

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

АЗИМОВА ФАТИМА ВАХИДОВНА

**МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРНИ АНИҚЛАШ АСОСИДА
АЛОПЕЦИЯНИНГ ЧАНДИҚСИЗ ШАҚЛЛАРИ ТАШХИСИ ВА
ДАВОЛАШНИНГ ЯНГИ УСУЛЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ДОКТОРЛИК (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации
Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Азимова Фатима Вахидовна

Молекуляр-генетик омилларни аниқлаш асосида алопециянинг чандиксиз шакллари ташхиси ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш 3

Азимова Фатима Вахидовна

Разработка новых методов диагностики и терапии нерубцовых форм алопеций на основе изучения молекулярно-генетических факторов 26

Azimova Fatima Vakhidovna

Development of new methods of diagnostics and therapy of non-scarring forms of alopecia on the basis of the study of molecular-genetic factors..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ 58
List of published works 58

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

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

АЗИМОВА ФАТИМА ВАХИДОВНА

**МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК ОМИЛЛАРНИ АНИҚЛАШ АСОСИДА
АЛОПЕЦИЯНИНГ ЧАНДИҚСИЗ ШАКЛЛАРИ ТАШХИСИ ВА
ДАВОЛАШНИНГ ЯНГИ УСУЛЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ДОКТОРЛИК (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.DSc/Tib263 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳамда Гематология ва қон қуйиш илмий-текшириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Сабиров Улуғбек Юсупхонович тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	Арифов Саидқасым Саидазимович тиббиёт фанлари доктори, профессор Маннанов Абдушукур Маликович тиббиёт фанлари доктори Гильдиева Маргарита Сабировна биология фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	«Остона тиббиёт университети» Акциядорлик жамияти (Қозоғистон)

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «__»соат____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел/факс: (+99871)262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./Факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2018 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2018 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А. В.Алимов

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

Э.А.Шамансурова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди, профессор

Д.И.Ахмедова

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунё миқёсида замонавий дерматокосметологияда бошнинг сочли қисми териси касалликлари сонисочларнинг тўкилиши – алопециянинг чандиқсиз шакллари ҳисобига ортиб бормоқда. Соч касалликларининг 80% идан ортиғи сочлар нобуд бўлиши билан кечади ва ушбу патология 50 ёшгача бўлган шахслар орасида 30–40% ни ташкил қилади. Алопециянинг кўп учрайдиган майда ўчоғли шаклларида 5–10% ҳолатда бош терисида сочларнинг тўлик йўқотилиши, 1–2% ҳолатда эса бош ва танада сочларнинг тўлик тўкилиши кузатилади.

Жаҳон миқёсида дерматокосметология касалликлари, жумладан, алопеция косметик нуқсон сифатида ҳаёт сифатини пасайтирадиган, психоэмоционал ноқулайликка олиб келадиган ижтимоий муаммодан бирига айланди. Алопеция мультифакторли касаллик бўлиб, айниқса, навқирон ёшларда намоён бўлиши, турли шаклларда учраши, ташхислаш ва патогенетик асосланган даволаш усулларининг йўқлиги муаммонинг долзарблигини белгилайди. Шунингдек, алопециянинг чандиқсиз шакллари ривожланишида хужайра мембраналари рецепторларида ингибиторлар экспрессияси жараёнлари, хужайралар пролиферацияси, апоптози, функционал фаоллигининг ўзгаришига ташқи муҳит омилларининг таъсир механизмини, турли ўсиш омилларини бошқарувчи генлар полиморфизмини аниқлаш ва ташхислаш ҳамда даволашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Республикамызда соғлиқни сақлаш тизимини тубдан ислоҳ қилиш бўйича аниқ мақсадли кенг миқёсдаги ишлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш» вазибалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, тери-таносил касалликлари, жумладан, алопециянинг турли шакллари ташхислаш ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқишга қаратилган инновацион технологияларни қўллашни кенгайтириш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПҚ–4947-сон Қарори билан тасдиқланган «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазибаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот Республика

фан ва технологиялар ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи.

Молекуляр-генетик омилларни аниқлаш асосида алопециянинг чандиксиз шакллари ташхиси ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, University of California-Irvine, University of California-San Francisco, University of Oklahoma, University of Colorado Denver (АҚШ), University of Oldenburg (Германия), Universitari General de Catalunya, Universitari Barcelona (Испания), University of Genoa, University of Bologna, (Италия), University of Bern (Швейцария), Leiden University The Netherlands (Нидерландия), Cayetano Heredia University (Перу), Gaziosmanpasha University, Selcuk University (Туркия), Vrije Universiteit (Brussel, Белгия), Mahidol University (Таиланд) ва Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда алопециянинг чандиксиз шакллари молекуляр-генетик омилларини аниқлаш асосида ташхислаш, даволаш ва олдини олишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар юзасидан қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: аҳолининг турли қатламлари орасида алопециянинг турлари, учраши ва келиб чиқиш сабаблари асослаб берилган (University of Colorado, University of Florida, University of California, АҚШ); генлар полиморфизми асосида алопециялар клиник кечиш жараёнининг янги генетик маркерлари аниқланган (Department of Internal Medicine, Taiwan; University of Medical Sciences, Эрон; Instituto de Biomedicina de Sevilla, Испания); аллопециянинг кимёвий воситалар таъсирида келиб чиқиши ва ривожланиши исботланган (University of California-Irvine, АҚШ); фронтал алопециянинг ривожланишида андроген гормонлари микдорининг етишмаслиги исботланган (Universitari General de Catalunya, Испания); Gsdma3 (C+/ H-) терминал генлари аллопеция ривожланишида аниқланган (University of Oldenburg, Германия; University of Bern, Швейцария); Пиккарди-Лассеуэр-Грэм-Литт синдромининг ёнбош алопеция ривожланишида учраши исботланган (Universitari Sagrat Cor-Barcelona, Испания).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида алопециянинг чандиксиз шаклларининг молекуляр-генетик омилларини аниқлаш, ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: бошнинг сочли қисмида алопециянинг чандиксиз шакллари ривожланиши жараёни ташхисининг объектив мезонларини ишлаб чиқиш; фибробластлар ўсиши омили ва апоптоз омилининг алопеция жараёнига таъсирини аниқлаш; ўсиш омилларини бошқарувчи генларни аниқлаш; алопециянинг турли шаклларида бош терисининг клиник-морфологик ўзгаришларини аниқлаш; чандиксиз

алопециянинг турли шаклларида патогенетик асосланган даволаш усуллари такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Алопециянинг чандиқсиз шаклларида ривожланишида генетик омиллар, ўсиш омиллари ва апоптоз омилларга катта аҳамият қаратилади. Чунончи, Wengraf D.A, McDonagh A.J, Lovewell T.Рўчоқли алопеция соч тўкилиши ва 21q 22.3 (AIRE) генидаги ягона нуклеотид полиморфизми (SNP) ўртасидаги уйғунликни аниқлашган. Натижалар кўрсатдики, 21q 22.3 ўчоқли алопецияда ривожланаётган соч тўкилиши генетик хавфининг потенциал таркибий бош компонентиدير.

Америкалик олимларнинг кўп тармоқли тадқиқотларида аниқланишича, андрогенлар рецептори генидаги (AR) генетик ўзгарувчанлик 0,46 этиологик улушли андрен алопециянинг эрта бошланиши учун дастлабки шарт-шароит ҳисобланади. Кўпсонли генетик вариантларнинг тадқиқоти AP (андроген рецептор ген)ни қамраб олади ва GGN кодлашнинг локус полиглицини экзон 1 да қайтарилишини ҳамда функционал ўзгаришларга жавобгарлигини назарда тутди. Андроген рецептор генининг X-хромосомалари андроген алопециянинг насл суришида оналик томони аҳамиятли эканлигини таъкидлайди. S.Redler, F.F.Brockschmidt 2009 йилда TRAF1/C5 ген полиморфизмини (1-омил рецептори билан боғлиқ бўлган ўсимта некрози, кўшимча компонент 5) ҳамда ўчоқли алопецияли беморларда rs2416808 маркернинг касаллик бошланиши ва ривожланиши билан ассоциациясини аниқлашди. Генетик тадқиқотларнинг натижалари ўчоқли алопециянинг аутоиммун кечишида TRAF1/C5 генининг муқаррар иштирокини исботлади.

Инсоннинг илдиз хужайралари институти (Москва, Россия) олимлари А.И.Зорина, В.Л.Зорин бугунги кунда мавжуд бўлган PRPнинг турли шаклдаги алопецияларни даволашдаги самарадорлиги бўйича тадқиқотлар ўтказишди, ижобий самара 70% ҳолда кузатилган ва 6–8 ой давомида сақланиб турган.

Е.Д.Нефедова томонидан касалликнинг оғир кечишининг IL1B гени 31C>T–511C>T полиморфизмлари билан, енгил кечишининг IL1A гени +889C>T полиморфизмлари билан ва IL1RN гени 2-2 генотиби билан ассоциацияси аниқланган. Олинган маълумотлар асосида ўчоқли алопецияга чалинган беморларни текшириш ўтказишнинг алгоритми ишлаб чиқилган, у касаллик кечишини башоратлаш ва беморларни парваришлаш усуллари аниқлаш имконини беради.

R.Hoffmann интерлейкин-1га тегишли бўлган адабиётлар маълумотларини ўрганиб, бу муаммо билан шуғулланган бошқа тадқиқотчилар каби интерлейкин-1 сочлар ўсиши циклига жиддий таъсир кўрсатади ва сочлар тўкилишини юзага келтириши мумкин, дея тахмин қилган. U.Blume-Reytavi цитокинлар муаммосини ёритиб, дермал ғуддача соч ўсишида асосий бошқариш вазифасини, хусусан, хужайралараро модда хужайраларнинг пролиферация ва дифференциялашувида соч толасини келгусида тиклаш билан бошқариш вазифасини бажаради, деб ҳисоблаган. J.Barth инсулиннинг ко-гормон сифатидаги ўрнига, унинг жигар хужайралари

томонидан секс-стероид боғловчи глобулинни ишлаб чиқилишига модулловчи, шунингдек, унинг сочлар ўсишини бевосита рағбатлантиришига эътибор қаратган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий ишлари режасига мувофиқ АДСС 20.4 «Соч фолликулининг цикли регуляциясининг молекуляр-генетик омилларини ўрганиш асосида алопециянинг чандиксиз шакллари ташхиси ва терапиясининг янги молекуляр услубларни ишлаб чиқиш» (2012–2014 йй.) ва АДСС 15.19.1 «Фибробластлар регуляциясини молекуляр-генетик факторлар асосида коллаген ўзгариши билан кечувчи дерматозларни янги прогнозлаш ва дифференциал даволаш усуллари ишлаб чиқиш» (2015–2017йй.) мавзусидаги лойиҳалари асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсад чандиксиз алопеция шаклларининг молекуляр-генетик омилларини аниқлаш ва патогенетик асосланган даволаш усуллари ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

бошнинг сочли қисмида видеотрихоскопия усулида алопеция чандиксиз шаклларининг клиник кечишини аниқлаш ва ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш;

чандиксиз алопецияларда соч фолликулларининг анаген ва телоген жараёнига тромбоцитлар ўсиши омили (PDGF), фибробластлар ўсиши омили (FGF) ва апоптоз омили (FasL) таъсирларини аниқлаш;

эндотелиал ўсиш омили ва апоптоз омилининг бошқарувчи генлари полиморфизмини аниқлаш (VEGF и TNF- α);

чандиксиз алопецияларда тирозинкиназа фаолликка эга хужайра мембранаси рецепторлари (ERBB) ва матриксли металлопротеиназа ингибиторлари экспрессиясини (TIMP1) хужайранинг фосфорилизация жараёнлари ва боғловчи тўқиманинг хужайрадан ташқари матрикси деградациясининг маркерлари сифатида баҳолаш;

алопециянинг чандиксиз шакллари бор пациентлар тери биоптатининг морфологик ҳолатини аниқлаш;

чандиксиз алопеция шаклларининг патогенетик асосланган даволаш усулини ишлаб чиқиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида чандиксиз алопециянинг турли шаклларига чалинган 316 нафар бемор ва 35 нафар амалий соғлом шахслар олинди. Тажриба тадқиқотлари учун 15 та қуён олинди.

Тадқиқотнинг предмети биокимиёвий ва иммуногенетик тадқиқотлар учун беморлар вена қони ва зардоби, морфологик тадқиқотлар учун тери биоптатлари ташкил қилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, биокимиёвий, иммунологик, морфологик, молекуляр-генетик, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Ўзбек популяциясида алопециянинг чандиксиз шаклларида ўсиш омиллари ва апоптоз омили миқдори ҳамда уларни бошқарувчи генларнинг полиморфизми аниқланган;

алопециянинг чандиксиз шаклларида ўсиши ва апоптоз омилларининг белгилари ген полиморфизмлари билан (VEGF и TNF- α) ўзаро боғлиқликларни аниқлаш орқали исботланган;

соч фолликуласи ҳужайралари фаоллиги улар мембранасида тирозинкиназага хос рецепторлар пайдо бўлиши билан боғлиқлиги;

илк бор алопециянинг чандиксиз шаклларида соч фолликуласи молекуласи ҳужайралараро матрикси (TIMP1) маркерлари аниқланган;

илк бор ўзбек популяциясида видеотрихоскопик усул билан алопециянинг чандиксиз шакллари ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган;

илк бор чандиксиз алопециянинг янги, патогенетик асосланган ва самарали даволаш усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

алопециянинг чандиксиз шакллари аниқ ташхислаш мақсадида видеотрихоскопия усулини қўллаш нафақат патологик ҳолатнинг аниқ шакли, балки соч фолликулларининг ҳолатини ҳам аниқлаши билан гистологик тадқиқотлардан қолишмаслиги исботланган;

Ўзбек популяциясига мансуб шахсларда алопециянинг оғир шакллари ривожланишини ва кечишини башоратлаш мақсадида ўсиш омиллари кўрсаткичларининг ўзгариш хусусиятлари аниқланган;

чандиксиз алопецияда анъанавий даволаш фонида гиалурон кислота таъсирида фаоллаштирилган тромбоцитлар ва фибрин билан бойитилган плазмани дерма ичига киритиш усулининг қўлланилиши касаллик рецедивини камайтириши, даволаш самарадорлигини ошириши ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаши исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти алопециянинг чандиксиз шакллари молекуляр-генетик омилларини аниқлаш, ташхислаш ва даволашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш асосида республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратгани билан изоҳланади. Шунингдек, алопециянинг чандиксиз шаклларида аниқланган тромбоцитлар ўсиши омили, фибробластлар ўсиши омили, апоптоз омили ва уларни бошқарувчи генлар

полиморфизми, улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш имконини яратади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти чандиқсиз алопецияда соч фолликуласининг биологик фаол регулятор молекулаларини аниқлаш асосида янги даволаш усули ишлаб чиқилгани билан изоҳланади. Жорий қилинган патогенетик асосланган даволаш усули алопеция оғир шакллари ривожланишининг олдини олиш, касаллик рецедивини камайтириш, даволаш самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Молекуляр-генетик омилларни аниқлаш асосида алопециянинг чандиқсиз шакллари ташхислаш ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

чандиқсиз алопециянинг этиологияси, ташхиси, клиникаси, даволаш ва профилактикаси бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «Алопеция: клиника, ташхислаш ва даволаш» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2014 йил 12 декабрдаги 8Н-п/344-сон маълумотномаси) ҳамда «Чандиқсиз алопециянинг ташхислаш ва даволаш алгоритми» мавзусидаги услубий қўлланмалари тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 09 февралдаги 8Н-з/16-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланмалар аҳоли орасида чандиқсиз алопеция натижасида соч тўкилишининг сабабларни аниқлаш, касалликнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволаш имконини яратди;

Ўзбек миллатига мансуб шахсларда алопеция натижасида соч тўкилишининг олдини олиш, ташхислаш ва даволашнинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент шаҳар 2-сон туманлараро тери-таносил диспансери ҳамда Самарқанд вилоят тери-таносил диспансери амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 20 сентябрдаги 8Н-Р/138-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар бирламчи бўғин шифокорлари томонидан алопециянинг турли шакллари эрта ташхислаш ва даволашни оптималлаштиришда кенг фойдаланилмоқда. Ишлаб чиқилган даво-ташхисот тадбирлари алопециянинг чандиқсиз шакллари даволаш натижаларини яхшилаш, беморларнинг стационарда бўлиш вақтини қисқартириш, ремиссия даврини 2-3 марта узайтириш имконини беради. Тадбиқ этилган даволаш усули анъанавий усулга нисбатан даволаш самарадорлигини оширишга, беморнинг ҳаёт сифатини яхшилашга, соч илдизини мустаҳкамлаб, тўкилишини тўхтатишга, бир йилда давлат бюджет маблағларидан 82,6 млн. сўмни тежаш орқали дори воситаларига эҳтиёжни камайтиришга имкон яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 25 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 12 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етти боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 192 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ҳамда амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Алопециянинг чандиксиз шакллари этиопатогенези, молекуляр-генетик омиллари ва даволаш усулларининг замонавий таҳлили**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган, бунда алопециянинг чандиксиз шакллари ташхислаш ва даволашнинг эпидемиологияси ва клиник кечиши ҳақидаги маълумотлар кенг ёритилган. Молекуляр-генетик омилларни ўрганиш асосида алопециянинг чандиксиз шакллари ташхислаш ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқишга қаратилган профилактиканинг долзарб муаммолари ўз аксини топган. Шунингдек, касалликнинг аҳамиятга молик бўлган тиббий-ижтимоий қирралари, соч фолликули циклини бошқарувчи биологик молекулалар тадқиқи, аниқланган бузилишларни ҳисобга олган ҳолда терапияга турли ёндашувлар таҳлил этилган.

Диссертациянинг «**Алопециянинг чандиксиз шаклларининг клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида касалликнинг клиник шакллари таснифи ва иммунофермент, молекуляр-генетик, диагностик ва морфологик каби тадқиқот усулларини ўз ичига олган тадқиқот материаллари келтирилган.

Чандиксиз алопециянинг турли шаклларига чалинган РИД ва ВИАТМ клиникасида стационар ва амбулатор даволанишдаги 14 ёшдан 50 ёшгача бўлган 316 нафар бемор кузатув остида бўлди. Уларнинг ичида эркаклар 166 нафарни (52,5%), аёллар 150 нафарни (47,5%) ташкил этди. Ўсмир ва ўрта ёшдаги (14 ёшдан 25 ёшгача) беморлар 112 нафар (35,4%), балоғат ёшидагилар (26 дан 35 ёшгача) 129 нафар (40,8%), 36 дан 50 ёшгача 75 нафар (23,8%) бўлди. Улар орасида ўчоқли алопецияга чалинган беморлар 155 нафар (49,1%), андроген апопециялилар 161 нафар (50,9%)ни ташкил қилди. Беморларнинг аксарияти ўчоқли алопециянинг локал шаклига чалинганлар

бўлиб, улар орасида ўчоғли шаклли беморлар 56 нафар (36,2%), кўпўчоғли 46 (29,7%), тасмасимон шаклга чалинганлар 3 нафар (1,9%)ни ташкил этган. 25 нафар (16,1%)ўчоғли алопециянинг субтотал шаклига чалинган беморлар қайд этилган. Касалликнинг тотал шаклига чалинган беморлар 7 нафар (4,5%), универсал шаклига чалинганлар 18 нафар (11,6%). Беморларнинг аксарияти ўчоғли алопеция касалига чалинганига 1 йил (43,8%) ва 1 йилдан 5 йилгача бўлган (38,7%). Касалликнинг бундан узоқроқ муддатлари беморларларнинг 1/5 қисмида кузатилган (17,5%). Ўчоғли алопецияли беморлар орасида ёндош патология турли даражадаги диффуз бўқоқ кўринишида (51%), темир танқислиги анемияси (32,9%), ошқозон-ичак тракти касалликлари кўринишида (27,7%) намоён бўлган.

Андроген соч тўкилиши кузатилган беморлар орасида эркаклар 129 нафар (80,1%), аёллар 32 (19,9%) нафар бўлган. Норвурд-Гамильтон таснифига мувофиқ, андроген алопециянинг III даражаси эркакларнинг 55 нафарида (42,6%); III–IV даражаси 41 нафарида (31,8%); IV–V даражаси 33 нафарида (25,6%) кузатилган. Аёлларнинг кўпчилиги қисмида касалликнинг Людвиг бўйича II–III даражаси (73,7%) ва I даражаси (26,3%) кузатилган. Эркакларда соч тўкилиши бошланишини кўзгатувчи омил 39% ҳолларда стресс, 18,3% да ЛОР органлари инфекциялари (сурункалик тонзиллит, гайморит, аллергик ринит), 11,5% да операциялардаги умумий наркоз бўлган. 31,2% ҳолатда беморлар алопеция пайдо бўлишининг сабабини айтиб бера олмаган. Аёлларда касалликни кўзгатувчи омиллар сифатида: туғишдан кейинги давр (29,4%), ўсмирлик даври (16,7%), климакс даври (37,5%), стресс(16,4%) қайд этилган.

Аниқ ташхис қўйиш мақсадида алопециянинг чандиксиз шаклларига чалинган 247 нафар (78,2%) беморда X60 ва X200 линзали Aramo-SG видеокамера (Корея) ва Trichoscience диагностика дастури ёрдамида бошнинг сочли қисми терисининг видеотриходерматоскопик тадқиқоти ўтказилган. Алопециянинг чандиксиз шакллари бўлган беморлар қонида биологик молекулалар: ўсиши омиллари, апоптоз омиллари, хужайрадан ташқари матрикс ва тирозинкиназ рецепторлар молекулаларини текшириш автоматлаштирилган иммунофермент услубида, «Humareader Single» аппаратида ўтказилган. Ўсиш омиллари – bFGF ва PDGF, апоптоз омиллари – FasL, тирозинкиназ рецепторлар – ERBB, хужайрадан ташқари матрикс молекулалари – TIMP1 аниқланди. Таҳлиллар натижалари 450 нм тўлқин узунлигида спектрофотометрик ҳисобга олинган. Ўлчовларни реакция тўхтаганидан кейин дарҳол ўтказилган.

Алопециянинг чандиксиз шакллари билан касалланган беморларда ПЗР услуби билан тромбоцитлар ўсиш омиллари ва апоптоз омиллини бошқарувчи генлар тадқиқи V алопециянинг чандиксиз шакллари бор беморлар ва 35 нафар шартли соғлом донорлар (назорат гуруҳи)нинг EGF гени G(-634) C ва G(-1154) A полиморфизми ва TNF- α гени -308G>A полиморфизмининг молекуляр-генетик тадқиқоти натижаларини ўрганишга асосланган.

Алопециянинг чандиксиз шакллари бўлган беморларда бошнинг сочли қисми терисининг даволашдан олдин ва кейинги морфологик ўрганилиши «Leits» ёруғлик микроскопи ёрдамида амалга оширилди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш икки босқичда амалга оширилди: статистик таҳлилга тайёргарлик; Pentium-IV шахсий компютерида, ички статистик қайта ишлаш функцияларидан фойдаланган ҳолда Microsoft Office Excel-2012 дастурлар пакети ёрдамида бевосита статистик таҳлил. Ўрганилаётган кўрсаткич ўртача арифметикаси (M), ўртача квадратик оғиш (σ), ўртача стандарт хато (m), нисбий қийматлари (частота, %) ҳисобга олинган ҳолда вариациявий параметрик ва нопараметрик статистика услублари қўлланилди. Олинган ўлчовларнинг ўртача қийматлари солиштирилгандаги статистик қиймати Стъудент мезони бўйича аниқланди (t), бунда тақсимлаш меъёрдалигини (эксцесс мезони бўйича) ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони)ни текширишда хато эҳтимолини ҳисоблаб чиқиш (P) ҳам амалга оширилди. Статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида $P < 0,05$ аниқлик даражаси қабул қилинди. Сифат қийматлари учун статистик ўлчам χ^2 мезонлари (хи-квадрат) ва z - мезонлари ёрдамида ҳисоблаб чиқилган (Гланц С., 1998; Авива П., Кэролайн С., 2009). Шунингдек, «OpenEpi 2009, Version 2.3», Кендаллнинг корреляция коэффиценти статистик дастурлар пакетидан фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Чандиксиз алопециянинг турли шаклларида видеотрихоскопиянинг тавсифи**» деб номланган учинчи бобида 316 нафар беморнинг 247 (78,2%) нафарида бошнинг сочли қисми терисининг видеотрихоскопик текшируви ўтказилган. Алопециянинг чандиксиз шаклига чалинган 247 нафар бемордан 94 (38,1%) нафарида ўчоқли алопеция, 153 нафарида (61,9%) андроген алопеция кузатилган. Ташхис натижалари кўрсатишича, ўчоқли алопецияли пациентларда касалик оғирлашгани сари бошнинг бутун сочли қисми юзасида сочларнинг камайиши кучайганлиги, сочларнинг анаген ва телоген босқичларида иккинчисининг фойдасига фазалар нисбатининг бузилиши кузатилган, булар касалликнинг прогрессив босқичига далолат қилади. Алопеция ўчоғларида катта миқдордаги 91,2% дан 4,1% гача «сарик нуқталар» (бўш соч фолликуллари), 8,8% дан 95,9%, гача «оқ нуқталар» кузатилган. Пациентларда алопеция ўчоғларида ундов белгиси 76,5% дан 3,4% гача патологик сочлар ва “кадаверизирланган сочлар” кўринишида кузатилган, улар касалликнинг кучайишини тасдиқлаган. Алопециянинг оғир шаклларида (умумий ва универсал) кўплаб атрофик соч фолликуллари кузатилган. Эркак беморларда андроген алопецияда анаген ва телоген фазаларини ўрганиш анаген фазасида сочлар миқдорининг юқори аниқликда камайишини ва телоген босқичда бошнинг тепа қисмида сочлар миқдорининг ортишини кўрсатди, ҳолбуки, энса соҳасида ўсиш ва ҳаракатсизлик фазалари нисбати III даражада аниқ бўлмаган ҳамда III-IV ва IV-V босқичларда аниқ камайган. Андроген алопецияли аёл пациентларда ҳам касаллик

оғирлашганига параллель равишда бошнинг тепа қисмида сочлар зичлигининг аниқ камайиши кузатилган, бироқ, эркакларда худди шундай соч тўкилишидан фарқли ўлароқ, аёлларда энса соҳасида ҳам сочнинг диффуз сийраклашуви кузатилди. Бу сочлар зичлигининг аниқ камайиши бўлди. Алопециянинг бундай турига бош тепа қисмида сочлар ўзагининг яққол ингичкалашуви (полиморфизм) характерли бўлади, у ингичка сочларнинг 34,1% дан 73,2% гача етади, 11,4% дан 63,5% гача «сарик нуқталар» (бўш соч фолликуллари) миқдори камайиши, «оқ нуқталар» 13,9% дан 88,6% гача миқдори узайиб бормоқда. Кўплаб бўш соч фолликуллари «сарик нуқталар», шунингдек яккам юнитлар кўринишида бўлади. Соч фолликуллари визуализация қилишнинг ишончли усули сифатида видеотрихоскопик текшируви гистологик текширувига му тоқобил бўлиши мумкин. Видеотрихоскопик текшируви нафақат алопеция шакллари ташхислашда, балки турли терапевтик воситалар ва косметик махсулотларнинг баҳолаш учун кенг қўлланилиши мумкин.

Диссертациянинг «Алопецияларнинг чандиксиз шаклларига чалинган беморларда биологик молекуларни – ўсиши омили, апоптоз омили, тирозинкиназа рецепторлари ва матриксли металлопротеиназа ингибиторларини аниқлаш» деб номланган тўртинчи бобида алопециянинг андроген шаклига чалинган 154 нафар беморда фибробластлар ўсиш омили ва ўсишнинг тромбоцитар омили концентрацияси ўрганилди. Бунда фибробластлар ўсиш омилининг аниқ пасайиши ва ўсишнинг тромбоцитар омилининг пасайиш тенденцияни кўрсатди. Чунончи, андроген алопецияли эркакларда bFGF концентрацияси: III босқичда $162 \pm 7,03$ pg/ml ($P < 0,001$), III–IV босқичда $159,6 \pm 10,14$ pg/ml ($P < 0,001$), IV–V босқичда $127 \pm 8,24$ pg/ml ($P < 0,001$)ни ташкил қилди. III босқичда беморлар қонидаги PDGF концентрацияси $0,20 \pm 0,11$ pg/ml, III–IV босқичда $0,19 \pm 0,18$ pg/ml, IV–V босқичда $0,11 \pm 0,09$ pg/ml, яъни андроген алопецияли эркак беморларда назорат гуруҳининг тегишли кўрсаткичларига нисбатан ўсишнинг тромбоцитар омили пасайиши тенденцияси $0,21 \pm 0,13$ pg/ml га тенг бўлди. Бундай ўзгаришлар андроген алопеция босқичи катталашувига параллель рўй беради, қолаверса, аёлларда уларнинг пасайиши яққолроқ намоён бўлади. II–III босқичдаги андроген алопецияли аёлларда bFGF концентрацияси $148,6 \pm 7,46$ pg/ml ($P < 0,001$)ни, I босқичда эса $161 \pm 9,02$ pg/ml ($P < 0,001$)ни ташкил қилди, бу ҳам назорат гуруҳи кўрсаткичларидан (217 ± 12 pg/ml) аниқ тарзда паст бўлиб, соч фолликуллари хужайраларидаги пролифератив жараёнлар камайишини исботлайди. Шу билан бир қаторда ўсиш тромбоцитар омилининг сезиларли бўлмаган пасайиши қайд этилиб, II –III босқич андроген алопецияли беморларда $0,17 \pm 0,08$ pg/ml, I босқичда $0,19 \pm 0,03$ pg/ml, назорат гуруҳдаги беморларда эса $0,21 \pm 0,13$ pg/ml бўлди.

Андроген алопецияли беморлар қонида фибробластлар ўсиш омилининг концентрацияси ўчоқли алопециядаги шундай кўрсаткичларга қараганда анча юқоридир. Ўчоқли алопецияли беморларда кузатиладиган фибробластлар

ўсиш омили концентрациясининг аниқ пасайиши ва ўсиш тромбоцитар омилининг пасайиши тенденцияси соч илдизи хужайраларининг митотик фаоллиги пасайишини исботлайди ҳамда касаллик оғирлиги ортгани сари митознинг бундай пасайиши ва хужайраларнинг пролифериациялари яққолроқ кузатилади. Чунончи, ўчоқли алопециянинг фокал ва полифокал шаклларига чалинган беморларда PDGF $0,08 \pm 0,09$ pg/ml, субтотал ва тотал шаклларда $0,06 \pm 0,03$ pg/ml, универсал шаклда $0,021 \pm 0,01$ pg/mlни, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич $0,21 \pm 0,13$ pg/ml ни ташкил этди.

Алопециянинг чандиқсиз шаклларига чалинган беморларда дермал ғуддачадаги пролифератив жараёнларнинг секинлашуви ва соч фолликулининг телоген босқичига ўтишини беморлар қонидаги апоптоз омили (FasL) тадқиқотлари тасдиқлайди. Чунончи, ўчоқли алопецияли беморларда юқори аниқ апоптоз омили кўтарилиши кузатилган, касалликнинг оғирлиги ортгани сари бу кўрсаткич камая борган. Апоптоз омили (FasL) ўчоқли алопециянинг чекланган шаклида $2,97 \pm 0,32$ pg/ml ($P < 0,001$), тотал ва субтотал шаклларда $2,42 \pm 0,16$ pg/ml ($P < 0,001$), универсал шаклда $0,9 \pm 0,19$ pg/ml ($P < 0,001$)ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса апоптоз омили (FasL) $0,036 \pm 0,01$ pg/ml бўлган. III–IV ва IV–V босқичлардаги андроген алопецияда назорат гуруҳининг ($0,036 \pm 0,01$ pg/ml) кўрсаткичларига нисбатан FasLнинг ортиши кузатилган ($0,026 \pm 0,083$ pg/ml ($P < 0,05$) ва $0,38 \pm 0,014$ pg/ml ($P < 0,001$)). Бироқ III босқич андроген алопецияда бу кўрсаткичнинг ортиши тенденцияси $0,04 \pm 0,005$ pg/ml тарзда кузатилган. I босқич андроген алопецияли аёл беморларда апоптоз омили ортиши тенденцияси $0,047 \pm 0,005$ pg/ml эканлиги қайд этилди, II, III босқичли аёлларда эса назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан $0,26 \pm 0,081$ pg/ml ($P < 0,001$) тарзда ортиши кузатилди. Ўчоқли алопецияли беморларда апоптоз кўрсаткичининг бундай юқори эканлиги ушбу касалликда соч фолликулларининг аутоиммун зарарланиши билан изоҳланади ва иммунносупрессив агент бўлмиш FasLнинг яққол концентрацияси билан тасдиқланади. Сочларнинг андроген тўкилишида апоптоз кўрсаткичлари ошади ва бу ошиш патологик жараённинг оғирлиги билан мувофиқлашади, бу соч фолликули илдизига дегидротестостероннинг ингибитловчи таъсири натижасида соч фолликулининг қисқарган анаген фазаси билан изоҳланади.

Алопециянинг чандиқсиз шаклига чалинган беморларда тирозинкиназ фаолликка эга рецепторларнинг концентрациясини (ERBB) ўрганиш уларнинг пасайишини кўрсатди. Чунончи, ўчоқли алопециянинг чекланган шаклида ERBB концентрацияси $0,018 \pm 0,007$ pg/ml ($P < 0,01$), кенг тарқалган шаклида $0,011 \pm 0,009$ pg/ml ($P < 0,001$), универсал шаклида $0,007 \pm 0,001$ pg/ml ($P < 0,001$)ни ташкил қилди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич $0,04 \pm 0,002$ pg/mlга тенг бўлди. Эркакларда андроген алопецияда ҳам ERBB фаоллигининг назорат гуруҳидагига нисбатан аниқ пасайиши кузатилди ва у III босқичда $0,036 \pm 0,0016$ pg/ml ($P < 0,05$), III–IV босқичда $0,007 \pm 0,0019$ pg/ml ($P < 0,001$) ва IV–V босқичда $0,0052 \pm 0,003$ pg/ml ($P < 0,001$)ни ташкил қилди. Аёлларда андроген алопецияда тирозинкиназ рецепторлар

фаоллигининг аниқ камайиши кузатилди ва у I босқичда $0,013 \pm 0,008$ pg/ml ($P < 0,01$), II–III босқичда $0,009 \pm 0,003$ pg/ml ($P < 0,001$)ни ташкил қилди.

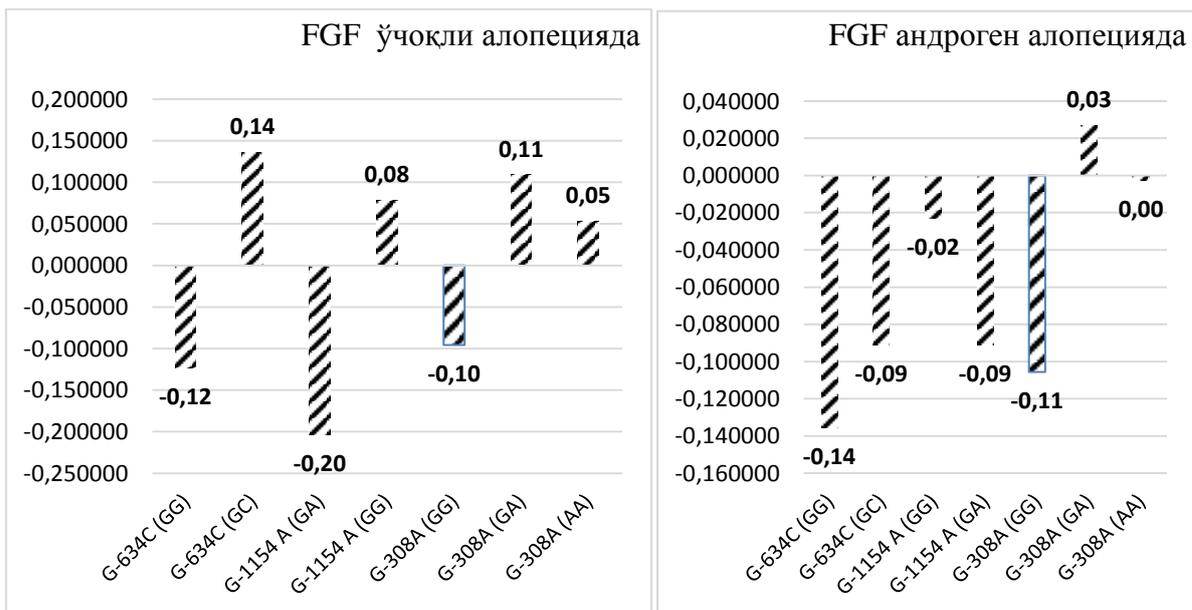
Чандиксиз алопеция шаклига чалинган беморларда матриксли металлопротеиназ ингибиторлари концентрациясини (TIMP1) ўрганиш унинг кўрсаткичи назорат гуруҳи кўрсаткичидан аниқ камайганлигини кўрсатди, бу касалликнинг оғирроқ босқичларида яққолроқ кўринади. Чунончи, ўчоқли алопециянинг фокал ва полифокал шаклига чалинган беморларда TIMP1 концентрацияси $2,4 \pm 0,12$ pg/ml ($P < 0,001$)ни, субтоталь ва тотал шаклига чалинганларда $0,9 \pm 0,05$ pg/ml ($P < 0,001$) ва универсал шаклига чалинганларда $0,7 \pm 0,06$ pg/ml ($P < 0,001$)ни ташкил қилди. Эркак беморларда ҳам андроген алопецияда TIMP1 кўрсаткичи: III босқичда $2,01 \pm 0,18$ pg/ml ($P < 0,001$), III–IV босқичда $1,49 \pm 0,022$ pg/ml ($P < 0,001$), IV–V босқичда $0,88 \pm 0,054$ pg/ml ($P < 0,001$)га пасайди. Андроген алопецияли аёл беморларда қондаги TIMP1 концентрациясининг аниқ камайиши кузатилди: I босқичда $3,04 \pm 0,16$ pg/ml ($P < 0,01$), II–III босқичда эса $1,76 \pm 0,084$ pg/ml ($P < 0,001$). Матриксли металлопротеиназ ингибиторларнинг бундай қуйи кўрсаткичлари матриксли металлопротеиназ фаоллигининг ортишига олиб келади, улар соч фолликуллари атрофидаги хужайра ташқарисидаги матрикснинг боғловчи тўқималарини бузади ва соч фолликулларининг боғловчи тўқима фибробластларидан иборат ғуддачаларининг яшаши учун нохуш атмосфера юзага келтиради.

Диссертациянинг «**Чандиксиз шаклдаги алопецияли пациентларда ўсиши омили ва апоптоз омилини бошқарувчи генларнинг молекуляр-генетик таҳлили**» деб номланган бешинчи бобида Ўзбекистонда биринчи мартда VEGF генининг G(-634)C ва G(-1154)A ҳамда TNF- α генининг 308G>A полиморфизмларини реал вақтда, ПЗР асосида тестдан ўтказишнинг хорижий аналогларидан қолишмайдиган услуби модификацияланди ва апробациядан ўтказилди. Алопецияга чалинган беморлар гуруҳида VEGF генининг G(-634)C ва G(-1154)A полиморфизмлари мунтант аллеллари частотаси тегишлича 8,8% ва 6,0%ни ташкил қилди, бунда назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичлар бор йўғи 1,7%га тенг бўлди.

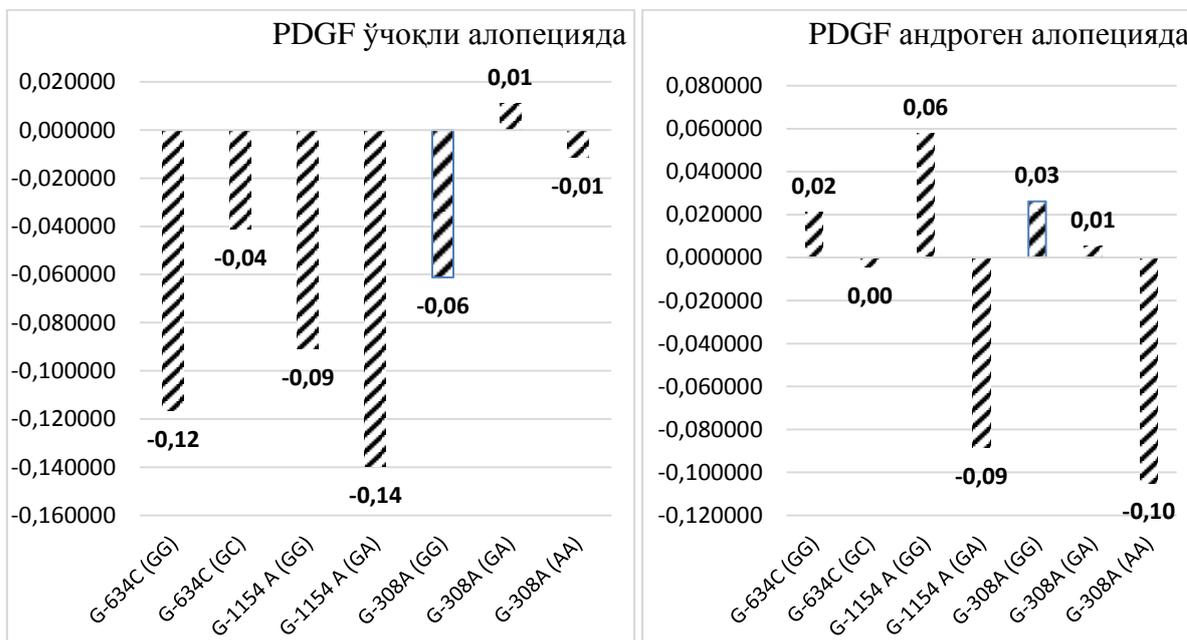
Алопецияга чалинган гуруҳда G(-1154)A мавқеида VEGF мутация гетерозигот генотиби, учраш частотаси 11,8% (2/17)га тенг ҳолда аниқланди. Назорат танловида А мутант аллелини ташувчи шахслар 3,3% (1/30)ни ташкил қилди, дастлаб ҳисоблаб чиқилган имкониятлар мутаносиблиги коэффициентига мувофиқ алопецияга чалинган беморларда ангиогенез бузилиши ривожланиши эҳтимоли назорат гуруҳидагига қараганда $\chi^2=1,2$ ва $P=0,2$ даражасида 3,5 баробар юқори бўлди (OR=3,9, 95% CI 0,3238, 46,17). VEGF гени G(-634)C ва G(-1154)A полиморфизмлари SP=0,97 кўрсаткичларининг ўзига хослигининг юқори даражаси ва тегишлича, Se=0,18 ва 0,12 кўрсаткичларининг жуда паст сезгирлик даражаси (Сетомонга кучли оғиш) оқибати ўлароқ, ўзбек популяциясида иккала маркернинг касаллик ривожланиши хавфидаги мустақил самарасини тасдиқлаб бўлмайди.

Ўчоқли алопецияли беморларда TNF- α гени 308G>A полиморфизми аллель ва генотиплари частотасининг қиёсий таҳлилида аниқ равишда кўпроқ G/A гетерозиготли генотип учради (32,1 қарши 8,6; $\chi^2=5,6$; P=0,018; OR=5,05; 95% CI=1,216-21), соғлом назорат гуруҳида эса G/G гомозигот генотипи учради. Ушбу полиморф маркер аллель ва генотипларининг гуруҳлараро тақсимланиши ўрганилганда алопецияга чалинганлар гуруҳида А аллели ҳамда G/A ва A/A генотипларининг учраш частотаси ошиши, шу билан бир вақтда, соғлом назорат гуруҳига қараганда G аллели ва G/G генотипининг улуши камайиши қайд этилди. А ва G аллелларининг учраш частотаси алопецияга чалинган беморлар гуруҳида 80,4% ва 19,6%, назорат гуруҳида 92,9% ва 7,1% бўлди. G/G, G/A ва A/A генотиплари частотаси қуйидагича бўлди: алопецияга чалинган беморлар гуруҳида 64,3%, 32,1% ва 3,6% ҳамданазорат гуруҳида 88,6%, 8,6% ва 2,9%. Иккала гуруҳда G аллелининг TNF- α маркерига эгаллиги қайд этилди (G-308A). Бу фарқланишлар статистик аниқ характерга эга бўлиб, TNF- α гени G-308A полиморфизмининг алопеция ривожланиши билан ассоциацияланувига далолат қилади. Бунда А аллелининг ва G/A гетерозигот генотипининг ташувчанлиги касаллик ривожланиши хавфи ортиши билан аниқ боғлиқдир ($\chi^2=4,4$; P=0,036; OR=3,2; 95% CI=1,033, 9,772 ва $\chi^2=5,6$; P=0,018; OR=5,05; 95%CI=1,216-21). G аллели ва G/Gгенотип, аксинча, протектив маркер ҳисобланади.

Ўрганилаётган генотиплар орасида боғлиқликликни аниқлаш мақсадида ўсиш фактори ва апоптози FGF, PDGF, FAS орасида корреляцион анализ қилинди ва қизиқарли маълумотлар олинди. Ўчоқли алопецияли беморларда фибробластлар ўсиш фактори ва эндотелиал ўсиш фактори ҳамда ўсма некрози фактори генотиплари FGF генотипи билан GA полиморфизми G(-1154)A ген VEGF билан манфий корреляциядалигини ҳамда ўчоқли алопеция ва андроген алопецияларда корреляцион тенденцияни кўрсатди. (1-расм).



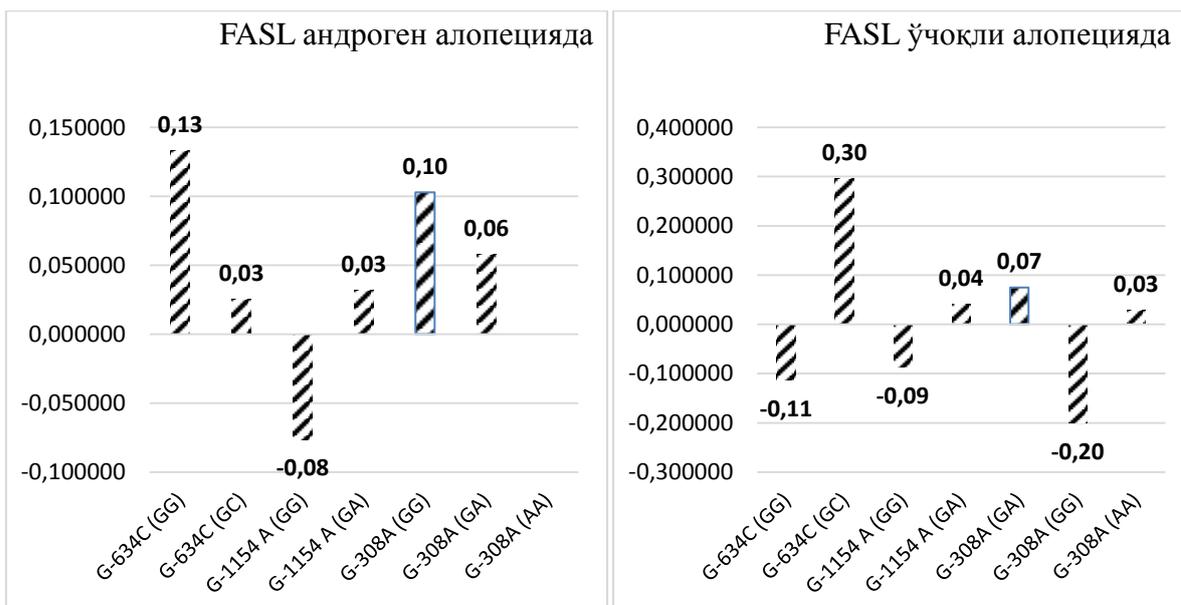
1-расм. Ўчоқли алопецияли беморларда фибробластлар ўсиш фактори ва эндотелиал ўсиш фактори ҳамда ўсма некрози фактори орасидаги корреляцион анализ



2-расм. Тромбоцитлар ўсиш фактори, эндотелиал ўсиш фактори ҳамда ўсма некрози фактори орасидаги корреляцион анализ

Чандикланмайдиган алопециянинг иккала турида тромбоцитлар ўсиш фактори ва эндотелиал ўсиш фактори ҳамда ўсма некрози фактори орасидаги корреляцион анализ ҳам манфий, ҳам мусбат натижани кўрсатди. (2-расм).

Ўчоқли алопецияли беморларда эндотелиал ўсиш фактори ҳамда ўсма некрози фактори генотиплари орасидаги корреляцион анализ FASL апоптоз фактори аниқ маълумотларни кўрсатди (3-расм). Шундай қилиб, ўчоқли алопецияли беморларда ушбу фактор ва (GC) полиморфизми G(-634)C VEGF гени ўртасида ишончли ижобий корелляция кузатилади ҳамда (GG) полиморфизм G(-308)A TNF- α гени ўртасида салбий корелляция кузатилади. Чандиксиз алопециянинг иккала шаклларида ҳам қолган ўрганилган генлар полиморфизмларининг генотиплари эндотелиал ўсиш фактори ва ўсма некрози омиллари ҳамда FASLнинг корелляцияга нисбатан тенденцияси кузатилади. Кўринадики, VEGF генининг G(-634)C полиморфизми GC генотипини аниқлаш ўчоқли алопеция бўлган беморларда FASLнинг апоптози ошишидан далолат беради, бу соч фолликулалари циклини анаген фазадан телогенга ўтказди ва салбий кўрсаткич ҳисобланади. Ушбу кўрсаткичли шахслар алопециянинг янада оғир кечишига мойил. Аксинча, GG полиморфизми генотипи билан G(-308)A TNF- α генининг аниқланиши ўчоқли алопецияда ижобий кўрсаткич ҳисобланади ва FASL апоптози омили таъсирининг камайиши ва касалликнинг енгил кечишини англатади.



3-расм. Апоптоз фактори, эндотелиал ўсиш фактори ҳамда ўсма некрози фактори орасидаги корреляцион анализ

Диссертациянинг «**Чандиксиз алопецияга чалинган беморлар сочли бош қисми терисининг морфологик тавсифи**» деб номланган олтинчи бобида чандиксиз алопецияга чалинган беморларда ўтказилган морфологик тадқиқотлар ҳам соч фолликуляр аппарати тузилмасининг, ҳам улар атрофидаги бирлаштирувчи тўқима тузилмасининг сезиларли бузилишини кўрсатди. Ўчоқли алопецияда морфологик маълумотлар яллиғланиш реакцияси (соч фолликуллари атрофида яллиғланиш инфилтратлари мавжудлиги)нинг фаол босқичда репаратив ва кейинги босқичларда склетротик реакцияларга алмашинувини, бунда склероз ва фиброз шаклланишини акс эттирди. Андроген алопецияда соч фолликуллари фолликуляр миниатюризацияси жараёни компенсатор-мослашувчан қайта тузилиш билан бирга кечди ва терининг асосий тўқимавий таркиби – фибрознинг физиологик гипертрофиясида, ёғ боғловчи тўқимасининг эгалланиши, коллагеннинг нозик фибрилларининг йўғонлари билан алмашиши, ёғ безларининг юқори концентрациялануви, веноз томирлар катталашуви ҳисобига қон ташувчи ўзан катталашувидан иборат бўлди. Бундай қайта тузилиш терининг ҳимоя хусусиятларини сақлаб қолиш, тадқиқотдан олинган натижалар фундаментал тиббиётнинг чандиксиз алопеция шакллари патогенези механизми, жумладан, ўсиш омиллари молекулалари ва апоптоздан иборат истиқболлари асосини ташкил қилади.

Диссертациянинг «**Чандиксиз шаклдаги алопецияга чалинган пациентларда тромбоцитлар билан бойитилган фаоллаштирилган плазма билан даволаш самарадорлиги ва ўтказилган даволаш жараёнида биологик молекулалар динамикаси**» деб номланган еттинчи бобида чандиксиз алопецияда, тасдиқланган «Дерматовенерология ва тиббий

косметикада ташхис ва даволаш стандартлари»га мувофик ангиопротекторлар препаратлари, В гуруҳи витаминлари, микроэлементлар, биостимуляторлар, антиоксидатларни ўз ичига олган анъанавий терапия фониди, тромбоцитлар билан бойитилган плазма билан даволашнинг янги патогенетик асосланган услубининг ижобий таъсири исботланди. Чандиксиз шаклдаги алопецияга чалинган барча беморлар икки гуруҳга бўлинди. Алопецияга чалинганларнинг биринчи гуруҳи (n=164) анъанавий терапия олдилар, иккинчи гуруҳ беморлар (n=112) анъанавий терапия фониди соч тўкилиши ўчоқларига дерма ичига «Plazmolifting» гепаринли стерил вакуум пробиркалари ёрдамида ажратилган тромбоцитлар билан бойитилган плазмани қабул қилдилар. 20 нафар бемор анъанавий терапия фониди соч тўкилиши ўчоқларига стерил вакуум пробиркалар ёрдамида ажратилган тромбоцитлар билан бойитилган плазмани гепаринсиз қабул қилдилар. Чунончи, андроген алопецияли беморларда анъанавий терапия ўтказилганда тўкилган сочлар миқдори камайиши даволашнинг $20,5 \pm 0,2$ кунида, туклар ўсиши $26,7 \pm 0,14$ кунида, терминал сочлар ўсиши $39,6 \pm 1,8$ кунида, сочлар асосининг ортиши 1,2% миқдорида кузатилди (1-жадвал). Ўчоқли алопецияли беморларда тўкилган сочлар миқдори камайиши даволашнинг $18,6 \pm 0,14$ кунида, туклар ўсиши $22,3 \pm 1,15$ кунида, терминал сочлар ўсиши $31,7 \pm 1,41$ кунида кузатилди. 2-гуруҳнинг 1-қуйи гуруҳи беморларида «Plazmolifting» пробиркаларини қўллаган ҳолда патогенетик терапия ўтказилганда тўкилган сочлар миқдори камайиши даволашнинг $17,2 \pm 0,09$ ($p < 0,001$) кунида, туклар ўсиши $18,5 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) кунида, терминал сочлар ўсиши $26,3 \pm 1,3$ ($p < 0,01$) кунида сочлар асосининг ортиши 3,3% миқдорида кузатилди. Ушбу гуруҳдаги беморларда ўчоқли алопецияда соч ўсиш динамикаси натижалари қуйидагича бўлди: тўкилган сочлар миқдори камайиши даволашнинг $12,4 \pm 1,5$ ($p < 0,001$) куни, туклар ўсиши $16,2 \pm 0,93$ ($p < 0,01$) куни, терминал сочлар ўсиши $21,1 \pm 1,09$ ($p < 0,001$) кунида кузатилди. 2-гуруҳнинг 2-қуйи гуруҳидаги андроген алопецияли беморларда вакуумли пробиркаларни антикоагулянтсиз қўллаш асосидаги патогенетик терапия ўтказилишида тўкилган сочлар миқдори камайиши даволашнинг $13,8 \pm 1,17$ ($p < 0,001$) куни, туклар ўсиши $15,4 \pm 1,26$ ($p < 0,001$) куни, терминал сочлар ўсиши $19,1 \pm 2,01$ ($p < 0,01$) кунида кузатилди ва, энг муҳими, сочлар диаметри 6,4%га ортиши кузатилди. Ўчоқли алопецияли беморларда тўкилган сочлар миқдори камайиши даволашнинг $9,6 \pm 1,38$ ($p < 0,001$) кунида, туклар ўсиши $13,5 \pm 1,07$ ($p < 0,01$) кунида, терминал сочлар ўсиши $16,2 \pm 1,15$ ($p < 0,001$) кунида кузатилди. Энг юқори натижалар беморларнинг 2-гуруҳнинг 2-қуйи гуруҳида кузатилди, улар антикоагулянтсиз вакуум пробирка ёрдамида олинган, фибринли ТБП билан ўтказилган патогенетик терапия қабул қилишган.

1-жадвал

Чандикланмайдиган алопецияни даволаш натижалари

Симптомлар	1 гуруҳ беморлар (анъанавий терапия) (n=164), суткалар		2 гуруҳ беморлар(анъанавий терапия + ОТП)			
			антикоагулянтли (гепарин) «Plazmolifting» пробиркаси билан(n=112), суткалар (1-қуйи гуруҳ)		антикоагулянтсиз ва актив фибрин билан ва гиалурон кислотаси билан(n=20), суткалар (2-қуйи гуруҳ)	
	андрог. алопеци я	ўчоқли алопеци я	андрог. алопеция	ўчоқли алопеция	андрог. алопеция	ўчоқли алопеция
соч тўкилишини нг камайиши	20,5±0,2	18,6±0,1 4	17,2±0,09* **	12,4±1,5 ***	13,8±1,17* **	9,6±1,38 ***
нозик сочларнинг ўсиши	26,7±0,1 4	22,3±1,1 5	18,5±0,7 ***	16,2±0,93* *	15,4±1,26* **	13,5±1,07 **
терминал сочларнингў сиши	39,6±1,8	31,7±1,4 1	26,3±1,3 **	21,1±1,09* **	19,1±2,01* *	16,2±1,15 ***
соч толасининг калинлашув и	1,2%га	-	3,3% га	-	6,4% га	-

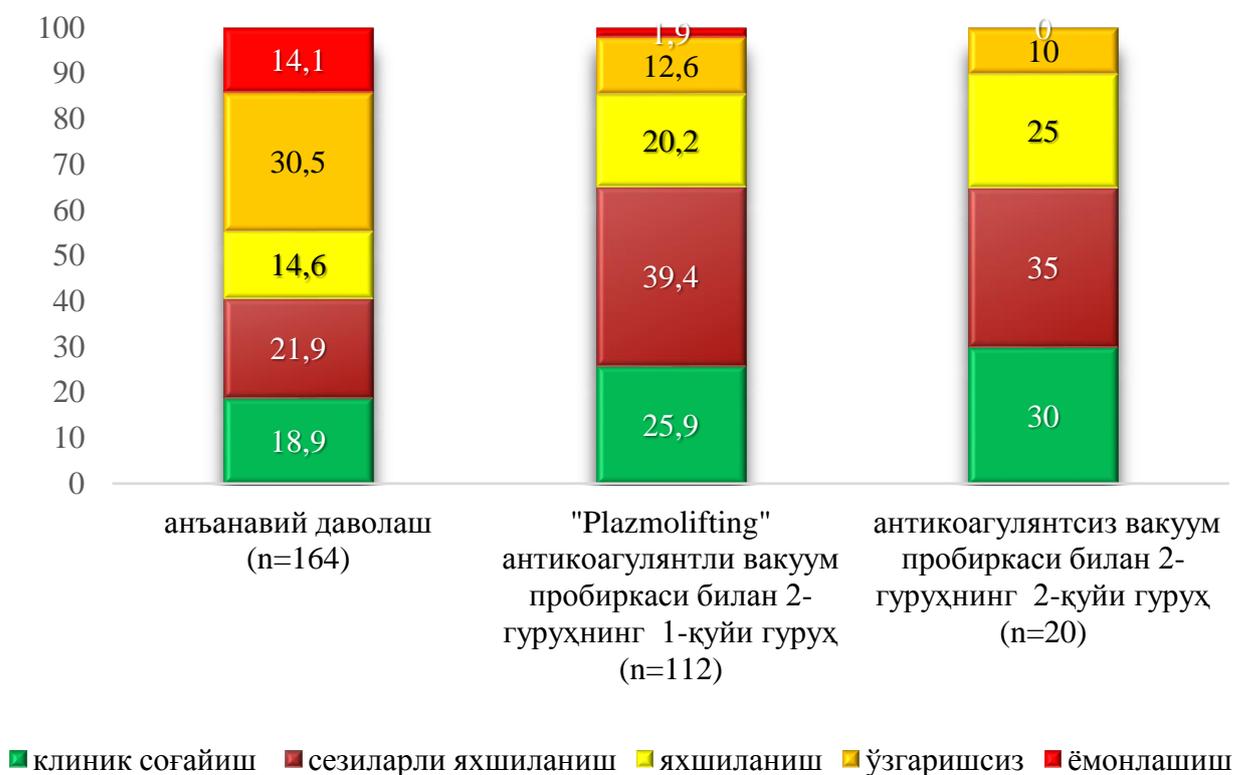
Эслатма: * –назорат гуруҳдаги турли маълумотлар миқдори (**– p<0,01, *** – p<0,001)

Тадқиқот гуруҳларида ўтказилган терапиянинг самарадорлигини баҳолаш қуйидаги асосий критерийлар асосида ўтказилди:

ўчоқларда сочларнинг тўлик ўсиши– клиник соғайиш;
ўчоқларда сочларнинг кўп миқдорда ўсиши (50%–70%)– сезиларли яхшиланиш;
ўчоқларда сочларнинг ўртача ўсиши (25%–50%) – яхшиланиш;
соч ўсиши кузатилмади – ўзгаришсиз;
янги соч тўкилиши ўчоқларининг пайдо бўлиши ва эски ўчоқларда соч ўсишининг кузатилмаганлиги – ёмонлашиш.

Хусусан, 30% беморда клиник соғломлашув, 35%да сезиларли яхшиланиш, 25% да яхшиланиш кузатилди, 2% ўзгаришсиз қолди. 2-гуруҳ беморларида кўрсаткичлар бундан пастроқ бўлди: 25,9% беморда клиник соғайиш кузатилди, 39,4% да сезиларли яхшиланиш, 20,2%да яхшиланиш, 12,6%да патологик жараён ўзгаришсиз қолди, 1,9%да касаллик кучайди. Анъанавий терапия ўтказилиши энг паст самарадорлик кўрсаткичларини намоён этди. Чунончи, 16,8% беморда клиник соғайиш кузатилди, 19,6%

сезиларли яхшиланиш, 13%да яхшиланиш, 38,1%да патологик жараён ўзгаришсиз қолди, 12,5%да касаллик кучайди. ТБПли патогенетик терапиянинг салбий таъсири бўлмади, 6 ой давомида кузатув даврида касаллик рецидиви кузатилмади, кейинчалик, 3 йил давомида кузатишда касалликнинг рецидивлари ўчоқли алопецияда соч тўкилиши ўчоқлари (12,7%) ва андроген алопецияда сочларнинг сийраклашуви (36,1%) кузатилди. Анъанавий терапия ўтказилганда андроген алопеция рецидивлари 92,4%, ўчоқли алопецияники 48,3% ҳолатда кузатилди. Учта қиёсий гуруҳда соч қатламининг тикланиши борасида олинган натижалар фибрин қўшилган, тромбоцитлар билан бойитилган плазмани қўллаган ҳолда анъанавий даволашнинг юқори самара беришига далолат қилди, чунки энг юқори клиник соғайиш (30%) ва сезиларли яхшиланиш+яхшиланиш (60%) ва “ўзгаришсиз” кўрсаткичининг энг паст фоизи (2%) ушбу гуруҳ беморларида кузатилди. Иккинчи гуруҳ беморларида ҳам юқори ижобий динамика кузатилди (клиник соғайиш 25,9%, сезиларли яхшиланиш+яхшиланиш 59,6%), лекин қайд этиш керакки, ижобий динамика мавжуд эмаслиги (12,6%) ва патологик жараённинг ёмонлашуви (1,9%) ҳам кузатилди. Шубҳасиз, анъанавий терапия қўлланилишида энг паст кўрсаткичлар кузатилди: ижобий динамика атиги 55,4%да, ўзгаришсиз патологик жараён эса 30,5%да, патологик жараённинг ёмонлашуви 14,1% ҳолатда қайд этилди (4-расм).



4-расм. Чандиқсиз шаклдаги алопецияли беморларда ТБПни қўллаш орқали анъанавий даволаш натижаларини қиёсий баҳолаш

Чандиксиз шаклдаги алопецияли беморларда патологик жараённинг ижобий динамикаси фибринли ТБПнинг мезотерапевтик киритилиши иштирокидаги патогенетик терапия қўлланилишида 40,6%га ва фибринсиз ТБП киритилганда 36,1%га ошди. Арзимас салбий натижалар фибринли ТБПнинг мезотерапевтик киритилишида кузатилди 2%, бунда патологик жараён ўзгармади, фибринсиз ТБП киритилганда 14,5% ҳолатда кузатилди. Анъанавий терапия олган беморларга нисбатан фибринли ТБПли патогенетик терапия олган андроген алопецияли беморларда сочлар асосининг 6,4%га қалинлашганини ҳам қайд этиш лозим. Шунингдек, патологик жараён рецидивлашуви андроген алопецияда 2,5 бараварга, ўчоқли алопецияда 3 бараварга камайганлигини ҳам қайд этиш ўринли.

Антикоагулянтсиз вакуум пробирка ёрдамида олинган фибринли ТБП гиалурон кислотаси билан янги монотерапия сифатида ҳам қўлланилди ва чандиксиз шаклдаги алопецияли чекланган шаклларида самарали бўлди. Шундай қилиб, ўчоқли алопециянинг фокал шаклларида 14,5% - клиник соғайиш, 70,1% - сезиларли яхшиланиш+яхшиланиш ва «ўзгаришсиз» кўрсаткичининг 15,4% беморларида кузатилди. Андроген алопециянинг чекланган шаклларида 23,4% -клиник соғайиш, 75,3% - сезиларли яхшиланиш+яхшиланиш ва 1,3% беморда ўзгаришсиз ҳолат кузатилди.

Анъанавий (98 нафар) ва тромбоцитлар билан бойитилган плазмали патогенетик терапия олган (92 нафар) беморларқонларида биологик фаол молекулалар тадқиқ этилди: қондаги ўсиш омиллари – FGF, PDGF, апоптоз омили – FasL, тирозинкиназ рецепторлар – ERBB, матриксли металлопротеиназ ингибиторлари – TIMP1. Биологик молекулалар тадқиқи кўрсатдики, анъанавий терапия фонида ТБП ўтказилишида уларнинг қондаги концентрацияси аниқ равишда назорат гуруҳиникига яқинлашади, анъанавий терапия ўтказилишида молекулалар концентрацияси ҳақида бундай деб бўлмайди. ТБПли комбинацияланган терапия олган чандиксиз шаклдаги алопецияли беморларда соч фолликулларининг ҳаракатсизлик босқичидан ўсиш босқичи (анаген)га ўтишига ёрдам берувчи ўсиш омиллари, апоптоз омили, тирозинкиназ рецепторлар ва матриксли металлопротеиназ ингибиторлари концентрациясининг меъёрлашуви ўсиш омилларининг юқорида келтирилган биологик молекулаларга самарали таъсир кўрсатиши билан исботланади, улар соч фолликуллари хужайраларининг ўсиши ва бўлинишида бирламчи аҳамиятга эга.

ТБПли комбинацияланган терапия олган чандиксиз шаклдаги алопецияли беморларда соч фолликулларининг ҳаракатсизлик босқичидан ўсиш босқичи (анаген)га ўтишига ёрдам берувчи ўсиш омиллари, апоптоз омили, тирозинкиназ рецепторлар ва матриксли металлопротеиназ ингибиторлари концентрациясининг меъёрлашуви чандиксиз шаклдаги алопецияли беморларда ўтказилаётган анъанавий терапиянинг самарадорлигини ошириб, соч фолликули хужайралар бўлиниши ва хужайра дифференциялашуви жараёнига уларнинг самарали таъсирини исботлайди.

Ўтказилган терапия натижалари аввалдаги соч тўкилиши ўчоқларидаги тери биоптатлари устидаги морфологик тадқиқотлар билан ҳам исботланди. Ўчоқли алопеция препаратларида эпидермис қалинлиги меъёрлашуви қайд этилди, соч фолликуллари 3–4 фолликуляр бирликка гуруҳлашган. Соч фолликуллари дермада ётиши чуқурлиги бўйича бир хил, одатий тузилишдаги ёғ безлари билан бирга келади. Томирлар атрофида ва баъзи соч фолликулларида озгина лимфогистиционар инфильтрация сақланиб қолган. Кесимда анагент босқичидаги терминал сочлар кўпчиликини ташкил қилади. Андроген алопецияда терминал сочлар асослари диматер бўйича шубҳали фарқланади, фолликулларнинг бироз миниатюризацияси мавжуд. Дерма, аксарият ҳолларда, фибробластлар, гистиоцитларга эга, шаклланмаган толали боғланувчи тўқима сифатида намоён бўлади. Ўчоқли алопецияда санокли лимфоцитлар билан озгина инфильтрация, шунингдек, шишнинг, бўртишнинг ва коллаген толалар гомогенизациясининг йўқлиги қайд этилди. Баъзи соч фолликуллари атрофида яллиғланиш инфильтратлари мавжуд эмас.

Шу тариқа, чандиксиз алопецияга чалинган беморларни тромбоцитлар, фаоллаштирилган глюконат кальций ва фибрин билан бойитилган плазма киритишнинг ичкидермал услуги билан янгича даволашни қўллаш, анъанавий терапия фонида, терапиянинг юқори самарадорлигини ва касаллик рецидивининг камайишини кўрсатди (ижобий динамика кўрсаткичлари фибринли ТБПда 40,6% ига ва фибринсиз ТБП киритишда 36,1%га ортди; арзимас салбий натижалар фибринли ТБП мезотерапевтик киритишда 2%, патологик жараён ўзгаришсиз ва фибринсиз ТБП киритилганда 14,5% кузатилди). Шунингдек, андроген алопецияли беморларда соч ўзаги қалинлиги 6,4%га ортди, патологик жараён рецидивлашуви 2,5 баравардан кўпроққа камайиши, ўчоқли алопецияда эса 3 баробардан кўпроққа камайиши кузатилди.

ХУЛОСА

1. Видеотрихоскопик текширувлар шунини кўрсатдики, алопециянинг чандиксиз турида соч толаларининг турли даражадаги атрофиясини ўчоқли алопециянинг оғирлик даражасига ва патологик жараён муддатига қараб патологик ўчоқда «кадаверизланган» ва «сўроқ белгиси кўринишидаги сочлар» (3,4%–76,5%) ташкил этади ва фототрихограммада телоген сочларнинг купайиши (34,1%–73,2%) андроген алопецияда диагностиканинг асосий алгоритмини яратиб беради.

2. Чандиксиз алопецияда фибробластлар ўсиш фактори даражасининг камайиши аниқланди. bFGF ($p < 0,001$) ўчоқли алопецияда соч цикли ингибицияси факторининг ошиши FasL ($p < 0,001$) ва касаллик даражасининг оғирлигига қараб ошиб боради. Андроген алопецияда эса бу омил кейинроқ, яъни I–V даражада эркакларда ва III даражада аёлларда пайдо бўлади.

3. Чандиксиз алопецияда тирозинкиназали рецепторлар активлигининг пасайиши ERBB ($p < 0,001$) ва матриксли металлопротеиназа тўқима

ингибитори TIMP1 ($p < 0,001$) активлигининг пасайиши жараёнига қараб ўзгаради, хужайрадан ташқари матрикснинг соч фоликуласи циклидаги аҳамиятини белгилаб беради.

4. Чандиксиз алопецияда эндотелиал ўсиш омили (G(-634)C ва G(-1154)A VEGF гени) генотипини ўрганиш касалликнинг ривожланишини ўрганишга ёрдам беради. Чандиксиз алопецияда ўсма некрози омилини ўрганиш шуни кўрсатдики, G-308A полиморфизми TNF- α генининг прогностик самарадорлик ($AUC=0,63$) юқори даражасикасалликнинг апоптози ва ривожланишига олиб келади. Лекин бунда А алелли олиб юрувчиси ва гетерозигот турдаги G/A касаллик ривожланиши билан боғлиқ, аллель G ва генотип G/G, аксинча, протектив маркерлар ҳисобланади.

5. Генобиологик ансамблларни ўрганиш жараенида FGF ва генотипи GA полиморфизмининг G (-1154) A гени VEGF (муҳим салбий корреляция), FasL ва генотипи GC полиморфизмининг G(-634) C гени VEGF (ишончли ижобий корреляция) ва генотипи GG полиморфизмининг G(-308)A гени TNF- α (салбий корреляция), VEGFнинг генотипик вариантлари ва TNF- α ўсиш омиллари ва апоптоз билан алопеция ўртасидаги патогенетик алоқалар аниқланди.

6. Чандиксиз алопецияда тромбоцитлар билан тўйинган антикоагулянтсиз актив фибринли пробиркада олинган плазмани паст молекулали гиалурон кислотаси билан биргаликда дерма ичига юбориш ва шу қаторда анъанавий даवони олиб бориш динамиканинг яхшиланишини 40,6% га оширди. Антикоагулянтли центрифугада олинган тромбоцитлар билан тўйинган плазмани юбориш анъанавий даволаш билан бирга олиб борилганда даво самараси 36,1% га ошди.

7. Чандиксиз алопецияда тромбоцитлар билан тўйинган антикоагулянтсиз актив фибринли пробиркада олинган плазмани паст молекулали гиалурон кислотаси билан биргаликда дерма ичига юборишни монотерапия сифатида қўллаш алопециянинг чегараланган турларида (ўчоқли алопециянинг ўчоқли ва кўп ўчоқли турида; андроген алопециянинг I–III даражасида эркакларда, I даражасида аёлларда) ўз самарадорлигини кўрсатди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 27.06.2017.Тib.29.01. по ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК при ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

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

АЗИМОВА ФАТИМА ВАХИДОВНА

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И
ТЕРАПИИ НЕРУБЦОВЫХ ФОРМ АЛОПЕЦИЙ НА ОСНОВЕ
ИЗУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

14.00.11 – Дерматология и венерология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
доктора наук (DSc)**

Ташкент – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSC)
Contents of dissertation abstract of doctor of sciences (DSC)

Азимова Фатима Вахидовна

Соч фолликулининг цикли регуляциясининг молекуляр-генетикомилларини ўрганиш асосида алопецияни чандиксиз шаклларини таъши ва терапиясининг янги молекуляр услубларни ишлаб чиқиш.....

Азимова Фотима Вахидовна

Разработка новых методов диагностики и терапии нерубцовых форм алопеций на основе изучения молекулярно-генетических факторов

Azimova Fatima Vahidovna

Development of new methods of diagnostics and therapy of non-cicatricle alopecia forms based on research of molecular-genetic factors.....

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 27.06.2017.Тib.29.01. по ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК при ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

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

АЗИМОВА ФАТИМА ВАХИДОВНА

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И
ТЕРАПИИ НЕРУБЦОВЫХ ФОРМ АЛОПЕЦИЙ НА ОСНОВЕ
ИЗУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

**14.00.11 – Дерматология и венерология
(медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
доктора наук (DSc)**

Ташкент – 2018

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете министров Республики Узбекистан за № B2018.1.DSc/Tib263.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии и в отделении генетики НИИ Гематологии и Переливания Крови.

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

Научный консультант:

Сабилов Улугбек Юсуфханович,
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Арифов Саидкасым Саидазимович,
доктор медицинских наук

Маннанов Абдушукур Маликович,
доктор медицинских наук, профессор

Гильдиева Маргарита Сабиловна,
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Медицинский Университет АО Астана.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 года в _____ часов на заседании научного совета DSc. 27.06.2017.Tib.29.01. при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, город Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, д-223. Тел./факс: (+99871)262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2018 года).

А.В.Алимов,
председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.м.н., профессор

Э.А.Шамансурова,
ученый секретарь Научного совета
по присуждению ученых степеней, д.м.н., профессор

Д.И.Ахмедова,
председатель научного семинара при
Научном совете по присуждению
ученых степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В современной дерматокосметологии наблюдается тенденция к увеличению числа заболеваемости кожи волосистой части головы, в частности, выпадения волос – нерубцовых форм алопеций. Среди всех заболеваний волос в 80% и выше протекают с гибелью волос. Такая патология встречается 30–40% случаев у лиц до 50 лет. У 5–10% пациентов с мелкоочаговой формой заболевания развивается полная потеря волос на коже головы, а в 1-2% случаев – полное выпадение волос на голове и туловище.

В мировой практике среди дерматокосметологических проблем наиболее часто встречаются различные формы алопеций, которые представляя собой выраженный косметический недостаток, часто приводят к психоэмоциональному дискомфорту, снижающему качество жизни, а также заболевание вызывает как социальные проблемы, обусловленные ограничением в выборе профессии, трудоустройстве и социальной перспективе, так и экономические, в связи с длительностью лечения и его высокой стоимостью. Несмотря на многолетнюю историю проблемы нерубцовых форм алопеций, вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения нерубцовой алопеции до сих пор недостаточно изучены. В настоящее время для выявления новых патогенетических механизмов в развитии патологического состояния регенеративной медициной уделяется большое внимание биологически активным регуляторным молекулам – факторам роста, определяющих биоритм волос. В соответствии с изложенным выше, данная научно-исследовательская работа посвящена изучению факторов роста, определяющих биоритм волос, их антагонистам – факторам апоптоза и, безусловно, пути проникновения факторов роста в клетку изучением активности тирозинкиназных рецепторов.

В стране осуществляется широкомасштабная работа по радикальной реформе системы здравоохранения. Решение данной проблемы тесно связано с пятью приоритетными направлениями развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы, направленных на «снижение уровня заболеваемости и смертности среди населения». В этой связи особенно важно повысить уровень медицинской помощи населению, расширить использование инновационных технологий, направленных на разработку новых методов диагностики и лечения кожных и венерических заболеваний, в том числе различных форм облысения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года и в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» от 20 июня 2017

года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики Узбекистан: V. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Разработка и усовершенствование новых методов диагностики и терапии нерубцовых форм алопеций возможна исследованием молекулярно-генетических факторов, которые в настоящее время проводятся в ведущих исследовательских центрах и университетах мира: Калифорнийский университет в Ирвине, Калифорнийский университет в Сан-Франциско, Университет Оклахомы, Университет штата Колорадо (США), Университет Ольденбурга (Германия), Университет Каталонии, Университет Барселоны (Испания), Университет Генуи, Университет Болоньи (Италия), Бернский университет (Швейцария), Лейденский университет (Нидерланды), Университет Кайетано ЭрEDIA (Перу), Университет Газиосманпаша, Университет Селчук (Турция), Университет Врие (Брюссель, Бельгия), Университет Махидола (Таиланд) и Республиканский специализированный дерматологенодерматологический и косметологический научно-практический медицинский центр (Узбекистан). Результаты научных исследований в плане диагностики, лечения и профилактики алопеций на основе молекулярно-генетических факторов основаны на следующих научных выводах: формы алопеций зависят от генетической предрасположенности различных слоев населения (Университет штата Колорадо, Университет Флориды, Калифорнийский университет, США); определены новые генетические маркеры различных клинических форм алопеций на основе изучения полиморфизмов некоторых генов (отдел внутренней медицины, Тайвань; Университет медицинских наук, Иран; Институт биомедицины де Севилья, Испания); доказано развитие алопеции под влиянием химических агентов (Калифорнийский университет, Ирвин, США); установлено отсутствие зависимости андрогенной алопеции от уровня андрогенных гормонов (Universitari General de Catalunya, Spain); Gsdma3 (C + / H-) терминальные гены были обнаружены в развитии алопеций (Университет Ольденбурга, Германия; Бернский университет, Швейцария); доказана связь синдрома Пиккарди-Лассеера-Грэма-Литта с боковой алопецией (Universitari Sagrat Cor-Barcelona, Испания). На сегодняшний день в целях разработки усовершенствованных методов диагностики и лечения алопеций приоритетными направлениями молекулярно-генетических исследований являются: разработка объективных критериев развития нерубцовых алопеций на волосистой части головы; определение влияния фактора роста фибробластов и фактора апоптоза на процесс облысения; выявление генов, контролирующих факторы роста; сопоставление клинических и морфологических изменений в коже головы при различных формах

алопеций; разработка эффективной терапии алопеций на основании выявленных новых патогенетических механизмов.

Степень изученности проблемы. Большое значение в развитии нерубцовых форм алопеций придается генетическим факторам, факторам роста и факторам апоптоза. Так, D.A.Wengraf, A.J. Mc Donagh, T.R.Lovewell обнаружили ассоциацию между облысением гнездной алопеции и единственным полиморфизмом нуклеотида (SNP) в гене 21q22.3 (AIRE). Результаты показали, что 21q22.3 – потенциально составляющий главный компонент генетического риска развивающегося облысения при гнездной алопеции.

В многоцентровых исследованиях американскими учеными были выявлены, что генетическая изменчивость в гене рецептора андрогенов (AR) является основной предпосылкой для развития раннего начала андрогенной алопеции, с этиологической долей 0,46. Исследование большого числа генетических вариантов охватывает AR (ген андроген рецептор) и предполагает, что локус полиглицин кодирования GGN повторяется в экзоне 1 и отвечает за функциональные изменения. X-хромосомы гена андроген рецептора подчеркивает важность материнской линии при наследовании андрогенной алопеции. В 2009 году S.Redler, F.F.Brockschmidt изучали полиморфизм гена TRAF1/C5 (фактор некроза опухоли связанный с рецептором – фактор 1, дополнение – компонент 5) у пациентов с гнездной алопецией и выявили ассоциацию маркера rs2416808 с возникновением и развитием болезни. Результаты генетических исследований доказали несомненное участие гена TRAF1/C5 в аутоиммунном течении гнездной алопеции.

Ученые Института стволовых клеток человека А.И.Зорина, В.Л.Зорин провели исследования эффективности существующих на сегодняшний день PRP в лечении различных форм алопеций, положительный эффект наблюдался в 70% случаев и сохранялся в течение 6–8 месяцев.

В исследовательской работе Е.Д.Нефедовой установлена ассоциация тяжёлого течения болезни с полиморфизмами –31C>T, –511C>T гена IL1B, лёгкого – с полиморфизмами +889C>T гена IL1A и генотипом 2-2 гена IL1RN. На основании полученных данных разработан алгоритм обследования больных с гнездной алопецией, позволяющий прогнозировать течение заболевания и определять тактику ведения больных.

В докладе R.Hoffmannetal суммировал данные литературы, касающиеся интерлейкина-1. Автор, как и другие исследователи, занимающиеся этой проблемой, сделал предположение, что интерлейкин-1 оказывает серьёзное влияние на цикл роста волос и может обуславливать выпадение волос. U.Blume-Reytavi, освещая проблему цитокинов, считает, что дермальный сосочек выполняет основную регулируемую функцию в контроле роста волос, в особенности в регулировании пролиферации и дифференцировке клеток межклеточного вещества волосяного фолликула с последующим воспроизводством волокон волоса. J.Barth обратил внимание на роль

инсулина как ко-гормона в его модулирующей выработке клетками печени секс-стероид связывающего глобулина, а также его прямое стимулирование на рост волос.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии АДСС 20.4 «Разработка новых молекулярных методов диагностики и терапии нерубцовых форм алопеций на основе изучения молекулярно-генетических факторов регуляции цикла волосяного фолликула» (2012–2014) и АДСС 15.19.1 «Разработка новых методов прогнозирования и дифференцированной терапии дерматозов, сопровождающихся ремоделированием коллагена на основе изучения молекулярно-генетических факторов регуляции фибробластов» (2015–2017).

Целью исследования является изучение молекулярно-генетических факторов и разработка патогенетически обоснованного метода терапии различных форм нерубцовых алопеций.

Задачи исследования:

изучить варианты клинического течения нерубцовых форм алопеций с помощью видеотрихоскопического метода волосистой части головы и разработать критерии диагностики;

определить влияние тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF) и фактора апоптоза (FasL) на процессы анагена и телогена волосяного фолликула;

определить полиморфизм генов эндотелиального фактора роста и фактора некроза опухоли (VEGF и TNF- α);

оценить активность рецепторов клеточных мембран с тирозинкиназной активностью (ERBB), молекул межклеточного матрикса как маркеров процессов фосфорилирования клетки и деградации внеклеточного матрикса соединительной ткани (TIMP) и установить их роль в патогенезе нерубцовых алопеций;

определить морфологическое состояние кожных биоптатов пациентов нерубцовыми формами алопеций;

разработать патогенетически обоснованный эффективный метод терапии различных форм нерубцовых алопеций.

Объектом исследования явились 316 больных с различными формами нерубцовых алопеций и 35 практически здоровые лица, а также 15 кроликов для экспериментальных исследований.

Предмет исследования: венозная кровь и сыворотка больных для биохимических и иммуногенетических исследований, кожные биоптаты для морфологических исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались клинические, биохимические, иммунологические, морфологические; молекулярно-генетические, инструментальные и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определены концентрации факторов роста и факторов апоптоза, а также полиморфизм генов, регулирующих их в узбекской популяции, при нерубцовых формах алопеций;

определены маркеры факторов роста и апоптоза путем установления корреляционных связей с полиморфизмами генов VEGF и TNF- α при нерубцовых алопециях;

доказана зависимость цикла волосяного фолликула от экспрессии рецепторов клеточных мембран с тирозинкиназной активностью;

впервые определены маркеры межклеточного матрикса (TIMP1) молекул волосяного фолликула при нерубцовых формах алопеций;

впервые методом видеотрихоскопии разработаны критерии диагностики нерубцовых форм алопеций в узбекской популяции;

впервые разработан новый, патогенетически обоснованный и эффективный метод терапии нерубцовой алопеции.

Практические результаты исследования:

доказано, что диагностика нерубцовых форм алопеции при помощи проведения видеотрихоскопии является альтернативой гистологическому исследованию, которая с прицельной точностью определяет форму и тяжесть заболевания, наличие патологических волос и степень атрофии волосяных фолликулов;

определены особенности изменений показателей факторов роста у больных нерубцовой алопецией в узбекской популяции, позволяющие прогнозировать течение и развития тяжелых форм заболевания.

доказано повышение эффективности терапии нерубцовых алопеций при помощи внутридермального введения плазмы при нерубцовой алопеции, обогащенной тромбоцитами и фибрином, активированной гиалуроновой кислотой на фоне традиционного лечения, которая также позволяет предупредить развитие тяжелых форм заболевания и их рецидивирования.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода, методов, точностью произведённых проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость полученных результатов исследования заключается в том, что разработка новых методов диагностики и терапии нерубцовых форм алопеций на основе изучения молекулярно-генетических факторов станут отправной точкой дальнейших и более глубоких исследований в Республике.

Определение факторов роста тромбоцитов, фактора роста фибробластов, фактора апоптоза, полиморфизма генов регулирующих их и взаимосвязи между ними позволяют определить новые патогенетические механизмы развития заболевания.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основе определения биологических активных регуляторных молекул волосяного фолликула при нерубцовой алопеций разработан новый метод терапии. Внедрение патогенетически обоснованного метода лечения позволяет снизить частоту рецидивирования заболевания, предупредить развитие тяжелых форм, повысит экономическую эффективность терапии и улучшить качество жизни больных алопецией.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных результатов диссертационного исследования разработаны новые методы диагностики и терапии нерубцовых форм алопеций с изучением молекулярно-генетических факторов:

полученные результаты по исследованию этиопатогенеза, диагностики, терапии и профилактики были оформлены и утверждены методические рекомендации «Алопеция: клиника, диагностика и лечение» (заключение Министерства здравоохранения № 8Н-п/344 от 12 декабря 2014 года) и «Алгоритмы диагностики и терапии нерубцовых форм алопеций» (заключение Министерства здравоохранения № 8н-з/16 от 09 февраля 2018 года). Указанные выше методические рекомендации дают возможность определить причины выпадения волос, возможность прогнозирования заболевания, диагностики и эффективного лечения нерубцовых алопеций;

по разработанным новым методам диагностики, лечения и профилактики у больных алопецией в узбекской популяции научные результаты внедрены в систему здравоохранения, в том числе в практическую деятельность Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии, 2-межрайонный кожно-венерологический диспансер города Ташкента, кожно-венерологический диспансер Самаркандской области (заключение Министерства здравоохранения № 8н-Р/138 от 20 сентября 2017 года). Внедренные результаты широко применяются в ранней диагностике первичного звена здравоохранения, а также для оптимизации лечения различных форм алопеций. Разработанные лечебно-профилактические мероприятия создают возможность повысить эффективность терапии нерубцовых форм алопеций, сократить количество койко-дней в стационаре и в 2-3 раза удлинить ремиссию заболевания. Внедренный метод лечения алопеций отличается высокой эффективностью по сравнению с традиционным методом терапии, воздействуя на корни волос, уменьшает их выпадение, тем самым повышает качество жизни пациентов, что ведет к снижению потребности в медикаментах с экономической выгодой государственных бюджетных средств 82,6 млн. сум в год.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе, на 4 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, из них 13 журнальных статей, в том числе 12 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 192 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы **«Современные взгляды на этиопатогенез, молекулярно-генетических факторов и методов терапии нерубцовых форм алопеций»** отражен обзор отечественной и зарубежной литературы с анализом современных данных об этиопатогенезе нерубцовых форм алопеций, исследования биологических молекул, регулирующих цикл волосяного фолликула, различных подходах к терапии с учетом выявленных нарушений.

Во второй главе **«Характеристика нерубцовых форм алопеций и использованные методы исследования»** приведены материалы исследования, включающие характеристику клинических форм заболевания, и методы исследования, такие как иммуноферментные, молекулярно-генетические, диагностические и морфологические.

Под наблюдением находилось 316 больных с различными формами нерубцовых алопеций в возрасте от 14 до 50 лет, мужчин было 166 (52,5%), женщин – 150 (47,5%), находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинике РСНПМЦДиВ МЗ РУз. Пациентов юношеского и молодого возраста от 14 до 25 лет было 112 (35,4%), пациентов зрелого возраста от 26 до 35 лет – 129 (40,8%), от 36 лет до 50 лет – 75 (23,8%). Среди них больных с гнездной алопецией было 155 (49,1%), андрогенной – 161 (50,9%) соответственно. Основное количество больных было с локальной формой гнездной алопеции, среди которых пациентов с очаговой формой было 56 (36,2%), полиочаговой – 46 (29,7%), лентовидной – 3 (1,9%). Больных с субтотальной формой гнездной алопеции зарегистрировалось – 25 (16,1%). Пациентов с тотальной формой заболевания – 7 (4,5%) человек,

универсальной – 18 (11,6%). Наибольшая часть больных страдала гнездовой алопецией до 1 года (43,8%) и от 1 года до 5 лет – 38,7%. Более длительные сроки заболевания наблюдались у 1/5 части больных (17,5%). Сопутствующая патология среди пациентов гнездовой алопецией была представлена диффузным зобом различной степени (51%), железодефицитной анемией (32,9%), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (27,7%).

Среди пациентов с андрогенным выпадением волос мужчин было 129 (80,1%), женщин – 32 (19,9%). Согласно классификации Норвурда-Гамильтона, III степень андрогенной алопеции наблюдалась у 55 (42,6%); III–IV степени – у 41 (31,8%); IV–V степени – у 33 (25,6%) мужчин. У женщин наблюдалась в большинстве II–III степень по Людвигу (73,7%) и у 26,3% отмечалась I степень заболевания. Провоцирующим фактором начала выпадения волос у мужчин в 39% случаев был стресс, в 18,3% - инфекции ЛОР органов (хронический тонзиллит, гайморит, аллергические ринит), в 11,5% – общий наркоз при операциях. В 31,2% случаях пациенты не могли указать причину возникновения андрогенной алопеции. У женщин провоцирующим фактором были: послеродовой период – 29,4%, подростковый период – 16,7%, климактерический период – 37,5%, стрессы – 16,4%.

В целях точной постановки диагноза 247 (78,2%) пациентам с нерубцовыми формами алопеций было проведено видеотрихоскопическое исследование кожи волосистой части головы при помощи видеокамеры Aramo-SG (Корея) с линзами X60 и X200, и диагностической программы Trichoscience. Исследование биологических молекул: факторов роста, факторов апоптоза, молекул внеклеточного матрикса и тирозинкиназных рецепторов в крови пациентов с нерубцовыми формами алопеций проведены автоматизированным иммуноферментным методом на аппарате «HumareaderSingle». Были определены факторы роста – bFGF и PDGF, фактор апоптоза – FasL, тирозинкиназные рецепторы – ERBB, молекулы внеклеточного матрикса – TIMP1. Результаты анализов учитывали спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Измерения проводили сразу после остановки реакции.

Исследование генов, регулирующих некоторые факторы роста и фактора апоптоза при алопеции методом ПЦР в режиме реального времени, был основан на изучении полиморфизмов G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF и полиморфизма – 308G>A гена TNF- α . у пациентов с нерубцовыми формами алопеций и 35 условно здоровых доноров (контрольная группа).

Морфологические исследования кожи волосистой части головы у пациентов с нерубцовыми формами алопеций до и после лечения проводили с помощью светового микроскопа «Leits».

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в два этапа: подготовка к статистическому анализу; собственно, статистический анализ на персональном компьютере Pentium-IV с помощью

программного пакета MicrosoftOfficeExcel – 2012, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с учетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Статистическая значимость для качественных величин вычислялся с помощью χ^2 критерий (хи-квадрат) и z-критерий (Гланц С., 1998; Авира Петри, Кэролайн Сэбин, 2009). Также использовали пакет статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3», коэффициента ранговой корреляции Кендалла.

В третьей главе диссертации **«Характеристика видеотрихоскопии различных форм нерубцовых алопеций»** из 316 пациентов 247 (78,2%) больным было проведено видеотрихоскопическое исследование кожи волосистой части головы. Из 247 пациентов с нерубцовой формой алопеции 94 (38,1%) пациента было гнездной алопецией, 153 (61,9%) – с андрогенной алопецией. Результаты исследования показали у пациентов гнездной алопецией: с нарастанием тяжести заболевания отмечается достоверно нарастающее уменьшение плотности волос по всей поверхности волосистой части головы, достоверное снижение количества волос в стадии анагена и повышение – в телогена, свидетельствующие о прогрессирующей стадии заболевания; нарастающее снижение доли «желтых» точек (неатрофированных волосяных фолликулов) от 91,2% до 4,1% с увеличением тяжести заболевания и увеличение доли «белых» точек (атрофированных волосяных фолликулов) от 8,8% до 95,9%, свидетельствующие об атрофии волосяных фолликулов; уменьшение доли патологических волос с увеличением тяжести заболевания от 76,5% до 3,4%, характеризующее снижение аутоиммунного воспалительного процесса и апоптоза.

При андрогенной алопеции: у лиц мужского пола отмечалось достоверное повышение волос в стадии телогена и уменьшение в стадии анагена, нарастающее с увеличением тяжести патологического процесса, но лишь в теменной области волосистой части головы. Что нельзя сказать о лицах женского пола, когда достоверное повышение волос в стадии телогена и уменьшение в стадии анагена наблюдалось как в теменной, так и в затылочной областях волосистой части головы; нарастающее снижение доли «желтых» точек (неатрофированных волосяных фолликулов) от 11,4% до 63,5% с увеличением тяжести заболевания и увеличение доли «белых» точек (атрофированных волосяных фолликулов) от 13,9% до 88,6%,

свидетельствующие об атрофии волосянных фолликулов; фототрихограмма с увеличением доли веллусных волос от 34,1% до 73,2%.

Будучи неинвазивным достоверным методом визуализации волосяных структур, метод видеотрихоскопии может являться альтернативой гистологическому исследованию. Видеотрихоскопия может широко применяться не только для диагностики форм алопеции, но и для оценки воздействия различных терапевтических средств и косметических продуктов на состояние волос и волосистой части кожи головы в качестве мониторинга патологического состояния.

IV глава диссертации называется **«Исследование биологических молекул – факторов роста, фактора апоптоза, тирозинкиназных рецепторов и ингибиторов матриксных металлопротеиназ у пациентов нерубцовыми формами алопеций»**. Исследованные концентрации фактора роста фибробластов и тромбоцитарного фактора роста у 154 пациентов с андрогенной формой алопеции показало достоверное снижение фактора роста фибробластов и тенденцию к снижению тромбоцитарного фактора роста. Так, у мужчин с андрогенной алопецией концентрация bFGF: при III стадии – $162 \pm 7,03$ pg/ml ($P < 0,001$), при III–IV – $159,6 \pm 10,14$ pg/ml ($P < 0,001$), при IV–V стадии – $127 \pm 8,24$ pg/ml ($P < 0,001$). Концентрация PDGF в крови больных при III стадии составила $0,20 \pm 0,11$ pg/ml, III–IV стадии – $0,19 \pm 0,18$ pg/ml, при IV–V – $0,11 \pm 0,09$ pg/ml, т.е. у пациентов мужского пола с андрогенной алопецией отмечалась тенденция к снижению тромбоцитарного фактора роста по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы – $0,21 \pm 0,13$ pg/ml.

Такие изменения происходят параллельно возрастанию стадии андрогенной алопеции, причем у женщин отмечается более выраженное их снижение. У женщин с андрогенной алопецией II–III стадией концентрация bFGF составила $148,6 \pm 7,46$ pg/ml ($P < 0,001$), I стадией – $161 \pm 9,02$ pg/ml. ($P < 0,001$), что также достоверно ниже показателей контрольной группы (217 ± 12 pg/ml) и доказывает снижение пролиферативных процессов в клетках волосяных фолликулов. Наряду с этим отмечалось незначительное снижение тромбоцитарного фактора роста: у лиц II–III стадией андрогенной алопеции – $0,17 \pm 0,08$ pg/ml, I стадии – $0,19 \pm 0,03$ pg/ml, тогда как у пациентов контрольной группы – $0,21 \pm 0,13$ pg/ml. Необходимо отметить, что концентрация фактора роста фибробластов в крови пациентов с андрогенной алопецией значительно выше относительно аналогичных значений при гнездовой алопеции. Наблюдаемое достоверное снижение концентраций фактора роста фибробластов и тенденция к снижению тромбоцитарного фактора роста у пациентов с гнездовой алопецией доказывает снижение митотической активности клеток волосяной луковицы и, с увеличением тяжести заболевания такое снижение митоза и пролиферации клеток становится более выраженным. Так, у пациентов с очаговой и полиочаговой формами гнездовой алопецией PDGF составил $0,08 \pm 0,09$ pg/ml, субтотальной и тотальной формами – $0,06 \pm 0,03$ pg/ml, универсальной формой – $0,021 \pm 0,01$

pg/ml, тогда как у больных контрольной группы аналогичный показатель составил $0,21 \pm 0,13$ pg/ml. На торможение пролиферативных процессов в дермальном сосочке и переход волосяного фолликула в стадию телогена у пациентов с нерубцовыми формами алопеций подтверждают проведенные исследования фактора апоптоза (FasL) в крови пациентов с нерубцовыми формами алопеций. Так, у пациентов с гнездной алопецией наблюдалось высоко достоверное повышение фактора апоптоза, а с увеличением тяжести заболевания данный показатель уменьшался. Фактор апоптоза (FasL) при ограниченной форме гнездной алопеции составил $2,97 \pm 0,32$ pg/ml ($P < 0,001$), тотальной и субтотальной формах – $2,42 \pm 0,16$ pg/ml ($P < 0,001$), универсальной форме – $0,9 \pm 0,19$ pg/ml ($P < 0,001$), тогда как в контрольной группе фактор апоптоза (FasL) составил $0,036 \pm 0,01$ pg/ml. При андрогенной алопеции III–IV и IV–V стадиях отмечалось также достоверное увеличение FasL – $0,026 \pm 0,083$ pg/ml ($P < 0,05$) и $0,38 \pm 0,014$ pg/ml ($P < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы – $0,036 \pm 0,01$ pg/ml. Но при III степени андрогенной алопеции наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя – $0,04 \pm 0,005$ pg/ml. У пациенток с андрогенной алопецией I степени отмечалась тенденция к повышению фактора апоптоза – $0,047 \pm 0,005$ pg/ml, а у пациенток II–III степени достоверное повышение – $0,26 \pm 0,081$ pg/ml ($P < 0,001$) по сравнению с показателем лиц контрольной группы. Такие высокие показатели апоптоза у пациентов с гнездной алопецией объясняются аутоиммунным поражением волосяных фолликулов при данном заболевании и подтверждаются выявленной концентрацией FasL, являющийся иммуносупрессивным агентом. При андрогеном выпадении волос показатели апоптоза достоверно повышаются и это увеличение коррелирует со степенью тяжести патологического процесса, что объясняется укорочением фазы анагена волосяного фолликула вследствие ингибирующего действия дегидротестостерона на луковицу волосяного фолликула.

Исследование концентрации рецепторов с тирозинкиназной активностью (ERBB) у пациентов с нерубцовыми формами алопецией показало его снижение. Так, при ограниченной форме гнездной алопеции концентрация ERBB составила $0,018 \pm 0,007$ pg/ml ($P < 0,01$), при распространенной форме – $0,011 \pm 0,009$ pg/ml ($P < 0,001$), при универсальной – $0,007 \pm 0,001$ pg/ml ($P < 0,001$), тогда как в контрольной группе аналогичный показатель составил $0,04 \pm 0,002$ pg/ml. При андрогенной алопеции у мужчин наблюдалось также достоверное снижение активности ERBB по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы и составило при III стадии – $0,036 \pm 0,0016$ pg/ml ($P < 0,05$), при III–IV стадии – $0,007 \pm 0,0019$ pg/ml ($P < 0,001$) и при IV–V стадии – $0,0052 \pm 0,003$ pg/ml ($P < 0,001$). При андрогенной алопеции у лиц женского пола наблюдалось достоверное уменьшение активности тирозинкиназных рецепторов и при I стадии составило $0,013 \pm 0,008$ pg/ml ($P < 0,01$), при II–III стадии – $0,009 \pm 0,003$ pg/ml ($P < 0,001$). Исследование концентрации ингибиторов матриксных металлопротеиназ

(TIMP1) у пациентов нерубцовыми формами алопеций показало достоверное снижение его уровня по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы и это снижение было более выраженным при более тяжелых стадиях заболевания. Так, у пациентов с очаговой и полиочаговой формой гнездной алопеции концентрация TIMP1 составила $2,4 \pm 0,12$ pg/ml ($P < 0,001$), у пациентов с субтотальной и тотальной формами – $0,9 \pm 0,05$ pg/ml ($P < 0,001$), и у пациентов с универсальной формой – $0,7 \pm 0,06$ pg/ml ($P < 0,001$). При андрогенной алопеции у пациентов мужского пола показатель TIMP1 также достоверно снижен: при III стадии $2,01 \pm 0,18$ pg/ml ($P < 0,001$), при III–IV стадии – $1,49 \pm 0,022$ pg/ml ($P < 0,001$), при IV–V стадии – $0,88 \pm 0,054$ pg/ml ($P < 0,001$). У пациенток женского пола с андрогенной алопецией наблюдалось достоверное уменьшение концентрации TIMP1 в крови – $3,04 \pm 0,16$ pg/ml ($P < 0,01$) при I стадии, при II–III стадиях – $1,76 \pm 0,084$ pg/ml ($P < 0,001$). Такие низкие показатели ингибиторов матриксных металлопротеиназ приводят к увеличению активности матриксных металлопротеиназ, разрушающих соединительную ткань внеклеточного матрикса вокруг волосяных фолликулов и создающих неблагоприятную атмосферу для жизнедеятельности сосочков волосяных фолликулов, состоящих из фибробластов соединительной ткани.

В V главе диссертации **«Молекулярно-генетические исследования: проведение генотипического профиля больных алопецией с целью определения полиморфизма генов, регулирующих факторы роста и факторы апоптоза»**. В данной работе впервые в Узбекистане при алопеции изучен полиморфизм G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF и 308G>A гена TNF- α методом ПЦР в реальном времени. В группе больных алопецией частота мутантных аллелей полиморфизмов G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF составили 8,8% и 6,0% соответственно, тогда как в контрольной группе аналогичные показатели были равны всего лишь 1,7%. В группе больных алопецией было выявлен гетерозиготный генотип мутации VEGF в позиции G(-1154)A с соответствующей частотой встречаемости 11,8% (2/17). В контрольной выборке лица, несущие мутантную аллель A составили 3,3% (1/30). Предварительно, согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов, вероятность развития нарушений ангиогенеза у пациентов алопецией была более чем в 3.5 раза выше по сравнению с контрольной группой (OR=3,9, 95% CI 0,3238, 46,17) с уровнем $\chi^2=1,2$ и $P=0,2$. Вследствие высокого уровня специфичности показателя SP=0.97 полиморфизмов G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF и очень низкого уровня чувствительности показателей Se=0,18 и 0,12 соответственно (сильное отклонение в сторону специфичности), нельзя утверждать о самостоятельном эффекте данной на риск развития болезни обоих маркеров в узбекской популяции.

При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов полиморфизма 308G>A гена TNF- α у больных алопецией достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип G/A (32,1 против 8,6; $\chi^2=5,6$; $P=0,018$; OR=5,05; 95% CI=1,216 – 21), а в группе здорового контроля – гомозиготный генотип G/G.

При исследовании распределения частот аллелей и генотипов данного полиморфного маркера между группами отмечено увеличение частоты встречаемости аллеля А и генотипов G/A и A/A в группе больных алопецией с одновременным снижением доли аллеля G и генотипа G/G по сравнению с группой здорового контроля. Частоты встречаемости аллелей А и G составили: 80,4% и 19,6% – в группе больных алопецией и 92,9% и 7,1% – в контроле. Частоты генотипов G/G, G/A и A/A составили: 64,3%, 32,1% и 3,6% – в группе больных алопецией и 88,6 %, 8,6 % и 2,9% – в контрольной группе. В обеих группах отмечено преобладание содержания аллеля G маркера TNF- α (G-308A). В группе больных алопецией было выявлен гетерозиготный генотип мутации TNF- α (G-308A) – G/A с соответствующей частотой встречаемости 32,1%. В контрольной выборке лица, несущие мутантную аллель А составили 8,6%. Характерным для данной патологии является обнаружение гомозиготного генотипа мутации – AA полиморфизма G-308A гена TNF- α в 3,6% случаев, тогда как в контрольной группе этот коэффициент составил 2,9%. Данные различия носят статистически достоверный характер и свидетельствуют об ассоциации полиморфизма G-308A гена TNF- α с развитием алопеции. При этом носительство аллеля А и гетерозиготного генотипа G/A достоверно связано с увеличением риска развития заболевания ($\chi^2=4,4$; P=0,036; OR=3,2; 95%CI=1,033, 9,772 и $\chi^2=5,6$; P=0,018; OR=5,05; 95%CI=1,216-21 соответственно). Аллель G и генотип G/G, напротив, является протективным маркером. В целях выявления взаимосвязи у больных алопецией между исследованными генотипами факторов роста и апоптоза с FGF, PDGF, FAS был проведен корреляционный анализ, который показал интересные данные. Корреляционный анализ фактора роста фибробластов с показателями генотипов полиморфизмов генов эндотелиального фактора роста и фактора некроза опухоли у пациентов с гнездной алопецией показал достоверную отрицательную корреляцию FGF с генотипом GA полиморфизма G(-1154)A гена VEGF и корреляционную тенденцию с остальными показателями генотипами изучаемых полиморфизмов как при гнездной, так и при андрогенной алопеции (рис. 1).

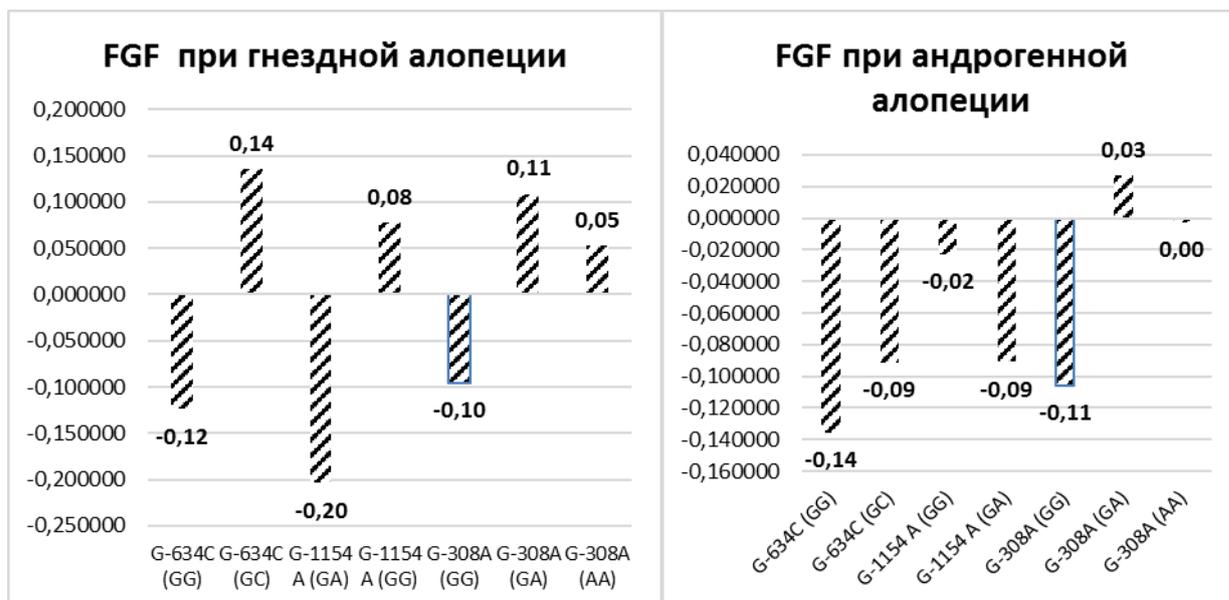


Рис.1. Корреляционный анализ фактора роста фибробластов с генотипами изучаемых полиморфизмов генов эндотелиального фактора роста и фактора некроза опухоли

При обеих формах нерубцовой алопеции корреляционный анализ тромбоцитарного фактора роста с генотипами исследуемых полиморфизмов генов эндотелиального фактора роста и фактора некроза опухоли показал как отрицательную, так и положительную корреляционную тенденцию (рис. 2).

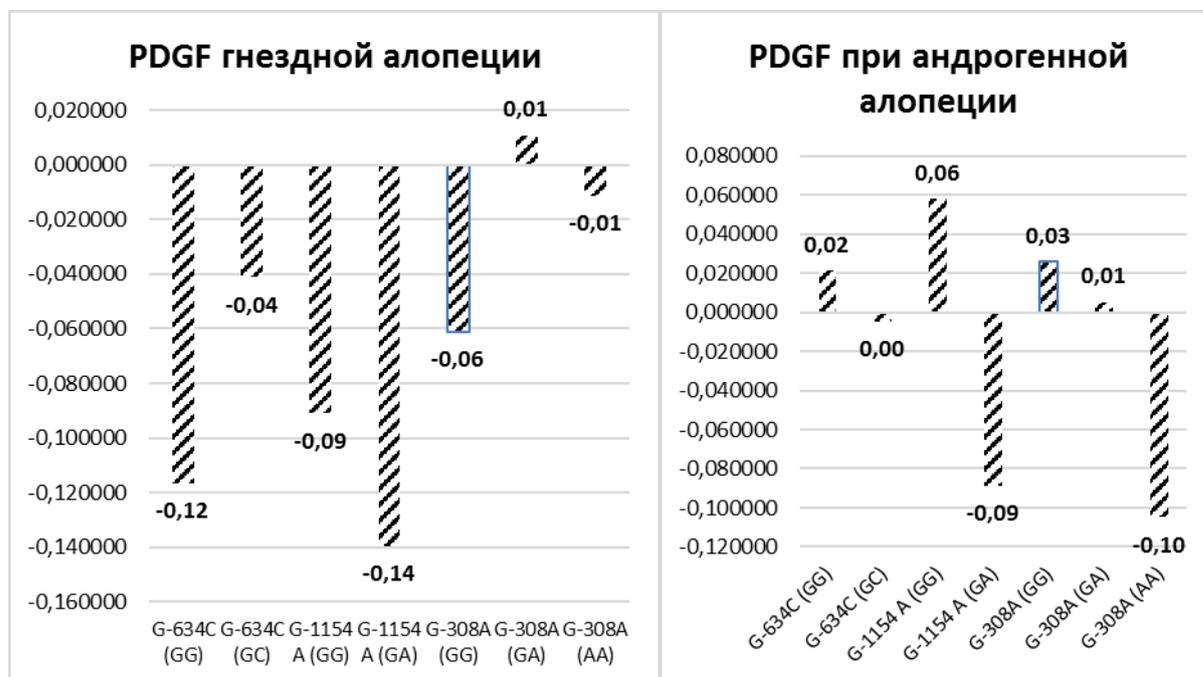


Рис.2. Корреляционный анализ тромбоцитарного фактора роста с генотипами изучаемых полиморфизмов генов эндотелиального фактора роста и фактора некроза опухоли

Наиболее достоверные результаты корреляционного анализа с генотипами полиморфизмов генов эндотелиального фактора роста и фактора

некроза опухоли у пациентов с гнездной алопецией показал фактор апоптоза FASL (рис. 3). Так, у пациентов гнездной алопецией отмечается достоверная положительная корреляция между данным фактором и генотипом (GC) полиморфизма G(-634)C гена VEGF и достоверная отрицательная корреляция – с генотипом (GG) полиморфизма G(-308)A гена TNF- α . С остальными генотипами исследуемых полиморфизмов генов эндотелиального фактора роста и фактора некроза опухоли и FASL наблюдается тенденция к корреляции при обеих формах нерубцовой алопеции.

Видимо, обнаружение генотипа GC полиморфизма G(-634)C гена VEGF свидетельствует о повышении апоптоза FASL у больных гнездной алопецией, который и переводит цикл волосяного фолликула из фазы анагена в телоген и является неблагоприятным маркером. Лица, имеющие данный маркер, подвержены более тяжелому течению гнездной алопеции. Напротив, обнаружение генотипа GG полиморфизмом G(-308)A гена TNF- α является благоприятным маркером течения гнездной алопеции и констатирует об уменьшении действия фактора апоптоза FASL и более легком течении заболевания.

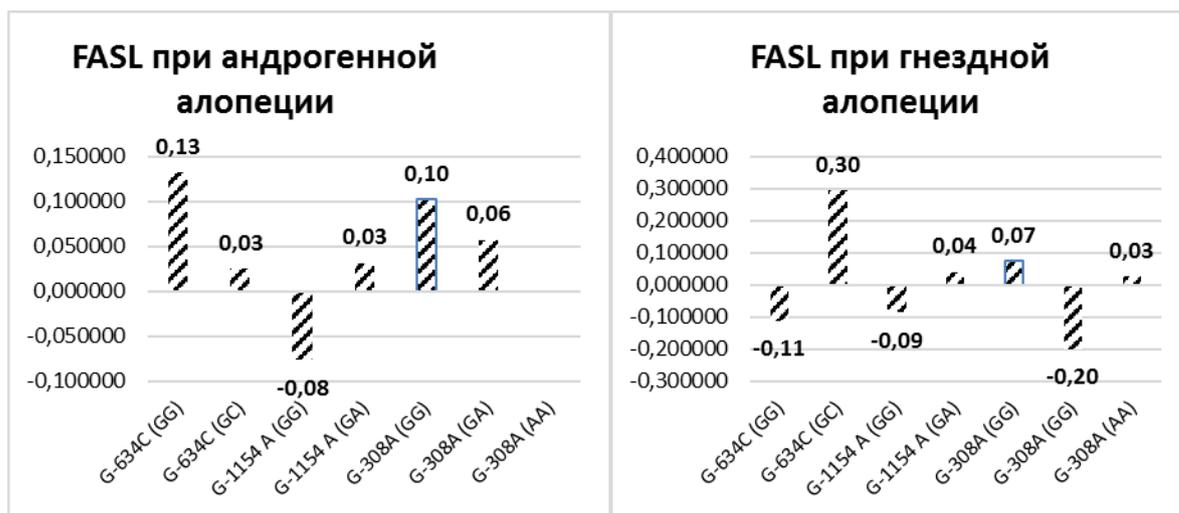


Рис. 3. Корреляционный анализ фактора апоптоза с генотипами изучаемых полиморфизмов генов эндотелиального фактора роста и фактора некроза опухоли.

В VI главе диссертации «**Морфологическая характеристика кожи волосистой части головы у пациентов нерубцовыми формами алопеций**» проведенные морфологические исследования пациентов с нерубцовыми формами алопеций показали значительные нарушения структуры как фолликулярного аппарата волос, так и соединительной ткани вокруг них. При гнездной алопеции морфологические данные отражали смену воспалительной реакции (наличие воспалительных инфильтратов вокруг волосяных фолликулов) в активную стадию на репаративные и склеротические в более поздних стадиях с формированием склероза и фиброза. При андрогенной алопеции процесс фолликулярной миниатюризации волосяных фолликулов сопровождался компенсаторно-

приспособительными переустройствами и заключался в физиологической гипертрофии основных тканевых составляющих кожи – фиброз, замещение соединительной ткани жировой, смена тонких фибрилл коллагена на толстые, повышение концентрации сальных желез, увеличения количества венозных сосудов. Такое переустройство направлено на сохранение защитных свойств кожи. Полученные результаты исследования составляют основу перспектив фундаментальной медицины, заключающейся в расшифровке механизмов патогенеза нерубцовых форм алопеций.

В VII главе диссертации **«Эффективность терапии активированной плазмой, обогащенной тромбоцитами у пациентов с нерубцовыми формами алопеции и динамика биологических молекул в процессе проводимой терапии»** доказано положительное действие нового патогенетически обоснованного метода лечения плазмы, обогащенной тромбоцитами при нерубцовой алопеции на фоне традиционной терапии, включающей препараты ангиопротекторов, витаминов группы «В», микроэлементы, биостимуляторы, антиоксидаты, согласно утвержденному «Стандарты диагностики и лечения по дерматовенерологии и медицинской косметологии». Все больные с нерубцовыми формами алопеций были разделены на 2 группы: 1-я группа больных алопецией (n=164) получала традиционную терапию, первая подгруппа 2-й группы пациентов (n=112) получала на фоне традиционной терапии внутридермально в очаги выпадения волос плазму, обогащенную тромбоцитами, выделенную при помощи стерильных вакуумных пробирок «Plazmolifting» с гепарином, активированной раствором кальция глюконата 10% 0,1 мл. Вторая подгруппа 2 группы (n=20) пациентов получали на фоне традиционной терапии внутридермально в очаги выпадения волос плазму, обогащенную тромбоцитами, выделенную при помощи стерильных вакуумных пробирок без антикоагулянта, обогащенной фибрином и низкомолекулярной нестабилизированной гиалуроновой кислотой. Так, у пациентов с андрогенной алопецией при проведении традиционной терапии уменьшение количества выпавших волос на $20,5 \pm 0,25$ сутки лечения, рост пушковых волос – на $26,7 \pm 0,14$ сутки, рост терминальных волос – на $39,6 \pm 1,8$ сутки, увеличение стержня волос было на 1,2%. У пациентов с гнездовой алопецией наблюдалось уменьшение выпадения волос на $18,6 \pm 0,14$ сутки лечения, рост пушковых волос – на $22,3 \pm 1,15$ сутки, рост терминальных волос – на $31,7 \pm 1,41$ сутки. У пациентов 2 группы 1 подгруппы при проведении патогенетической терапии с применением пробирок «Plazmolifting», содержащих гепарин, достоверное уменьшение количества выпавших волос у пациентов андрогенной алопецией отмечалось на $17,2 \pm 0,09$ ($p < 0,001$) сутки лечения, рост пушковых волос – на $18,5 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) сутки, рост терминальных волос – на $26,3 \pm 1,3$ ($p < 0,01$) сутки, также увеличение диаметра волос на 3,3%. Результаты динамики терапии у пациентов гнездовой алопецией следующие: достоверное уменьшение выпадения волос наблюдалось на $12,4 \pm 1,5$ ($p < 0,001$) сутки лечения, рост пушковых волос – на

16,2±0,93 (p<0,01) сутки, рост терминальных волос – на 21,1±1,09 (p<0,001) сутки.

У пациентов 2 группы 2 подгруппы андрогенной алопецией при проведении патогенетической терапии с применением вакуумных пробирок без антикоагулянта и активированием гиалуроновой кислотой отмечалось достоверное уменьшение количества выпавших волос на 13,8±1,17 (p<0,001) сутки лечения, рост пушковых волос – на 15,4±1,26 (p<0,001) сутки, рост терминальных волос – на 19,1±2,01 (p<0,01) сутки, а также, особенно важно, увеличение диаметра волос на 6,4%. У пациентов с гнездной алопецией наблюдалось достоверное уменьшение выпадения волос на 9,6±1,38 (p<0,001) сутки лечения, рост пушковых волос – на 13,5±1,07 (p<0,01) сутки, рост терминальных волос – на 16,2±1,15 (p<0,001) сутки.

Таблица 1

Результаты проведенной терапии пациентов нерубцовой формой алопеции

симптомы	1 группа пациентов (традиционная терапия) (n=164), сутки		2 группа пациентов (традицион. + ОТП)			
			с пробиркой «Plazmolifting» с антикоагулянтом (гепарин) (n=112), сутки (1 подгруппа)		без антикоагулянта активированной фибрином и гиалуроновой кислотой (n=20), сутки (2 подгруппа)	
	андрог. алопеция	гнездн. алопеция	андрог алопеция	гнездн. алопеция	андрог. алопеция	гнездная алопеция
уменьшение количества выпавших волос	20,5±0,2	18,6±0,14	17,2±0,09* **	12,4±1,5 ***	13,8±1,17* **	9,6±1,38 ***
рост пушковых волос	26,7±0,14	22,3±1,15	18,5±0,7 ***	16,2±0,93* *	15,4±1,26* **	13,5±1,07**
рост терминальных волос	39,6±1,8	31,7±1,41	26,3±1,3**	21,1±1,09* **	19,1±2,01* *	16,2±1,15** *
утолщение стержней волос	на 1,2%	–	на 3,3%	–	на 6,4%	–

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (**– p<0,01, *** – p<0,001)

Оценку эффективности проводимой терапии в исследуемых группах проводили на основании следующих критериев:

- полный рост волос в очагах – клиническое выздоровление;
- в очагах наблюдался рост большого количества волос (50–70%) – значительное улучшение;
- в очагах наблюдался умеренный рост волос (25–50%) – улучшение;
- отсутствие динамики роста волос – без изменений;
- появление новых очагов выпадения волос и отсутствие роста волос в старых очагах – ухудшение.

Так, у пациентов 2 группы 2 подгруппы результаты были следующими: у 30% пациентов наблюдалось клиническое выздоровление, у 35% – значительное улучшение, у 25% – улучшение, у 10% – без изменений. Менее результативны показатели у пациентов 2 подгруппы 1 группы – 25,9% пациентов наблюдалось клиническое выздоровление, у 39,4% – значительное улучшение, у 20,2% – улучшение, у 12,6% – патологический процесс был без изменений, у 1,9% – ухудшение течения заболевания. Проведение традиционной терапии показало наиболее низкие показатели эффективности. Так, у 18,9% пациентов отмечалось клиническое выздоровление, у 21,9% – значительное улучшение, у 14,6% – улучшение, у 30,5% – патологический процесс был без изменений и у 14,1% – ухудшение патологического процесса.

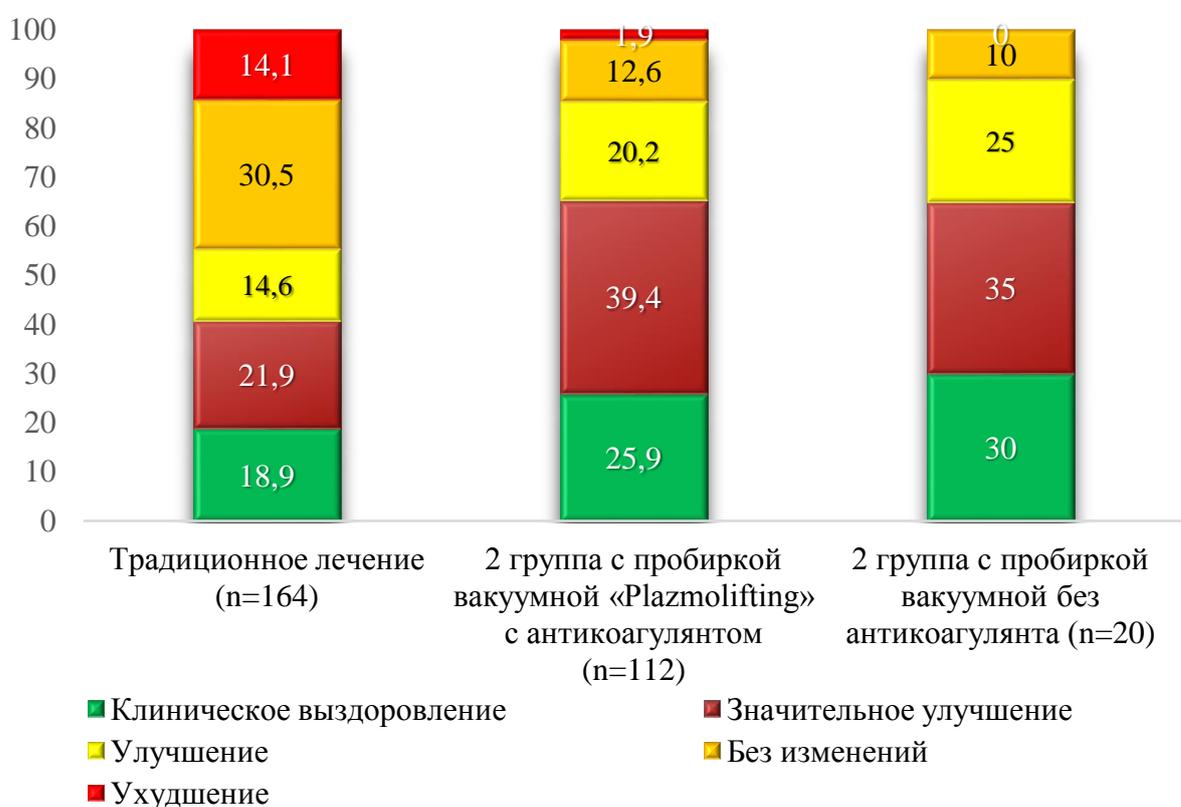


Рис. 4. Сравнительная оценка результатов лечения пациентов нерубцовыми формами алопеций с применением ОТП на фоне традиционной терапии.

Побочных действий патогенетической терапии совместно с ОТП не было, рецидивов заболевания в период наблюдения 6 месяцев не наблюдалось, в дальнейшем, в течение 3 лет наблюдений отмечались рецидивы заболевания в виде появления очагов выпадения волос при гнездовой алопеции (12,7%) и изрежения волос – при андрогенной алопеции (36,1%). При проведении традиционной терапии рецидивы андрогенной алопеции наблюдались в 92,4%, гнездовой алопеции – в 48,3%. Положительная динамика патологического процесса у пациентов с нерубцовыми формами алопеций при применении патогенетической терапии с мезотерапевтическим введением ОТП с фибрином и гиалуроновой кислотой увеличилась на 40,6% и при введении ОТП, полученной центрифугированием с антикоагулянтом – на 36,1%. Следует отметить также утолщение стержней волос на 6,4% у пациентов с андрогенной алопецией, получавших патогенетическую терапию ОТП с фибрином и гиалуроновой кислотой по сравнению с пациентами, получавших традиционную терапию. А также уменьшение рецидивирования патологического процесса при андрогенной алопеции более чем в 2,5 раза, при гнездовой алопеции – в 3 раза.

Новый метод введения ОТП, активированной фибрином и гиалуроновой кислотой была также применен в виде монотерапии, и эффективным оказался лишь при ограниченных формах нерубцовых алопеций. Так, при очаговой и полиочаговой форме гнездовой алопеции наблюдалось в 14,5% клиническое выздоровление, 70,1% – значительное улучшение+улучшение, 15,4% – без изменений. При ограниченных формах андрогенной алопеции (у мужчин – I–III стадии, у женщин – I стадия) клиническое выздоровление отмечалось в 23,4%, значительное улучшение+улучшение – в 75,3%, без изменений – 1,3%.

У пациентов, получивших традиционную (98 пациентов) и патогенетическую терапию плазмой (92 больных), обогащенной тромбоцитами, были исследованы в крови биологически активные молекулы: факторы роста – FGF, PDGF, фактор апоптоза – FasL, тирозинкиназные рецепторы – ERBB, ингибиторы матриксных металлопротеиназ – TIMP1 в крови. Исследования биологических молекул показали, что при проведении ОТП на фоне традиционной терапии (1 подгруппа 2 группы) их концентрация в крови приближалась к уровням контрольной группы – достоверное увеличение факторов роста, тирозинкиназных рецепторов, ингибиторов матриксных металлопротеиназ и достоверное снижение фактора апоптоза, что нельзя сказать о концентрации аналогичных показателей у пациентов 1 группы, получавших лишь традиционную терапию. Выявленная положительная динамика концентрации биологических молекул была особенно выражена у пациентов 2 подгруппы 2 группы, получавших ОТП с фибрином и гиалуроновой кислотой. Нормализация концентрации факторов

роста, факторов апоптоза, экспрессии тирозинкиназных рецепторов и ингибиторов матриксных металлопротеиназ способствующих переходу волосяного фолликула из стадии покоя в стадию роста (анаген) у пациентов с нерубцовыми формами алопеций, получавших комбинированную терапию с ОТП, доказывает эффективное их действие на процессы клеточного деления и дифференцировки клетки волосяного фолликула, повышая эффективность проводимой традиционной терапии у пациентов с нерубцовой формой алопеции.

Результаты проведенной терапии были доказаны также морфологическими исследованиями биоптатов кожи с ранее предшествующих очагов выпадения волос. В препаратах гнездной алопеции отмечалась нормализация толщины эпидермиса, волосяные фолликулы сгруппированы в 3-4 фолликулярных единиц. Волосяные фолликулы однородны по глубине залегания в дерме, сопровождаются сальными железами обычного строения. Вокруг сосудов и некоторых волосяных фолликулов сохранялась скудная лимфогистиоцитарная инфильтрация. На срезе преобладали терминальные волосы в стадии анагена. При андрогенной алопеции стержни терминальных волос по диаметру не достоверно различались, миниатюризация фолликулов небольшая присутствует. Дерма представлена в большинстве неоформленной волокнистой соединительной тканью, содержащей фибробласты, гистиоциты. Отмечалась скудная инфильтрация единичными лимфоцитами при гнездной алопеции, а также отсутствие отёка, набухания и гомогенизации коллагеновых волокон. Воспалительные инфильтраты вокруг волосяных фолликулов отсутствовали.

Таким образом, применение нового лечения больных нерубцовой алопецией путем внутридермального метода введения плазмы, обогащенной тромбоцитами на фоне традиционной терапии, показало высокую эффективность терапии и снижение рецидивов заболевания. Но наиболее высокие результаты терапии были получены при применении плазмы, обогащенной тромбоцитами, активированной фибрином и гиалуроновой кислотой низкомолекулярной нестабилизированной – 40,6%. При андрогенной алопеции у пациентов увеличилась толщина стержней волос на 6,4%, наблюдалось уменьшение рецидивирования патологического процесса в более чем 2,5 раза, а при гнездной алопеции – более чем в 3 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Видеотрихоскопическим исследованием волосистой части головы у пациентов нерубцовыми формами алопеций выявлена различная степень атрофичности волосяных фолликулов, зависящее от тяжести и длительности патологического процесса, наличие в патологических очагах «кадаверизированных» и волос в виде «восклицательных знаков» (3,4–76,5%) при гнездной алопеции и увеличением доли телогеновых волос на фототрихограмме (34,1–73,2%) при андрогенной алопеции, что явилось основанием для разработки алгоритма диагностики.

2. Установлено достоверное снижение уровня фактора роста фибробластов bFGF ($p < 0,001$) при нерубцовых алопециях; достоверное увеличение фактора ингибиции цикла волосянного фолликула – апоптоза FasL ($p < 0,001$) при гнездной алопеции, который достоверно снижался по мере увеличения степени тяжести заболевания, а при андрогенной алопеции достоверное увеличение его лишь при более поздних стадиях – IV–V степени у пациентов мужского пола и III степени пациенток женского пола.

3. Выявлено достоверное снижение активности тирозинкиназных рецепторов ERBB ($p < 0,001$) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ TIMP1 ($p < 0,001$) у пациентов нерубцовой формой алопецией, коррелирующее со степенью тяжести патологического процесса и констатирующее об определяющем значении соединительной ткани внеклеточного матрикса в цикле волосянного фолликула.

4. Изучение генотипического профиля полиморфизмов эндотелиального фактора роста G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF у пациентов нерубцовой алопецией указывает на несамостоятельность данных локусов в развитии заболевания. Изучение генотипического профиля полиморфизма фактора некроза опухоли у пациентов нерубцовой алопеции показало высокий уровень показателя прогностической эффективности ($AUC = 0,63$) полиморфизма G-308A гена TNF- α , что связано с увеличением риска возникновения апоптоза и развития нерубцовой алопеции. При этом носительство аллеля A и гетерозиготного генотипа G/A достоверно связано с увеличением риска развития заболевания, аллель G и генотип G/G, напротив, являются протективными маркерами.

5. Установлена патогенетическая взаимосвязь генотипических вариантов VEGF и TNF- α с факторами роста и апоптоза при гнездной алопеции выявлением генобиологических ансамблей между FGF с генотипом GA полиморфизма G(-1154)A гена VEGF (достоверная отрицательная корреляция), FASL с генотипом GC полиморфизма G(-634)C гена VEGF (достоверная положительная корреляция) и с генотипом GG полиморфизма G(-308)A гена TNF- α (достоверная отрицательная корреляция).

6. Применение нового метода терапии больным нерубцовой формой алопеции, основанного на внутридермальном введении плазмы, обогащенной тромбоцитами, полученной центрифугированием без антикоагулянта и активированной фибрином с низкомолекулярной гиалуроновой кислотой на фоне традиционной терапии, увеличила положительную динамику на 40,6%, а при введении плазмы, обогащенной тромбоцитами при помощи центрифугирования с антикоагулянтом – на 36,1% по сравнению с пациентами, получавших традиционную терапию.

7. Применение разработанного мезотерапевтического введения плазмы, обогащенной тромбоцитами, активированной фибрином и низкомолекулярной гиалуроновой кислотой у больных нерубцовой формой алопеции в виде монотерапии оказалась эффективной лишь при терапии

ограниченных форм нерубцовой алопеции (очаговой и полиочаговой формах гнездной алопеции, при I–III стадиях андрогенной алопеции у лиц мужского пола и I стадии – у лиц женского пола).

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

**STATE ENTERPRISE “REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-
PRACTICAL MEDICAL CENTER OF DERMATOVENEROLOGY AND
COSMETOLOGY”**

AZIMOVA FATIMA VAKHIDOVNA

**DEVELOPMENT OF NEW METHODS OF DIAGNOSTICS AND
THERAPY OF NON-SCARRING FORMS OF ALOPECIA ON THE
BASIS OF THE STUDY OF MOLECULAR-GENETIC FACTORS**

14.00.11 – Dermatology and Venereology

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2018

The theme of the doctoral dissertation (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2018.1.DSc/Tib263.

The doctoral dissertation was carried out at the State Enterprise “Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Dermatovenerology and Cosmetology” and at the Department of Genetics of the Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion.

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tma.uz and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at www.ziyo.net.

Scientific consultant: **Sabirov Ulugbek Yusufkhanovich,**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Arifov Saidkasim Saidazimovich,**
Doctor of Medicine

Mannanov Abdushukur Malikovich,
Doctor of Medicine, Professor

Gildieva Margarita Sabirovna,
Doctor of Medicine

Leading organization: **JSC “Astana Medical University”**

The defence of the doctoral dissertation will be held on “___” _____ 2018, at ___ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz).

The doctoral (DSc) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14.

The abstract of dissertation was distributed on “___” _____ 2018.
(Registry record No. ____ dated “___” _____ 2018.)

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

E.A. Shamansurova
Scientific Secretary of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

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

INTRODUCTION (annotation of doctoral (DSc) dissertation)

Topicality and relevance of the theme of the dissertation. In modern dermatocosmetology, there is a tendency to an increase of the incidence of skin diseases of the scalp, in particular, hair loss - non-scarring forms of alopecia. Despite the long history of the problem of non-scarring forms of alopecia, the issues of etiopathogenesis, diagnosis and treatment of non-scarring alopecia have not been sufficiently studied yet. The most common type of non-scarring hair loss is alopecia areata. As a cosmetic defect, alopecia often leads to psycho-emotional discomfort, which reduces the quality of life, and causes both social problems like restrictions in the choice of profession, employment and social prospects, and economic, due to the length of treatment and its high cost. In 5-10% of patients with small focal form of the disease, complete hair loss on the scalp (total form), and in 1-2% of cases, complete hair loss on the head and body (universal form) develop. Recovery from the universal form of alopecia areata is possible in less than 10% of cases.

Androgenetic alopecia is a multifactorial dermatosis and is inherited as an autosomal dominant trait with different penetrance. Increasingly, it develops in young people and causes psycho-emotional problems that reduce the quality of life. The key links in the pathogenesis of androgenetic alopecia are the increased sensitivity of androgen receptors in the hair follicles and local tissue disorder of androgen metabolism. These effects are intensified in direct proportion to the content of androgens in the blood, which are converted to dihydrotestosterone in the hair follicles and lead to follicular miniaturization of the hair. Therefore, molecular genetic studies are of interest, which, in our opinion, will reveal mechanisms of alopecia and, then, the development of new effective methods of diagnosis and therapy of the disease.

At present, preference is given to regenerative medicine to reveal new pathogenetic mechanisms in the development of the pathological condition, in the basis of which much attention is paid to biologically active regulatory molecules - growth factors that determine hair biorhythm. Therefore, this research work is devoted to the study of growth factors that determine hair biorhythm, their antagonists - apoptosis factors and, of course, ways of penetration of growth factors into the cell by studying the activity of tyrosine kinase receptors.

The aim of the research is to study molecular genetic factors and to develop a pathogenetically substantiated method of therapy for various forms of non-scarring alopecia.

The tasks of the research are:

to study variants of the clinical course of non-scarring forms of alopecia with the help of the videotrichodermatoscopic method of the scalp and to develop diagnostic criteria;

to determine the effect of platelet-derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF) and apoptosis factor (FasL) on the processes of anagen and telogen of the hair follicle;

to determine the polymorphism of the genes of endothelial growth factor and tumour necrosis factor;

to evaluate the activity of receptors of cell membranes with tyrosine kinase activity, molecules of the intercellular matrix as markers of cell phosphorylation processes and degradation of the extracellular matrix of connective tissue, and to establish their role in the pathogenesis of non-scarring alopecia;

to determine the morphological state of the skin biopsy of patients with non-scarring forms of alopecia;

to develop a pathogenetically substantiated effective method of therapy for various forms of non-scarring alopecia.

The object of the research were 316 patients with various forms of non-scarring alopecia and 35 practically healthy people, as well as 15 rabbits for experimental studies.

The scientific novelty of the research consists of the following:

The concentration of growth factors and apoptosis factor, as well as the polymorphism of the genes that regulate them in non-scarring forms of alopecia in the Uzbek population have been determined.

Markers of platelet-derived growth factor and extracellular marker of the matrix of connective tissue degradation have been determined in various forms of alopecia.

We have proved that the cellular activity of the hair follicle depends on the expression of receptors of cell membranes with tyrosine kinase activity.

For the first time, markers of the intercellular matrix (TIMP1) of the molecules of the hair follicle have been determined in non-scarring forms of alopecia.

For the first time, the criteria of diagnostics of non-scarring forms of alopecia in the Uzbek population have been worked out by the method of videotrichodermatoscopy.

For the first time, a new, pathogenetically substantiated and effective method of therapy of non-scarring alopecia has been devised.

Implementation of the research results. Based on the obtained research results on the development of new methods for diagnosis and therapy of non-scarring forms of alopecia with the study of molecular genetic factors:

the obtained results on the study of etiopathogenesis, diagnosis, therapy and prevention were registered, and methodological recommendations were approved such as “Alopecia: Clinic, Diagnosis and Treatment” (Conclusion No.8N-p/344 of the Ministry of Health of 12 December 2014) and “Algorithms for diagnosis and therapy of non-scarring forms of alopecia” (Conclusion No.8n-z/16 of the Ministry of Health of 9 February 2018). The abovementioned methodological recommendations provide an opportunity to determine the causes of hair loss, the possibility to predict the disease, and diagnosis and effective treatment of non-scarring alopecia;

scientific results on the developed new methods for diagnosis, treatment and prophylaxis of patients with alopecia in the Uzbek population were introduced into

the healthcare system, including into the practical activities of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, the 2nd Interdistrict Dermatovenereologic Dispensary of Tashkent city and Dermatovenereologic Dispensary of Samarkand region (Conclusion No.8n-R/138 of the Ministry of Health of 20 September 2017). The implemented results are widely used in the early diagnosis of primary health care, as well as to optimize the treatment of various forms of alopecia. The developed therapeutic and prophylactic measures create the opportunity to increase the effectiveness of therapy of non-scarring forms of alopecia, reduce the number of hospital days and increase the remission of the disease by 2-3 times. The introduced method of treatment of alopecia differs with its high efficiency in comparison with the traditional method of therapy, affecting the hair roots, reduces their loss, thereby improving the quality of life of patients, which leads to a decrease in the need for medicines bringing economic benefit for state budget funds up to 82.6 million soumsa year.

The volume and structure of the dissertation. The dissertation was presented on 192 pages consisting of an introduction, seven chapters, a conclusion and a list of used literature.

In the introduction, topicality and relevance of the theme of the dissertation, the aim, tasks, object and subject of the research were substantiated, the correspondence of the research with the priority areas of science and technology development of the Republic of Uzbekistan was shown, the scientific novelty and practical results were presented, theoretical and practical significance of the results were stated, information was provided on the introduction of the research results into practice, publication of the research results, and the volume and structure of the dissertation.

The first chapter of the dissertation titled “**Modern views on etiopathogenesis, molecular genetic factors and methods of therapy of non-scarring forms of alopecia**” presents the review of domestic and foreign literature with an analysis of modern data on etiopathogenesis of non-scarring forms of alopecia, the studies of biological molecules regulating the hair follicle cycle, and various approaches to therapy taking into account the revealed disorders.

The second chapter titled “**Characterization of non-scarring forms of alopecia and used research methods**” presents the research materials including characteristics of clinical forms of the disease and immune-enzyme, molecular-genetic, diagnostic and morphological research methods.

In the third chapter of the dissertation titled “**Characterization of videotrichodermatoscopy in various forms of non-scarring alopecia**”, 247 (78.2%) patients out of 316 underwent videotrichodermatoscopic examination of the scalp. Of these 247 patients with non-scarred alopecia form, 94 (38.1%) patients had alopecia areata, and 153 (61.9%) patients had androgenic alopecia.

The fourth chapter of the dissertation is titled “**Study of biological molecules - platelet-derived growth factors, apoptosis factor, tyrosine kinase receptors and metalloproteinase inhibitors in patients with non-scarring forms of**

alopecia". The studied concentrations of fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in 154 patients with androgenic form of alopecia showed a significant decrease in fibroblast growth factor and a tendency to a decrease of platelet-derived growth factor.

In the fifth chapter of the dissertation titled "**Molecular genetic studies: carrying out the genotype profile of patients with alopecia with the goal of determining polymorphism of genes regulating growth factors and apoptosis factors**", for the first time in Uzbekistan, polymorphism G(-634)C and G(-1154)A of the VEGF gene and 308G>A of the TNF- α gene in alopecia was studied in real-time by method of PCR.

In the sixth chapter of the dissertation titled "**Morphological characteristics of the scalp in patients with non-scarring forms of alopecia**", morphological studies of patients with non-scarring forms of alopecia showed significant structural disorders in both the follicular apparatus of the hair and the connective tissue around them. With alopecia areata, the morphological data reflected the change of the inflammatory reaction (the presence of inflammatory infiltrates around the hair follicles) in the active stage into repair and sclerotic in the later stages with the formation of sclerosis and fibrosis. In androgenic alopecia, the process of follicular miniaturization of hair follicles was accompanied by compensatory adaptive reorganizations and consisted in physiological hypertrophy of the main tissue components of the skin – fibrosis, replacement of fatty connective tissue, change of thin collagen fibrils to thick follicles, increase in the concentration of sebaceous glands, and increase in the number of venous vessels. Such a reorganization was aimed at preserving the protective properties of the skin. The obtained results of the research form the basis of the prospects of fundamental medicine, which consists in deciphering mechanisms of the pathogenesis of non-scarring forms of alopecia.

The seventh chapter of the dissertation titled "**The effectiveness of the therapy with activated plasma enriched with platelets in patients with non-scarring forms of alopecia and the dynamics of biological molecules in the therapy process**" proves the positive effect of a new pathogenetically substantiated method for the treatment of plasma enriched with platelets in non-scarring alopecia against traditional therapy including angioprotector preparations, B group vitamins, microelements, biostimulants and antioxidants according to the approved "Diagnostic and treatment standards for dermatology and medical cosmetics".

The results of the research made it possible to formulate the following conclusions:

1. Videotrichodermatoscopic examination of the scalp in patients with non-scarring forms of alopecia revealed a different degree of atrophy of the hair follicles depending on the severity and duration of the pathological process, the presence of "cadaveric" hair in the form of "exclamation marks" (3.4-76.5%) in the pathological foci in alopecia areata and an increase in the proportion of telogen hair on the phototrichogram (34.1-73.2%) in androgenic alopecia, which was the basis for the development of the diagnostic algorithm.

2. We revealed a significant decrease in the level of fibroblast growth factor bFGF ($p < 0.001$) in non-scarring alopecia; a significant increase in the factor inhibiting the hair follicle cycle - apoptosis FasL ($p < 0.001$) in alopecia areata, which significantly decreased with increasing severity of the disease, and in androgenic alopecia, its significant increase only at later stages - IV-V degree in male patients and III degree in female patients.

3. We revealed a significant decrease in the activity of tyrosine kinase receptors ERBB ($p < 0.001$) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases TIMP1 ($p < 0.001$) in patients with non-scarring form of alopecia correlating with the severity degree of the pathological process and ascertaining the defining value of connective tissue of the extracellular matrix in the hair follicle cycle.

4. A study of the genotypic profile of polymorphisms (G(-634)C and G(-1154)A of the VEGF gene) of endothelial growth factor in patients with non-scarring alopecia indicates the non-independence of these loci in the development of the disease. A study of the genotypic profile of the polymorphism of tumour necrosis factor in patients with non-scarring alopecia showed a high level of prognostic efficacy index (AUC = 0.63) of the G-308A polymorphism of the TNF- α gene, which is associated with an increased risk of apoptosis and the development of non-scarring alopecia. Carrying of allele A and heterozygous genotype G/A is reliably associated with an increased risk of development of the disease, the allele G and the genotype G/G, in contrast, are protective markers.

5. The pathogenetic relationship between the genotypic variants of VEGF and TNF - α with growth factors and apoptosis in alopecia are revealed by the detection of genebiologic ensembles between FGF with genotype GA of the VEGF gene polymorphism (significant negative correlation), FASL with the genotype GC of the G (-634) C of the VEGF gene (significant positive correlation) and with the GG genotype of the G (-308) A polymorphism of the TNF- α gene (significant negative correlation).

6. The use of a new method of therapy for patients with non-scarring alopecia, which is based on intradermal administration of plasma enriched with platelets obtained by centrifugation without anticoagulant and activated by fibrin with low molecular hyaluronic acid against the traditional therapy, increased the positive dynamics by 40.6%, and with administration of plasma enriched with platelets by centrifugation with an anticoagulant - by 36.1% compared to patients receiving traditional therapy.

7. The use of the developed mesotherapeutic administration of plasma, which is enriched with platelets activated by fibrin and low-molecular hyaluronic acid, in patients with non-scarring form of alopecia in the form of monotherapy proved effective only in the treatment of limited forms of non-scarring alopecia (focal and polyfocal forms of alopecia areata, in stages I-III of androgenic alopecia in males and stage I in females).

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; Part I)

1. Азимова Ф.В., Арифов С.С. Успехи молекулярной биологии в терапевтической трихологии //Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2011. - №3.- С.27-29. (14.00.00, №1).
2. Азимова Ф.В., Сабилов У.Ю., Саатов Б.Т., Рахматов Т.П., Тоиров Б.А. Апоптоз в регуляции цикла волосяного фолликула// Дерматовенерология и эстетическая медицина. -Ташкент, 2012. - №3-4.- С.56-58. (14.00.00, №1).
3. Азимова Ф.В., Сабилов У.Ю., Исмагилов А.И., Иноятов А.Ш. Перспективные направления в лечении алопеции // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2012. - №3-4.- С.59-62. (14.00.00, №1).
4. Арифов С.С., Азимова Ф.В. К вопросу о лечении алопеции// Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2012. - №1-2.- С.44-48.(14.00.00, №1).
5. Азимова Ф.В., Арифов С.С., Абдуллаев Т.У., Шакурова А.И., Пулатова Д.К. Трихоскопический метод диагностики нерубцовыхалопеций. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2014. №3-4.- С.38-41. (14.00.00, №1).
6. Азимова Ф.В., Ибрагимов Ш.И., Нуриддинова Г.А., Иноятов А.Ш., Мирхамидова Н.В., Камалов Д.М.Видеотрихоскопия андрогенной алопеции// Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2014. - № 2. С. 76-81. (14.00.00, №1).
7. Азимова Ф.В., Сабилов У.Ю., Арифов С.С., Иноятов А.Ш., Камалов Д.М., Шакурова А.И. Оценка фолликулярных феноменов гнездной алопеции // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2013.-№4.- С.34-36. (14.00.00, №14).
8. Азимова Ф.В., Сабилов У.Ю., Бабаев К.Т., Иноятов А.Ш. Изучение гена фактора VEGF у больных алопецией// Дерматовенерология и эстетическая медицина.-Ташкент, 2014.- №1.- С.38-39. (14.00.00, №1).
9. Азимова Ф.В., Бабаев К.Т., Шакурова А.И., Мирхамидова Н.В., Камалов Д.М. Анализ прогностической эффективности полиморфизмов G(-634)C и G(-1154)A гена VEGF у пациентов нерубцовыми формами алопеций.

//Дерматовенерология и эстетическая медицина.-Ташкент, 2014.-№1.- С.37-38. (14.00.00, №1).

10. Азимова Ф.В., Исмагилов А.И., Мансурова Г.Т., Тоиров Б.А., Джаббаров М.М. Экспериментальные методы лечения нерубцовых форм алопеций// Дерматовенерология и эстетическая медицина.-Ташкент, 2014.- №1.-С.36-37. (14.00.00, №1)

11. Азимова Ф.В., Халидова Х.Р., Иноятлов А.Ш., Абдуллаев Т.У. Сигнальные молекулы в ритме волосяного фолликула при нерубцовых формах алопеции// Дерматовенерология и эстетическая медицина. -Ташкент, 2014.- №3-4.- С.70-72. (14.00.00, №1)

12. Азимова Ф.В. Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в эксперименте//Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2014. - №3-4. - С.67-69. (14.00.00, №1).

13. Azimova F.V. Study of biological molecules in hair follicle in patients with alopecia areata//European science review.- Austria, 2015.-№ 9-10. -р.43-45.(14.00.00, №19).

II Бўлим (II часть; Part II)

14. Ибрагимов Ш.И., Арифов С.С., Азимова Ф.В., Иноятлов А.Ш., Сабиров У.Ю. Современная мезотерапия в трихологии// Сборник тезисов VI Съезда дерматовенерологов и косметологов. - Ташкент, 2012.-С. 45-46.

15. Азимова Ф.В., Исмагилов А.И., Нуритдинова Г.А., Бобоев К.Т., Шамсутдинова Д.Б. Молекулярный анализ ДНК факторов роста у больных нерубцовыми формами алопеций// Сборник тезисов VI Съезда дерматовенерологов и косметологов. - Ташкент, 2012.- С. 26.

16. Абдуллаходжаева М.С., Азимова Ф.В., Тоиров Б.А., Рахматов Т.П., Камалов Д.М. Дерматогистопатология андрогенетической алопеции// Сборник тезисов VI Съезда дерматовенерологов и косметологов. -Ташкент, 2012. - С.17.

17. Азимова Ф.В., Бобоев К.Т., Шамсутдинова Д.Б., Шакурова А.И. Исследование молекулярно-генетических аспектов гнездной алопеции// Сборник тезисов конференции «Нововведения в лечении и профилактике заболеваний системы крови и проблемы трансфизиологии». - Ташкент, 2013. - С. 13-14.

18. Азимова Ф.В., Сабиров У.Ю., Тоиров Б.А., Иноятлов А.Ш., Шакурова А.И. Новые подходы в диагностике гнездной алопеции// Сборник тезисов конференции «Инновационные технологии в диагностике и лечении внутренних болезней». - Бухара, 2013. - С.10-11.

19. Азимова Ф.В., Сабиров У.Ю., Тоиров Б.А., Мирхамидова Н.В., Мансурова Г.Т. Диагностические критерии андрогенной алопеции// Сборник тезисов конференции «Инновационные технологии в диагностике и лечении внутренних болезней». - Бухара, 2013. - С.11-12.

20. Azimova F.V., Sabirov U.Y., Shakurova A.I., Karaev E.M. Investigation of the VEGF gene in patients with alopecia//13 Aesthetic anti-aging medicine world congress. - Monte-Carlo, 2015.- p.177-178.

21. Azimova F.V. Genetic studies of apoptosis factor with non-scarring forms of alopecia //13 Aesthetic anti-aging medicine world congress. - Monte-Carlo, 2015.- p.178.

22. Азимова Ф.В. Молекулярно-генетическое исследования факторов роста при нерубцовых алопециях// Международный медицинский журнал. - Харьков, 2015. - № 1.-С.100-104.

23. Азимова Ф.В. Исследование биологических молекул в ритме волосяного фолликула у пациентов с гнездной алопецией//Международный медицинский журнал.- Харьков, 2015.- № 2.-С.71-74

24. Azimova F.V., Sabirov U.Y., Shorakhmedov Sh.Sh. This abstract is about the analysis of the frequency distribution of polymorphism TNF-gene among patients with alopecia areata//10th World Congress for Hair Research. -Japan, 2017.– p.117.

25. Azimova F.V. To identify markers of non-scarring forms of alopecia on the basis of correlation analysis of growth factors and apoptosis factors//10th World Congress for Hair Research. - Japan, 2017.–p.66.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.
(04.02.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 20.02.2018 йил
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 4. Адади: 100. Буюртма: № 227.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди

