ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

МАЛИКОВА НИЛУФАР НУСРАТУЛЛАЕВНА

ОДДИЙ ҲУСНБУЗАР РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ

14.00.11 – Дерматология ва венерология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2020

УЎК: 616.53-002.25-008.9-036-07:575

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Маликова Нилуфар Нусратуллаевна
Оддий ҳуснбузар ривожланишининг клиник-биокимёвий
ва молекуляр-генетик механизмлари 3

Маликова Нилуфар Нусратуллаевна
Клинико-биохимические и молекулярно-генетические
механизмы развития вульгарных угрей 19

Malikova Nilufar Nusratullaevna
Clinical biochemical and molecular genetic mechanisms
of the development of acne vulgaris 35

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works …….. 38

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

МАЛИКОВА НИЛУФАР НУСРАТУЛЛАЕВНА

ОДДИЙ ҲУСНБУЗАР РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-БИОКИМЁВИЙ ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ

14.00.11 – Дерматология ва венерология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.PhD/Tib347 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:	**Арифов Саидкасим Сайдазимович,** тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	**Ваисов Адхамжон Шавкатович,** тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Гильдиева Маргарита Сабировна, биология фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	**Тошкент давлат стоматология институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14; e-mail: tashpmi@mail.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____куни тарқатилди.
(2020 йил «_____» _____даги ____ рақамли реестр баённомаси).

А. В. Алимов,
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Қ. Н. Хаитов,
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Д. И. Ахмедова,
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда жаҳонда оддий ҳуснбузар билан касалланганлар сони ортиб бормоқда. Касаллик оғир кечиши ва беморлар ҳаёт сифатининг пасайиши билан характерланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотига кўра, «...касаллик ўғил болаларда кўпроқ учрайди, унинг авж олиши қиз болаларда 14–16 ёш, ўғил болаларда эса 16–17 ёшга тўғри келади, ўсмирлар ва ёшлар орасидаги тарқалганлик кўрсаткичи 80% га етади»[1]. Маълумотларга кўра, «...оддий ҳуснбузар қишлоқ жойларида шаҳарга нисбатан камроқ учрайди, 20% беморларда оддий ҳуснбузарнинг ўрта оғир ва оғир кечиши кузатилади, 25% да, кўпинча, постакне симтокомплекси ривожланади»[2]. Касаллик тарқалганлигининг юқорилиги, ўз навбатида, унинг ривожланиш хавфини башоратлаш ва даволаш усулларини такомиллаштиришга имкон берувчи генетик маркерларни ўрганиш бўйича чора-тадбирлар ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида оддий ҳуснбузар касаллигининг ривожланиш хавфи, уни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва унинг олдини олиш усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада оддий ҳуснбузар ривожланишидаги этио-патогенетик хавф омилларини ўрганиш, номзод генлар аллел ва генотипик вариантларининг турли популяцияларда касаллик шаклланиши ва клиник кечишидаги аҳамиятини баҳолаш ҳамда даволаш алгоритмларини такомиллаштириш замонавий илмий-тадқиқот ишларининг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда. Оддий ҳуснбузар ривожланиш хавфини эрта ташхислаш, молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида хавф генларининг аллел ва генотипик вариантларини аниқлаш ҳамда керакли даволаш тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, аҳолида учрайдиган тери касалликларини тўғри ва эрта ташхислаш, самарали даволаш орқали уларнинг асоратларини камайтиришга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларда «....аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, тиббиёт муассасаларининг моддий техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг дастлабки бўғинини, тез ва шошилинч тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш»[3] вазифалари белгиланган. Бу борада аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, айниқса, тери-таносил касалликлари ривожланиш хавфини генетик ташхислаш ва даволаш бўйича янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

---

[1] United Nations, 2015. www.who.int/maternal

[2] Spencer E. H., Ferdowsian H. R., Barnard N.D. Diet and Acne, Int. J Dermatol. 2009; 48(4): pp. 339–347.

[3] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «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 вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўплаб тадқиқотлар олиб борилганига қарамай, оддий ҳуснбузар (ОҲ) касаллигининг келиб чиқиш сабаблари ва ривожланиши тўлиқ ўрганилмаган. ОҲ касаллигининг юзага келиши ва ривожланишида пероксидли оксидланиш, азот оксиди ва антиоксидант фаоллик жараёнларининг иштироки ўрганилган. Бунда аксарият беморларда малондиальдегид даражасининг ортиши ва супероксиддисмутаза, каталаза ва глютатионнинг фаоллиги пасайиши кузатилган. Ўзгарган кўрсаткичлар касалликнинг клиник шакли, оғирлиги ва давомийлигига боғлиқ бўлган. Олинган натижалар касалликни даволашда антиоксидантларни киритиш имконини берган (Al-Shobaili H.A., 2014).

ОҲга чалинган беморларда азот оксиди даражаси кам ўрганилган ва уларнинг натижалари бир-бирига зид. Агар айрим муаллифлар (Al-Shobaili H.A., 2013) карболен, малондиальдегид ортиши фонида азот оксидининг ишончли даражада ($P<0,05$) юқори миқдорини аниқлаган бўлсалар, бошқалар (Sarici G., 2010) азот оксиди миқдорининг назорат гуруҳи натижаларидан статистик жиҳатдан ишончли фарқ қилмаслигини эътироф этганлар. Азот оксиди жуда кўп физиологик жараёнларда иштирок этади. Унинг миқдори ортиб кетса, липопероксидация жараёнини кучайтириб юборади, бу эса ОҲнинг шаклланишида катта аҳамиятга эга.

Сўнгги вақтларда ОҲнинг шаклланишида асосий эътибор генларнинг ўзаро боғлиқлигига, шу жумладан, CYP17A1 ва CYP1A1 генлари полиморфизмига қаратилмоқда. Чунки бу генлар ОҲ ривожланишини ишга туширувчи омил – андрогенлар, хусусан, тестостерон биосинтезида иштирок этувчи муҳим ферментлардан бири бўлган P450 цитохромини кодлайди. Маълумки, гомозиготли ген CYP17A1 Хитой ва Эрон популяцияларида ОҲ оғир турларининг келиб чиқиш хавфини оширади, лекин индонезиялик беморларда CYP17A1 ва CYP1A1 генлари полиморфизми ОҲ оғир турларининг келиб чиқишида хавф-омили ҳисобланмайди (He L., 2006; Chamaie-Nejad F, 2018; Anwar A.I., 2013). Европалик олимлар Paraskevidas A. ва Sobjanek M. (2015) тадқиқотларида ҳам ушбу полиморфизм ва грек ва поляк популяцияларида ОҲнинг ривожланиши ўртасида боғлиқлик йўқлиги маълум бўлди. Шундай

экан, тестостерон метаболизмининг генли бошқарилиши беморларнинг миллатига боғлиқ ҳолда ўзгаради. Юқорида келтирилган фактлар шуни кўрсатадики, ОҲ касаллигининг келиб чиқиш сабаблари, хасталикнинг юзага келиши, ривожланиши ва уни даволаш самарадорлигини ошириш муаммоси дерматовенерологларнинг энг долзарб муаммоси бўлиб қолмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институти режасига мувофиқ «Ташхислаш, даволаш ва профилактиканинг замонавий усулларини ишлаб чиқариш» (2017–2020 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ОҲ ривожланишининг клиник-биокимёвий ва молекуляр-генетик механизмларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ОҲ ривожланишини юзага келтирувчи омилларни аниқлаш ва касалликнинг клиник кечишини ўрганиш;

ОҲли беморларда CYP17A1 (rs 743572) ва CYP1A1 (rs 4646421) генлари полиморфизмининг аллел ҳамда генотипик вариантлари учраши даражасини аниқлаш;

ОҲ шаклланиши ва клиник кечишида CYP17A1 ва CYP1A1 генларининг ген-ген тарзидаги ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

Demodex folliculorum туридаги каналар билан бирга кечувчи ОҲ шаклланишида генетик маркерларнинг роли ва аҳамиятини аниқлаш;

ОҲ билан касалланган беморларда азот оксиди ҳолатини аниқлаш;

ОҲ билан касалланган беморларни даволаш усулини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2015–2018 йилларда Республика тери-таносил клиник касалхонасида ҳамда Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббий маркази назоратида бўлган 165 нафар беморлар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва қон зардоби биокимёвий ва молекуляр-генетик тадқиқотлар учун, тошма ажралмалари эса микробиологик ва биокимёвий тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишида умумклиник, биокимёвий, микробиологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ОҲ ривожланишига боғлиқ ксениобиотиклар биотрансформациясининг биринчи фазаси ҳамда жинсий гормонлар метаболизмида иштирок этувчи CYP1A1 ва CYP17A1 генлари аллел ва генотип вариантларининг учраш даражаси аниқланган;

илк бор ўзбек миллатига мансуб шахсларда ОҲ шаклланиши хавфи ва клиник кечиши унинг бошқарувчи CYP17A1 (rs 743572) генининг полиморфизми билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор ўзбек популяциясида ОҲ шаклланиши хавфи ва клиник кечиши механизмидаги жинсий гормонлар метаболизми, А витамини ва ёғ безлари секрециясини бошқаришда CYP17A1 (rs 743572) + CYP1A1 (rs4646421) ген-

ларининг ген-ген тарзидаги ўзаро аддитив боғлиқлиги аниқланган;

CYP17A1 генининг G/G салбий генотипик варианти *Demodex folliculorum* туридаги каналар билан бирга кечувчи ОҲ ривожланишида мойил омил эканлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ОҲли беморлар қон зардоби ва зарарланган тери ўчоғида азот оксиди миқдорининг ортиши касалликнинг клиник шакли, кечиш даражаси ва касаллик муддати билан боғлиқлиги аниқланган;

генетик текширувлар асосида ОҲ касаллигининг шаклланиш хавфи ва клиник кечишини самарали башоратловчи янги мезонлар ишлаб чиқилган;

биокимёвий кўрсаткичлар асосида ОҲ билан касалланган беморларни даволашнинг такомиллаштирилган усули ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган замонавий ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, материалларга 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 замонавий молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида CYP17A1 ва CYP1A1 генларининг ассоциаяланганлиги, уларнинг маҳсулотлари ОҲ ривожланиши билан стероид гормонлар дисбалансида бевосита иштирок этиши ҳақидаги янги маълумотларнинг олинганлиги билан изоҳланади. Олинган маълумотлар ОҲ ривожланишидаги жинсий гормонлар метаболизмининг генетик асослари ҳақида фундаментал тушунчалар шаклланишига катта ҳисса қўшади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти генетик тадқиқотлар асосида ОҲнинг шаклланиш хавфи ва клиник кечишини самарали башоратлашнинг янги мезонлари ишлаб чиқилгани билан изоҳланади. Биокимёвий тадқиқотлар асосида ОҲ муолажасининг патогенетик усули такомиллаштирилган бўлиб, у касалликни даволаш муддатини камайтириш, қайталаниш сонини қисқартириш, беморлар ҳаёти сифатини кўтариш ҳисобига иқтисодий самарадорликни ошириш имконини берди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ОҲ ривожланишининг клиник-биокимёвий ва молекуляр-генетик механизмларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Оддий ҳуснбузарни азот оксиди ҳолатини ҳисобга олган ҳолда даволашнинг самарадорлиги» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 декабрдаги 8н-д/300-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ОҲ қайталаниш сонини камайтириш, беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш ва даволаниш муддатини қисқартиришга хизмат қилган.

ОҲ ривожланишининг клиник-биокимёвий механизмларини аниқлаш

бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Самарқанд ва Бухоро вилояти тери-таносил касалликлари диспансерлари амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 6 январдаги 8н-з/1-сонли маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар ОҲ билан касалланганларни даволашнинг такомиллаштирилган услубини қўллаш орқали касалликнинг қайталаниш сонини камайтириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликка эришиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқотнинг натижалари 3 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари таърифланган, диссертация ишининг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги ифода этилган, ишнинг илмий янгилиги ва натижаларнинг амалий аҳамияти келтирилиб, тақдиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, эълон қилинган ишлар ҳамда диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар баён қилинган.

Диссертациянинг **«Оддий ҳуснбузар касаллигининг патогенези ва уни даволаш борасидаги замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, маҳаллий ва хорижий манбалар асосида ОҲ эпидемиологияси, патогенези, клиникаси ва уни даволашнинг замонавий жиҳатлари баён этилган. Баён қилинган материаллар асосида диссертациянинг долзарблиги асосланган ва мазкур диссертация ишида ўрганилиши талаб этилган қатор масалалар аниқланган.

Диссертациянинг **«Текширилган беморлар клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида клиник материалларнинг умумий тавсифи келтирилган ва ишда қўлланилган тадқиқот усулларининг лаборатор-инструментал усуллари қайд этилган. ОҲга чалинган 165 нафар бемор клиник-лаборатор текширувдан ўтказилган. Беморларнинг аксарият қисми (37,6%) 11 ёшдан 18 ёшгача бўлганларни ташкил этди, беморларнинг 52,1 фоизи эркаклардан, 47,9 фоизи аёллардан иборат бўлди. Касаллик муддати таҳлил қилинганида кўпчилик беморларнинг (33,9%) касалликка чалинганига 3 йилдан 5 йилгача бўлгани аниқланди. Касаллик

ривожланишининг бошланиши сабабини 116 нафар бемор (70,3%) айта олди ва сабабларнинг аксарияти сифатида эмоционал-стресс ҳолатлар (23%) ҳамда овқатланиш тартибининг бузилиши (20,6%) тилга олинди. Аввал ўтказилган касалликлар таҳлили натижасида кўпчилик беморлар нафас йўллари (25,4%) ҳамда ошқозон-ичак (22,4%) касалликлари билан оғриганлари маълум бўлди. Ўтказилган клиник-лаборатор тадқиқотлар 92 нафар (55,75%) беморда ёндош патологияларни аниқлаш имконини берди.

Юқори нафас йўллари инфекцияси 33 нафар (20%), ошқозон-ичак йўли патологияси 26 нафар (15,75%), қалқонсимон без касалликлари 15 нафар (9,09%), нейроциркулятор дистония ва эмоционал-стрессли ҳолатлар 10 нафар (6%) беморда ҳамда гинекологик касалликлар 8 нафар (4,8%) беморда аниқланди.

Дерматовенерологга мурожаат қилгунга қадар 24 нафар (14,5%) бемор ўзини ўзи даволашга ҳаракат қилган. 165 нафар бемордан 115 нафари (66,7%) турли шаклда даволанишган, 50 нафари (30,3%) умуман даволанмаган. Аксарият, яъни 59 нафар (35,7%) бемор маҳаллий, 29 нафар (17,6%) бемор тизимли препаратлар қабул қилган бўлса, 27 нафари (16,4%) комбинацияланган даво олган.

Молекуляр-генетик усул – 165 нафар беморнинг вена қонидан ажратиб олинган ДНК тадқиқоти ўтказилди. Назорат гуруҳини CYP1A1 гени учун 161, CYP17A1 гени учун 97 нафар дерматологик анамнези мавжуд бўлмаган соғлом донорлар ташкил этди. Танлаб олинганлар жинс ва ёш жиҳатдан қиёсланиши мумкин бўлиб, улар ўртасида қариндошлик алоқаси мавжуд эмас эди. Ассоциациялар таҳлили «ҳолат-назорат» ва «ҳолат-ҳолат» тури бўйича икки танланганни қиёслаш ёрдамида ўтказилди. Периферик қондан ДНК ажратиб олиш учун фенол-хлороформ экстракциясининг мослаштирилган усули қўлланилди (Sambrook J., 1989). Генотиплаштириш «Синтол» (Россия) фирмасининг реагентлар тўпламидан фойдаланиб, ишлаб чиқарувчининг йўриқномасига мувофиқ ўтказилди. Амплификация Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия) термоциклери ёрдамида амалга оширилди.

Олинган натижаларга статистик ишлов беришда OpenEpi 2009, Version 2.3. статистик дастурлар тўплами қўлланилди.

Азот оксиди даражаси П.П.Голиков ва ҳаммуаллифлар (2000) усулига мувофиқ нитратлар ва нитритлар (NO_2ва NO_3) метоболитлари йиғиндиси бўйича аниқланиб, ОҲга чалинган 79 нафар беморнинг қон зардоби ва патологик ўчоғида тадқиқ қилинди.

Жароҳат ўчоқларида *Demodex folliculorum* туридаги каналар мавжудлиги микробиологик усулда аниқланди. Олинган натив препарат «Leica» микроскопида 7х8 баробар катталаштириб кўрилди. Каналарни янада чуқурроқ тадқиқ қилиш учун 10х, 20х баробар катталаштирадиган объективлар қўлланди. Битта ёки ундан ортиқ кана топилганда натижа ижобий баҳоланди.

Диссертациянинг **«Оддий ҳуснбузарга чалинган беморларнинг клиник характеристикаси»** деб номланган учинчи бобида ОҲга чалинган 165 нафар бемордаги касалликнинг клиник шакли ва тери патологик жараёнларининг оғирлик даражаси бўйича клиник тавсифи келтирилган. Plewig G.,

Kligman A.M., Jansen J.J. (2000) классификациясига мувофиқ ОҲ клиник кўринишини тадқиқ қилиш орқали касалликнинг қуйидаги: комедон, папуло-пустулёз, конглобатли шакллари аниқланди.

Клиник материалларни таҳлил қилиш асносида ОҲнинг барча шакллари орасида комедонли шаклнинг энг кўп (46,1%) учраши аниқланди. Ҳуснбузарнинг папуло-пустулёзли шакли 44,2% беморда, конглобатли шакли эса 9,7% беморда аниқланди.

165 нафар бемордан 73 тасида тери-патологик жараён чегаралланган характер касб этди ва кўпроқ юз, пешона, чакка ва ияк соҳаларида учради, 92 нафар (55,8%) беморда эса тарқалган характер эга бўлди.

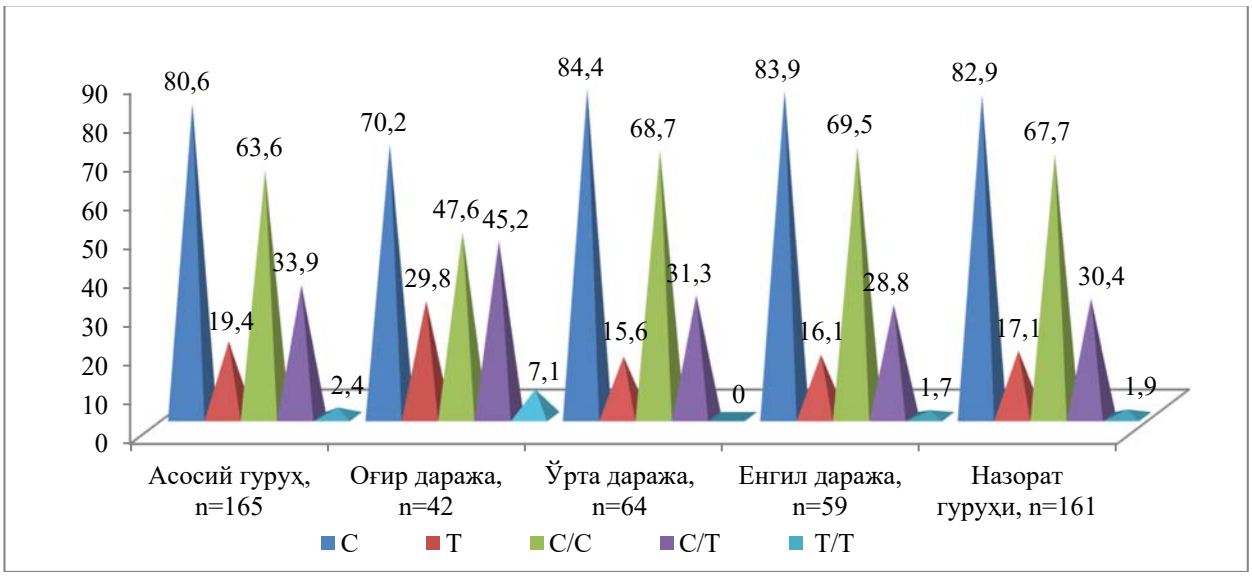
Ўтказилган даволаш тактикаси, касалликнинг башорати ОҲ кечишининг оғирлигига боғлиқ ва шунинг учун ОҲ натижаларини яхшилаш бўйича Глобал альянс томонидан тавсия этилган калассификация (Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., etal; 2009) бўйича беморлар 3 гуруҳга бўлинди: енгил, ўртача ва оғир. Касаллик кечишининг енгил даражаси 59 (35,7%), ўрта даражаси 64 (38,8%) ва оғир даражаси 42 (25,4%) нафар беморда аниқланди. Касалликнинг оғир шакли аёлларга нисбатан (7,9%) кўпроқ эркакларда (17,57%) учради.

Диссертациянинг **«Оддий ҳуснбузарга чалинган беморларнинг молекуляр-генетик тадқиқоти»** деб номланган тўртинчи бобида ОҲга чалинган беморлар ва назорат учун танланган шахсларда CYP1A1 генининг 4646421 ва CYP17A1 генининг rs 743572 полиморфизми аллеллари и генотипларининг тақсимланиш частотаси ўрганилди.

Тадқиқ этилаётган генлар полиморфизми аллел ва генотиплари тақсимланиш частотасининг ОҲ клиник кўринишига боғлиқлигини ўрганиш учун беморлар касалликнинг оғирлик даражасига кўра 3 гуруҳга бўлинди: касалликнинг енгил даражаси билан 59 нафар, ўрта даражаси билан 64 нафар ҳамда оғир даражаси билан 42 нафар бемор касалланган (1-расм).

CYP1A1 гени rs 4646421 полиморфизми аллел ва генотипик вариантларининг ОҲга чалинган беморлар гуруҳи ва кичик гуруҳи, шунингдек, назорат танлови гуруҳи ўртасида тақсимланиш частотаси шуни кўрсатдики, ОҲга чалинган беморлар ва шартли равишда соғлом донорлар орасида T мутант аллели учраш частотаси бўйича статистик жиҳатдан фарқ аниқланмади (χ^2=0,6; P=0,4; OR=1,2; 95% 0,784-1,74 да тегишли равишда 19,4% га 17,1% бўлди). CYP1A1 гени rs 4646421 полиморфизми генотипик вариантлари таҳлили C/C ёввойи типининг гомозиготли варианти частотаси популяцион танланганлар вакилларида беморлар гуруҳига нисбатан сезиларсиз равишда устунлик қилганини кўрсатди (χ^2=0,6; P=0,4; OR=0,8; 95% CI 0,52-1,3 да тегишли равишда 67,7% га 63,6%). Бу, эҳтимол, тадқиқ этилаётган гуруҳларда T/T минорли генотипнинг паст частотаси билан изоҳланади (χ^2=0,1; P=0,7; OR=1,3; 95% CI 0,266-7,107 да тегишли равишда 1,9% га 2,4%).

Шундай қилиб, CYP1A1 гени rs 4646421 полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари учраш частотасида ОҲ касаллигига чалинган беморлар гуруҳлари ва шартли соғлом донорлар ўртасида статистик жиҳатдан ишончли фарқ аниқланмади (χ^2<3,8; p>0,05). Мазкур геннинг ОҲ ривожланиши ва клиник кечишидаги мустақил ҳиссаси аҳамиятсиз.



1-расм. ОҲли беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳида CYP1A1 гени rs 4646421 полиморфизми аллел ва генотипларининг тақсимланиш частотаси

CYP17A1 гени rs 743572 полиморфизми аллеллари ва генотиплари частотасининг ОҲга чалинган беморлар гуруҳи ва назорат танлови гуруҳидаги таҳлил натижалари 1-жадвалда келтирилган. Асосий ва назорат гуруҳида A ва G аллеллари частотаси тегишли равишда 56,7% ва 43,3% га 80,4% ва 19,6% ни ташкил қилди. Статистик ишлов беришда G салбий аллелининг ташувчилик частотасида сезиларли фарқ кузатилди ва у назорат гуруҳида статистик жиҳатдан ишончли тарзда юқори бўлди (χ^2= 30,5; p<0,05; OR=3,1; 95% CI 2,07-4,75).

1-жадвал

ОҲли беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳида CYP17A1 гени rs 743572 полиморфизми аллел ва генотипларининг тақсимланиш частотаси

Т/р	Гуруҳ	n*	Аллеллар частотаси				Генотиплар тақсимланиш частотаси					
			A		G		A/A		A/G		G/G	
			N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Асосий гуруҳ, n=165	330	187	56,7	143	43,3	56	33,9	75	45,4	34	20,6
а	Оғир даража, n=42	84	18	21,4	66	78,6	2	4,8	14	33,3	26	61,9
б	Ўрта даража, n=64	128	70	54,7	58	45,3	13	20,3	44	68,7	7	10,9
в	Енгил даража, n=59	118	99	83,9	19	16,1	41	69,5	17	28,8	1	1,7
2	Назорат гуруҳи, n= 97	194	156	80,4	38	19,6	65	67,0	26	26,8	6	6,2

Тадқиқ қилинган беморлар ва назорат гуруҳларида A/A, A/G ва G/G генотипларининг частотаси қуйидагича бўлди: 33,9%, 45,4% ва 20,6% га тегишли равишда 67,0%, 26,8% ва 6,2%. A/G гетерозиготли генотип частотаси ОҲга чалинган беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ишончли тарзда кўтарилади (тегишли равишда 45,4% га 26,8%). Имкониятлар нисбати

коэффициентига мувофиқ мазкур генотип мавжудлигида ОҲ ривожланиш хавфи 2,3 мартадан зиёд ортади (χ^2=9,0; p=0,003; OR=2,3; 95% CI 1,321-3,92).

ОҲга чалинган беморлар гуруҳида (20,6%) G/G салбий гомозиготли генотип частотаси ҳам назорат гуруҳига (6,2%) нисбатан ишончли тарзда ортади. Имкониятлар коэффициенти нисбатига мувофиқ мазкур генотипнинг мавжудлигида ОҲ ривожланиш хавфи χ^2=9,8; p=0,002 да OR=3,9 мартадан зиёд (95% CI 1,587-9,761) ортади. A/A ёввойи генотипи частотаси ОҲга чалинган беморлар орасида назорат гуруҳига нисбатан ишончли тарзда кам чиқди (χ^2=26,9; p<0,05; OR=0,2; 95% CI 0,148-0,43 да тегишли равишда 33,9% га 67,0%), бу эса ушбу генотипнинг мазкур патология шаклланишига нисбатан ҳимоя эффекти мавжудлигидан далолат беради.

Шунга мувофиқ, CYP17A1 гени rs 743572 полиморфизмида ўтказилган таҳлил A/G ва G/G генотипларининг ОҲ шаклланиши ассоциациясини аниқлашга имкон берди. A/A генотип варианти ҳимояловчи маркер ҳисобланади ва ОҲ ривожланишининг хавф даражаси пастлиги билан ассоциацияланади.

Шуниси қизиққи, касаллик оғирлиги даражасига боғлиқ ҳолда CYP17A1 гени rs 743572 полиморфизмининг тақсимланиши ҳам юқори ишончлилик билан ажралиб турди. Имкониятлар нисбати коэффициентига асосан, оғир даражадаги ОҲ ривожланишининг хавфи G/G генотипи мавжудлигига 24 мартадан кўп ошади (χ^2=51,3; p<0,05; OR=24,6; 95% CI 8,75-69,35). Ушбу полиморфизмнинг гетерозиготли генотип частоталари бўйича ўрганилаётган гуруҳлар фарқланмаган (мос равишда 33% га 26,8%; χ^2=0,6; p=0,4; OR=1,4; 95% CI 0,62-2,9)

Шундай қилиб, CYP17A1 гени rs 743572 полиморфизмининг мойиллик ва протектив вариантлари ташувчиси билан ОҲ ривожланиш хавфи ва клиник кечиши орасида аҳамиятли боғлиқлик аниқланди. A/G ва G/G генотип вариантлари ОҲ ривожланиш хавфининг ошганганлиги, A/A варианти эса пастлиги билан ассоциацияланади.

Салбий генотиплар ва ОҲ шаклланиши бирикмаси ассоциациясининг таҳлили rs 743572 CYP17A1, rs 4646421 CYP1A1 ген локуслари салбий генотиплари миқдори билан ОҲ шаклланиши ҳамда клиник кечиши ўртасида бевосита алоқа мавжудлигини кўрсатди. ОҲ ва унинг оғирлик даражалари ҳамда мазкур генлар «протектив» генотиплари ташувчиси ассоциациясининг таҳлили шу каби ўзаро алоқанинг патология шаклланишига нисбатан аддитив самараси мавжудлигини кўрсатди.

Demodex folliculorum туридаги кана мавжуд бўлган ва мавжуд бўлмаган ОҲга чалинган беморлар гуруҳларида CYP17A1, CYP1A1 генлари аллел ва генотипик вариантлари тақсимланишининг таҳлили ўтказилди. 72 нафар беморда *Demodex folliculorum* («DF+») туридаги кана билан зарарланиш аниқланди. Уларнинг 20,8% (15/72) ОҲ нинг енгил, 36,1% (26/72) – ўрта ҳамда 43,1% (31/72) – оғир даражасига чалинган беморлар эди. *Demodex folliculorum* туридаги каналар мавжуд бўлган беморларнинг умумий миқдори 54,2% (39/72)ни ташкил қилди. Уларнинг 53,3% (8/15) ОҲнинг енгил, 61,5% (16/26) – ўрта ҳамда 48,4% (15/31) – оғир даражасига чалинган беморлар бўлди. *Demodex folliculorum* туридаги каналар мавжуд бўлмаган («DF-») бе-

морларнинг умумий миқдори 45,8% ни ташкил этди. Уларнинг 46,7% (7/15) ОҲнинг енгил, 38,5% (10/26) – ўрта ҳамда 51,6% (16/31) – оғир даражасига чалинган беморлар бўлди.

«DF+» ва «DF-» ОҲ беморлари орасида rs 743572 полиформизмининг CYP17A1 гени аллеллари ва генотипларини ўрганиш ёрқин тенденцияни кузатиш имкони борлигини кўрсатдики, бунда салбий G/G генотипи *Demodex folliculorum* туридаги кана билан асоциацияланган ОҲ ривожланиш хавфига мойиллик таъсир кўрсатади (мос равишда 23,1% га 9,1%). «ОҲ + DF» нисбий хавфи χ^2=2,5; p=0,1 да RR=2,5; 95% CI 0,74-8,61 га, имкониятлар нисбати эса χ^2=2,5; p=0,1 да OR=3,0; 95% Cl 0,73-12,18 га тенг бўлди.

Агар CYP17A1 генининг G/G генотипик варианти жинсий гормонлар дисбаланси маркери эканлигини ҳисобга олсак, жинсий гормонлар ишлаб чиқариш регуляциясининг бузилиши ёғ безлари секрет ажратишининг кучайишига олиб келади ва, шу тарзда, мазкур генетик вариант ташувчисининг терисида *Demodex folliculorum* туридаги каналарнинг тез урчиши учун қулай муҳит шаклланади. Демак, айнан шу ҳолат *Demodex folliculorum* туридаги кана билан ассоциацияланган ОҲ шаклланиши ва ривожланиши учун муҳим сабаблардан бири бўлиши мумкин.

Диссертациянинг **«Оддий ҳуснбузар билан касалланган беморлар қон зордоби ва терисида азот оксиди ҳолати»** деб номланган бешинчи бобида ОҲга чалинган беморларда азот оксиди (NO) ҳолати тадқиқ этилди. Боиси илмий адабиётларда ОҲ билан оғриган беморларда мазкур ҳолат кам тадқиқ этилган бўлиб, натижалар ҳам бир-бирига зид (Al-Shobaili H.A., 2013; Sarici G., 2010).

Қон зардоби ва теридаги NO даражаси ОҲ билан оғриган 14 дан 32 ёшгача бўлган 79 нафар беморда тадқиқ этилди. Улардан 44 нафарини эркаклар, 35 нафарини эса аёллар ташкил қилди. Назорат гуруҳини эса худди шу ёшдаги 14 нафар соғлом одам ташкил қилди. 79 бемордан 24 нафарида (30,4%) ОҲ кечишининг енгил даражаси, 28 нафарида (35,44%) ўрта даражаси, 27 нафарида (34,16%) оғир даражаси қайд қилинди. ОҲга чалинган беморлар қон зардобида азот оксиди тадқиқи натижалари беморлар қон зардобидаги NO даражаси (15,59±0,49 мкмоль/л) соғлом шахсларникига нисбатан (9,46±0,23 мкмоль/л) статистик жиҳатдан ишончли (p<0,01) тарзда юқори бўлишини кўрсатди.

Қон зардобидаги азот оксиди миқдорини касаллик даражасининг оғирлигига боғлиқ ҳолда тадқиқ қилиш енгил даражадаги беморларда мазкур кўрсаткич 11,12±0,34 мкмоль/л ни ташкил қилиши ҳамда статистик жиҳатдан ишончли (p<0,05) тарзда назорат гуруҳи кўрсаткичидан (9,46±0,23 мкмоль/л) фарқ қилишини кўрсатди. ОҲ даражасининг оғирлашишига мувофиқ тарзда NO кўрсаткичи ортиши кузатилди ҳамда хасталикнинг ўрта оғирлик даражасида азот оксиди 14,40±0,18 мкмоль/л ни, оғир даражасида 19,6±0,44мкмоль/л ни ташкил этиб, назорат кўрсаткичидан статистик жиҳатдан ишончли тарзда (p<0,01) фарқ қилди.

Тери-патологик жараённинг давомийлигига боғлиқ ҳолда қон зардобидаги азот оксиди миқдорини тадқиқ қилиш шуни кўрсатдики, касаллик даври бир йилгача бўлган беморларда NO даражаси 12,46±0,79 мкмоль/л (p<0,05)

ни, 1 йилдан 3 йилгача бўлган беморларда 14,5±0,70 мкмоль/л (p<0,01) ни, 3 йилдан 5 йилгача бўлган беморларда 15,29±0,67 мкмоль/л (p<0,01) ни ташкил этди. NO даражасининг энг юқори кўрсаткичи ОҲнинг 5 йилдан зиёд бўлган муддатида аниқланиб, у 20,7±1,00 мкмоль/л (p<0,01) га тенг бўлди.

Тадқиқот натижалари, умуман олганда, ОҲ билан касалланган беморларда яллиғланган жароҳат ўчоқларида NO даражаси назорат гуруҳига (3,29±0,11 мкмоль/л) нисбатан статистик жиҳатдан ишончли (p<0,01) ортишини (12,39±0,26 мкмоль/л) кўрсатди.

ОҲ кечиши оғирлигига боғлиқ ҳолда NO миқдорининг таҳлилида касалликнинг енгил даражаси билан оғриган беморларнинг жароҳат ўчоғидаги NO миқдори 9,86±0,20 мкмоль/л ни ташкил қилгани ва кўрсаткичнинг назорат гуруҳи кўрсаткичларидан (3,29±0,11) статистик жиҳатдан ишончли (p<0,01) фарқ қилгани аниқланди. NO миқдори ўрта даражада 12,06±0,20 мкмоль/л ни, оғир даражада эса 15,2±0,29 мкмоль/л ни ташкил этди ва бу кўрсаткичлар соғлом шахслардаги кўрсаткичдан статистик жиҳатдан ишончли (p<0,01) фарқ қилди. Демак, касаллик кечишининг барча даражаларида беморларнинг жароҳат ўчоғидаги NO миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларидан статистик жиҳатдан ишончли (p<0,01) тарзда ортгани кузатилди.

ОҲга чалинган беморлар жароҳат ўчоғида NO миқдори касаллик даврига боғлиқ ҳолда тадқиқ этилганда (M±m), NO миқдори касаллик муддати бир йилгача бўлган даврда 11,90± 0,46 мкмоль/л ни ташкил этгани аниқланди. Касаллик муддати 1 йилдан 3 йилгача бўлганда мазкур кўрсаткич 12,38±0,41 мкмоль/л ни, касаллик муддати 3 йилдан 5 йилгача бўлганда 11,83±0,52 мкмоль/л ни ва касаллик муддати 5 йилдан зиёд бўлганда 13,76±0,63 мкмоль/л ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида NO кўрсаткичи 3,29±0,11 мкмоль/л ни ташкил этди, яъни касаллик даври муддати ортгани сайин NO миқдори ишончли тарзда ошиб борди.

Жароҳат ўчоғи бўлмаган, яъни «кўринишдан соғлом бўлган тери»да NO даражасининг тадқиқи NO миқдори статистик жиҳатдан ишончли (p<0,01) ошганини кўрсатди, беморлардаги ўртача кўрсаткич 4,97±0,12 мкмоль/л ни ва назорат гуруҳи кўрсаткичи 3,29±0,11 мкмоль/л ни ташкил этди (p<0,01).

NO миқдори дерматознинг енгил даражасида (3,84±0,10 мкмоль/л, p<0,05), ўрта даражасида (4,72±0,08 мкмоль/л, p<0,01), оғир даражасида (6,4± 0,09 мкмоль/л, p<0,01) назорат гуруҳи кўрсаткичи (3,29±0,11 мкмоль/л) дан статистик жиҳатдан ишончли тарзда юқори бўлгани кузатилди.

Шундай қилиб, ОҲ касаллигига чалинган беморларда қон зардоби, яллиғланган жароҳат ўчоқлари ҳамда кўринишдан соғлом бўлган теридаги NO миқдори статистик жиҳатдан ишончли тарзда юқори бўлиб, касаллик даражаси оғирлиги ва муддати ошишига мувофиқ тарзда мазкур кўрсаткич параллел равишда ортиб боради.

Диссертациянинг **«Оддий ҳуснбузар касаллиги билан оғриган беморларни даволашнинг клиник самарадорлиги»** деб номланган олтинчи боби ОҲга чалинган беморларни даволашни такомиллаштириш ва қўлланилаётган даволаш усули таъсирида азот оксиди ҳолатини ўрганишга бағишланган.

Такомиллаштирилган даволаш усули самарадорлигини ўрганиш учун

беморлар 2 гуруҳга ажратилди.

Беморларнинг биринчи гуруҳи 87 нафардан иборат бўлиб, уларга Соғлиқни сақлаш вазирлиги тасдиқлаган дерматовенерология бўйича текшириш ва даволаш стандартиларига мувофиқ (2017 йил) даво чоралари белгиланди. Мазкур даволаш усули витаминли даволаш (аскорбин кислотаси, В гуруҳи витаминлари, токоферол ацетат, ретинол ацетат), кўрсатмалар бўйича антигистамин препаратлар, ўрта ва оғир даражаларда тизимли антибиотиклар ва маҳаллий қўллаш учун антибиотиклардан иборат.

Иккинчи гуруҳ 78 бемордан иборат бўлиб, уларга стандарт даволаш усули билан биргаликда ичга қабул қилиш учун «Мексидол» (125 мг) таблеткаси ва ташқи қўллаш учун «Дерива С» гели (адапален + клиндамицин) ҳамда «Фатидерм» тоники буюрилди. «Мексидол» (антиоксидант препарати)ни 1 та таблеткадан кунига 3 маҳал ичиш, ташқи қўллаш учун «Фатидерм» тоникини жароҳат ўчоғига кунига тўрт марта сепиш тавсия қилинди. Мазкур гуруҳдаги беморларга касалликнинг енгил даражасида гель кўринишида («Дерива» гель) адапален, ўрта ва оғир даражасида эса адапален+клиндомицин – «Дерива С» гель буюрилди. Препаратни жароҳат ўчоғига – тозаланган ва қуруқ терига кунига бир мартадан кечқурун суртиш тавсия қилинди. Даволаш давомийлиги касалликнинг клиник кўринишига караб белгиланди, тизимли терапияни беморлар препарат йўриқномасига кўра давом эттиришди. Махаллий даводан элементлар сўрилиб кетгунга қадар фойдаланилди. Даволашни объектив баҳолаш учун беморларнинг иккала гуруҳи жинс, ёш ва тери-патологик жараённинг оғирлигига кўра бир-бирига мос тарзда танланди.

Такомиллаштирилган даволаш усули таъсирида тошманинг тери-патологик элементлари (комедонлар, папулалар, пустулалар, тугун ва яллиғланишлар) анъанавий даволаш усулига нисбатан статистик жиҳатдан ишончли тарзда эртароқ ($p<0,05$) бартараф этилди. Агар комедонлар даволашнинг ўртача 6,67 кунида йўқолган бўлса, такомиллаштирилган даволаш усулида мазкур кўрсаткич 6,09 кунни ташкил қилди. Анъанавий даволаш усулида папулалар – 7,03, пустулалар – 9,10, тугунлар – 12,48, яллиғланишлар – 15,69 кунда йўқолди. Такомиллаштирилган даволаш усулида эса ушбу кўрсаткичлар тегишли равишда 6,54; 7,90; 11,65; 14,65 кунни ташкил қилди.

ОҲ оғирлиги даражасига боғлиқ ҳолда тошма элементларининг бартараф этилиш муддати таҳлили анъанавий даво турига нисбатан такомиллаштирилган даволаш усули таъсирида уларнинг статистик жиҳатдан ишончли тарзда эртароқ бартараф этилишини кўрсатди.

Такомиллаштирилган усул бўйича даволаш натижасида клиник соғайиш 28 (35,9%) нафарни ташкил этди ҳамда анъанавий даволаш усулига нисбатан 19 (21,3%) нафар) статистик жиҳатдан ишончли ($p=0,04$) фарқ қилди. Бунда таклиф этилаётган усул бўйича клиник соғайиш анъанавий усулга нисбатан OR 2,0 ($\chi^2=4,0$) ни ташкил этди. Анъанавий усулда даволанган гуруҳда аҳволи сезиларли даражада яхшиланган беморлар сони 42 (48,3%) нафарни ташкил этгани ҳолда такомиллаштирилган даволаш усулида мазкур кўрсаткич 32 (41,0%) нафар бўлиб, OR 0,7 ($\chi^2=0,9$, $\chi^2=0,3$) га тенг бўлди. Анъанавий даво-

лаш усулида 26 нафар (29,9%) беморда аҳволнинг яхшиланиши кузатилди, такомиллаштирилган даволашда эса бу кўрсаткич 18 нафар (23,1%)ни ташкил қилди (OR=1,4, χ^2=1). Шундай қилиб таклиф этилган усулда клиник соғайган беморлар сони кўпроқ қайд этилди.

Ўтказилаётган даволаш усулида турли ножўя таъсирлар ҳам қайд қилинди. Биринчи гуруҳдаги 87 нафар беморнинг 14 (16,1%) нафарида қуйидаги ножўя таъсирлар кузатилди: ошқозон-ичак тракти томонидан 8 нафар беморда диспепсик бузилишлар (меъда қайнаши – 9 нафар, метеоризм ва кўнгил айниши – 3 нафар, диарея – 2 нафар), аллергик тошмалар 4 нафар, бош оғриғи 2 нафар беморда кузатилди. Такомиллаштирилган даволаш усулида эса 8 (10,2%) нафар беморда салбий таъсирлар кузатилди: ошқозон-ичак йўли томонидан 5 нафар беморда диспепсик бузилишлар (меъда қайнаши – 1 нафар, сурункали гастритнинг кучайиши – 1 нафар, кўнгил айниши – 1 нафар, қабзият – 1 нафар, диарея – 1 нафар), аллергик тошмалар 2 нафар, мигрень кучайиши 1 нафар беморда кузатилди.

Анъанавий усулда даволанган беморларда клиник ремиссия 6 ойдан ортиқни ташкил қилиб, ўртача ҳисобда 7,2 ойга тенг бўлди. Такомиллаштирилган усулда даволанган беморларда эса клиник ремиссия 8 ойдан зиёдни ташкил этиб, ўртача ҳисобда 9,1 ойга тенг бўлди. Даволашдан 9 ой кейин биринчи гурухда 31%, иккинчи гурухда 17.9% рецидив холати кузатилди. Даводан 2 йил кейинги кузатувда ушбу кўрсаткичлар куйидагича бўлди: биринчи гурух -56%, иккинчи гурух -35%.

Шундай қилиб, ОҲни даволаш натижалари шуни кўрсатдики, даволашнинг таклиф этилаётган такомиллаштирилган усули тери-потологик жараённинг бартараф этилиш муддати, даволаш натижалари ва салбий таъсирлар частотасига кўра анъанавий даволаш усулидан устун туради.

ОҲга чалинган беморлар қон зардоби ва терисининг шикастланган қисмидаги азот оксиди кўрсаткичига қўлланилаётган даволаш усулларининг таъсирини тадқиқ қилиш натижасида анъанавий даволаш усулида NO кўрсаткичи даволашгача бўлган кўрсаткичга нисбатан пасайишга мойил эканлиги маълум бўлди ($p>0,05$). Бу анъанавий даволаш усули ОҲга чалинган беморларнинг NO кўрсаткичларида аниқланган бузилишларнинг тикланишида кутилган ижобий самарани бермаслигидан далолатдир.

Такомиллаштирилган даволаш усулининг қўлланилиши ОҲга чалинган беморлар қон зардобидаги азот оксиди миқдорини (даволашгача бўлган 15,69±0,68 мкмоль/л дан даволашдан кейинги 12,85±0,59 мкмоль/л гача, $p<0,01$) даволанишгача бўлган кўрсаткичга нисбатан сезиларли даражада пасайтиришга эришиш имконини берди. Таъкидлаш жоизки, такомиллаштирилган даволаш усулининг қўлланилиши анъанавий даволаш усулига қараганда қон зардобидаги азот оксиди кўрсаткичларида аниқланган бузилишларнинг тикланишида ижобий самарага эга.

Терининг шикастланган жойларидаги азот оксиди миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики, такомиллаштирилган даволаш усули таъсирида у статистик жиҳатдан ишончли (7,76±0,36 мкмоль/л, $p<0,01$) тарзда даволашгача бўлган кўрсаткичга нисбатан (12,31±0,37) камайди. Анъанавий даволаш усу-

лида бундай кўрсаткичлар статистик жиҳатдан фарқ қилмади (даволашгача – 12,49±0,37мкмоль/л ва даволашдан кейин – 10,48±0,35).

Шундай қилиб, даволашнинг такомиллаштирилган усули клиник самарадорлик ҳамда қон зардоби ва терининг шикастланган жойларидаги азот оксиди миқдори бўйича анъанавий усулдан сезиларли равишда фарқ қилиб, уни ОҲни даволашда кенг амалий қўллаш учун тавсия қилиш мумкин.

ХУЛОСА

Олиб борилган тадқиқот натижасида ва олинган маълумотлар асосида қўйидагича хулосаларга келинди:

1. ОҲли беморларда аксарият ҳолларда касалликнинг комедонли тури (46,1%) ва ўрта оғирлик даражаси (38,8%) ташхисланади. Кўпинча, касалликнинг сабабчиси эмоционал-стрессли ҳолатлар (23%) ва нотўғри овқатланиш (20,6%) ҳисобланади. Юқори нафас йўллари сурункали инфекцияси (20%) ва ошқозон-ичак йўли касалликлари (22,4%) йўлдош патологиялар орасида устунлик қилади.

2. CYP17A1 гени rs 743572 полиморфизмининг мойиллик ва протектив вариантлари ташувчиси билан ОҲ ривожланиш хавфи ва клиник кечиши орасида аҳамиятли боғлиқлик аниқланди. A/G ва G/G генотип вариантлари ОҲ ривожланиш хавфининг ошганганлиги, A/A варианти эса пастлиги билан ассоциацияланади. Бундан ташқари CYP17A1 генининг G/G генотипик варианти ОҲнинг *Demodex folliculorum* туридаги каналар билан ассоциацияланган шакли ривожланишида сезиларли даражада ҳисса қўшади.

3. ОҲга чалинган беморлар гуруҳи ва шартли соғлом гуруҳлар орасида CYP1A1 гени rs 4646421 полиморфизмининг учраш частотасида статистик жиҳатдан ишончли фарқ аниқланмади ($\chi^2<3,8$; $p>0,05$). Мазкур геннинг ОҲ ривожланиши ва клиник кечишида мустақил ҳиссаси сезиларли эмас.

4. CYP17A1 (rs 743572) + CYP1A1 (rs 4646421) генларининг полиморф вариантлари комбинацияси ОҲ ривожланиш хавфини келтириб чиқаришга мойил бўлиб, бу эса жинсий гормонлар метоболизми ва тери ёғ безларининг секрет ишлаб чиқаришини тартибга солишда ушбу генлар маҳсулотларининг эҳтимолий мураккаб синтроп ва тармоқли ўзаро таъсири мавжудлиги ҳақидаги концепцияга мос келади.

5. Оддий ҳуснбузарга чалинган беморлар қон зардоби ҳамда зарарланган терисида азот оксиди миқдорининг статистик жиҳатдан ишончли ортиши кузатилди ($p<0,01$), ушбу биокимёвий константа касаллик даражасининг оғирлиги ва муддати узайиши билан боғлиқ равишда ортиб борди.

6. Генлар полиморфизми тадқиқига асосланиб, ОҲ ривожланиш хавфи ва клиник кечишини башорат қилишнинг янги самарали мезонлари ишлаб чиқилди. Стандарт даволаш схемасига нисбатан тошмалар йўқолиш муддатини қисқартириш, беморлар катта фоизида клиник соғайишга эришиш, клиник ремиссия давомийлигини узайтириш ҳамда азот оксиди миқдорини пасайтириш имконини берувчи даволаш усули такомиллаштирилди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

МАЛИКОВА НИЛУФАР НУСРАТУЛЛАЕВНА

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВУЛЬГАРНЫХ УГРЕЙ

14.00.11 – Дерматология и венерология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.3.PhD/Tib347.

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском и английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyonet.uz.

Научный руководитель:	**Арифов Саидкасим Сайдазимович,** доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	**Ваисов Адхамжон Шавкатович,** доктор медицинских наук, профессор
	Гильдиева Маргарита Сабировна доктор биологических наук
Ведущая организация:	**Ташкентский государственный стоматологический институт**

Защита диссертации состоится «____» _____2020 г. в «_____» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 по присуждению ученых степеней при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71–262–33–14, e-mail: tashpmi@mail.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № _____) Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71–262–33–14.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____2020 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____2020 года).

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

К. Н. Хаитов,
ученый секретарь Научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.м.н.

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы в мире отмечается рост количества больных, страдающих вульгарными угрями (ВУ). Заболевание характеризуется тяжелым течением и снижением качества жизни пациентов. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, «…болезнь больше наблюдается у мальчиков, пик заболевания у девочек наблюдается в 14–16 лет, а у мальчиков в 16–17 лет. Распространенность среди подростков и лиц молодого возраста достигает 80%»[1]. Исследования показали, что «… в сельских местностях ВУ встречаются меньше, чем в городских, у 20% больных наблюдается среднетяжелое и тяжелое течение заболевания, у 25% развивается симптомокомплекс постакне…»[2]. Высокая распространенность болезни в свою очередь требует разработки мер по изучению генетических маркеров, позволяющих прогнозировать риск ее развития и усовершенствовать методы лечения.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям по выявлению рисков развития, раннего диагностирования вульгарных угрей, совершенствованию методов их лечения и профилактики. В этом направлении изучение этио-патогенетических факторов развития ВУ, оценка значения аллельных и генотипических вариантов кандидат генов в различных популяциях в формировании и клиническом течении заболевания, а также усовершенствование алгоритмов лечения остаются приоритетными направлениями современных научных исследований. Раннее диагностирование и прогнозирование риска развития и клинического течения вульгарных угрей на основе молекулярно-генетических и биохимических исследований, а также усовершенствование лечебных мероприятий являются актуальными проблемами которые стоят перед специалистами отрасли.

В нашей стране осуществляются меры по совершенствованию социальной защиты населения и системы здравоохранения, в частности раннему и точному диагностированию кожных заболеваний у населения, уменьшению их осложнений применением эффективных методов лечения. В комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения определены задачи по «…повышению доступности и качества оказания медицинских и социально-медицинских услуг для населения, формированию здорового образа жизни среди населения, укреплению материально-технической базы медицинских учреждений, дальнейшему реформированию сферы здравоохранения, в первую очередь, системы скорой и неотложной медицинской помощи, укреплению здоровья семьи, защите материнства и детства»[3]. В этом направлении важное значение имеет поднятие на новый уровень качества оказания медицинских услуг населению, в частности разработка новых подходов к генетической диагностике риска развития и лечению кожных и венерических заболеваний.

---

[1] United Nations, 2015. www.who.int/maternal

[2] Spencer E. H., Ferdowsian H. R., Barnard N. D. Diet and Acne, Int. J Dermatol. 2009; 48(4): pp. 339–347.

[3] Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан в 2017–2021 годах» и № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», а также в других нормативно правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данная диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий в республики – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования этиология и патогенез ВУ до конца не изучены. Исследовано участие процессов перекисного окисления, оксида азота и антиоксидантной активности в патогенезе развития ВУ. При этом у большинства больных наблюдалось повышение уровня малонового диальдегида и снижение активности супероксиддисмутазы, каталазы и глютатиона. Нарушение показателей зависело от клинических форм, тяжести и длительности течения заболевания. Полученные данные позволили включить антиоксиданты в терапию ВУ (Al-Shobaili H. A., 2014).

Уровень оксида азота у больных с ВУ изучен мало, и результаты этих исследований противоречивы. Если одни авторы обнаружили достоверно высокий ($P<0,05$) уровень оксида азота на фоне повышения карболена, малонового диальдегида (Al-Shobaili H. A., 2013), то другие (Sarici G., 2010) признали, что не было выявлено статистически достоверного различия уровня оксида азота от показателей контрольной группы. Оксид азота участвует во многих физиологических процессах. Повышение его уровня может усилить процесс липопероксидации, что имеет большое значение в формировании ВУ.

В последнее время особое внимание уделяется взаимосвязи генов в формировании ВУ, в частности, полиморфизма генов CYP17A1 и CYP1A1, поскольку эти гены кодируют цитохром P450c, который является одним из ключевых ферментов, участвующих в биосинтезе андрогенов, в частности тестостерона, являющегося пусковым фактором в развитии ВУ. Установлено, что гомозиготный ген CYP17A1 у китайской и иранской популяции значительно повышает риск развития тяжелых форм ВУ. Вместе с тем у индонезийских пациентов полиморфизм CYP1A1, CYP17A1 генов не является риск-фактором для развития тяжелых форм ВУ (He L., 2006; Chamaie-Nejad F, 2018; Anwar A.I., 2013). В исследованиях европейских ученых Paraskevidas A. и Sobjanek M. (2015) также показано отсутствие ассоциации между данным полиморфизмом генов и развитием ВУ в греческих и польских популяциях. Следовательно, выраженность генной регуляции метаболизма тестостерона варьируется от национальной предрасположенности больных. При-

веденные выше факты свидетельствуют о том, что причины возникновения и развития ВУ и вопросы повышения эффективности его лечения являются для дерматовенерологов актуальной проблемой.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом Ташкентского института усовершенствования врачей в рамках темы «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2017–2020 гг.).

Цель исследования состоит в определении клинико-биохимических и молекулярно-генетических механизмов развития ВУ.

Задачи исследования:

определить факторы, формирующие развитие ВУ и изучить клиническое течение заболевания;

установить частоты аллельных и генотипических вариантов полиморфизма генов CYP17A1 (rs 743572) и CYP1A1 (rs 4646421) у больных с ВУ;

выявить ген-генные взаимодействия генов CYP17A1 и CYP1A1 в формировании и клиническом течении ВУ;

изучить роль и значение генетических маркеров в формировании ВУ, ассоциированных с клещами рода *Demodex folliculorum*;

исследовать состояние оксида азота у больных с ВУ;

усовершенствовать метод лечения больных с ВУ на основе клинико-биохимических показателей.

Объектом исследования были 165 больных, наблюдавшихся с 2015 по 2018 гг. в Республиканской кожно-венерологической клинической больнице, и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии.

Предметом исследования были периферическая кровь и сыворотка для биохимических и молекулярно-генетических исследований, а также образцы содержимого из элементов сыпи для микробиологических, биохимических исследований.

Методы исследований. В диссертационной работе использованы общеклинические, биохимические, микробиологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлен уровень частоты аллельных и генотипических вариантов генов CYP1A1 и CYP17A1, участвующих в первой фазе биотрансформации ксенобиотиков и взаимодействиях регуляции метаболизма половых гормонов, связанных с развитием ВУ;

впервые доказано, что риск формирования и клиническое течение ВУ у лиц узбекской национальности связано с полиморфизмом гена CYP17A1(rs 743572);

впервые определен аддитивный эффект ген-генного взаимодействия генов CYP17A1 (rs 743572)+CYP1A1 (rs 4646421) в регуляции метаболизма половых гормонов, витамина А и выработке секрета сальных желез в меха-

низме риска формирования и клинического течения ВУ в узбекской популяции;

установлено, что негативный генотипический вариант G/G гена CYP17A1 является предрасполагающим фактором в развитии ВУ, ассоциированных с клещами рода *Demodex folliculorum*.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

на основе генетических исследований были разработаны новые генетические критерии эффективного прогнозирования риска формирования и клинического течения ВУ;

определена взаимосвязь увеличения уровня оксида азота в сыворотке крови и в очаге поврежденной кожи больных с ВУ с клинической формой, тяжестью течения и длительностью болезни;

на основе биохимических показателей разработан усовершенствованный метод лечения больных с ВУ.

Достоверность результатов исследования подтверждается современными подходами и методами, использованными в работе, соответствием теоретических данных с полученными результатами, методологической правильностью исследований, достаточным количеством больных, обработкой материала статистическими методами исследования, а также сопоставлением результатов исследования с зарубежной и местной информацией, утверждением приведенных выводов и полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что на основе современных молекулярно-генетических исследований получены новые данные, свидетельствующие об ассоциированности генов CYP17A1 и CYP1A1, продукты которых принимают непосредственное участие в дисбалансе стероидных гормонов в развитии ВУ. Полученные данные вносят значительный вклад в формирование фундаментальных представлений о генетических основах метаболизма половых гормонов в развитии ВУ.

Практическая значимость работы определяется тем, что разработаны новые критерии эффективного прогнозирования формирования риска и клинического течения ВУ на основе генетических исследований. На основе биохимических исследований усовершенствован патогенетический метод терапии ВУ, позволяющий повысить экономическую эффективность за счет уменьшения продолжительности лечения, снижения частоты рецидивов заболевания, улучшения качества жизни больных.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по определению клинико-биохимических и молекулярно-генетических механизмов развития ВУ:

утверждена методическая рекомендация «Эффективность терапии вульгарных угрей с учетом состояния оксида азота» (Заключение № 8н-д/300 Министерства здравоохранения от 5 декабря 2019 года). Предложенный метод терапии способствовал получить клиническое выздоровление у большого количества пациентов, снижению частоты рецидивов ВУ,

улучшению качества жизни пациентов и уменьшению продолжительности лечения.

Полученные научные результаты по определению клинико-биохимических механизмов развития ВУ внедрены в систему здравоохранения, в частности в практическую деятельность Самаркандского и Бухарского областных кожно-венерологических диспансеров (Заключение № 8н-з/1 Министерства здравоохранения от 6 января 2020 года). Это также позволило повысить экономическую эффективность за счет снижения частоты рецидивов заболевания, уменьшения продолжительности лечения, улучшения качества жизни больных путем применения усовершенствованного метода лечения больных с ВУ.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждены на 3 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 6 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлены актуальность и востребованность проведенных исследований, сформулированы цель и задачи исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практическая значимость результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Современные представления о патогенезе и лечении вульгарных угрей»** посвящена обзору литературы, где на основе отечественной и зарубежной литературы представлены современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения ВУ. На основе изложенного материала обоснована актуальность работы и определен ряд вопросов, требующих изучения в данной диссертации.

Во второй главе диссертации «**Клиническая характеристика обследованных пациентов и примененные методы исследования**» дана общая характеристика клинического материала и описаны использованные в работе лабораторно-инструментальные методы исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование 165 больных, страдающих ВУ. Подавляющее большинство (37,6%) больных были в возрасте 11-18 лет, мужчины составили 52,1%, женщины - 47,9%. При анализе давности заболевания большинство (33,9 %) пациентов болели от 3 до 5 лет. Причины, способствующие началу развития заболевания, смогли указать 116 (70,3%) больных. Наиболее часто

были упомянуты эмоционально-стрессовые состояния (23%) и неправильное питание (20,6%). Анализ перенесенных заболеваний показал, что большинство пациентов указывали на респираторные заболевания (25,4%) и заболевания желудочно-кишечного тракта (22,4%).

Проведенные клинико-лабораторные исследования позволили установить у 92 больных (55,75%) сопутствующую патологию. Инфекция верхних дыхательных путей установлена у 33 (20%) больных, патология желудочно-кишечного тракта - у 26 (15,75%), заболевание щитовидной железы диагностировано - у 15 (9,09%), нейроциркуляторная дистония и психоэмоциональное напряжение - у 10 (6%) и гинекологические заболевания- у 8 (4,8%) больных.

До обращения к дерматовенерологу 24 (14,5%) больных занимались самолечением. Из 165 больных 115 (66,7%) получали разнообразную терапию и 50 (30,3%) - не получали. Большинство пациентов – 59 (35,7%) получали топические препараты. Системное лечение принимали – 29 (17,6%) и комбинированное лечение - 27 (16,4%) больных.

Молекулярно-генетические методы – исследование ДНК, выделенной из венозной крови провели у 165 больных. Контрольную выборку для исследования CYP1A1 составили 161 и для CYP17A1 97 здоровых лиц без отягощенного дерматологического анамнеза. Выборки были сопоставимы по полу и возрасту и не имели родственных связей. Анализ ассоциаций был проведен при помощи сравнения двух выборок по типу «случай–контроль» и «случай–случай». Для выделения ДНК из периферической крови использовали адаптированный метод фенольно-хлороформной экстракции (Sambrook J., 1989). Генотипирование проводили с использованием наборов реагентов НПФ «Синтол» (Россия) по инструкции производителя, амплификацию – с помощью термоциклера Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета статистических программ OpenEpi 2009, Version 2.3.

Уровень оксида азота был определен по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO_2 и NO_3) по методике П. П. Голикова с соавт. (2000). Оксид азота исследовали в сыворотке крови и патологическом очаге у 79 больных с ВУ.

Клещи рода *Demodex folliculorum* в очагах поражения определяли микробиологическим методом. Полученный нативный препарат смотрели под микроскопом «Leica» при увеличении 7х8. При необходимости глубокого исследования клещей использовали объективы с увеличением 10х, 20х. При обнаружении одного и более клещей результат считался положительным.

В третьей главе «**Клиническая характеристика больных с вульгарными угрями**» приведена клиническая характеристика 165 больных с ВУ по клиническим формам и степени тяжести кожно-патологического процесса. При изучении клинической картины ВУ, согласно классификации Plewig G., Kligman A. M., Jansen J. J. (2000), были диагностированы следующие формы заболевания: комедоновые, папуло-пустулезные, конглобатные.

При анализе клинического материала установлено, что среди всех форм ВУ наиболее часто встречалась комедоновая (46,1%) форма. Папуло-пустулезная форма угрей была диагностирована у 44,2% и конглобатная форма - у 9,7% больных.

У 73 (44,2%) из 165 больных кожно-патологический процесс носил ограниченный характер, элементы располагались преимущественно в области щек, лба, виска, подбородка и у 92 (55,8%) больных процесс носил распространенный характер.

Проводимая лечебная тактика, прогноз заболевания определяются степенью тяжести течения вульгарных угрей и согласно классификации, предложенной Глобальным альянсом по улучшению результатов ВУ (Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., et al.; 2009), больные были разделены на 3 степени тяжести: легкая, средняя и тяжелая. Легкая степень тяжести заболевания была диагностирована у 59 (35,7%), средняя степень - у 64 (38,8%) и тяжелая степень - у 42 (25,4%) больных. Тяжелой формой чаще болели мужчины (17,57%), чем женщины (7,9%).

В четвертой главе диссертации **«Молекулярно-генетические исследования больных с вульгарными угрями»** были изучены частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs 4646421 (C6310T) гена CYP1A1 и rs 743572 гена CYP17A1 в группе пациентов с ВУ и контрольной выборке.

Для изучения частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма исследуемых генов в зависимости от клинической картины вульгарных угрей больные с учетом степени тяжести течения заболевания были разделены на 3 группы: легкой степенью тяжести страдали 59 больных, средней степенью тяжести-64 и тяжелой-42 (рис. 1).

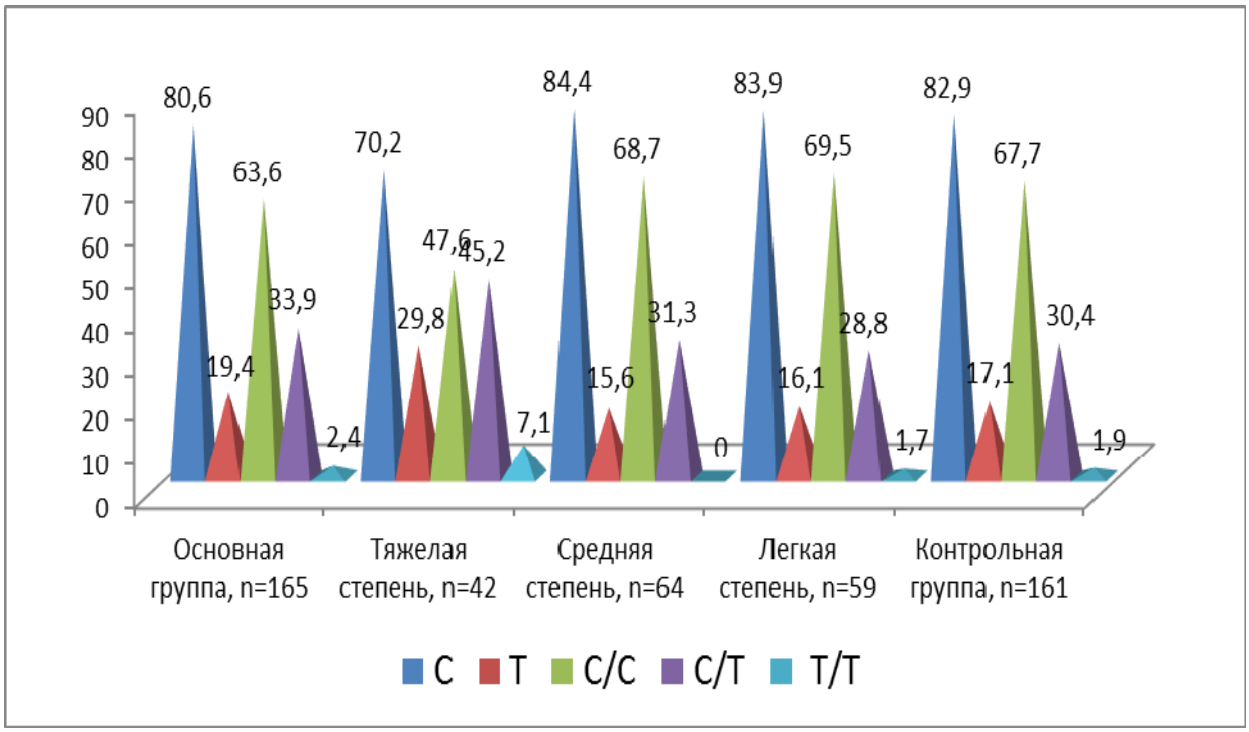


Рис. 1. Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs 4646421 гена CYP1A1 в группе пациентов с ВУ и в контрольной выборке

Частота распределения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs 4646421 гена CYP1A1 среди групп и подгрупп пациентов с ВУ и выборка контроля показали, что достоверных различий по частоте встречаемости мутантного аллеля Т между пациентами с ВУ и условно здоровыми донорами не было выявлено (соответственно 19,4% против 17,1% при χ^2=0,6; p=0,4; OR=1,2; 95% CI 0,784–1,74). При анализе генотипических вариантов полиморфизма rs 4646421 гена CYP1A1 показано незначительное преобладание частоты гомозиготного варианта дикого типа C/C у представителей популяционной выборки по сравнению с группой пациентов (соответственно 67,7% против 63,6% при χ^2=0,6; P=0,4; OR=0,8; 95% CI 0,52–1,3), что, возможно, обусловлено низкой частотой минорного генотипа T/T в исследованных группах (соответственно 1,9% против 2,4% при χ^2=0,1; P=0,7; OR=1,3; 95% CI 0,266–7,107).

Таким образом, статистически достоверных различий в частоте встречаемости аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs 4646421 гена CYP1A1 между группой пациентов с ВУ и условно здоровыми донорами не выявлено (χ^2<3,8; p>0,05). Самостоятельный вклад данного гена в развитие и клиническое течение ВУ незначим.

Результаты анализа частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 743572 гена CYP17A1 в группе пациентов с ВУ и контрольной выборке представлены в табл. 1. Аллели A и G в основной группе и группе контроля определялись с частотой 56,7% и 43,3% против соответственно 80,4% и 19,6%. При статистической обработке наблюдалось значимое различие в частоте носительства неблагоприятного аллеля G, которое в контрольной группе было достоверно выше (χ^2= 30,5; p<0,05; OR=3,1; 95% CI 2,07–4,75).

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs 743572 гена CYP17A1 в группе пациентов с ВУ и в контрольной выборке

№	Группа	n*	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
			A		G		A/A		A/G		G/G	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа, n=165	330	187	56,7	143	43,3	56	33,9	75	45,4	34	20,6
а	Тяжелая степень, n=42	84	18	21,4	66	78,6	2	4,8	14	33,3	26	61,9
б	Средняя степень, n=64	128	70	54,7	58	45,3	13	20,3	44	68,7	7	10,9
в	Легкая степень, n=59	118	99	83,9	19	16,1	41	69,5	17	28,8	1	1,7
2	Контрольная группа, n= 97	194	156	80,4	38	19,6	65	67,0	26	26,8	6	6,2

В исследованных группах пациентов и контроля частоты A/A, A/G и G/G генотипов составили 33,9%, 45,4% и 20,6% против соответственно 67,0%, 26,8% и 6,2%. Частота гетерозиготного генотипа A/G достоверно

увеличивается в группе больных с ВУ по сравнению с группой контроля (45,4% против 26,8%). Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития ВУ при наличии данного генотипа увеличивается более чем в 2,3 раза (χ^2=9,0; p=0,003; OR=2,3; 95% CI 1,321–3,92).

Также достоверно увеличивается частота неблагоприятного гомозиготного генотипа G/G гена CYP17A1 в группе больных ВУ (20,6%) по сравнению с контрольной группой (6,2%). Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития ВУ при наличии данного генотипа значимо увеличивается более чем в OR=3,9 раза (95% CI 1,587–9,761) при χ^2=9,8; p=0,002. Частота дикого генотипа A/A среди больных ВУ оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе (33,9% против 67,0% при χ^2=26,9; p<0,05; OR=0,2; 95% CI 0,148–0,43), что свидетельствует о защитном эффекте этого генотипа в отношении формирования данной патологии.

Следовательно, проведенный анализ полиморфизма rs 743572 гена CYP17A1 позволил обнаружить ассоциацию генотипов A/G и G/G с формированием ВУ. Генотипический вариант A/A является протективным маркером и ассоциируется с пониженным риском развития ВУ.

Интересно отметить, что распределение полиморфизма rs 743572 гена CYP17A1 в зависимости от степени тяжести заболевания также отличалось высокой достоверностью. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития тяжелой степени тяжести ВУ при наличии G/G генотипа значимо увеличивается более чем в 24 раза (χ^2=51,3; p<0,05; OR=24,6; 95% CI 8,75–69,35). Изучаемые группы не отличались по частотам гетерозиготного генотипа по данному полиморфизму (33,3% против 26,8%; χ^2=0,6; p=0,4; OR=1,4; 95% CI 0,62–2,9).

Таким образом, выявлена значимая зависимость между риском развития и клиническим течением ВУ с носительством предрасполагающих и протективных вариантов полиморфизма rs 743572 гена CYP17A1. Генотипические варианты A/G и G/G ассоциируются с повышенным риском, генотипический вариант A/A с пониженным риском развития ВУ.

Анализ ассоциации сочетаний неблагоприятных генотипов и формирования ВУ показал прямую корреляцию между количеством неблагоприятных генотипов генов локусов rs 743572 CYP17A1, rs 4646421 CYP1A1 и формированием и клиническим течением ВУ. При анализе ассоциации ВУ, их тяжести и сочетаний носительства «протективных» генотипов этих генов был показан значимый аддитивный эффект подобных взаимодействий в отношении формирования патологии.

Далее было проанализировано распределение аллельных и генотипических вариантов генов CYP17A1, CYP1A1 в группах пациентов с ВУ с наличием и отсутствием клещей рода *Demodex folliculorum*. У 72 пациентов определяли инфицированность клещами рода *Demodex folliculorum* («DF+»). Из них 20,8% (15/72) были пациенты с легкой, 36,1% (26/72) – со средней степенью тяжести и 43,1% (31/72) – с тяжелой степенью тяжести ВУ. Общая доля пациентов с наличием клещей рода *Demodex folliculorum* составила 54,2% (39/72). Из них 53,3% (8/15) составили пациенты с легкой, 61,5% (16/26) со средней и

48,4% (15/31) с тяжелой степенью тяжести ВУ. Доля пациентов с отсутствием клеща рода *Demodex folliculorum* составила 45,8% («DF-»). Из них 46,7% (7/15) составили пациенты с легкой, 38,5% (10/26) со средней и 51,6% (16/31) с тяжелой степенью тяжести ВУ.

Изучение аллелей и генотипов полиморфизма rs 743572 гена CYP17A1 среди «DF+» и «DF-» больных ВУ позволило проследить выраженную тенденцию: неблагоприятный генотип G/G оказывает предрасполагающее действие на риск развития ВУ, ассоциированных с клещами рода *Demodex folliculorum* (23,1% против 9,1%). Относительный риск «ВУ+ DF» был равен RR=2,5; 95% CI 0,74–8,61 при χ^2=2,5; p=0,1, а отношение шансов равнялось OR=3,0; 95% Cl 0,73–12,18 при χ^2=2,5; p=0,1.

Если учесть, что генотипический вариант G/G гена CYP17A1 является маркером дисбаланса половых гормонов, то нарушение в регуляции выработки половых гормонов приводит к гиперсекрецию себиума сальными железами и таким образом на коже носителей этого генетического варианта формируется благоприятная среда для усиленного размножения клещей рода *Demodex folliculorum*. По-видимому, это и является одной из ключевых причин формирования и развития ВУ, ассоциированных с клещами рода *Demodex folliculorum*.

В пятой главе «**Состояние оксида азота в сыворотке крови и коже у больных с вульгарными угрями**» изучено состояние оксида азота (NO) у больных с ВУ, поскольку в научной литературе изучению этой системы у пациентов с ВУ посвящено мало работ и их результаты противоречивы (Al-Shobaili H. A., 2013; Sarici G., 2010).

Состояние уровня NO в сыворотке крови и коже было исследовано у 79 больных с ВУ в возрасте 14–32 года, мужчин было 44, женщин 35. Контрольную группу составили 14 здоровых лиц аналогичного возраста. У 24 (30,4%) из 79 больных была диагностирована легкая степень течения ВУ, у 28 (35,44%) – средняя степень тяжести и у 27 (34,16%) – тяжелая степень. Полученные результаты исследования оксида азота в сыворотке крови больных с ВУ показали статистически достоверное ($p<0,01$) увеличение уровня NO в сыворотке крови (15,59±0,49 мкмоль/л) по сравнению со здоровыми лицами (9,46±0,23 мкмоль/л).

Исследование содержания оксида азота в сыворотке крови в зависимости от тяжести заболевания показало, что у больных с легкой степенью тяжести он составил 11,12±0,34 мкмоль/л и достоверно ($p<0,05$) отличался от показателей контрольной группы (9,46±0,23 мкмоль/л). По мере усиления тяжести ВУ отмечалось повышение уровня NO в сыворотке крови. У больных со средней степенью тяжести он равнялся 14,40±0,18 мкмоль/л, с тяжелой степенью тяжести заболевания уровень оксида азота составил 19,6±0,44 мкмоль/л и статистически достоверно ($p<0,01$) различался с контрольными величинами.

Результаты исследования данного показателя в зависимости от длительности кожно-патологического процесса показали, что у больных, страдающих заболеванием до одного года, показатели оксида азота составили 12,46± 0,79 мкмоль/л ($p<0,05$), у больных с длительностью болезни от 1 года до 3

лет – 14,51±0,70 мкмоль/л (p<0,01), с давностью от 3 до 5 лет – 15,29±0,67 мкмоль/л (p<0,01). Самый высокий показатель уровня NO выявлен при давности ВУ более 5 лет и был равен 20,70±1,00 мкмоль/л (p<0,01).

Изучение концентрации NO в коже у больных с ВУ показало, что в целом в очагах поражения с выраженным воспалением отмечалось достоверное (p<0,01) увеличение концентрации NO (12,39±0,26 мкмоль/л) по сравнению с показателями контрольной группы – 3,29±0,11 мкмоль/л.

При анализе уровня оксида азота в зависимости от тяжести течения ВУ установлено, что у больных с легкой степенью течения в патологическом очаге он составил 9,86±0,20 мкмоль/л и статистически достоверно (p<0,01) отличался от показателей группы сравнения (3,29±0,11). При средней степени тяжести течения показатели уровня NO равнялись 12,06±0,20 мкмоль/л и при тяжелой степени течения – 15,2±0,29 мкмоль/л и также статистически достоверно отличались от показателей здоровых лиц (p<0,01). Следовательно, во всех степенях тяжести течения заболевания наблюдалось статистически достоверное увеличение содержания оксида азота в воспалительном очаге по сравнению с данными группы контроля (p<0,01).

При исследовании содержания NO в пораженных участках кожи у больных с ВУ в зависимости от давности заболевания (M±m) установлено, что показатель уровня NO у больных с давностью заболевания до 1 года равнялся 11,90±0,46 мкмоль/л и статистически достоверно (p<0,01) отличался от показателей контрольной группы. Тогда как у больных с давностью заболевания от 1 года до 3 лет данный показатель составил 12,38± 0,41 мкмоль/л (p<0,01), с давностью болезни от 3 лет до 5 лет – 11,83±0,52 мкмоль/л (p<0,01) и с длительностью болезни свыше 5 лет – 13,76±0,63 мкмоль/л. (p<0,01) В контрольной группе уровень оксида азота в среднем равнялся 3,29±0,11 мкмоль/л, т.е. по мере увеличения давности уровень NO достоверно повышался.

Изучение уровня оксида азота в невоспалительном очаге, т.е. на видимо здоровой коже, статистически достоверно (p<0,01) был повышен и в среднем равнялся 4,97±0,12 мкмоль/л, у лиц контрольной группы – 3,29±0,11 мкмоль/л (p<0,01).

Уровень NO при легкой степени тяжести дерматоза (3,84±0,10 мкмоль/л, p<0,05), средней степени тяжести (4,72±0,08 мкмоль/л, p<0,01) и тяжелой степени течения (6,4±0,09 мкмоль/л, p<0,01) статистически достоверно был выше, чем показатель контрольной группы (3,29±0,11 мкмоль/л).

Таким образом, у больных с ВУ уровень NO в сыворотке крови, в коже с выраженным воспалительным процессом и видимо здоровой коже статистически достоверно повышен и данный показатель возрастает параллельно по мере утяжеления степени тяжести и увеличения длительности заболевания.

Шестая глава **«Клиническая эффективность терапии больных с вульгарными угрями и динамика биохимических показателей в процессе лечения»** посвящена усовершенствованию терапии больных с ВУ и изучению состояния оксида азота под влиянием проводимых методов лечения.

Для изучения эффективности усовершенствованного метода терапии больные были разделены на 2 группы.

Первая группа больных состояла из 87 человек, которым было назначено лечение согласно стандартам обследования и лечения по дерматовенерологии утвержденным (2017 г.) Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан. Данное лечение состояло из витаминотерапии (аскорбиновая кислота, витамины группы В, ретинол ацетат, токоферол ацетат), по показаниям – антигистаминные препараты, при средней и тяжелой степени – системные антибиотики и наружно антибиотики, антисептики.

Вторая группа больных состояла из 78 лиц, которые одновременно со стандартной терапией получали «Мексидол» (125 мг) внутрь и наружно гель «Дерива С» (адапален+клиндамицин) и тоник «Фатидерм». «Мексидол» принимали по 1 таблетке 3 раза в день, наружно применяли органический раствор тоника «Фатидерм», который распыляли 4 раза в день на очаги поражения. Больным этой группы при легкой степени тяжести назначали адапален в виде геля («Дерива гель»), при средней и тяжелой степенях адапален+клиндомицин – «Дерива С» гель. Препарат наносили на очаги поражения 1 раз в сутки вечером на очищенную и сухую кожу. Длительность терапии зависела от клинической картины ВУ и системную терапию больные продолжали согласно инструкции препарата. Наружная терапия продолжалась до полного рассасывания элементов сыпи. Для объективной оценки результатов терапии обе группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести кожно-патологического процесса.

Под влиянием усовершенствованной терапии кожно-патологические элементы сыпи (комедоны, папулы, пустулы, узлы и воспаления) разрешились статистически достоверно ($p<0,05$) раньше, чем при традиционном методе лечения. Так, если комедоны исчезали в среднем на 6,67 дне лечения, то при усовершенствованном методе терапии – 6,09 день. При традиционном методе лечения папулы исчезали в среднем на 7,03 день, пустулы – 9,10, узлы – 12,48 и воспаления – 15,69 дне, тогда как при усовершенствованном методе лечения эти показатели составили соответственно 6,54; 7,90; 11,65; 14,65 дней.

Анализ сроков разрешения элементов сыпи в зависимости от степени тяжести акне показал достоверно раннее разрешение высыпания под влиянием усовершенствованного лечения, чем традиционного.

В результате проведенной терапии по усовершенствованному методу клиническое выздоровление наблюдали у 28 (35,9%) больных и этот показатель статистически достоверно ($p=0,04$) отличался от традиционной терапии – 19 (21,3%). При этом клиническое выздоровление по предлагаемому методу OR составило 2,0 ($\chi^2=4,0$) по сравнению с традиционным методом. Пациенты со значительным улучшением в группе больных, к которым применялся традиционный метод, составили 42 (48,3%), тогда как в группе больных, получавших усовершенствованный метод – 32 (41,0%) и OR составил 0,7 ($\chi^2=0,9$, $\chi^2=0,3$). При традиционной терапии у 26 (29,9%) больных

наступило улучшение, тогда как от усовершенствованной терапии - у 18 (23,1%) больных (OR=1,4, χ^2=1). Следовательно, в предлагаемом методе отмечено больше больных с клиническим выздоровлением.

Под влиянием проводимых методов терапии были отмечены различные побочные эффекты. У 14 (16,1%) из 87 больных первой группы наблюдали следующие побочные эффекты: со стороны желудочно-кишечного тракта у 8 больных были диспепсические нарушения (изжога - у 3, метеоризм и тошнота - у 3, диарея - у 2 больных), аллергические высыпания - у 4, головные боли - у 2 больных. Тогда как у больных, получавших усовершенствованный метод терапии, побочные эффекты наблюдали у 8 (10,2%) больных: со стороны желудочно-кишечного тракта у 5 больных были диспепсические нарушения (изжога - у 1, обострение хронического гастрита - у 1, тошнота - у 1, запор - у 1, диарея - у 1 больного), аллергические высыпания - у 2 и обострение мигрени - у 1.

Продолжительность клинической ремиссии у больных, лечившихся традиционным методом терапии, в среднем составила более 6 месяцев и в среднем равнялась 7,2 месяца, тогда как при усовершенствованном методе продолжительность клинической ремиссии была более 8 месяцев и составила в среднем 9,1 месяца. Рецидив заболевания через 9 месяцев после терапии в первой группе отмечали у 31%, во второй - 17,9%. После двух летнего наблюдения данные показатели составили 56% и 35% соответственно.

Таким образом, судя по результатам терапии больных с ВУ, предлагаемый усовершенствованный метод терапии по срокам разрешения кожно-патологического процесса, низкой частотой побочных эффектов и рецидивов превосходит традиционный метод терапии.

Изучение влияния проводимых методов лечения на показатели оксида азота в сыворотке крови и на пораженных участках кожи у больных с ВУ показало, что при традиционном методе выявляется склонность уровня NO к снижению по сравнению с данными до лечения ($p>0,05$). Это свидетельствует о том, что традиционная терапия не оказывает ожидаемого положительного эффекта в восстановлении выявленных нарушений в показателях NO у больных с ВУ.

Применение усовершенствованной терапии позволило достичь достоверно значительного снижения уровня оксида азота в сыворотке крови у больных с ВУ (с 15,69±0,68 мкмоль/л до лечения до 12,85±0,59 мкмоль/л после лечения, $p<0,01$) по сравнению с показателями до лечения. Следует отметить, что применение усовершенствованного метода терапии по сравнению с традиционным методом лечения оказывает положительный эффект в восстановлении выявленных нарушений в показателях оксида азота в сыворотке крови больных с ВУ.

Изучение содержания оксида азота на пораженных участках кожи показало, что под влиянием усовершенствованного метода терапии он снижался статистически достоверно (7,76±0,36 мкмоль/л, $p<0,01$) против показателей до лечения (12,31±0,37). Тогда как при традиционной терапии аналогичные показатели статистически не различались (до лечения – 12,49±0,37 мкмоль/л

и после лечения – 10,48±0,35).

Таким образом, усовершенствованный метод терапии по клинической эффективности и уровню снижения оксида азота как в сыворотке крови, так и в очаге поражения существенно превосходит стандартный метод терапии, поэтому его можно рекомендовать для широкого практического применения в терапии ВУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди больных с ВУ часто диагностируется комедоновая форма (46,1%) и средняя степень тяжести (38,8%) течения заболевания. Частыми причинами развития заболевания являются эмоционально-стрессовые состояния (23%) и неправильное питание (20,6%). Среди сопутствующих патологий часто выявляются хронические инфекции верхних дыхательных путей (20%) и заболевания желудочно-кишечного тракта (22,4%).

2. Выявлена значимая зависимость между риском развития и клиническим течением ВУ с носительством предрасполагающих и протективных вариантов полиморфизма rs 743572 гена CYP17A1. Генотипические варианты A/G и G/G ассоциируются с повышенным, вариант A/A ассоциируется с пониженным риском развития ВУ. Кроме того, генотипический вариант G/G данного гена вносит значимый вклад в развитие ВУ, ассоциированной с клещами рода *Demodex folliculorum*.

3. Статистически достоверных различий в частоте встречаемости полиморфизма rs 4646421 гена CYP1A1 между группой пациентов с ВУ и условно здоровыми донорами не выявлено ($\chi^2<3,8$; $p>0,05$). Самостоятельный вклад данного гена в развитие и клиническое течение ВУ незначим.

4. Комбинация полиморфных вариантов генов CYP17A1 (rs 743572) + CYP1A1 (rs 4646421) значимо предрасполагает к риску развитию ВУ, что согласуется с концепцией о возможных сложных синтропных и сетевых взаимодействиях продуктов этих генов в регуляции метаболизма половых гормонов и выработке секрета сальных желез кожи.

5. У больных с ВУ отмечается статистически достоверное ($p<0,01$) повышение уровня оксида азота как в сыворотке крови, так и в коже, и данная биохимическая константа возрастает параллельно с утяжелением степени тяжести и увеличением давности заболевания.

6. Разработаны новые критерии эффективного прогнозирования риска развития и клинического течения ВУ с учетом исследования полиморфизмов генов. Усовершенствован метод терапии, позволяющий сократить сроки исчезновения высыпаний, получить клиническое выздоровление у большего процента больных, увеличить продолжительность клинической ремиссии и снизить показатели оксида азота по сравнению со стандартной схемой лечения.

SCIENTIFIC COUNCIL No. DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION

MALIKOVA NILUFAR NUSRATULLAEVNA

CLINICAL BIOCHEMICAL AND MOLECULAR GENETIC MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF ACNE VULGARIS

14.00.11 – Dermatology and venereology

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

TASHKENT – 2020

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2017.3.PhD/ Tib347.

The dissertation was carried out at Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of "ZiyoNet" Information and Educational Portal at www.ziyonet.uz.

Scientific supervisor:	**Arifov Saidkasim Saydazimovich** Doctor of Medicine, Professor
Official opponents:	**Vaisov Adkhamjon Shavkatovich** Doctor of Medicine, Professor
	Gildieva Margarita Sabirovna Doctor of Biological Sciences
Leading organization:	**Tashkent State Dental Institute**

The defence of the doctoral dissertation will be held on "___" _____ 2020, at _____ at the meeting of the Scientific Council No. DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: tashpmi@mail.uz).

The doctoral 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 city; Tel./fax: (+998) 71-262-33-14.

The abstract of the dissertation was distributed on "_____"_____2020.
(Registry record No. _____ dated "_____"_____2020)

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

K. N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine

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

INTRODUCTIION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to determine the clinico-biochemical and molecular-genetic mechanisms of development of acne vulgaris.

The object of the research were 165 patients observed from 2015 to 2018 in the Republican Dermatovenerological Clinical Hospital and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenerology and Cosmetology.

Scientific novelty of the research consists of the following:

The frequency level of the allelic and genotypic variants of the CYP1A1 and CYP17A1 genes has been established, which are involved in the first phase of xenobiotic biotransformation and in the interactions of regulation of sex hormone metabolism associated with the development of acne vulgaris;

For the first time, it has been proven that the risk of the formation and clinical course of acne vulgaris in people of uzbek nationality is associated with polymorphism rs 743572 of its controlling (CYP17A1) gene;

For the first time, we have determined the additive effect of the gene-gene interaction of the CYP17A1 (rs 743572) + CYP1A1 (rs4646421) genes in the regulation of sex hormone metabolism, vitamin A and the secretion of sebaceous glands in the mechanism of the risk of formation and clinical course of acne vulgaris in the uzbek population;

The negative genotypic variant G/G of the CYP17A1 gene has been found to be a predisposing factor in the development of acne vulgaris associated with mites of the genus *Demodex folliculorum*.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on determining the clinico-biochemical and molecular-genetic mechanisms of development of acne vulgaris:

the methodological recommendation “Effectiveness of the treatment of acne vulgaris taking into account the state of nitric oxide” was approved (Certificate No. 8n-d/300 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan as of 5 December 2019). This methodological recommendation has helped to reduce the recurrence frequency of acne vulgaris, improve the quality of life of patients and reduce the duration of treatment.

The obtained research results aimed at determining the clinico-biochemical mechanisms of development of acne vulgaris have been introduced into the healthcare system, in particular, in the practical activities of Samarkand and Bukhara Regional Dermatovenerological Dispensaries (Certificate No.8n-z/1 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan as of 6 January 2020). This has made it possible to increase economic efficiency by reducing the recurrence frequency of the disease, reducing the duration of treatment and improving the quality of life of patients with the help of an improved method of treatment of the patients with acne vulgaris.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 120 pages consisting of an introduction, 6 chapters, conclusions, practical recommendations and a list of used literature.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

1. Каримов Х.Я., Арифов С.С., Маликова Н.Н., Бобоев К.Т. Роль генетических факторов в патогенезе и клиническом течении вульгарных угрей // Медицинский журнал Узбекистана. – 2016. – №2. – С. 120–124. (14.00.00; №8).

2. Маликова Н.Н., Арифов С.С. К терапии вульгарных угрей // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2018. – № 1–2 (81–82). – С. 36–39. (14.00.00; №14).

3.Арифов С.С., Маликова Н.Н. Некоторые аспекты клинического течения вульгарных угрей // Медицинский журнал Узбекистана. – 2018. – №6. – С. 16–20. (14.00.00; №8).

4. N.Malikova, Kh.Karimov, K.Boboev, S.Arifov. The CYP17A1 rs743572 gene polymorphism and risk of development and clinical features of acne vulgaris in the Uzbek population // International Journal of Biomedicine. – 2019. – №9 (2) pp. 125–127 (15.00.00; 1).

5. N.Malikova, Kh.Karimov, S.Arifov, K.Boboev. Analysis of the association of polymorphism rs 464621 of cytochrome gene P450 1A1(CYP1A1) with formation and clinical course of acne in Uzbekistan // International Journal of pharmaceutical research. – 2019. – №11 (3). – pp. 1283–1288. (Scopus).

6. Арифов С.С., Маликова Н.Н. Об ассоциации между вульгарными угрями и клещом рода Demodex folliculorum // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2019. – № 3–4 (87–88). – С. 33–35. (14.00.00; №14).

II бўлим (Часть II; Part II)

7. Маликова Н.Н., Арифов С.С. Клинико-анамнестические аспекты вульгарных угрей // Материалы VII съезда дерматовенерологов республики Узбекистан. – Ташкент, 7–8 сентября 2017 г. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Ташкент. – 2017. – №2 (34). – С. 42.

8. Маликова Н.Н., Арифов С.С., Нурматова И.Б. К вопросу терапии вульгарных угрей // Материалы VII съезда дерматовенерологов Республики Узбекистан. – Ташкент, 7–8 сентября 2017 г. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент. – 2017. – №2. – С. 43.

9. S.Arifov, N.Malikova. Clinical course of acne vulgaris. // European Academy of Dermatology and Venereology, 27th EADV Congress. – France, Paris, 12–16 September, 2018, P0032.

10. Маликова Н.Н., Арифов С.С. Течение вульгарных угрей в зависимости от возраста больных // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2018. – №3-4. – С. 84.

11. Маликова Н.Н. Перенесенные и сопутствующие заболевания у больных с вульгарными угрями // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – Ташкент, 6–7 сентября 2018 г. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2018. – №3 (39). – С. 39.

12. Арифов С.С., Маликова Н.Н., Каримов Х.Я., Бобоев К.Т. Исследования полиморфизма rs-4646421 гена CYP1A1 в патогенезе и клиническом течении акне // Рахмановские чтения. Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии. XXXVI Научно-практическая конференция с международным участием. Сборник тезисов. Москва. – 2019. – С. 19–20.

13. Арифов С.С., Маликова Н.Н., Нурматова И.Б. Инновационные подходы к терапии акне // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – Ташкент, 6–7 сентября 2019 г. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2019. – №3 (43). – С. 78.

14. Маликова Н.Н., Арифов С.С., Нурматова И.Б. Значение роли оксида азота в патогенезе и клинике вульгарных угрей // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – Ташкент, 6–7 сентября 2019 г. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2019. – №3. – С. 126.

15. Маликова Н.Н. Значение полиморфизма rs 743572 гена CYP17A1 в патогенезе и клиническом течении вульгарных угрей // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – Ташкент, 6–7 сентября 2019 г. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2019. – № 3(43). – С. 126–127.

16. Маликова Н.Н., Маматкулов У.О. Состояние оксида азота в коже больных вульгарными угрями // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины». – Ташкент, 6–7 сентября 2019 г. // Дерматовенерология и эстетическая медицина. – 2019. – №3 (43). – С. 127.

17. S.Arifov, N.Malikova, K.Boboev , Kh.Karimov. Role of the rs 743572 polymorphism of CYP17A1 gene in the formation of acne // European Academy of Dermatology and Venereology, 28th EADV Congress. – Madrid, Spain, 9–13 October, 2019. P0114.

18. Арифов С.С., Маликова Н.Н. Эффективность терапии вульгарных угрей с учетом состояния оксида азота // Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 24 с.

Автореферат «Тил ва адабиёт таълими» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими 60x84 1/16. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табоғи: 2,5. Адади 100 нусха. Буюртма № 109.

Гувохнома № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.