алгоритм является комплексной моделью прогнозирования течения и персонализированного лечения акне, основанной на интеграции фенотипических, биохимических и молекулярно-генетических параметров. Научная новизна предложенного подхода заключается в установлении системной взаимосвязи между молекулярными маркерами (PPARG, TNF- α , IL1B, SOD2), клиническими индексами тяжести заболевания (GAGS) и показателями оксидативного стресса (МДА, СОД), что обеспечивает реализацию риск-ориентированной и патогенетически обоснованной тактики ведения пациентов.

АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных акне, по сравнению здоровыми лицами, отмечается достоверное ($p<0,001$) снижение активности СОД. Особенно у больных с тяжелой степенью тяжести заболевания ($74,4\pm12,09$ усл.ед/мл). По мере увеличения давности заболевания более 5 лет у больных основной группы уровень СОД достигал низкого (минимального) уровня $90,9\pm13,3$ усл.ед/мл.

2. Выявлена ассоциативная связь (на уровне тенденции) между носительством функционально ослабленного аллельного варианта гена PPARG (C28078G) и развитием и клиническим течением акне. Носительство неблагоприятного гомозиготного варианта G/G ассоциировано с существенным увеличением риска развития заболевания, в том числе тяжёлых форм акне: относительный риск превышает 6,9 раза ($\chi^2=2,5$).

3. С помощью анализа ассоциаций установлена связь *acne vulgaris* с носительством предрасполагающих генотипических вариантов семейств генов SOD2 (T58C, Ala16Val) и TNF- α (G-308A), IL1 β (T-31C), IL6 (C174G), что позволяет рассматривать их в качестве самостоятельных факторов гиперсекреции и воспаления сальных желез кожи. Относительный риск развития акне при носительстве этих генотипических вариантов возрастает более чем от 2 до 6 раз ($\chi^2>3.84$; $p<0.05$), при тяжелой форме заболевания более чем от 2 до 10 раз. Благоприятные аллельные варианты этих генов значимо ассоциированы с пониженным (протективным) эффектом в отношении риска развития данной патологии ($p<0.05$).

4. Генетические варианты SOD2 (C60T) и IL10 (C592A) самостоятельно не были вовлечены в патогенетическом механизме воспаления кожи. Однако при оценке ген-геновых взаимодействий, эти полиморфизмы также проявили аддитивный эффект в развитии акне, что позволяет рассматривать их в качестве синтропных маркеров гиперсекреции и воспаления сальных желез кожи.

5. Валидация результатов ассоциативного анализа обнаружила достоверную связь *acne vulgaris* с сочетанными неблагоприятными гаплотипами изученных генов (синтронный эффект). Суммарный риск развитие акне у носителей комбинации трех или четырех неблагоприятных генотипических вариантов TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, SOD2 (T58C, Ala16Val, C60T) и гена PPARG этих генов более чем в 2 раза превосходил значения контрольной выборки ($OR=2.2$ или $OR=2.9$; $\chi^2=6.0$; $p=0.01$).

6. Установлена коррелятивная связь между носительством гомозиготного мутантного генотипа Val/Val гена SOD2 приводит к достоверному снижению уровня СОД ($p<0,01$) и повышению МДА ($p<0,01$). Генотип Val/Val ассоциируется с пониженной активностью митохондриальной супероксиддисмутазы по сравнению с Ala/Ala.

7. На основе полученных данных разработан алгоритм диагностики, прогнозирование риска развития и клинического течения акне, а также осуществлены персонализированные лечебно-профилактические

мероприятия у больных с акне, в результате ускорился регресс высыпаний и снизилась частота рецидивов заболевания.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.26.01 FOR THE
AWARDING OF ACADEMIC DEGREES AT THE REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTER OF
DERMATOVENEREOLOGY AND COSMETOLOGY**

**CENTER FOR THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL
QUALIFICATIONS OF MEDICAL WORKERS**

MALIKOVA NILUFAR NUSRATULLAYEVNA

**CLINICAL AND GENETIC-BIOCHEMICAL FOUNDATIONS OF ACNE
PATHOGENESIS: NEW APPROACHES TO PROGNOSIS AND
TREATMENT STRATEGIES**

14.00.11- Dermatology and venereology

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

Tashkent -2026

The theme of the Doctoral (DSc) dissertation is registered with the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2023.2.DSc/Tib847.

The doctoral dissertation was carried out at the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers.

The abstract of the dissertation, presented in three languages (Uzbek, Russian, and English – summary), is available on the website of the Scientific Council ((www.dermatology.uz) on the informational and educational portal “ZiyoNet” (www.ziyonet.uz).

Scientific Supervisor:

Arifov Saidkasim Saidazimovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official Opponents:

Pakirdinov Adham Begishevich
doctor of medical sciences, professor
Okhlopkov Vitaliy Aleksandrovich
doctor of medical sciences, professor
Mukhamedov Rustam Sultanovich
doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Astana Medical University

The defense of the dissertation will take place "____" 2026 at "____" hours at a meeting of the DSc Scientific Council. DSc.06/2025.27.12.Tib.26.01 for awarding academic degrees at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatovenereology and Cosmetology. (Address: 100109, Tashkent, Olmazor district, st. Farobiy, 3. Tel ./fax: (+ 998) 78-147-02-06; e-mail: miidiv@mail.ru).

The dissertation can be found in the Information and Resource Center of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (registered under No. ____) Address: 100109, Tashkent, Olmazor district, 3 Farobiy St. Tel ./fax: (+ 998) 78-147-02-06;

The abstract of the dissertation was sent to _____ 2026.
(register of distribution No. ____ dated _____ 2026).

U.Yu. Sabirov
Chairman of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

M.A. Mirsaidova
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine

A.B. Rakhmatov
Chairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research: to study the role of genetic and biochemical parameters in the pathogenesis and clinical course of acne, and, based on the obtained data, to develop approaches for predicting the development and clinical progression of the disease, as well as to improve treatment methods.

The object of the study: A total of 251 patients with acne who received outpatient treatment at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Cosmetology and at the Republican Clinical Dermatovenereological Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan were under our observation.

The scientific novelty of the study is as follows:

For the first time, a comprehensive study of clinical and biochemical parameters and an analysis of the contribution of polymorphic genetic markers were conducted in a representative cohort of patients with acne. The investigated genes included those involved in oxidative stress - SOD2 (T58C, Ala16Val, C60T) - and immune response regulators - TNF- α (G-308A), IL1b (T31C), IL6 (C174G), IL10 (C592A) - as well as the PPARG (C28078G) gene encoding the peroxisome proliferator-activated receptor.

Clinical-diagnostic and prognostic predictors of acne development and progression were identified. The study demonstrated a consistent interrelationship between biochemical and genetic components of the examined systems and their involvement in the pathogenic mechanisms of excessive sebum production, sebaceous gland obstruction, and skin inflammation.

Significant associations were established between acne formation and its clinical course and the presence of unfavorable genotypic variants in the PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1b (T31C), and IL6 (C174G) genes. These genotypes are linked to impaired expression of the secondary products of the corresponding enzymes. The prognostic value of these predictors was determined as independent, pathogenetically significant genetic markers of susceptibility to the development and progression of the inflammatory process in acne.

A quantitatively and statistically substantiated synergism between the unfavorable genotypes of SOD2, TNF- α , IL1b, IL6, and PPARG was demonstrated, confirming their combined participation in the formation of the inflammatory component of acne. A significant correlation was established between the Val/Val genotype of the SOD2 gene and signs of oxidative stress, which for the first time illustrates the contribution of mitochondrial dysfunction to the pathogenesis of this dermatosis.

A differentiated assessment of the pathogenetic contribution of individual genetic loci revealed that SOD2 (C60T) and IL10 (C592A) do not have independent significance but exhibit a synergistic effect within the polygenic model of acne pathogenesis.

A correlation was established between elevated MDA enzyme levels and

decreased SOD activity (MDA > 1.23 nmol/L; SOD < 130 units) with the severity of the clinical course of acne, identifying them as diagnostically significant indicators for determining the risk of developing severe forms of acne.

Implementation of Research Results:

Based on the results obtained in determining the diagnostic biochemical and genetic markers of acne and improving therapeutic methods:

the first scientific novelty: A marked decrease in superoxide dismutase (SOD) activity against the background of increased malondialdehyde (MDA) levels has been demonstrated to be associated with the severity and duration of the clinical course of acne. Based on these findings, the methodological guidelines “The Role of Superoxide Dismutase in the Pathogenesis of Acne and Its Correction” and “Methodological Guidelines for the Assessment of Biomarkers of the Risk of the Clinical Course of Acne” were developed and approved by protocol No. 49 of the meeting of the Academic Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers dated March 26, 2025. The above-mentioned guidelines have been implemented into clinical practice in accordance with the following orders: Order No. 56 dated April 29, 2025, of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; Order No. 14 dated April 19, 2025, of the Samarkand Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; Order No. 49 dated April 21, 2025, of the Bukhara Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; and Order No. 4/1 dated April 21, 2025, of the private clinic “Natural Hair Clinic” (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 29/14 dated November 17, 2025). *Social effectiveness of the scientific novelty:* The implementation of the research findings into clinical practice enables early identification of the risk of developing severe forms of acne, optimization of treatment strategies, reduction in recurrence rates, and improvement in patients’ quality of life. *Economic effectiveness of the scientific novelty:* The implementation of the methodological recommendations on the role of superoxide dismutase in the pathogenesis of acne and its correction, as well as on the assessment of biomarkers of the risk of the clinical course of acne, in the practical activities of the Tashkent, Samarkand, and Bukhara regional branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, as well as the private clinic “Natural Hair Clinic,” allows a reduction in treatment costs per patient by up to 1,313,255 uzbek soums. *Conclusion:* In patients with acne, a significant decrease in SOD activity accompanied by an increased level of MDA is substantiated, which is determined by the severity of the clinical course and the duration of the disease.

the second scientific novelty: For the first time, it has been demonstrated that the presence of a functionally weakened allelic variant and the unfavorable G/G genotype of the PPARG gene (C28078G) serves as a genetic predictor that markedly increases the risk of developing severe forms of acne. Based on these findings, the

methodological guidelines “The Role of Superoxide Dismutase in the Pathogenesis of Acne and Its Correction” and “Methodological Guidelines for the Assessment of Biomarkers of the Risk of the Clinical Course of Acne” were developed and approved by protocol No. 49 of the meeting of the Academic Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers dated March 26, 2025. The above-mentioned guidelines have been implemented into clinical practice in accordance with the following orders: Order No. 56 dated April 29, 2025, of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; Order No. 14 dated April 19, 2025, of the Samarkand Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; Order No. 49 dated April 21, 2025, of the Bukhara Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; and Order No. 4/1 dated April 21, 2025, of the private clinic “Natural Hair Clinic” (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 29/14 dated November 17, 2025). *Social effectiveness of the scientific novelty:* The implementation of the research findings into clinical practice enables early identification of the risk of developing severe forms of acne, optimization of treatment strategies, reduction in recurrence rates, and improvement in patients’ quality of life. *Economic effectiveness of the scientific novelty:* The implementation of the methodological recommendations on the role of superoxide dismutase in the pathogenesis of acne and its correction, as well as on the assessment of biomarkers of the risk of the clinical course of acne, in the practical activities of the Tashkent, Samarkand, and Bukhara regional branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, as well as the private clinic “Natural Hair Clinic,” allows a reduction in treatment costs per patient by up to 1,313,255 uzbek soums. *Conclusion:* In patients with acne, the presence of a functionally weakened allelic variant of the PPARG gene (C28078G) and the unfavorable G/G genotype is reasonably associated with a markedly increased risk of developing severe forms of the disease.

the third scientific novelty: For the first time, it has been demonstrated that a high frequency of unfavorable genotypic variants of the PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T31C), and IL6 (C174G) genes is a risk factor for the development of acne and its severe clinical course, and that these polymorphisms represent pathogenetically significant genetic markers of the disease. Based on these findings, the methodological guidelines “The Role of Superoxide Dismutase in the Pathogenesis of Acne and Its Correction” and “Methodological Guidelines for the Assessment of Biomarkers of the Risk of the Clinical Course of Acne” were developed and approved by protocol No. 49 of the meeting of the Academic Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers dated March 26, 2025. The above-mentioned guidelines have been implemented into clinical practice in accordance with the following orders: Order No. 56 dated April 29, 2025, of the Tashkent Regional

Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; Order No. 14 dated April 19, 2025, of the Samarkand Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; Order No. 49 dated April 21, 2025, of the Bukhara Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; and Order No. 4/1 dated April 21, 2025, of the private clinic “Natural Hair Clinic” (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 29/14 dated November 17, 2025). *Social effectiveness of the scientific novelty:* The implementation of the research findings into clinical practice enables early identification of the risk of developing severe forms of acne, optimization of treatment strategies, reduction in recurrence rates, and improvement in patients’ quality of life. *Economic effectiveness of the scientific novelty:* The implementation of the methodological recommendations on the role of superoxide dismutase in the pathogenesis of acne and its correction, as well as on the assessment of biomarkers of the risk of the clinical course of acne, in the practical activities of the Tashkent, Samarkand, and Bukhara regional branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, as well as the private clinic “Natural Hair Clinic,” allows a reduction in treatment costs per patient by up to 1,313,255 uzbek soums. Conclusion: It has been substantiated that the PPARG (C28078G), SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T31C), and IL6 (C174G) genes may contribute to the development of acne and its severe clinical course, which allows them to be regarded as pathogenetically significant genetic markers.

the fourth scientific novelty: It has been demonstrated that the presence of predisposing genotypic variants of the SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T-31C), and IL6 (C174G) genes in acne represents an independent factor determining the development of sebaceous gland hypersecretion and the initiation of the inflammatory cascade in the skin. Based on these findings, the methodological guidelines “The Role of Superoxide Dismutase in the Pathogenesis of Acne and Its Correction” and “Methodological Guidelines for the Assessment of Biomarkers of the Risk of the Clinical Course of Acne” were developed and approved by protocol No. 49 of the meeting of the Academic Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers dated March 26, 2025. The above-mentioned guidelines have been implemented into clinical practice in accordance with the following orders: Order No. 56 dated April 29, 2025, of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; Order No. 14 dated April 19, 2025, of the Samarkand Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; Order No. 49 dated April 21, 2025, of the Bukhara Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; and Order No. 4/1 dated April 21, 2025, of the private clinic “Natural Hair Clinic” (Conclusion of the Scientific and Technical

Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 29/14 dated November 17, 2025). *Social effectiveness of the scientific novelty:* The implementation of the research findings into clinical practice enables early identification of the risk of developing severe forms of acne, optimization of treatment strategies, reduction in recurrence rates, and improvement in patients' quality of life. *Economic effectiveness of the scientific novelty:* The implementation of the methodological recommendations on the role of superoxide dismutase in the pathogenesis of acne and its correction, as well as on the assessment of biomarkers of the risk of the clinical course of acne, in the practical activities of the Tashkent, Samarkand, and Bukhara regional branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, as well as the private clinic "Natural Hair Clinic," allows a reduction in treatment costs per patient by up to 1,313,255 uzbek soums. *Conclusion:*

It has been substantiated that the presence of predisposing genotypic variants of the SOD2 (T58C, Ala16Val), TNF- α (G-308A), IL1 β (T-31C), and IL6 (C174G) genes constitutes independent factors leading to the development of sebaceous gland hypersecretion and inflammatory processes in acne.

the fifth scientific novelty: It has been demonstrated that the genetic variants SOD2 (C60T) and IL10 (C592A), during the assessment of gene–gene interactions, exert an additive effect on the development of acne and also manifest as syntropic markers determining sebaceous gland hypersecretion and the severity of inflammatory processes. Based on these findings, the methodological guidelines "The Role of Superoxide Dismutase in the Pathogenesis of Acne and Its Correction" and "Methodological Guidelines for the Assessment of Biomarkers of the Risk of the Clinical Course of Acne" were developed and approved by protocol No. 49 of the meeting of the Academic Council of the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers dated March 26, 2025. The above-mentioned guidelines have been implemented into clinical practice in accordance with the following orders: Order No. 56 dated April 29, 2025, of the Tashkent Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; Order No. 14 dated April 19, 2025, of the Samarkand Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; Order No. 49 dated April 21, 2025, of the Bukhara Regional Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; and Order No. 4/1 dated April 21, 2025, of the private clinic "Natural Hair Clinic" (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 29/14 dated November 17, 2025). *Social effectiveness of the scientific novelty:* The implementation of the research findings into clinical practice enables early identification of the risk of developing severe forms of acne, optimization of treatment strategies, reduction in recurrence rates, and improvement in patients' quality of life. *Economic effectiveness of the scientific novelty:* The implementation of the methodological recommendations on the role of superoxide dismutase in the pathogenesis of acne and its correction, as well as on

the assessment of biomarkers of the risk of the clinical course of acne, in the practical activities of the Tashkent, Samarkand, and Bukhara regional branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, as well as the private clinic “Natural Hair Clinic,” allows a reduction in treatment costs per patient by up to 1,313,255 uzbek soums. *Conclusion:* It has been substantiated that the genetic variants SOD2 (C60T) and IL10 (C592A) exert an additive effect in the development of acne and act as syntropic markers associated with sebaceous gland hypersecretion of the skin and inflammatory processes.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, and a list of references.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion, and a list of references. The volume of the dissertation is 200 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Arifov S.S., Malikova N.N. The role of demodex folliculorum mites in the clinical course of acne // Journal of medicine and innovations. – Тошкент, 2022. - №1. С. 315-320 (14.00.00; 2021 йил 30 апрель қарор № 296/5)
2. Арифов С.С., Маликова Н.Н. Коморбидные заболевания при акне // Узбекистон врачлар ассоциациясининг бюллетени -2022.- №2. С.27-30 (14.00.00; 2019 №17)
3. Арифов С.С., Маликова Н.Н., Бобоев К.Т. Роль генетических факторов в развитие акне // Вестник Ташкентской медицинской академии- 2022.- №4. С. 27-31(14.00.00; 2019 №13)
4. Malikova N.N., Karimov Kh. Y., Arifov S.S., Boboyev K.T. Polymorphism of rs1800629 gene of TNF-a in the pathogenesis of acne vulgaris // Global journal of medical researchh-2023. - №1. (SJIF 2023 5.4)
5. Арифов С.С., Маликова Н.Н. Роль супероксиддисмутазы в патогенезе акне // The journal of humanities and natural sciences -2024. №4. С. 254-257 (14.00.00; 2023 йил 5 май қарор № 337)
6. Malikova N.N., Arifov S.S., Boboев K.T. Efficacy of Acne Therapy Considering the Genotypes of the C174G Polymorphism in the IL-6 Gene // American journal of medicine and medical sciences 2025, 15(5): p.1500-1503. (14.00.00. № 2)
7. Malikova N.N., Arifov S.S. The importance of superoxide dismutase in the formation of acne //Central Asian Journal of Medicine -2025. №3. 362-368 p. (14.00.00; 2020 йил 30 июль қарор №283/7.1)
8. Арифов С.С., Маликова Н.Н., Ходжаева М.Б. Применение импульсного лазера на красителе (PDL) длиной волны 595 нм в наружной терапии акне. // Дерматовенерология и эстетическая медицина – 2025. -№2 С. 10-15 (14.00.00; №1)
9. Маликова Н.Н., Арифов С.С., Бобоев К.Т. Ассоциация полиморфизма гена IL1b T31C(rs16944) с воспалительными проявлениями акне. // Журнал теоретической и клинической медицины №3 2025 С.106-109 (14.00.00; №3)
10. Маликова Н.Н., Арифов С.С., Бобоев К.Т. Особенности полиморфизма гена семейства интерлейкинов C174G (rs1800795) IL6 в развитии воспаления при акне у пациентов узбекской национальности. // Новый день в медицине 7 (81) 25 С. 161-165 (14.00.00; №22)
11. Маликова Н.Н., Арифов С.С., Бобоев К.Т. Исследование полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена SOD2 у пациентов с акне узбекской национальности. // Центральноазиатский научно - практический журнал Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2025. - № 4. -С. 37-40. (14.00.00 № 14)

12. Маликова Н.Н., Арифов С.С., Бобоев К.Т. Исследование полиморфизмов семейства интерлейкинов IL1b, IL6, IL10 при акне у пациентов узбекской национальности. // Дерматовенерология и косметология. – 2025-№3 том 11, С. 302-311

13. Маликова Н.Н., Арифов С.С., Бобоев К.Т. Особенности полиморфизмов гена семейства биомаркеров окислительного стресса у пациентов с акне узбекской национальности // Российский журнал кожных и венерических болезней. – Москва, 2025. – Том 28, №5 – С. 349-358 (14.00.00; №124) (Scopus)

II бўлим (II часть; part II)

14. Арифов С.С., Маликова Н.Н. Сравнительный анализ наружных препаратов при акне // «Перспективы развития дерматовенерологии в детском возрасте» 2-я научно-практическая онлайн конференция с международным участием. -Ташкент 2021. С. 37-38

15. Маликова Н.Н., Арифов С.С. Клинические проявления акне // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы Дерматовенерологии и эстетической медицины» Сборник тезисов г. Ташкент 10–11 сентября 2021. С. 36

16. Маликова Н.Н., Арифов С.С. О взаимосвязи вульгарных угрей с клещами рода *Demodex folliculorum* // Международная н.п. Конференция «Медицинская наука в эру цифровой трансформации» - Курск 2021. С. 90-91

17. Маликова Н.Н., Арифов С.С. Ассоциация клещей рода *demodex folliculorum* с психоневрологическими расстройствами у пациентов с акне // «Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и дерматоонкологии» Сборник тезисов международной конференции - Фергана 2022. С. 83-84

18. Маликова Н.Н., Арифов С.С. Психоневрологические расстройства у больных с акне // Перспективы развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии дерматоонкологии. Сборник тезисов международной конференции. – Фергана 2022. С. 84-85.

19. Malikova N.N., Arifov S.S. Clinical aspects of acne vulgaris in uzbek population // 1st International Eurasian Dermato-Venereology and Cosmetology Congress, 08-12 June 2022.- Antalya P. 202

20. Арифов С.С., Маликова Н.Н., Бобоев К.Т. Результаты лечения акне с учетом генотипов полиморфизма rs1800629 гена tnf- α // 16-й Всероссийский Съезд Национального Альянса Дерматовенерологов и Косметологов. - Москва 2023. С. 35

21. Арифов С.С., Маликова Н.Н. Перенесенные заболевания у больных с акне // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья -Ташкент - №1 2023 С. 118-119

22. Арифов С.С., Маликова Н.Н. Анализ полученной терапии больных с акне // III-я Международная научно-практическая конференция «Перспективы

развития новых технологий в диагностике и лечении в дерматовенерологии и Дерматоонкологии» Сборник тезисов стр.– Фергана 2023. С. 46-47

23. Арифов С.С., Маликова Н.Н. Патология внутренних органов с учетом степени тяжести течения акне. // Терапевтический вестник Узбекистана – Ташкент №2 2023 С.140-141

24. Маликова Н.Н., Арифов С.С., Абдурашидов А.А. Особенности клинической картины акне в разных возрастных периодах.// Международная научно-практическая конференция «Современные междисциплинарные подходы в дерматовенерологической и эстетической медицине» сборник тезисов – Ташкент 2023. С. 39

25. Arifov S.S., Malikova N.N. Role of rs1800629 of TNF-a gene in acne development //Ege Dermatoloji gunleri - Fethie 2024. P. 61

26. Арифов С.С., Маликова Н.Н., Бобоев К.Т. Анализ ожидаемых и наблюдаемых частот распределения генотипов локуса по РХВ полиморфизма PPARG у больных с акне // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья - Ташкент 2024. №4 С. 100-101

27. Арифов С.С., Маликова Н.Н. Анализ уровня супероксиддисмутазы у пациентов с акне различной степени тяжести до и после лечения // Дерматовенерология и эстетическая медицина – Ташкент 2025. № 3 (67) С. 48

28. Арифов С.С., Маликова Н.Н. Роль малондиальдегида в патогенезе акне// Дерматовенерология и эстетическая медицина – Ташкент 2025. № 3 (67) С. 49

29. Arifov S.S., Malikova N.N. Analysis of the role of polymorphism C28078G of the PPARG gene in risk development of acne in the uzbek population // EADV congress – Paris 2025. P. 1956

30. Маликова Н.Н., Арифов С.С., Бобоев К.Т. Исследование полиморфизма Ala16Val (rs4880) гена SOD2 у больных с акне // Будущее дерматовенерологии: технологии, исследования и практика. Сборник тезисов Ташкент 2025. С. 68-69

31. Арифов С.С., Маликова Н.Н. Значение супероксиддисмутазы в патогенезе акне и её коррекция // Методические рекомендации - Ташкент 2025. 22с.

32. Арифов С.С., Маликова Н.Н., Бобоев К.Т. Методологические рекомендации по оценке биомаркеров риска клинического течения акне // Методические рекомендации – Ташкент 2025. 30с.

33. Маликова Н.Н., Бобоев К.Т., Ибрагимова Н.С. Akne kechishini prognoz qilish va individual terapiyasini tanlash uchun “Akne” kompyuter dasturi DGU № 56381

Автореферат «_____» журнали
тахририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидағи
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 $1/16$. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 4,75. Адади 100 дона. Буюртма № 1/26.

Гувоҳнома № 851684.

«Tipograff» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Алишер Навоий кўчаси, 36-уй.

Тел: +99894-600-44-07