ЖУРНАЛ МЕДИЦИНА И ИННОВАЦИИ

JOURNAL OF
MEDICINE and
INNOVATIONS

Номер ISSN 2181-1873 (Online)

4(20)
ДЕКАБРЬ, 2025

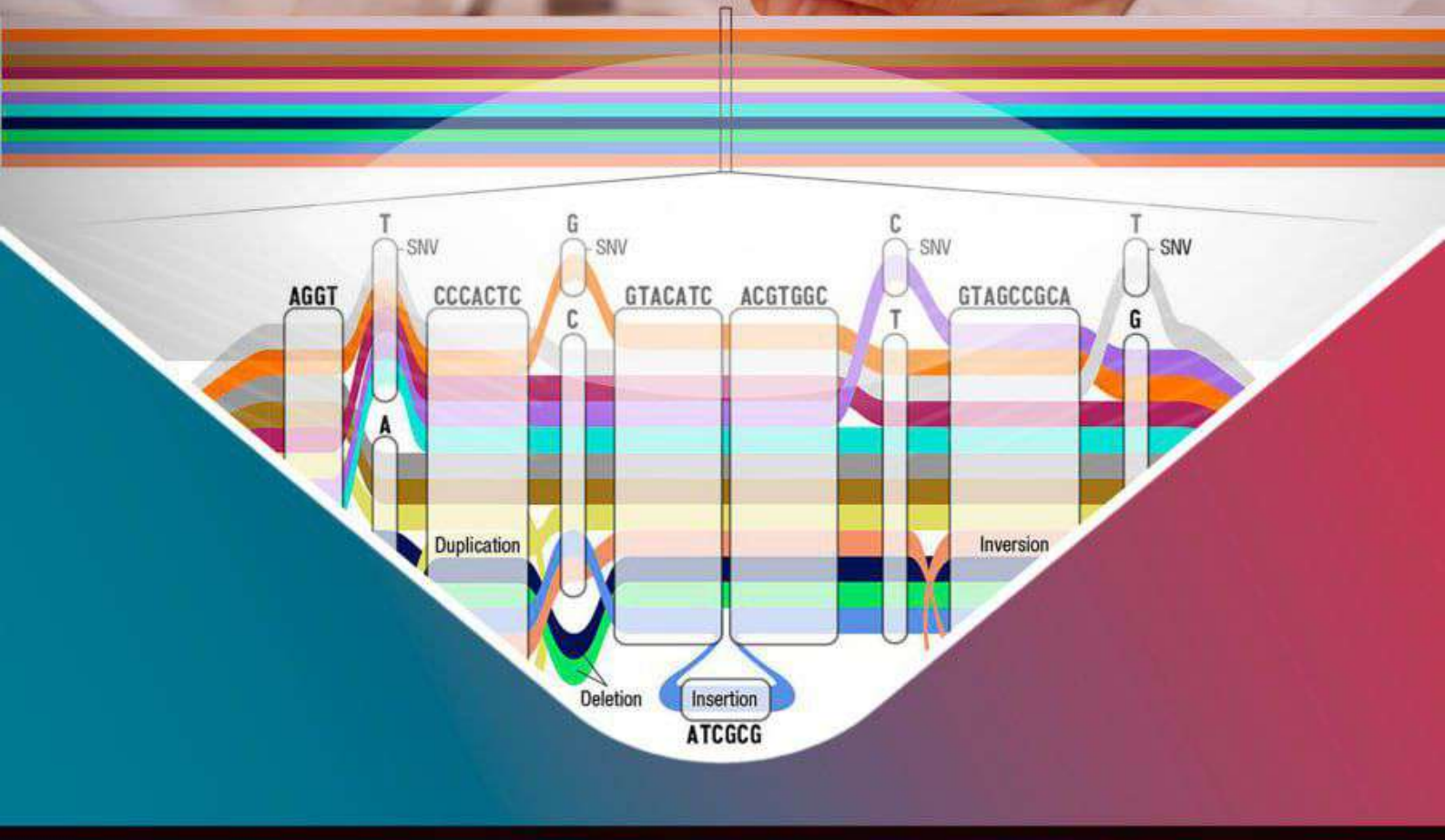


# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА МИОМЫ МАТКИ

# ПРЕДРАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА:ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

# ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВАХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

# ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ КОЖИ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ



**Bosh muharrir: Sh.A. Boymuradov - t.f.d., professor, rektor TDTU (O‘zbekiston)**
**Bosh muharrir o‘rinbosarlari:**
1. Xaydarov N.K. - t.f.d., professor
2. Yohanna Heikkilla - JAMK amaliy fanlar universiteti (Finlyandiya) t.f.d., professor
3. Amanullayev R.A. - t.f.d., professor (O‘zbekiston)
**Mas’ul kotiblar:**
1. Xramova N.V. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
2. Yuldashev A.A. - t.f.d., TDSI (O‘zbekiston)
**Tahrir hay’ati a’zolari:**
Rizayev J.A. - t.f.d., professor, SamDavTU rektori
Xeykki Pusa - JAMK amaliy fanlar universiteti (Finlyandiya)
Amxadova M.A. - t.f.d., MONIKI (Rossiya)
Li Ch.-professor,Yonsey universiteti (Janubiy Koreya)
Lops Diyego - Milan universiteti professori (Italiya)
Maslak Ye. Ye.-d.m.n., professor, VolgDTU (Rossiya)
Marselo Ignasio Valle, Chili universiteti professori (Chili)
Nurmamatov U. - Kardiff universiteti, tibbiyot fakulteti, (Buyuk Britaniya)
Kopbayeva M. T. - tibbiyot fanlari doktori, professor, Qozog‘iston Milliy universiteti (Qozog‘iston)
Prokopov A.A.-qishloq xo‘jaligi fanlari doktori, A.I. Yevdokimov nomidagi Moskva davlat tibbiyot universiteti (Rossiya)
Michiya Kobayashi - Kochi tibbiyot maktabi (Yaponiya)
Chon-Vu Kim - CHA universiteti (Janubiy Koreya)
Imshenetskaya T.A. - t.f.d., professor BelMAPO (Belorussiya)
Braylovskaya T.V. - t.f.d., professor "SNIIS i CHLX" (Rossiya)
Nuriyeva N.S. - t.f.d., professor YuGMU (Rossiya)
Shomuradov Q.E.- t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Xodjayeva D. T. - t.f.d., professor Buxmi (O‘zbekiston)
Haydarova D. K. - t.f.d.,professor TDTU (O‘zbekiston)
Xaydarov A.M. - tibbiyot fanlari doktori, TXKMRM(O‘zbekiston)
Bekjanova O.Ye. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Vohidov U.N. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Muxamedova Z.M. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Daminova L.T. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Baymakov S.R. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Yangiyeva N.R. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Kattaxodjayeva M.X. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Muhamedov I.M. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Yarmuxamedov B.X. - PhD, EMU universiteti (O‘zbekiston)
AzizovB.S. - t.f.d., TDTU(O‘zbekiston)
Sobirov M.A. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Tuychibayeva D.M. - t.f.d., TDSI (O‘zbekiston)
Murtazayev S.S. - t.f.d., TDSI (O‘zbekiston)
Mamatova N.M. - t.f.d., ToshPTI (O‘zbekiston)
Rizayeva S.M. - t.f.d., TDSI (O‘zbekiston)
Dusmuxamedov M.Z. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Hasanova L.E. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Babakulov Sh.X.-m.f.n., TDTU ((O‘zbekiston)
Hamdamov B. Z. - t.f.d., BuxMI (O‘zbekiston)
Abdullayeva L.M.-t.f.d.,TDTU (O‘zbekiston)
Ibragimov A. Yu.- t.f.d., TXKMRM (O‘zbekiston)
Ochilov K. R. - t.f.d., Buxmi (O‘zbekiston)
Nugmanova U. T.- t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
**Tahrir kengashi**
Abdullayev Sh.Yu. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Akbarov A.N. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Azimov M.I. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Daminova Sh.B. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Komilov X.P. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Melkumyan T. V. – t.f.d.,RXDU((Rossiya), t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Murtazayev S.S. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Nigmatov R.N. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Suvanov K.J. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Shamsiyev J.F. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
XabilovN.L. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Hasanova L.E. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Xodjimetov A.A. - k.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
XudanovB.O. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
Yakubov R.K. - t.f.d., TDTU (O‘zbekiston)
**O‘zbek tilidagi matn muharriri:** Usmonbekova G.K.,PhD, dotsent,TDTU (O‘zbekiston)
**Muharrir-dizayner:** Husanova Yu.B., TDTU doktoranti

**Главный редактор: Ш.А. Боймурадов - д.м.н., профессор, ректор**
ТГМУ (Узбекистан)
**Заместители главного редактора:**
1. Хайдаров Н.К. – д.м.н., профессор
2. Йоханна Хейккиля – д.м.н., профессор, JAMK Университет прикладных наук (Финляндия)
3. Амануллаев Р.А.–д.м.н.,профессор (Узбекистан)
**Ответственные секретари:**
1. Храмова Н.В. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
2. Юлдашев А.А. – д.м.н., ТГСИ(Узбекистан)
**Члены редакционной коллегии:**
Ризаев Ж.А.–д.м.н.,профессор, ректор СамГосМУ
Хейкки Пуса – JAMK Университет прикладных наук (Финляндия)
Амхадова М.А. – д.м.н., МОНИКИ (Россия)
Ли Ч.-профессор,Ёнсей университет(Южная Корея)
Лопс Диего–профессор Миланского университета (Италия)
Маслак Е. Е.–д.м.н. профессор,ВолгГМУ (Россия)
Марсело Игнасио Валле, профессор, Чилийский университет (Чили)
Нурмаматов У. – Кардиффский университет, медицинский факультет, (Великобритания)
Копбаева М. Т. – д.м.н.,профессор КазНМУ (Казахстан)
Прокопов А.А.–д.х.н.,МГМСУ им.А.И. Евдокимова (Россия)
Мичия Кобаяши – Медицинская школа Кочи (Япония)
Чон-Ву Ким – Университет ЧА (Южная Корея)
Имшенецкая Т.А. – д.м.н., профессор БелМАПО (Белоруссия)
Брайловская Т.В. – д.м.н., профессор "ЦНИИС и ЧЛХ" (Россия)
Нуриева Н.С. – д.м.н., профессор ЮГМУ (Россия)
Шомурадов К.Э.– д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Ходжаева Д. Т. – д.м.н, профессор Бухми(Узбекистан)
Хайдарова Д. К. – д.м.н.,профессор ТГМУ(Узбекистан)
Хайдаров А.М. – д.м.н., ЦРПКМР (Узбекистан)
Бекжанова О.Е. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Вохидов У.Н. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Мухамедова З.М. – д.ф.н., ТГМУ (Узбекистан)
Даминова Л.Т. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Баймаков С.Р. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Янгиева Н.Р. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Каттаходжаева М.Х. – д.м.н., ТГМУ(Узбекистан)
Мухамедов И.М. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Ярмухамедов Б.Х. – PhD, EMU Университет (Узбекистан)
Азизов Б.С. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Собиров М.А. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Туйчибаева Д.М – д.м.н., ТГСИ (Узбекистан)
Муртазаев С.С. – д.м.н., ТГСИ (Узбекистан)
Маматова Н.М. – д.м.н., ТашПМИ (Узбекистан)
Ризаева С.М. – д.м.н., ТГСИ (Узбекистан)
Дусмухамедов М.З. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Хасанова Л.Э. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Бабакулов Ш.Х.-к.м.н., ТГМУ(Узбекистан)
Хамдамов Б. З. - д.м.н., БухМИ (Узбекистан)
Абдуллаева Л.М.-д.м.н.,ТГМУ (Узбекистан)
Ибрагимов А. Ю.- д.м.н., ТХКМРМ(Узбекистан)
Очилов К. Р. - д.м.н., Бухми (Узбекистан)
Нугманова У. Т.- д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
**Редакционный совет**
Абдуллаев Ш.Ю. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Акбаров А.Н. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Азимов М.И. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Даминова Ш.Б. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Комилов Х.П. – д.м.н., ТГМУ(Узбекистан)
Мелькумян Т. В. – д.м.н., РУДН (Россия)
д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Муртазаев С.С. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Нигматов Р.Н. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Суванов К.Ж. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Шамсиев Ж.Ф. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Хабилов Н.Л. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Хасанова Л.Э. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Ходжиметов А.А. – д.х.н., ТГМУ (Узбекистан)
Худанов Б.О. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
Якубов Р.К. – д.м.н., ТГМУ (Узбекистан)
**Редактор узбекского текста:** Усманбекова Г.К.,PhD,доцент,ТГМУ (Узбекистан)
**Редактор-дизайнер: Х**усанова Ю.Б., докторант ТГМУ

| СОДЕРЖАНИЕ | | СОДЕРЖАНИЕ |
|---|---|---|
| **АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ** | | **CURRENT ISSUES IN MEDICINE** |
| **ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА МИОМЫ МАТКИ**<br>**Ирназарова Д.Х.** | **5** | **GENETIC MAP OF UTERINE FIBROIDS**<br>**Irnazarova D. Kh.** |
| **ПРЕДРАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА:ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ**<br>**Камилов Х.П., Каххарова Д.Ж., Мусаева К.А.** | **18** | **PRECANCER OF THE ORAL MUCOSA: TREATMENT TACTICS**<br>**Kamilov Kh.P., Kahharova D.J., Musaeva K.A.** |
| **ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ КОЖИ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ**<br>**Сабиров У. Ю.,Ходжаева Н. Б., Назарова И. И.** | **26** | **THE IMPACT OF ENDOCRINE STATUS ON SKIN AGING PROCESSES: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND CONTEMPORARY PERSPECTIVES**<br>**Sabirov U.Y.,Khodjaeva N. B.,Nazarova I. I.** |
| **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВАХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**<br>**Камилов Х. П.,Сапаров А. Б.** | **42** | **DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS IN TROPHIC ULCERS OF THE ORAL MUCOSA**<br>**Kamilov H. P., Saparov A. B.** |
| **ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ И ОБЗОРЫ** | | **PROBLEMATICAL ARTICLES AND REVIEWS** |
| **ПРЕДИКТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕДРАКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЛОСТИ РТА**<br>**Камилов Х.П. Каххарова Д.Ж. Мусаева К.А.** | **48** | **PREDICTOR ASPECTS OF PRECANCROUS ORAL DISEASES**<br>**Kamilov Kh.P. , Kahharova D.J., Musaeva K.A.** |
| **КАК ФОРМИРУЕТСЯ МЕЛАЗМА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ**<br>**Ходжаева Н.Б, Саидвалиева С.С.** | **53** | **HOW MELASMA DEVELOPS: CURRENT CONCEPTS**<br>**Khodjayeva N.B, Saiavaliyeva S.S.** |
| **ВЛИЯНИЕ АДИПОКИНОВ НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА И ПАРОДОНТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**<br>**Адилов К.З. Адилова Ш.Т.** | **66** | **THE EFFECT OF ADIPOKINES ON THE CONDITION OF ORAL CAVITY AND PERIODONTAL TISSUES: A REVIEW OF THE LITERATURE**<br>**Adilov K.Z. Adilova Sh.T.** |
| **ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ПРЕДРАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА**<br>**Камилов Х.П.,Каххарова Д.Ж.,Мусаева К.А.** | **75** | **HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND PRECANCEROUS LESIONS OF THE ORAL MUCOSA**<br>**Kamilov Kh. ,Kahharova D.J., Musaeva K.A.** |
| **КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ** | | **CLINICAL STUDIES** |

| | | |
|---|---|---|
| **ОТНОШЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ К СВОЕМУ ЗДОРОВЬЮ И СОСТОЯНИЕ ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА СРЕДИ КОНТИНГЕНТА ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ**<br>**Каюмов У., Ашурова Н.** | **80** | **PATIENTS' ATTITUDES TOWARDS THEIR HEALTH AND THE STATUS OF THE MAIN COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME AMONG THE CONTINGENT OF AN URBAN POLYCLINIC**<br>**KayumovU., Ashurova N.** |
| **ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ В ПРЕДМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД**<br>**Реймназарова Г. Д.** | **95** | **ETIOPATHOGENETIC AND HISTOLOGICAL FEATURES OF BENIGN CERVICAL LESIONS IN THE PREMENOPAUSAL PERIOD**<br>**Reimnazarova G.J.** |
| **АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА КОМОРБИДНЫЕ С АЛКОГОЛИЗМОМ**<br>**Курбаниязова Ш. Э.** | **103** | **AFFECTIVE DISORDERS COMORBID TO ALCOHOLISM**<br>**Kurbaniyazova Sh. E.** |
| **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТИРОВАННОЙ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ 7–12 ЛЕТ Г. ТАШКЕНТА**<br>**Исаходжаева Х., Даминова Ш., Маткулиева С.** | **109** | **EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF AN ADAPTED THERAPEUTIC AND PREVENTIVE PROGRAM FOR DENTAL DISEASES IN CHILDREN AGED 7-12 IN TASHKENT**<br>**Isakhodjaeva Kh., Daminova Sh., Matkulieva S.** |
| **КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОРТАНИ**<br>**Шерназаров О. Н.** | **116** | **COMPREHENSIVE REHABILITATION OF PATIENTS WITH BENIGN BENIGN TUMORS**<br>**Shernazarov O.N.** |
| **МИКРОТВЕРДОСТЬ ПЛОМБ ПРИ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ КОМПОЗИТА В НАГРЕТОМ СОСТОЯНИИ**<br>**Мелькумян Т.В., Шералиева С.Ш., Мусашайхова Ш.К., Камилов Н.Х., Иноятова Д.А., Дадамова А.Д.** | **121** | **MICROHARDNESS OF FILLINGS AFTER POLYMERIZATION OF COMPOSITE IN A HEATED STATE**<br>**Melkumyan T.V., Sheralieva S.Sh., Musashaykhova Sh.K., Kamilov N.Kh., Inoyatova D.A., Dadamova A.D.** |
| **ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕДРАКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЛОСТИ РТА**<br>**Камилов Х.П,Каххарова Д.Ж., Мусаева К.А.** | **126** | **HISTOCHEMICAL MARKERS OF PRECANCEROUS LESIONS OF THE ORAL CAVITY**<br>**Kamilov Kh.P. ,Kahharova D.J. Musaeva K. A.** |

**УДК: 618.14-006.36**

# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА МИОМЫ МАТКИ

Ирназарова Динара Хамидилоевна[1]
Ташкентский Государственный Медицинский Университет, Ташкент, Узбекистан
[1]PhD, докторант (DSc) кафедры Акушерства и гинекологии Ташкентского Государственного Медицинского Университета,
dinara.obg@gmail.com, https://orcid.org/0009-0003-9889-024X

# GENETIC MAP OF UTERINE FIBROIDS

Irnazarova Dinara Khamidiloyevna[1]
Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan
[1]PhD, Doctoral Student (DSc) at the Department of Obstetrics and Gynecology, Tashkent State Medical University,
dinara.obg@gmail.com, https://orcid.org/0009-0003-9889-024X

# БАЧАДОН МИОМАСИНИНГ ГЕНЕТИК ХАРИТАСИ

Ирназарова Динара Хамидилоевна[1]
Тошкент Давлат Тиббиёт Университети, Тошкент, Ўзбекистон
[1]PhD, Тошкент Давлат Тиббиёт Университети (DSc) докторанти,
dinara.obg@gmail.com, https://orcid.org/0009-0003-9889-024X

## АННОТАЦИЯ

**Цель:** обобщить современные данные о генетических механизмах, драйверных и сопряжённых вариантах и полиморфизмах, ассоциированных с развитием и фенотипом миомы матки и предложить «генетическую карту» с систематизацией маркёров по механистическим и клиническим категориям.

**Методы:** проведён систематический поиск литературы с применением PRISMA-алгоритма (поиск в PubMed/PMC, Scopus, Web of Science, MDPI, Nature, eLIBRARY) за период до декабря 2025 г.; включены рецензии, GWAS, молекулярные исследования, отчёты о семейных случаях и мета-анализы.

**Результаты:** основные драйверные мутации в спорадических миомах — это соматические варианты в MED12 (особенно экзон 2, ~50–70% узлов в ряде серий), перестановки/экспрессия HMGA2, потери/мутации в FH при HLRCC-ассоциированных опухолях, а также хромосомные перестройки (t(12;14) с затрагиванием RAD51B и другие). GWAS выявили ассоциации в локусах BET1L, TNRC6B, CCDC57, CDC42, а новые мультиомные исследования добавляют признаки вовлечения AHR, COL4A6, TERT и путей РНК-сплайсинга и ECM. Нерегулярная этническая распространённость, зависимость от гормонального статуса и роль эпигенетики/некодирующих РНК подчеркивают сложность картины.

**Выводы:** «генетическая карта» миомы должна включать (1) драйверные соматические мутации (MED12, HMGA2, FH, COL4A5/6 и др.), (2) предрасполагающие germline-варианты (HLRCC/FH), (3) полиморфизмы

риска (GWAS-локусы), (4) эпигенетические/микроРНК изменения и (5) структурные хромосомные перестройки. Понимание генетики важно для дифференцирования форм, прогноза ответа на терапию и разработки таргетных стратегий лечения.

**Ключевые слова:** миома матки, uterine leiomyoma, MED12, HMGA2, GWAS, FH, PRISMA, генетическая карта.

## ABSTRACT

**Objective:** to summarize current data on the genetic mechanisms, driver and conjugate variants and polymorphisms associated with the development and phenotype of uterine fibroids and to propose a "genetic map" with the systematization of markers by mechanistic and clinical categories.

**Methods:** a systematic literature search was conducted using the PRISMA algorithm (search in PubMed/PMC, Scopus, Web of Science, MDPI, Nature, eLibrary) for the period up to December 2025; reviews, GWAS, molecular studies, family case reports and meta-analyses were included.

**Results:** the main driver mutations in sporadic UFs are somatic variants in MED12 (especially exon 2, ~50-70% of nodes in a number of series), permutations/expression of HMGA2, losses/mutations in FH in HLRCC—associated tumors, as well as chromosomal rearrangements (t(12;14) affecting RAD51B and others). GWAS revealed associations in the BET1L, TNRC6B, CCDC57, and CDC42 loci, and new multiomic studies add evidence of involvement of AHR, COL4A6, TERT, and RNA splicing and ECM pathways. Irregular ethnic prevalence, dependence on hormonal status, and the role of epigenetics/non-coding RNAs highlight the complexity of the picture. **Conclusions:** the "genetic map" of fibroids should include (1) somatic driver mutations (MED12, HMGA2, FH, COL4A5/6, etc.), (2) predisposing germline variants (HLRCC/FH), (3) risk polymorphisms (GWAS loci), (4) epigenetic/microRNA alterations and (5) structural chromosomal rearrangements. Understanding genetics is important for differentiating forms, predicting response to therapy, and developing targeted treatment strategies.

**Key words:** uterine fibroids, uterine leiomyoma, MED12, HMGA2, GWAS, FH, PRISMA, genetic map.

## АННОТАЦИЯ

**Мақсад:** бачадон миомасининг ривожланиши ва фенотипи билан боғлиқ бўлган генетик механизмлар, драйвер ва боғланган вариантлари ва полиморфизмлар ҳақидаги жорий маълумотларни умумлаштириш ва маркерларни механистик ва клиник тоифалар бўйича тизимлаштириш билан "генетик харита" ни таклиф қилиш.

**Усуллари:** PRISMA алгоритми ёрдамида тизимли адабиёт қидируви ўтказилди (PubMed/PMC, Scopus, Web of Science, MDPI, Nature, eLIBRARY) 2025 йил декабргача бўлган давр учун; шарҳлар, GWAS, молекуляр

тадқиқотлар, оилавий ҳолатлар бўйича ҳисоботлар ва мета-таҳлиллар киритилган.

**Натижалар:** спорадик миоманинг асосий драйвер мутациялар MED12 соматик варянтлар бор (айниқса, экзон2, кетма-кет бир қатор тугунлари ~50-70%), HMGA2 экспрессияси, FH мутациялар, шунингдек хромосомалари қайта ташкил (т (12; 14) RAD51B ва бошқаларга таъсир қилади). GWAS BET1L, TNRC6B, CCDC57, CDC42 локусларидаги уюшмаларни аниқлади ва AHR, COL4A6, TERT ва РНК-сплайсинга йўллари ва ECM йўлларининг иштирокини тасдиқлайди. Ноқонуний этник тарқалиш, гормонал ҳолатга боғлиқлик ва эпигенетика/кодламайдиган РНКларнинг роли расмнинг мураккаблигини таъкидлайди.

**Хулоса:** миоманинг "генетик харитаси" (1) соматик драйвер мутацияларини (MED12, HMGA2, FH, COL4A5/6 ва бошқалар), (2) предиспозиция қилувчи germline вариантлари (HLRCC/FH), (3) хавф полиморфизмлари (GWAS-локуслари), (4) эпигенетик/микроРНК ўзгаришлари ва (5) структуравий хромосома ўзгаришлари ўз ичига олади. Генетикани тушуниш шаклларни фарқлаш, терапияга жавобни башорат қилиш ва мақсадли даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш учун муҳимдир.

**Калит сўзлар:** бачадон миомаси, MED12, HMGA2, GWAS, FH, PRISMA, генетик харита.

**Введение.** Миомы матки (Лейомиомы) – самые распространённые доброкачественные опухоли женской репродуктивной системы; их клиническая значимость связана с менорагиями, болевым синдромом, бесплодием и акушерскими осложнениями [8]. Эпидемиология показывает высокую распространённость (до 70-80% женщин к менопаузе при тщательном морфологическом исследовании), но клинически значимы лишь часть узлов [3]. Современные данные указывают на то, что UFs – не гомогенное заболевание: оно включает множество субтипов с различными молекулярными драйверами (MED12-мутации, HMGA2-переэкспрессия, FH-дефекты, хромосомные перестройки и др.) и отличными клиническими проявлениями (различие в размере, скорости роста, васкуляризации, ответе на гормональную терапию). Эти открытия открывают путь к персонализированному менеджменту и таргетным вмешательствам. Основная цель данного обзора — интегрировать современные данные и представить систематизированную «генетическую карту» миомы матки, а также описать методику поиска и критерии включения исследований (PRISMA).

**Материал и методы исследования.** Протокол обзора и стратегия поиска. Для составления обзора использован протокол, совместимый с PRISMA 2020 и ГОСТ-рекомендациями для систематических обзоров/мета-анализов в медицине. Источники поиска: PubMed/PMC, Scopus, Web of Science, Embase, MDPI journals, Nature family journals, eLIBRARY.ru / AIG (российские обзоры), а также специальные статьи и отчёты (до 12 декабря 2025 г.). Ключевые запросы включали: «uterine fibroid genetics», «uterine leiomyoma

MED12», «HMGA2 leiomyoma», «FH hereditary leiomyomatosis uterine leiomyoma», «leiomyoma GWAS BET1L TNRC6B», «chromosomal rearrangements leiomyoma», «microRNA leiomyoma», «epigenetics uterine fibroid». Поиск ограничен статьями на английском и русском языках; включены оригинальные исследования, обзоры и клинические отчёты.

*Критерии включения:* исследования, описывающие генетические мутации/варианты/полиморфизмы, связанные с миомой; GWAS; мультиомные исследования; семейные/генетические синдромы (HLRCC); эпигенетические и некодирующие РНК исследования с клинической корреляцией.

*Критерии исключения:* кей-репорты без генетического анализа (если они не демонстрируют germline мутацию), доклады на стендах без рецензии, исследования, неотносящиеся к миоме (например, миоматозоподобные опухоли других органов).

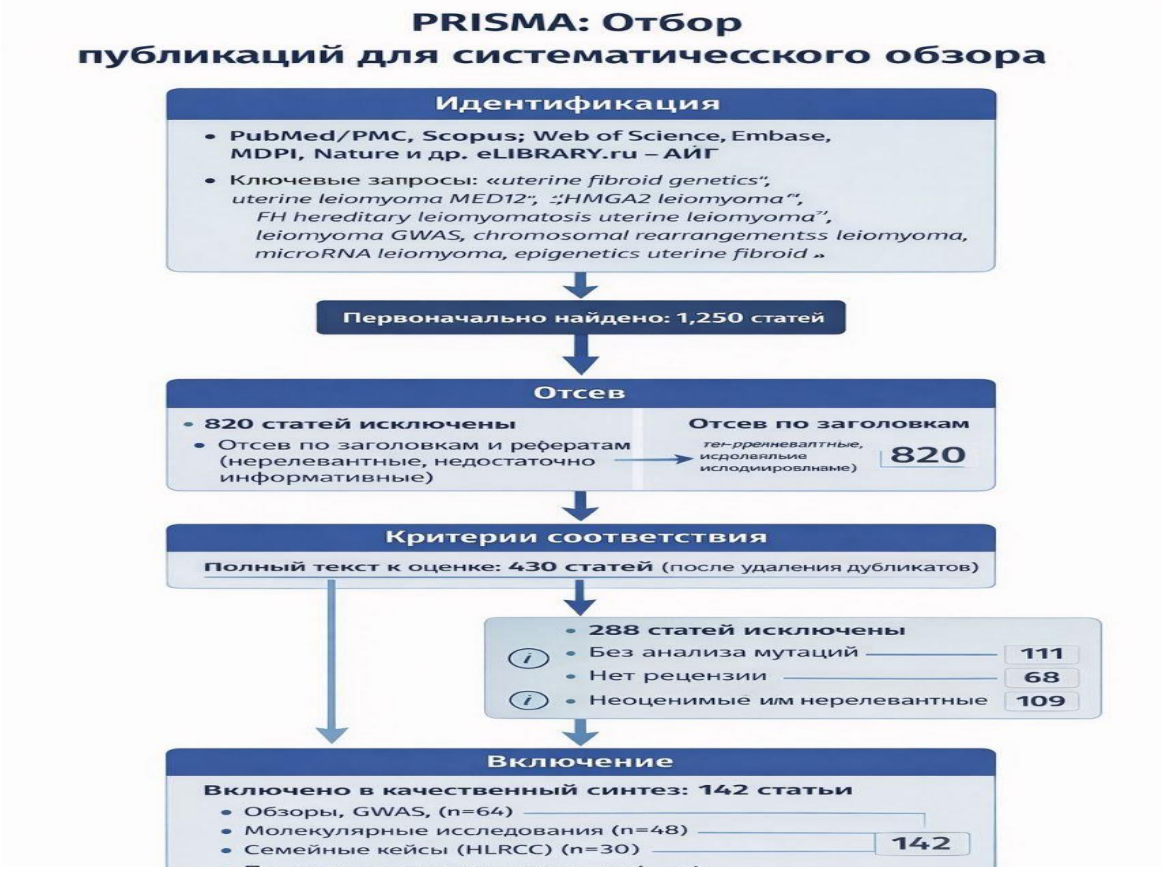



**Рисунок 1. PRISMA-схема отбора исследований для систематического обзора по генетической карте миомы матки**

На рисунке 1 представлена схема отбора и включения научных публикаций в систематический обзор, выполненный в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 и национальными требованиями ГОСТ к подготовке обзоров и мета-анализов в медицине.

Первичный поиск литературы был проведён в международных и национальных библиографических базах данных, включая PubMed/PMC,

Scopus, Web of Science, Embase, журналы MDPI и Nature Publishing Group, а также российские источники (eLIBRARY.ru, отечественные обзоры и клинические публикации). Поиск охватывал период до 12 декабря 2025 года и был ограничен публикациями на английском и русском языках.

В результате первичного поиска было идентифицировано около 1 250 публикаций, посвящённых генетическим аспектам миомы матки. После удаления дубликатов и проведения первичного скрининга по заголовкам и аннотациям было исключено примерно 820 статей, не соответствующих целям обзора (отсутствие генетического анализа, несоответствие объекту исследования, нерелевантный дизайн).

Для полнотекстового анализа были отобраны 430 публикаций, которые оценивались на соответствие заранее определённым критериям включения и исключения. На данном этапе исключались исследования без данных о генетических мутациях или вариантах, нерецензируемые материалы (стендовые доклады, тезисы), а также работы, посвящённые опухолям, не относящимся к миоме матки.

В итоговый качественный синтез было включено 142 исследования, охватывающих:

- систематические и нарративные обзоры,
- исследования геном-ассоциативного анализа (GWAS),
- молекулярно-генетические и мультиомные исследования,
- публикации по наследственным синдромам,
- работы, посвящённые эпигенетическим механизмам и некодирующим РНК с клинической корреляцией.

Таким образом, PRISMA-схема наглядно отражает поэтапный, прозрачный и воспроизводимый процесс отбора литературы, обеспечивающий методологическую строгость и высокую достоверность выводов, представленных в данном систематическом обзоре генетической архитектуры миомы матки.

***Анализ данных и категоризация.*** Извлечение данных включало характеристики исследования (год, популяция, методология: NGS, Sanger-sequencing, array-CGH, WGS, RNA-seq), частоту обнаружения варианта, связь с фенотипом (множественные/единичные узлы, возраст дебюта, клиническая агрессивность), и данные о функциональных эффектах. Для составления «генетической карты» маркёры были сгруппированы по классам: драйверные соматические мутации; наследственные/germline дефекты; предрасполагающие SNPs/GWAS-локусы; структурные перестройки; эпигенетические/некодирующие RNA изменения; другие кандидаты (терминальные теломеразы, пути ДНК-репарации, ECM).

**Результаты исследования:** генетические маркёры и их роль.

**1. Драйверные соматические мутации**

1.1. MED12 (Mediator complex subunit 12)

Описание: MED12 – компонент медиаторного комплекса, важного для регуляции транскрипции посредством взаимодействия с полимеразой II.

Соматические мутации в экзоне 2 MED12 (особенно в кодоне Gly44) – наиболее частый молекулярный драйвер в спорадических миомах. Частота: в различных сериях от ~30% до >70% узлов в зависимости от популяции и метода отбора; в большинстве современных обзоров частота находится в интервале ~50–70% [10, 18].

Биологический эффект: мутации MED12 приводят к нарушению функции субкомплекса медиатора, изменяют регуляцию транскрипции и альтернативного сплайсинга, стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток матки; модели на клетках и животных демонстрируют онкогенное действие некоторых hotspot-вариантов (Gly44) [4].

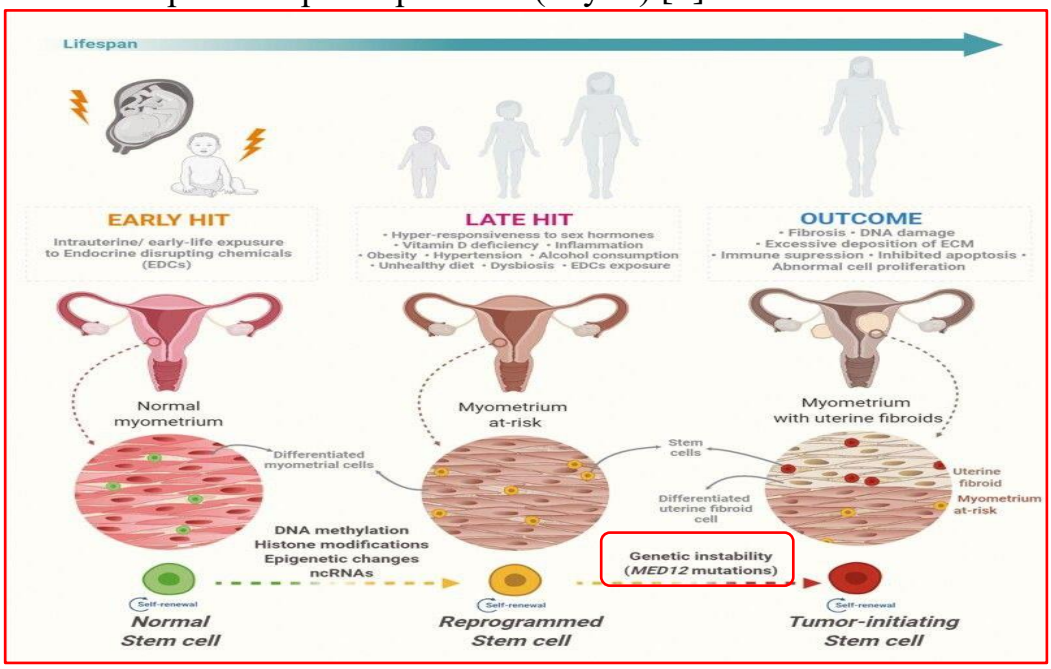



**Рисунок 2. Развитие и рост миомы [18]**

Развитие миомы происходит из стволовых клеток миометрия (Рис.2). Неблагоприятное воздействие химических веществ, разрушающих эндокринную систему, на внутриутробном этапе и в раннем возрасте может стать первым толчком к перепрограммированию нормальных стволовых клеток миометрия путем нарушения эпигеномной пластичности. Пластичность развивающегося эпигенома восприимчива к эпигеномным изменениям в стволовых клетках миометрия после неблагоприятного воздействия в дальнейшей жизни, что приводит к мутациям и их трансформации в стволовые клетки, инициирующие опухоль. Развитие и рост миомы в основном характеризуется аномальной пролиферацией клеток, подавленным апоптозом, нестабильностью ДНК, MED12 - субъединицы 12 комплекса транскрипционного медиатора РНК-полимеразы II, избыточным отложением внеклеточного матрикса и другими критическими биологическими процессами [18].

По данным авторов (рис.3), в финском исследовании **в когорте из 2263 случаев** миомы **мутации** MED12 были выявлены у 77,4% обследуемых женщин [1]

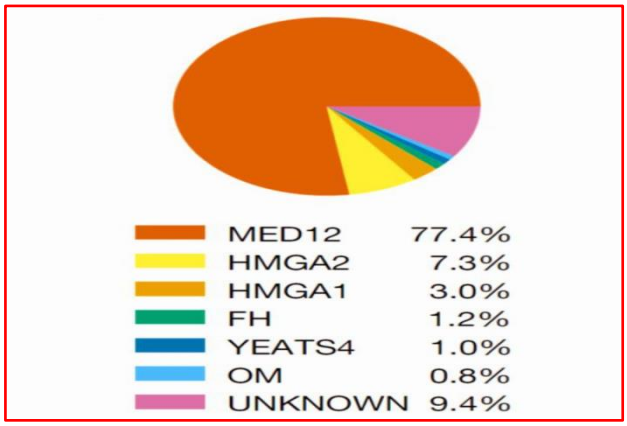



**Рисунок 3. Распределение мутаций, приводящих к развитию опухоли [1].**

Клиническая значимость: MED12-положительные узлы демонстрируют специфические морфологические и клинические особенности; есть данные о влиянии на ответ к терапии GnRH-агонистами и возможной связи с васкуляризацией/плотностью стромы [14].

*1.2. HMGA2 (High mobility group AT-hook 2)*

Описание: HMGA2 – архитектурный транскрипционный фактор; переэкспрессия встречается при хромосомных перестройках (обычно транслокации) и связана с ростом миоматозных узлов. Частота: трансактивация HMGA2 отмечена в заметной доле узлов (различные серии 10-15% и выше), часто независимо от MED12-статуса (иногда взаимно исключающие подтипы, но могут и сочетаться) [7].

Биология: HMGA2 стимулирует пролиферацию и ECM-накопление; часто ассоциируется с крупными и быстрорастущими узлами.

*1.3. FH (Fumarate hydratase)*

Описание: Germline-мутации в FH приводят к синдрому HLRCC (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma): характерны множественные, ранние, часто агрессивные миомы и риск почечно-клеточного рака второго типа. Кроме germline, есть и соматические мутации/подавление FH в отдельных спорадических опухолях [19].

Биология: потеря активности FH приводит к накоплению фумарата, нарушение TCA*1.4. COL4A5 / COL4A6 и другие структурные гены*

Некоторым подгруппам миом свойственны изменения в компонентах внеклеточного матрикса и коллагеновых генах (COL4A5/6), что было выделено в мультиомных анализах [17].

***2. Хромосомные перестройки и структурные варианты***

Классические хромосомные аномалии в миомах: t(12;14)(q15;q24) (вовлекает HMGA2 / RAD51B), делеций 7q, 1p, 3q и др. Эти перестройки часто соотносятся с определёнными фенотипами и с активностью генов внутриклеточного матрикса[11].

***3. GWAS-локусы и полиморфизмы риска***

Многочисленные GWAS выявили ассоциации риска миомы матки у разных популяций. Классические реплицированные локусы: BET1L, TNRC6B (Nature Genetics 2011), а также ассоциации в локусах, связанных с клеточной миграцией/репарацией и регуляцией транскрипции (RAD51B, CCDC57, CDC42 и др.). Популяционная вариабельность и эффект на риски/клинические характеристики отмечены в ряде исследований [6].

***4. Некодирующие РНК, микроРНК, эпигенетика***

Растущее число работ показывает значимую роль микроРНК, lncRNA и ДНК-метилирования в регуляции роста миом, внутриклеточного матрикса и ответе на гормоны. Эти механизмы часто взаимодействуют с драйверами (MED12, HMGA2) и могут объяснять вариабельность фенотипа [2].

***5. Новые кандидаты и мультиомные находки (2022–2025)***

Недавние мультиомные исследования указывают на участие AHR (aryl hydrocarbon receptor), коллагеновых генов, повреждений сплайсинга и путей теломеразы/TERT в подконтрольных подгруппах. Эти данные расширяют «генетическую карту» и указывают на потенциальные терапевтические мишени [17].

**Таблица 1**

**Генетические маркёры миомы матки (сводная таблица)***

| № | Маркёр | Категория | Частота/ паттерн | Клиническая ассоциация | Ключевые источники |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | MED12 (экзон 2, Gly44 и др.) | Соматический драйвер | ~30-70% узлов (вариабельно) | Частые, часто небольшие единичные/множественные узлы; влияет на ответ на терапию | Yang Q et al., 2021; Ishikawa H, 2023, Bulun S.E. [3, 10, 18] |
| 2 | HMGA2 | Соматический / перестройки | 10-20% (зависит от серий) | Ассоциирован с крупными/быстрорастущими узлами; часто хромосомные перестройки. | Galindo LJ et al., 2018; Yang Q et al., 2021 [7, 18] |
| 3 | FH (germline и somatic) | Germline (HLRCC) / соматический | Глобально редкие germlinев HLRCC – высокая пенетрация миомы | Ранний дебют, множественные агрессивные миомы; риск почечно-клеточный рака | Zhao Z et al., 2019; Uimari O et al., 2021; клин. кейсы 2023-2024 [16, 19] |
| 4 | RAD51B (t(12;14) ассоц.) | Хромосомные перестройки / геномные | Вовлекается в перестройки t(12;14) | Связан с транслокациями и активацией HMGA2 | Cha P.C. 2011, Machado-Lopez A et |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | al., 2021 [5, 11] |
| 5 | BET1L, TNRC6B Genet 2011. | GWAS-локусы (germline) | Полиморфизмы с ассоциацией риска | Ассоциированы с риском развития миомы в популяционных исследованиях | Edwards TL et al., 2013; Nat [6] |
| 6 | COL4A5 / COL4A6 | Внеклеточный матрикс / структурные гены | Изменения в подгруппах | Вовлечены внеклеточный матрикс /васкуляризацию; отмечены в мультиомных исследованиях | Wang CY et al., 2025 [17]. |
| 7 | AHR | Новый кандидат / регуляция | Найден в мультиомных анализах | Связан с путями ангиогенеза и ответа на стресс | Wang CY et al., 2025 [17] |
| 8 | TERT | Теломераза / риск | Ассоциации в отдельных исследованиях | Возможная роль в репликации / онкогенезе | Machado-Lopez A et al., 2021 [11] |
| 9 | Некодирующие РНК (miR-, lncRNA) | Эпигенетика / регуляция | Дифференциальная экспрессия | Регуляция пролиферации, внеклеточного матрикса, гормонального ответа | Boos D et al., 2025; ряд исследований [2] |
| 10 | Др.локусы (CCDC57, CDC42...) | GWAS / кандидаты | Популяционные различия | Модуляция риска и фенотипа | Cha PC et al., 2011; Machado-Lopez et al., 2021 [5, 11] |

**Примечание: частота и клинические ассоциации варьируют в зависимости от популяции, качества отбора ткани (миома vs. миометрий), методов секвенирования и критериев включения.*

**Результаты исследования.** Интеграция данных: что показывает «генетическая карта»? Сводя вместе данные, можно представить «уровневую» карту:

1. *Основные «driver»-узлы* — MED12-мутации и HMGA2-переэкспрессия представляют две большие молекулярные ветви; каждая имеет уникальные цитогенетические и клинические признаки [18].

2. *Наследственные синдромы и germline-риск* – FH-мутации (HLRCC) формируют отдельную группу с ранним дебютом и повышенной агрессивностью. GWAS-локусы дают более широкую фронту предрасположенности и помогают понять популяционную вариабельность [19].
3. *Структурные и регуляторные изменения* – хромосомные перестройки, изменения в генах внутриклеточного матрикса (COL4) и регуляции через некодирующие RNA формируют фенотипическую основу симптоматики [17].




**Рисунок 4. Генетическая карта миомы матки, демонстрирующая ключевые соматические и наследственные генетические изменения, GWAS-локусы, эпигенетические механизмы и их клиническое значение [3, 5, 12].**

На рисунке 4 представлена интегративная генетическая карта миомы матки, отражающая основные молекулярно-генетические механизмы, участвующие в патогенезе заболевания, а также их клинико-биологическое значение. В центральной части схемы показана миома матки как генетически гетерогенное доброкачественное новообразование, развитие которого определяется совокупностью соматических мутаций, наследственных факторов, хромосомных перестроек, полиморфизмов риска и эпигенетических механизмов. Соматические драйверные мутации – мутации гена MED12 являются одним из ключевых элементов, преимущественно локализованные в экзоне 2. Данные мутации выявляются примерно у 50–70% спорадических миом и рассматриваются как основной молекулярный драйвер опухолевой трансформации гладкомышечных клеток миометрия [12]. Другим важным драйвером является HMGA2, активация которого чаще связана с хромосомными перестройками и приводит к усилению клеточной

пролиферации и накоплению внеклеточного матрикса [7, 18]. Отдельный блок схемы отражает наследственные варианты миомы, ассоциированные с мутациями гена FH (fumarate hydratase). Germline-мутации FH лежат в основе синдрома наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (HLRCC), характеризующегося ранним дебютом заболевания, множественными и клинически агрессивными узлами миомы [15, 16]. На карте представлены основные хромосомные перестройки, включая транслокацию t(12;14)(q15;q23–24) с вовлечением гена RAD51B, а также делеции участка 7q. Эти изменения ассоциированы с активацией онкогенных путей и формированием отдельных молекулярных подтипов миомы [5,11].

GWAS-локусы и полиморфизмы риска выявили результаты геном-ассоциативных исследований (GWAS), ряд локусов предрасположенности, включая BET1L, TNRC6B, CDC42 и CCDC57, которые связаны с повышенным риском развития [5, 6]. Отдельная ветвь карты посвящена эпигенетическим механизмам, включая изменения метилирования ДНК, а также регуляторную роль микроРНК (miR-21, miR-200c) и длинных некодирующих РНК (H19, MEG3). Эти факторы участвуют в регуляции пролиферации, апоптоза и фиброза, усиливая рост миоматозных узлов [2,13]. В схеме также отражены гены внеклеточного матрикса и новые молекулярные кандидаты, включая COL4A5, COL4A6, а также регуляторные гены AHR и TERT, которые участвуют в процессах ангиогенеза, клеточного старения и ремоделирования ткани миомы [17].

Заключительный блок схемы подчёркивает клиническую значимость генетической карты, включая возможности молекулярной стратификации пациенток, прогнозирования течения заболевания и разработки персонализированных и таргетных терапевтических подходов [3].

***Клинические следствия и применение.***

- Диагностика и стратификация: генетический профиль (особенно MED12 vs HMGA2 vs FH) помогает стратифицировать пациентов по риску рецидива, росту и ответу на терапию. Примеры: MED12-вариант может влиять на чувствительность к GnRH-агонистам; FH-ассоциированные миомы требуют генетического консилиума и наблюдения за риском плоскоклеточного рака [14].
- Терапевтические мишени: понимание путей (сплайсинг, внеклеточный матрикс, метаболизм – фумарат) открывает возможность для разработки таргетных подходов (например, ингибиторы сплайсинга, метаболические модуляторы, блокаторы сигнализации AHR/TERT).
- Профилактика и генетическое консультирование: семейные кейсы FH требуют скрининга родственников и междисциплинарного подхода.

***Ограничения и пробелы в знаниях.*** Гетерогенность популяций и методология (различия в глубине секвенирования, критериях отбора ткани) усложняет оценку частот.

Механистические данные по многим новым кандидатам (AHR, COL4A6, TERT) требуют дальнейшей валидации.

Роль микроокружения (микробиота, гормональный фон) и взаимодействие с генетическими факторами до конца не изучены.

**Выводы.** Миома матки – генетически гетерогенное заболевание с несколькими взаимно дополняющими классами генетических маркёров: соматические драйверы (MED12, HMGA2, FH), структурные перестройки (t(12;14) и др.), germline-полиморфизмы (GWAS-локусы) и эпигенетические/некодирующие RNA изменения.

«Генетическая карта» должна быть интерактивной и включать драйверы, предрасполагающие вариации, структурные изменения и регуляторные элементы; это позволит персонализировать лечение и наблюдение.

Для клинической практики рекомендуется интеграция молекулярного тестирования (по крайней мере для подозрения на FH и в исследовательских центрах – профиль MED12/HMGA2) и разработка протоколов для стратификации пациентов.

**Практические рекомендации:**

1. Включать MED12-типирование в исследовательские протоколы и при планировании таргетной терапии; учитывать возможную связь с УЗИ-характеристиками узла.
2. Рассматривать тестирование на FH у молодых женщин с множественными ранними и агрессивными миомами и направлять в генетическую службу при положительном результате.
3. Продолжать мультиомные исследования (WGS/RNA-seq/epigenome) для выявления новых терапевтических мишеней (AHR, COL4A6, TERT и др.).

***Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:***


1. *Berta DG, et al. Deficient H2A.Z deposition is associated with genesis of uterine leiomyoma.// Nature. – 2021. – Vol. 596, No. 7873. – P. 398-403. – DOI: 10.1038/s41586-021-03767-0.*
2. *Boos D., Kim J.J., Al-Hendy A. The roles of non-coding RNAs in the pathogenesis of uterine fibroids // Cells. – 2025. – Vol. 14, № 3. – Article 512. – DOI: 10.3390/cells14030512.*
3. *Bulun S.E., Moravek M.B., Yin P., et al. Uterine fibroids: pathogenesis and clinical management // Physiological Reviews. – 2025. – Vol. 105, № 1. – P. 1-56. – DOI: 10.1152/physrev.00018.2023.*
4. *Buyukcelebi, K., et al. Engineered MED12 mutations drive uterine fibroid-like phenotypes. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2023. — Vol. 120, No. 34. — e2302181120. — DOI: 10.1073/pnas.2302181120.*
5. *Cha P.C., Takahashi A., Hosono N., et al. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids // Nature Genetics. – 2011. – Vol. 43, № 5. – P. 447-450. – DOI: 10.1038/ng.787.*
6. *Edwards T.L., Michels K.A., Hartmann K.E., et al. BET1L and TNRC6B associate with uterine fibroid risk among European ancestry women // PLoS ONE. – 2013.– Vol. 8, № 2. – e55672. – DOI: 10.1371/journal.pone.0055672.*

7. *Galindo L.J., Takahashi A., Hosono N., et al. HMGA2 and MED12 alterations frequently co-occur in uterine leiomyomas // Molecular Endocrinology. – 2018. – Vol. 32, № 8. – P. 705-716. – DOI: 10.1210/me.2018-00065.*
8. *Irnazarova D., Yuldasheva D., Irnazarov A. Clinical and Genetic Parallels of Uterine Fibroids. // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – Vol. 15, No. 12. – P. 4422-4430. – DOI: 10.5923/j.ajmms.20251512.50.*
9. *Irnazarova D.Kh. et al. Clinical and Morphological Features of Uterine Fibroid. // Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2023. – Vol. 4, No. 6. – P. 1435-1441. – DOI: 10.51699/cajmns.v4i6.2249.*
10. *Ishikawa, H. Role of MED12 mutation in the pathogenesis of uterine leiomyomas. // Journal of Molecular Endocrinology. – 2023. – Vol. 70, No. 3. – P. R25-R38. – DOI: 10.1530/JME-22-0194.*
11. *Machado-Lopez A., Simón C., Pellicer A. Molecular and cellular insights into the development of uterine leiomyomas // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 16. – Article 8484. – DOI: 10.3390/ijms22168484.*
12. *Mäkinen N., Mehine M., Tolvanen J., et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas // Science. – 2011. – Vol. 334, № 6053. – P. 252-255. – DOI: 10.1126/science.1208930.*
13. *Marsh E.E., Al-Hendy A., Kappus D., et al. Epigenetic regulation in uterine leiomyomas // Reproductive Sciences. – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 474-484. – DOI: 10.1177/1933719115607995.*
14. *Nagai, K., Asano, R., Sekiguchi, F., et al. (2023). MED12 mutations in uterine leiomyomas: prediction of volume reduction by gonadotropin-releasing hormone agonists. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2023. – Vol. 229, No. 3. – P. 301.e1-301.e12. – DOI: 10.1016/j.ajog.2023.04.018.*
15. *Tomlinson I.P.M., Alam N.A., Rowan A.J., et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer // Nature Genetics. – 2002. – Vol. 30, № 4. – P. 406-410. – DOI: 10.1038/ng849.*
16. *Uimari O., Aittomäki K., Pukkala E., et al. Uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2021. – Vol. 100, № 9. – P. 1602-1610. – DOI: 10.1111/aogs.14179.*
17. *Wang C.Y., Mehine M., Vahteristo P., et al. A systems-based multi-omics approach identifies novel drivers of uterine fibroids // Nature Communications. – 2025. – Vol. 16. – Article 245. – DOI: 10.1038/s41467-025-10234-9.*
18. *Yang Q., Diamond M.P., Al-Hendy A. Comprehensive review of uterine fibroids: molecular biology and genetics // Endocrine Reviews. – 2022. – Vol. 43, № 6. – P. 1023-1058. – DOI: 10.1210/endrev/bnac020.*
19. *Zhao, Z., et al. Novel FH mutation associated with multiple uterine leiomyomas. // Human Pathology. – 2019. – Vol. 86. – P. 130-136. – DOI: 10.1016/j.humpath.2018.12.009.PMC article (2019).*

**УДК: 616.31-002.3-085.277**

# ПРЕДРАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА:ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Камилов Х.П. 0000-0002-7051-8978
Каххарова Д.Ж. 0009-0007-2562-9808
Мусаева К.А. 0000-0001-8631-3873
Ташкентский государственный медицинский университет

# PRECANCER OF THE ORAL MUCOSA: TREATMENT TACTICS

Kamilov Kh. 0000-0002-7051-8978
Kahharova D.J. 0009-0007-2562-9808
Musaeva K. 0000-0001-8631-3873

Tashkent State Medical University

# OG'IZ BO'SHLIG'I SHILLIQ QAVATINING SARATON OLDIDAN: DAVOLASH TAKTIKASI

Kamilov X.P. 0000-0002-7051-8978
Kahharova D.J. 0009-0007-2562-9808
Musaeva K.A. 0000-0001-8631-3873
Toshkent Davlat Tibbiyot Universitet

## АННОТАЦИЯ

Криотерапия, метод, редко используемый в стоматологической практике, предполагает локальное разрушение пораженных тканей путем замораживания in situ. Криотерапия представляет собой минимально инвазивную технику с умеренными осложнениями, подходящую для лечения специфических поражений слизистой оболочки щечной полости (2). Благодаря тщательному отбору пациентов, криотерапия становится простым, безопасным, легким, консервативным и приемлемым вариантом лечения некоторых доброкачественных поражений полости рта и предраковых состояний полости рта.

**Ключевые слова:** предраковые заболевания полости рта, лечение.

## ABSTRACT

Cryotherapy, a method rarely used in dental practice, involves localized destruction of diseased tissue by in-situ freezing. Cryotherapy is a minimally invasive technique with moderate complications, suitable for the treatment of specific lesions of the buccal mucosa (2). Through careful patient selection, cryotherapy is becoming a simple, safe, easy, conservative, and acceptable treatment option for certain benign oral lesions and precancerous conditions.

**Key words:** precancerous diseases of the oral cavity, treatment.

## ANNOTATSIYA

Stomatologiya amaliyotida kamdan-kam qo'llaniladigan kriyoterapiya usuli kasal to'qimalarni joyida muzlatish orqali mahalliy darajada yo'q qilishni o'z ichiga oladi. Kriyoterapiya - bu o'rtacha asoratlarga ega bo'lgan minimal invaziv usul bo'lib, og'iz shilliq qavatining o'ziga xos shikastlanishlarini davolash uchun mos keladi (2). Bemorlarni ehtiyotkorlik bilan tanlash orqali kriyoterapiya og'iz bo'shlig'ining ayrim benign shikastlanishlari va saratongacha bo'lgan holatlar uchun oddiy, xavfsiz, oson, konservativ va maqbul davolash usuliga aylanib bormoqda.



**Kalit so’zlar:** og'iz bo'shlig'ining saratongacha bo'lgan kasalliklari, davolash.


Криотерапия применяется для лечения различных предраковых состояний полости рта, включая лейкоплакию полости рта, бородавчатую гиперплазию полости рта, бородавчатую карциному полости рта и плоскоклеточную карциному полости рта [1]. Лейкоплакия полости рта является одним из наиболее распространенных предраковых изменений полости рта, потенциально подвергающихся злокачественной трансформации в определенных случаях [3]. Поскольку многие лейкоплакии протекают бессимптомно, решения о лечении принимаются в первую очередь на основе предракового характера поражения. Показаниями к этому методу лечения также является купирование боли.

**Целью исследования.** Цель данного исследования — провести обзор литературы, сфокусированный на криотерапии и лазерной терапии как метод лечения предраковых изменений в области полости рта.

**Материал и методы**. 62-летняя пациентка обратилась за помощью по поводу поражений языка и щеки, появившихся примерно три месяца назад, и постоянной сухости во рту, симптомов, наблюдавшихся в течение последних десяти месяцев. Клиническое обследование выявило бородавчатые поражения на языке и десквамативное воспаление слизистой оболочки полости рта. Мазок на грибковую инфекцию дал отрицательный результат. Пациентка имеет в анамнезе гипертонию, сахарный диабет 2 типа и перенесла

стентирование по поводу стенокардии десять месяцев назад. Принимает такие лекарства, как Метформин, препараты инсулина. Пациентка не курит и не употребляет алкоголь. Во время визита было рекомендовано полоскание рта маслом черного тмина. Примерно через полтора года пациентка вернулась в отделение с поражениями на правой верхнечелюстной бугорке. Она сообщила, что предыдущие очаги на языке были удалены с помощью лазерной терапии в частной клинике.

При осмотре полости рта были выявлены диффузные белые пятна лейкоплакия-подобные поражения на правой верхнечелюстной бугорке, распространяющиеся на слизистую оболочку щеки (Рис. 1). Также были обнаружены небольшие безболезненные очаги на слизистой оболочке левой щеки и языка. Была назначена биопсию, и пациенту было рекомендовано использовать антисептический ополаскиватель для рта и масляное лечение.



**Рис. 1. Лейкоплакия на СО щеки и верхнечелюстного бугра.**

Через месяц пациент вернулся в отделение для биопсии экзофитных поражений с обеих сторон щеки и с правой стороны нижней челюсти.

На дорсальной поверхности языка было обнаружено образование размером 10×7 мм. За шесть месяцев до этого пациенту была проведена биопсия в другом месте по поводу поражений, похожих на вирусные папилломы, которая подтвердилась гистопатологически. Гистопатологический анализ биопсии поражения языка оказался неинформативным. Примерно через месяц контрольный осмотр подтвердил заживление места иссечения, а гистопатологическое исследование показало признаки чрезмерной кератинизации и паракератоза. В связи с обширностью поражений было рекомендовано лазерное лечение, но пациент отказался от него. После обсуждения альтернативных методов лечения было решено, что если криотерапия окажется неэффективной, лазерная терапия будет проведена на более позднем этапе. Пациент дал согласие на этот план лечения, который предусматривал криотерапию в качестве основного вмешательства, а лазерную терапию – в качестве вторичного варианта в случае недостаточного ответа. Такой подход гарантировал гибкую стратегию лечения для предотвращения потенциальных рецидивов.



**Рис.2. Состояние через месяц после лечения.**

**Результаты.** В том же месяце пациентке была проведена криотерапия очагов, похожих на лейкоплакию, на правой щеке, правой верхнечелюстной

бугорке и левой щеке под местной анестезией. В каждом из трех сеансов криотерапии использовался распылительный зонд для точного нанесения препарата, каждый сеанс длился 15 секунд. После процедуры были назначены обработки гелем Холисал и рекомендован контрольный осмотр через четыре дня. Через неделю были обнаружены признаки некроза эпителия, затем через семь дней наступило заживление, а через четыре недели произошло значительное заживление, уменьшившее непрозрачность эпителия. Было решено продолжить лечение ранее необработанных участков криотерапией, повторенной под местной анестезией на мягком и твердом небе справа, верхнечелюстном образовании, щечной складке и беззубой области нижней челюсти справа. Через неделю в месте замораживания был обнаружен некротический эпителий, сопровождающийся легкой болью и тенденцией к рецессии десны. Через месяц наблюдения было отмечено уменьшение непрозрачности эпителия и рассеянные участки пятнистого эпителия, что потребовало дополнительного лечения диодным лазером межзубных сосочков зубов 43, 44 и 45 зубов проведённого через два месяца.

В следующем месяце пациентка снова прошла вышеупомянутые процедуры в связи с рецидивом поражений на слизистой оболочке щеки и нижней язычной альвеолярной области. Удаление поражения лазером привело к обугливанию слизистой оболочки щеки и альвеолярного отростка нижней челюсти. Подход к лечению был изменён с криотерапии на лазерную терапию из-за проблем с рецидивами. Одновременно, на момент первичного осмотра пациента, поражения полости рта имели лейкоплакию 2-й степени по классификации ВОЗ, и после нескольких применений криотерапии для лечения рецидивов, поражения продемонстрировали регрессию до лейкоплакии 1-й степени. Это прогрессивное снижение степени лейкоплакии свидетельствует о том, что криотерапия эффективно уменьшила тяжесть

поражений. Поражение остается под наблюдением и требует дальнейшего лечения.

**Результаты.** Было высказано предположение, что экзогенные факторы, особенно лекарственные препараты, могут способствовать необычно высокой частоте рецидивов поражений. Для обеспечения своевременного выявления и лечения любого повторного появления симптомов крайне важно, чтобы пациент наблюдался с последующими осмотрами не реже чем каждые три месяца. Такой план наблюдения позволяет своевременно вмешаться в случае рецидива, помогая корректировать лечение в зависимости от характера поражения и потенциальных экзогенных воздействий.

Применение криотерапии представляется многообещающим подходом к лечению предраковых поражений в полости рта, выступая в качестве альтернативного метода лечения.

Ряд авторов подчёркивают, что криотерапия является простым, безопасным, консервативным и эффективным методом лечения лихеноидных изменений слизистой оболочки полости рта [4,5,9]. Главными преимуществами криотерапии являются ее бескровное применение, способность облегчать боль и возможность образования мягких рубцов при изменениях слизистой оболочки [11].

Однако лазерная терапия (CO2 и диодная) показала лучшие клинически значимые результаты, чем криотерапия (10). Основываясь на случае 56-летней пациентки, также стоит рассмотреть эффективность криотерапии и лазерного лечения, хотя клиническое сравнение затруднено из-за того, что пациентка прошла оба метода.

**Выводы.** Криотерапия, хотя и редко используется в стоматологической практике, становится жизнеспособным вариантом лечения специфических поражений слизистой оболочки и предраковых состояний полости рта и

демонстрирует аналогичную эффективность по сравнению с другими методами, такими как фотодинамическая терапия и лазерная терапия. Несмотря на некоторые ограничения и неутешительные результаты в отдельных случаях, криотерапия предлагает такие преимущества, как бескровное применение и потенциальная возможность образования рубцов, что делает её ценным инструментом в лечении изменений слизистой оболочки, особенно поверхностных.

В различных исследованиях криотерапия с помощью криоаппарата и криотерапия с помощью ватного тампона продемонстрировали эффективность в достижении полной регрессии поражений лейкоплакии полости рта, при этом криотерапия с помощью криоаппарата особенно перспективна, поскольку требует меньшего количества процедур для регрессии. Кроме того, криотерапия показала положительные результаты в лечении предраковых поражений без злокачественных трансформаций или серьезных осложнений, таким образом, предоставляя альтернативу традиционным хирургическим методам.

Оба метода, криотерапия и лазерная терапия, являются ценными инструментами в лечении предраковых состояний полости рта, и их взаимодополняющее использование может оптимизировать результаты. Необходимы дальнейшие исследования и клинические испытания для установления точных показаний и оптимизации использования этих методов в лечении предраковых состояний полости рта.

***Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:***

*1.Yu CH, Lin HP, Cheng SJ, Sun A, Chen HM. Cryotherapy for oral precancers and cancers. J Formos Med Assoc. 2014 May;113(5):272–277. doi:10.1016/j.jfma.2014.01.014. PMID:24560447*

*2.Trichard S, Dantony E, Maucort-Boulch D, Gueugniaud P, Piriou V, Ecochard R, Busseuil C. Essai randomisé évaluant l'utilisation de la cryothérapie seule ou en association avec des antalgiques dans la prise en charge de la douleur en traumatologie d'urgence. Ann Anat. 2016;6:1–8. doi:10.1007/s13341-016-0692-2*

*3.Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, Carrassi A, MacDonald LCI, Worthington HV. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(7). doi:10.1002/14651858.CD001829.pub4*
*4.Liu W, Zhang X, Shi L, Shen X. Whether cryosurgery for oral premalignant lesions influences the outcome of malignant transformation. Int J Surg. 2023 Oct;109(10):3219–3221. doi:10.1097/JS9.0000000000000549*
*5.Yu CH, Chen HM, Chang CC, Hung HY, Hsiao CK, Chiang CP. Cottonswab cryotherapy for oral leukoplakia. Head Neck. 2009 Aug;31(8):983– 988. doi:10.1002/hed.21055. PMID:19283844 6.Arora KS, Bansal R, Mohapatra S, et al. Prevention of malignant transformation of oral leukoplakia and oral lichen planus using laser: an observational study. Asian Pac J Cancer Prev. 2018 Dec;19(12):3635– 3641. doi:10.31557/apjcp.2018.19.12.3635. PMID:30583693; PMCID:PMC6428544*
*7.Condor D, Culcițchi C, Blum R, Baru O, Buduru S, Kui A, Țig I. A Review of CO2 Laser-Mediated Therapy for Oral Mucosal Lesions. Applied Sciences. 2021;11(16):7744. https://doi.org/10.3390/app11167744*
*8.Natekar M, Raghuveer HP, Rayapati DK, Shobha ES, Prashanth NT, Rangan V, Panicker AG. A comparative evaluation: oral leukoplakia surgical management using diode laser, CO2 laser, and cryosurgery. J Clin Exp Dent. 2017 Jun;9(6). doi:10.4317/jced.53602. PMID:28638555; PMCID:PMC5474334 356 Journal of Pre-Clinical and Clinical Research 2024, Vol 18, No 4 Wojciech Świątkowski, Kamila Smala, Emanuela Bis, Mansur Rahnama-Hezavah. Cryoapplication and laser treatment in oral precancerous lesions – case report…*
*9.Pandey A. Cryotherapy for oral potentially malignant disorders. Bioinformation. 2023;19:1377–1382. doi:10.6026/973206300191377*
*10.Kawczyk-Krupka A, Waśkowska J, Raczkowska-Siostrzonek A, Kościarz-Grzesiok A, Kwiatek S, Straszak D, Latos W, Koszowski R, Sieroń A. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2012 Jun;9(2):148–155. doi:10.1016/j.pdpdt.2011.12.007. PMID:22594985*
*11.Aggarwal N, Ahuja K, Pal N, Pannu R, Berwal V, Neeraj. Cryosurgery: a therapeutic modality for oro-facial lesions. Int J Community Health Med Res. 2017;3(3):66. Available at: http://www.ijchmr.com/index.php/ ijchmr/article/view/236. Accessed June 23, 2024.*
*12.Chen Q, Dan H, Pan W, et al. Management of oral leukoplakia: a position paper of the Society of Oral Medicine, Chinese Stomatological Association. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2021 Jul;132(1):32–43. doi:10.1016/j.oooo.2021.03.009. PMID:34006487*

**УДК:612.79:612.67:612.43-092**

# ВЛИЯНИЕ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА НА ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ КОЖИ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Сабиров Улугбек Юсупхонович[1]
Ходжаева Нигора Бахрамовна[2]
Назарова Илона Игоревна[3]
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии[1,2,3]
nazarova_ilona92@mail.ru

# THE IMPACT OF ENDOCRINE STATUS ON SKIN AGING PROCESSES: PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND CONTEMPORARY PERSPECTIVES

Sabirov Ulugbek Yusuphonovich[1]
Khodjaeva Nigora Bahramovna[2]
Nazarova Ilona Igorevna[3]
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology[1,2,3]
nazarova_ilona92@mail.ru

# TERI QARISH JARAYONLARIGA ENDOKRIN HOLATNING TA’SIRI: PATOFIZIOLOGIK MEXANIZMLAR VA ZAMONAVIY QARASHLAR

Sabirov Ulugbek Yusuphonovich1
Khodjaeva Nigora Bahramovna2
Nazarova Ilona Igorevna[3]
Respublika ixtisoslashtirilgan dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi[1,2,3]
nazarova_ilona92@mail.ru

## АННОТАЦИЯ

В обзоре систематизированы современные представления о ключевой роли эндокринного дисбаланса в патогенезе хронологического старения кожи. Подробно описаны механизмы, посредством которых возрастной дефицит эстрогенов, мелатонина и гормонов щитовидной железы запускает каскад изменений: снижение синтеза коллагена, активацию протеолиза, окислительный стресс и хроническое воспаление, что клинически проявляется атрофией, сухостью кожи и образованием морщин. На основании данных доказательной медицины анализируются эффективные стратегии коррекции,

включая гормонозаместительную и топическую терапию, а также определяются перспективные направления исследований.

**Ключевые слова:** старение кожи, эстрогены, мелатонин, гормоны щитовидной железы, менопаузальный дерматоз.

## ABSTRACT

The review systematizes modern concepts of the key role of endocrine imbalance in the pathogenesis of chronological skin aging. The mechanisms by which age-related deficiency of estrogens, melatonin, and thyroid hormones triggers a cascade of changes are described in detail: decreased collagen synthesis, activation of proteolysis, oxidative stress, and chronic inflammation, which clinically manifest as atrophy, skin dryness, and wrinkle formation. Based on evidence-based medicine data, effective correction strategies, including hormone replacement and topical therapy, are analyzed, and promising research directions are outlined.

**Key words:** skin aging, estrogens, melatonin, thyroid hormones, menopausal dermatosis.

## ANNOTATSIYA

Taqdim etilgan sharhda teri xronik (xronologik) qarishining patogenezida endokrin disbalansning hal qiluvchi roliga oid zamonaviy ilmiy qarashlar tizimli ravishda bayon etilgan. Yoshga bog‘liq holda estrogenlar, melatonin va qalqonsimon bez gormonlarining tanqisligi qanday mexanizmlar orqali o‘zgarishlar kaskadini ishga tushirishi batafsil yoritilgan: kollagen sintezining kamayishi, proteolizning faollashuvi, oksidativ stress va surunkali yallig‘lanish jarayonlari. Ushbu o‘zgarishlar klinik jihatdan teri atrofiyasi, quruqligi va ajinlar hosil bo‘lishi bilan namoyon bo‘ladi. Dalillarga asoslangan tibbiyot ma’lumotlari asosida gormonal o‘rnini bosuvchi va topik terapiyani o‘z ichiga olgan samarali korreksiya strategiyalari tahlil qilingan hamda mazkur yo‘nalishdagi istiqbolli ilmiy tadqiqot yo‘nalishlari belgilangan.

**Kalit so'zlar:** teri qarishi, estrogenlar, melatonin, qalqonsimon bez gormonlari, menopauzal dermatoz.

**Введение.** Старение кожи представляет собой один из наиболее визуально очевидных и комплексных биологических процессов, затрагивающих человеческий организм. Этот феномен долгое время рассматривался преимущественно через призму двух главных детерминант: генетически запрограммированных внутренних изменений, известных как интринсическое, или хронологическое, старение, и кумулятивного воздействия факторов окружающей среды, наиболее значимым из которых является ультрафиолетовое излучение, приводящее к фотостарению [8]. Такой дуалистический подход заложил важный фундамент, но оказался

недостаточным для полного понимания всей глубины процессов, лежащих в основе возрастной инволюции кожных покровов.

Современная дерматогеронтология переживает смену научной парадигмы, смещая акцент с пассивного восприятия кожи как оболочки к признанию её активной, интегрированной в общеорганизменные системы, роли [2]. Ключевым прорывом стало осознание того, что кожа является не просто мишенью для гормонов, но и полноценным эндокринным органом, способным к локальному синтезу, метаболизму и ответу на широкий спектр гормональных сигналов [30]. Эта концепция кардинально меняет взгляд на механизмы её старения. Процессы, происходящие в коже, оказываются неразрывно и динамично связанными с функционированием всей эндокринной системы организма. Возрастное угасание активности половых желез, эпифиза, щитовидной железы и других эндокринных органов становится одним из центральных драйверов старения кожи, определяющим скорость и специфику инволютивных изменений [1,. 3].

Эндокринная регуляция кожного гомеостаза осуществляется сложной сетью гормонов, среди которых наиболее изученными и значимыми в контексте старения являются половые стероиды (в первую очередь эстрогены), мелатонин и гормоны щитовидной железы [1]. Эти биологически активные вещества формируют тонкий и многоуровневый контроль над фундаментальными клеточными процессами: пролиферацией и дифференцировкой кератиноцитов и фибробластов, синтезом и деградацией основных структурных компонентов внеклеточного матрикса, поддержанием антиоксидантного баланса и модуляцией воспалительного ответа [5,6]. Нарушение этого гормонального баланса с возрастом — будь то резкий дефицит эстрогенов в менопаузе, прогрессирующее снижение секреции мелатонина или развитие субклинического гипотиреоза — закономерно приводит к сбою в работе указанных процессов [4,22,29]. Клинически это проявляется классическим симптомокомплексом стареющей кожи: атрофией и сухостью, потерей упругости и эластичности, формированием стойких морщин, изменением цвета и текстуры, замедлением репарации [7,16].

Таким образом, актуальность настоящего анализа обусловлена необходимостью синтеза современных данных о роли гормонального фактора в старении кожи, выходящего за рамки традиционного рассмотрения менопаузальных изменений. Цель данной статьи заключается в последовательном и детализированном рассмотрении патофизиологических механизмов, посредством которых ключевые гормоны модулируют основные пути клеточного и молекулярного старения кожи. На основе этого анализа будут обоснованы существующие и перспективные стратегии коррекции,

направленные на патогенетическое воздействие через восстановление или имитацию нарушенного гормонального регулирования [10,19].

**Общие механизмы старения кожи как основа для гормонального воздействия.** Чтобы в полной мере оценить специфику и глубину влияния гормональных факторов, необходимо детально рассмотреть те фундаментальные клеточные и молекулярные пути старения, которые служат первичными мишенями для эндокринной регуляции. Интринсическое, или хронологическое, старение представляет собой универсальный, генетически детерминированный процесс, характеризующийся прогрессирующим накоплением повреждений и функциональным снижением во всех структурных компонентах кожи: эпидермисе, дерме, гиподерме, микроциркуляторном русле и кожных придатках[7]. Эти изменения развиваются даже в условиях идеальной защиты от внешних агрессоров, формируя анатомо-физиологический субстрат, на который накладываются эффекты фотостарения и других экзогенных факторов.

В эпидермисе ключевым событием становится замедление темпов пролиферации базальных кератиноцитов и нарушение скоординированной программы их дифференцировки по мере продвижения к поверхности кожи [8]. Это приводит к структурным изменениям: жизнеспособные слои эпидермиса (stratum spinosum, stratum granulosum) истончаются, в то время как роговой слой (stratum corneum) может становиться более компактным, но дисфункциональным. Снижается синтез и организация ключевых липидов рогового слоя, в частности церамидов, что нарушает целостность эпидермального барьера [8]. Клиническим следствием этих процессов является ксероз (патологическая сухость кожи), повышение трансэпидермальной потери воды, снижение способности удерживать влагу и повышенная чувствительность к раздражителям.

Центральные события интринсического старения разворачиваются в дерме, где находится основной структурный каркас кожи — внеклеточный матрикс (ВКМ). Главными эффекторными клетками здесь выступают фибробласты. С возрастом значительная их популяция вступает в состояние необратимого клеточного старения, известного как сенесценция [5, 6]. Сенесцентные фибробласты не только теряют способность к делению, но и кардинально меняют свой секреторный профиль, приобретая так называемый ассоциированный со старением секреторный фенотип (SASP — senescence-associated secretory phenotype) [1]. Этот фенотип характеризуется массивной секрецией провоспалительных цитокинов (например, интерлейкинов IL-6 и IL-1β), хемокинов, факторов роста и, что наиболее важно для ВКМ, протеолитических ферментов — матриксных металлопротеиназ (ММП) [1,5]. Коллагеназы (прежде всего ММП-1) и желатиназы (ММП-2, ММП-9)

начинают активно разрушать зрелые, структурно организованные волокна коллагена I и III типов, а также эластиновые волокна. Параллельно сами сенесцентные фибробласты резко сокращают синтез новых коллагеновых и эластиновых белков. Результатом этого дисбаланса между анаболизмом и катаболизмом становится прогрессирующее количественное и качественное обеднение ВКМ: общее содержание коллагена может снижаться на 1-2% в год, а эластиновые волокна фрагментируются и теряют функциональность [5, 7]. Это напрямую ведет к потере упругости, эластичности и прочности кожи, формированию статических и динамических морщин, а также к ее общему истончению и провисанию (птозу).

Наряду с дисфункцией фибробластов и деградацией ВКМ, неотъемлемым компонентом старения является состояние хронического слабовыраженного системного воспаления, обозначаемое термином «инфламейджинг» (inflamm-aging) [6]. Оно поддерживается как секрецией провоспалительных медиаторов SASP-фенотипом, так и возрастной активацией иммунных клеток кожи. Это воспаление создает микросреду, способствующую дальнейшей деградации матрикса и подавлению регенеративных процессов.

Ещё одним краеугольным камнем старения на клеточном уровне является окислительный стресс [5,6]. С возрастом в клетках кожи накапливается дисфункция митохондрий — энергетических станций клетки. Это приводит к снижению эффективности производства энергии (АТФ) и, что критически важно, к увеличению утечки электронов в дыхательной цепи и образованию чрезмерного количества реактивных форм кислорода (АФК) и азота (АФА). Накопление этих высокоактивных молекул превышает возможности эндогенной антиоксидантной защиты (ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы). АФК повреждают клеточные мембраны путем перекисного окисления липидов, вызывают мутации в ядерной и митохондриальной ДНК, инактивируют белки и еще больше усугубляют воспаление. Окислительный стресс является универсальным механизмом повреждения, ускоряющим сенесценцию клеток и деградацию ВКМ.

Наконец, процесс старения затрагивает и более глубокие структуры. В гиподерме происходит атрофия подкожно-жировой клетчатки, ее объем уменьшается и перераспределяется, что лишает кожу естественной объемной поддержки и амортизации, усугубляя птоз и углубление складок [4,7]. В микроциркуляторном русле уменьшается плотность и снижается функциональность капилляров, ухудшая доставку кислорода, питательных веществ и удаление продуктов метаболизма, что негативно сказывается на трофике всех слоёв кожи [7].

Именно на эту сложную, взаимосвязанную систему фундаментальных механизмов — подавление пролиферации и активацию сенесценции, нарушение баланса синтеза/деградации ВКМ, хроническое воспаление, окислительный стресс и сосудистую дисфункцию — целенаправленно воздействуют ключевые гормоны. Эндокринные сигналы могут модулировать каждый из этих путей, либо усиливая защитные и анаболические процессы, либо, при их дефиците, снимая «тормоза» с катаболических и деструктивных каскадов. Таким образом, понимание общих механизмов старения создаёт необходимый контекст для последующего детального анализа того, как конкретные гормональные сдвиги влияют на молекулярную патофизиологию возрастных изменений кожи.

**Эстрогены: центральные регуляторы гомеостаза кожи и их возрастной дефицит.** В системе эндокринной регуляции кожного гомеостаза эстрогены, и в частности 17β-эстрадиол, занимают центральное, доминирующее положение. Их влияние на физиологию и морфологию кожи настолько многогранно и существенно, что резкое снижение уровня эстрадиола в период менопаузы служит классической и наиболее изученной моделью ускоренного интринсического старения [11,21]. Кожа является высоко гормон-чувствительной тканью, поскольку её клетки — кератиноциты, фибробласты, меланоциты, клетки сальных желез и волосяных фолликулов — экспрессируют рецепторы к эстрогенам обоих типов: ERα и ERβ. Примечательно, что в клетках кожи взрослого человека доминирует экспрессия ERβ, который, как полагают, опосредует многие из защитных и анаболических эффектов эстрогенов [11, 16].

Механизм действия эстрадиола на клетки кожи реализуется через две взаимодополняющие системы. Классический, или геномный, путь предполагает связывание гормона с ядерным рецептором, димеризацию комплекса, его связывание со специфическими эстроген-ответственными элементами (ЭРО) в промоторных регионах ДНК и последующую регуляцию транскрипции целевых генов [16, 21]. Параллельно существует быстрый, негеномный путь, при котором эстрогены взаимодействуют с рецепторами, ассоциированными с клеточной мембраной, что приводит к активации внутриклеточных сигнальных каскадов, таких как MAPK/ERK и PI3K/Akt, в течение минут [11, 21]. Эти пути обеспечивают как долгосрочные изменения в генетической программе клетки, так и немедленные адаптивные реакции.

Влияние эстрогенов на дерму можно охарактеризовать как мощный анаболический стимул, направленный на сохранение и обновление внеклеточного матрикса (ВКМ). Связываясь с рецепторами фибробластов, эстрадиол активирует транскрипцию генов, кодирующих проколлаген I и III типов (COL1A1, COL3A1), что ведёт к усиленному синтезу этих основных

структурных белков [11, 21]. Одновременно эстрогены осуществляют мощное ингибирование катаболических процессов. Они подавляют экспрессию и активность ключевых матриксных металлопротеиназ (ММП), в частности коллагеназы ММП-1 и желатиназы ММП-9. Этот эффект опосредован блокадой активации транскрипционных факторов AP-1 и NF-κB, которые являются центральными регуляторами провоспалительных и деструктивных генетических программ в ответ на стресс и старение [11,21]. Таким образом, эстрогены одновременно «включают» синтез нового коллагена и «выключают» его деградацию, поддерживая высокую плотность и организацию коллагеновой сети. Параллельно они стимулируют синтез гиалуроновой кислоты как фибробластами, так и кератиноцитами, что критически важно для поддержания оптимального уровня гидратации и тургора кожи [11].

В эпидермисе эстрогены выполняют функцию ключевых митогенов и регуляторов дифференцировки. Они увеличивают пролиферативную активность базальных кератиноцитов, что способствует утолщению жизнеспособных слоев эпидермиса (stratum basale и stratum spinosum) и ускорению его обновления [18,21]. Кроме того, они играют важную роль в формировании и поддержании барьерной функции, регулируя синтез и состав липидов рогового слоя, в частности церамидов, что снижает трансэпидермальную потерю воды и защищает от проникновения раздражителей [21].

Важным аспектом действия эстрогенов является их антиоксидантная активность. Они способны непосредственно нейтрализовывать реактивные формы кислорода (АФК), а также модулировать активность эндогенных антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза [12,21]. Это позволяет защищать клетки кожи от окислительного стресса, являющегося одним из главных факторов повреждения при старении. Дополнительные эффекты включают улучшение микроциркуляции через стимуляцию синтеза вазодилататора — оксида азота (NO), поддержку роста волос за счет продления анагеновой фазы и модуляцию активности сальных желез [4,11].

Резкое и значительное падение уровня эстрадиола в пери- и постменопаузе приводит к отмене всех этих протекторных и стимулирующих влияний, запуская каскад изменений, известный как «менопаузальный дерматоз» [4]. Развивается состояние гормонально-обусловленной атрофии. В дерме из-за снижения синтеза и усиления деградации коллагена его общее содержание может сократиться на 30% уже в первые пять лет после менопаузы, при этом ежегодная потеря толщины дермы составляет 1-2% [4, 11]. Эластиновые волокна фрагментируются. Клинически это проявляется

выраженным истончением кожи, потерей ее упругости и эластичности, что ведет к провисанию тканей (гравитационному птозу) и формированию глубоких, особенно периоральных и периорбитальных, морщин [7, 16]. Эпидермис также истончается, снижается его регенераторный потенциал, нарушается барьер, что приводит к стойкой сухости (ксерозу), чувствительности и зуду. Кожа становится бледной и тусклой, меняется ее текстура и микроконтур [4]. Исследования, включая работы Thornton (2013) и Lephart (2018), убедительно демонстрируют прямую корреляцию между временем наступления менопаузы и выраженностью клинических признаков старения кожи лица, что однозначно подтверждает роль эстрогенного дефицита как ключевого патогенетического фактора [11, 18].

Таким образом, эстрогены выступают в роли главных эндогенных антивозрастных гормонов для кожи, интегрированно регулируя ее структурную целостность, гидратацию и защитные функции. Возрастное прекращение их секреции является не просто сопутствующим событием, а основным триггером, запускающим и ускоряющим программу инволютивных изменений во всех слоях кожного покрова.

**Мелатонин: от регулятора циркадных ритмов к мультифункциональному кожному протектору.** Если эстрогены можно рассматривать как архитекторов структурной целостности кожи, то мелатонин выполняет роль универсального стража и хронобиологического дирижера её гомеостаза. Этот гормон, синтезируемый преимущественно шишковидной железой (эпифизом) в ответ на темноту, обладает уникальной особенностью: он также производится локально в самой коже кератиноцитами, меланоцитами и фибробластами, функционируя как мощный паракринный и аутокринный фактор [25, 29]. Эта местная продукция образует автономную защитную систему, которая играет решающую роль в противодействии стрессорам и возрастным изменениям.

Многофункциональное протекторное действие мелатонина в коже реализуется через сложную сеть взаимодополняющих механизмов, действующих на разных уровнях организации. Во-первых, мелатонин является одним из самых мощных и универсальных эндогенных антиоксидантов, известных в биологии. В отличие от классических антиоксидантов, таких как витамины С и Е, которые действуют по принципу «один к одному», мелатонин и его метаболиты (например, N1-ацетил-N2-формил-5-метоксикинурамин, AFMK) нейтрализуют широкий спектр реактивных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) в результате каскадных реакций, что делает его чрезвычайно эффективным «ловцом» свободных радикалов [25, 26]. Этот процесс происходит без образования опасных промежуточных прооксидантных продуктов. Такая способность имеет

фундаментальное значение для защиты клеточных мембран, белков и ДНК от окислительного повреждения, которое является центральным звеном как хроно-, так и фотостарения.

Во-вторых, мелатонин обладает выраженной тропностью к митохондриям — энергетическим центрам клетки. Он активно накапливается в митохондриях, где выполняет ключевую защитную функцию [27]. Гормон стабилизирует внутреннюю мембрану митохондрий, улучшает работу электрон-транспортной цепи и повышает эффективность синтеза аденозинтрифосфата (АТФ). Это не только сохраняет энергетический ресурс клеток кожи, но и снижает утечку электронов — основной источник эндогенного образования АФК. Таким образом, мелатонин воздействует на саму причину окислительного стресса, повышая «чистоту» клеточного дыхания и защищая митохондрии от возрастной дисфункции [25, 27]. Это также подавляет митохондриально-зависимые пути апоптоза (программируемой клеточной смерти), способствуя выживанию клеток в условиях стресса.

В-третьих, мелатонин обладает выраженными противовоспалительными свойствами, что позволяет ему эффективно противодействовать компоненту «инфламейджинга» (связанного со старением воспаления) в коже. Он подавляет активацию главного провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB, который регулирует экспрессию множества генов, кодирующих цитокины (такие как интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α)), хемокины и ферменты, включая некоторые ММП [25, 28]. Снижая уровень этих медиаторов, мелатонин ослабляет хроническое низкоинтенсивное воспаление, которое способствует деградации внеклеточного матрикса и углубляет возрастные изменения.

В-четвёртых, будучи главным хронобиотиком организма, мелатонин синхронизирует циркадные ритмы клеток кожи с общим суточным циклом [26, 29]. Он регулирует временные паттерны ключевых процессов: пик пролиферации кератиноцитов приходится на ночь, когда уровень мелатонина максимален; в это же время активируются системы репарации ДНК, снижается температура кожи и оптимизируется барьерная функция. Эта временная организация критически важна для эффективного ночного восстановления и регенерации тканей. Нарушение циркадных ритмов, частое с возрастом и при воздействии искусственного света ночью (феномен «светового загрязнения»), приводит к десинхронозу, который ускоряет старение и ухудшает способность кожи к самовосстановлению.

Возрастное, прогрессирующее снижение уровня мелатонина, начинающееся уже после 30-35 лет, лишает кожу этой комплексной,

многоуровневой защиты. Последствия этого дефицита носят системный характер. Кожа становится гораздо более уязвимой к окислительному стрессу, вызванному как эндогенным метаболизмом, так и внешними факторами (ультрафиолетовым излучением, загрязнением воздуха). Снижается ее способность к эффективному ночному восстановлению, что проявляется тусклым цветом лица и замедленной регенерацией после повреждений. Накапливаются мутации ДНК из-за менее эффективной репарации. Исследования in vitro и ex vivo подтверждают терапевтический потенциал мелатонина. Например, работа Samra и коллег (2023), проведённая на экс-виво модели стареющей кожи век человека, продемонстрировала, что местное применение мелатонина достоверно повышает экспрессию генов, связанных с синтезом коллагена и целостностью эпидермального барьера, одновременно снижая маркеры окислительного стресса и воспаления [28].

Таким образом, мелатонин представляет собой уникальный гормон, который интегрирует антиоксидантную, митохондриопротекторную, противовоспалительную и хронобиологическую функции в единую систему защиты кожи. Его возрастной дефицит можно рассматривать как фактор, обостряющий все основные патофизиологические механизмы старения. Восполнение этого дефицита, особенно путем топического применения, открывает новые стратегические направления в антивозрастной терапии, направленной на укрепление внутренней устойчивости кожи к повреждениям и восстановление её естественных ритмов регенерации.

**Гормоны щитовидной железы: регуляторы кожного метаболизма и их дисбаланс.** В отличие от эстрогенов и мелатонина, чье действие в коже часто описывается как направленное на поддержание структурной молодости и антиоксидантной защиты, гормоны щитовидной железы — трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4) — выступают в качестве универсальных регуляторов базового клеточного метаболизма и темпов тканевой дифференцировки. Их влияние на кожу носит фундаментальный, общесистемный характер, определяя скорость обновления и общее функциональное состояние органа через воздействие на его клеточный состав [23, 24]. Рецепторы к тиреоидным гормонам (TRα и TRβ) экспрессируются в кератиноцитах, фибробластах, клетках волосяных фолликулов и сальных желез, что делает кожу высокочувствительной к изменениям их концентрации [22, 23].

Основное действие Т3, являющегося биологически активной формой, реализуется через классический геномный путь. Связываясь с ядерными рецепторами, гормон-рецепторный комплекс димеризуется, связывается с тиреоид-ответственными элементами в промоторных регионах ДНК и модулирует транскрипцию широкого спектра генов, участвующих в клеточном цикле, дифференцировке и энергетическом метаболизме [23]. В

эпидермисе это выражается в прямом стимулирующем воздействии на пролиферацию базальных кератиноцитов и ускорение их терминальной дифференцировки по мере продвижения к поверхности. Таким образом, тиреоидные гормоны выступают ключевым драйвером эпидермального обновления, критически важного для поддержания целостности и барьерной функции кожи. Параллельно они оказывают глубокое влияние на придатки кожи: регулируют цикл роста волосяного фолликула, воздействуя на стволовые клетки волосяного сосочка и модулируя переход между фазами анагена (роста) и телогена (покоя), а также контролируют функциональную активность сальных и потовых желез [22, 23]. В дерме Т3 необходим для поддержания нормального метаболического статуса фибробластов и косвенно влияет на синтез компонентов внеклеточного матрикса, хотя его роль здесь менее изучена, чем у эстрогенов [24].

Возрастное изменение функции щитовидной железы, в особенности рост распространённости субклинического и манифестного гипотиреоза среди населения старших возрастных групп, приводит к кожным проявлениям, которые не просто сопутствуют старению, но активно его мимикрируют и усугубляют. Кожные симптомы гипотиреоза, как подробно описано Cohen и коллегами (2023), представляют собой прямое следствие замедления метаболизма и нарушения дифференцировки во всех слоях кожи [22].

Наиболее характерным признаком является выраженный ксероз (сухость). Он развивается вследствие комбинации нескольких факторов: снижения секреторной активности сальных и потовых желез, приводящего к недостаточному образованию кожного сала и пота; нарушения процесса ороговения (кератинизации) и липидного состава рогового слоя, что разрушает эпидермальный барьер. Кожа становится шершавой, шелушащейся, иногда с муковидным отрубевидным шелушением, напоминая и усиливая проявления сенильного ксероза.

Другим визуально заметным проявлением является изменение цвета и температуры кожи. Из-за снижения сердечного выброса, периферической вазоконстрикции и нередко сопутствующей анемии кожа приобретает характерную бледность, часто с желтоватым оттенком из-за накопления каротина (нарушение конверсии бета-каротина в витамин А). Она становится холодной на ощупь даже в тёплых условиях.

Особый, патогномоничный для гипотиреоза признак — это микседематозный отек (микседема). В его основе лежит не задержка жидкости в классическом понимании, а патологическое накопление гиалуроновой кислоты и других гликозаминогликанов (мукополисахаридов) в дерме и подкожной клетчатке [22]. Эти гидрофильные молекулы связывают огромное количество воды, формируя плотный, не оставляющий ямки при

надавливании отек. Он особенно выражен в периорбитальной области, на тыльной стороне кистей и стоп, а также в надключичных ямках, придавая лицу характерную одутловатость, слаженность черт и маскообразность. Этот отёк качественно отличается от возрастной гравитационной отёчности и является важным диагностическим признаком.

Состояние гипотиреоза также негативно сказывается на волосяном покрове. Наблюдается диффузное поредение волос на голове, связанное с преждевременным переходом фолликулов в фазу телогена (телогеновая алопеция). Волосы становятся сухими, ломкими, тусклыми, может наблюдаться их выпадение на латеральной части бровей (симптом Хертога) [22]. Кроме того, существенно замедляются процессы заживления ран и регенерации в целом, что связано со снижением пролиферативной способности клеток и общего метаболического темпа.

Таким образом, даже незначительный и субклинический гипотиреоз может стать мощным катализатором, драматически усиливающим проявления естественного старения кожи. Он усугубляет сухость, изменяет цвет и рельеф, добавляет специфический отечный компонент и ухудшает качество волос. В противоположность этому, гипертиреоз, хотя и менее распространён в пожилом возрасте, может вызывать противоположные симптомы: кожу тёплую, влажную, эритематозную (из-за вазодилатации), с повышенным потоотделением и тонкими, ломкими волосами [22]. Следовательно, поддержание стойкого эутиреоидного состояния — оптимального баланса тиреоидных гормонов — выступает неотъемлемым и часто недооцененным условием для сохранения здорового физиологического старения кожи, её нормального обновления и адекватной реакции на внешние и внутренние вызовы.

**Возможные методы коррекции и будущие перспективы.** Наиболее изученным и доказанным с точки зрения эффективности подходом является системная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрогенами у женщин в менопаузе. Многочисленные клинические исследования, включая рандомизированные контролируемые испытания, последовательно демонстрируют, что системная ЗГТ способна значимо улучшать состояние кожи. Мета-анализ и обзорные работы, такие как исследование Genazzani и коллег (2021), подтверждают, что терапия приводит к увеличению толщины кожи, повышению содержания коллагена и гиалуроновой кислоты в дерме, улучшению гидратации и эластичности, а также к уменьшению глубины морщин [10]. Так, в классическом исследовании Schmidt и соавт. (1996) было показано, что пероральный прием эстрогенов в течение 6 месяцев приводил к увеличению толщины кожи на 30% и содержания коллагена на 5-10% по сравнению с контрольной группой [15]. Однако широкое применение

системной ЗГТ жёстко ограничено индивидуальным профилем риска, который включает повышенную вероятность венозных тромбоэмболий, инсульта, рака молочной железы и эндометрия, что требует тщательного отбора пациенток и взвешивания пользы и рисков [10].

В связи с этим значительный практический и научный интерес представляет локальное (топическое) применение эстрогенов. Этот подход позволяет достичь терапевтических концентраций гормона непосредственно в коже при минимальном системном всасывании и, следовательно, с более благоприятным профилем безопасности. Исследование Shu и Maibach (2011) систематизировало данные по топическим эстрогенам, показав, что кремы или гели, содержащие 0,01-0,3% эстрадиола или эстриола, эффективно улучшают показатели гидратации, эластичности и уменьшают морщинистость в зоне нанесения, не вызывая значимых изменений уровня гормонов в крови [13]. Механизм действия при этом включает прямую активацию рецепторов ERβ в фибробластах и кератиноцитах, приводящую к локальной стимуляции синтеза коллагена и гиалуроновой кислоты.

Альтернативным и активно развивающимся направлением является использование соединений, обладающих гормон-модулирующей активностью без системных побочных эффектов. В эту группу входят селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERMs), такие как осемифен, и природные фитоэстрогены (генистеин, ресвератрол, экстракт красного клевера и сои). SERMs представляют собой синтетические соединения, которые в зависимости от типа ткани могут выступать как агонисты или антагонисты эстрогеновых рецепторов. В коже они проявляют агонистическую активность, имитируя полезные эффекты эстрадиола. Stevenson и Thornton (2007) в своем обзоре указывают на потенциал SERMs в улучшении состояния кожи при минимизации рисков, связанных с классической ЗГТ [20]. Фитоэстрогены, в свою очередь, являются растительными соединениями со структурным сходством с эстрадиолом, что позволяет им слабо связываться с ER. Исследование Liu и коллег (2020) показало, что помимо эстрогеноподобного действия, многие фитоэстрогены обладают мощной самостоятельной антиоксидантной и противовоспалительной активностью, защищая коллаген от деградации и улучшая гидратацию кожи [12].

В отношении мелатонина исследования последних лет открывают перспективы для его топического применения в космецевтике. Экспериментальные данные свидетельствуют о его мощном протекторном эффекте. Так, исследование Samra и коллег (2023) на экс-виво модели стареющей кожи век человека продемонстрировало, что местное нанесение мелатонина значимо повышало экспрессию генов, отвечающих за целостность

внеклеточного матрикса и барьерную функцию, одновременно снижая маркеры окислительного стресса и воспаления [28]. Эти результаты подтверждают, что мелатонин в концентрациях 0,1-1,0% может быть эффективным компонентом для усиления ночной регенерации и антиоксидантной защиты кожи, особенно в комбинации с другими антиоксидантами, такими как витамины С и Е [25, 29].

Коррекция гипотиреоза с помощью адекватной заместительной терапии левотироксином является обязательным этиотропным лечением. Работа Cohen и соавт. (2023) подчеркивает, что нормализация уровня тиреоидных гормонов приводит к постепенному регрессу характерных кожных симптомов: исчезновению микседематозного отека, улучшению состояния кожного покрова и волос, нормализации процессов заживления [22]. Это лишний раз доказывает необходимость скрининга функции щитовидной железы у пациентов с выраженными признаками преждевременного или усугубленного старения кожи.

Среди инновационных направлений пристальное внимание исследователей привлекают гормональные оси, традиционно не связанные с дерматологией. Например, изучается потенциальная роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1RA), широко применяющихся в лечении сахарного диабета 2 типа и ожирения. Как отмечено в обзоре Paschou и коллег (2025), эти препараты, помимо основного метаболического действия, обладают противовоспалительными свойствами и могут влиять на пути, связанные со старением, хотя прямые доказательства их влияния на кожное старение у человека еще требуют накопления [14]. Крайне перспективной представляется область изучения связи между гормонами, микробиомом кишечника и кожи. Работа Lephart и Naftolin (2022) указывает на то, что эстрогены могут модулировать состав кишечного микробиома, который, в свою очередь, через системные метаболиты влияет на воспаление и здоровье кожи [17]. Это открывает путь для разработки новых стратегий, таких как целенаправленные пробиотические и пребиотические вмешательства.

**Заключение.**Старение кожи — это не просто следствие хронологического времени или внешних повреждений, но и результат глубокой внутренней перестройки эндокринного ландшафта организма. Возрастной дефицит эстрогенов, мелатонина и дисфункция щитовидной железы выступают в роли мощных патогенетических факторов, напрямую влияя на ключевые механизмы старения: синтез и деградацию внеклеточного матрикса, окислительный гомеостаз, клеточное обновление и воспаление. Клинические проявления — атрофия, сухость, морщины, потеря тонуса — во многом являются материальным отражением этих гормональных сдвигов.

Современная дерматология, вооружённая знаниями об эндокринных аспектах старения, постепенно переходит к более целостному подходу, предлагая не только маскировку возрастных изменений, но и воздействие на их глубинные причины. Интеграция достижений эндокринологии, молекулярной биологии и косметологии открывает новые горизонты для разработки эффективных, безопасных и индивидуализированных стратегий, направленных на сохранение не только внешней молодости, но и функционального здоровья кожи на протяжении всей жизни человека.

***Библиографические ссылки; References; Адабиётлар рўйхати:***


*1. Böhm M, Stegemann A, Paus R, et al. Endocrine Controls of Skin Aging. Endocr Rev. 2025;46(3):349-375.*

*2. Datta D, Madke B, Das A. Skin as an endocrine organ: A narrative review. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2022;88(5):590-597.*

*3. Zouboulis ChC. Intrinsische Hautalterung. Eine kritische Bewertung der Rolle der Hormone. Hautarzt. 2003;54(9):825-832.*

*4. Zouboulis CC, Blume-Peytavi U, Kosmadaki M, et al. Skin, hair and beyond: the impact of menopause. Climacteric. 2022;25(5):434-442.*

*5. Chaudhary M, Khan A, Gupta M. Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. Curr Aging Sci. 2020;13(1):22-30.*

*6. Hussein RS, Bin Dayel S, Abahussein O, El-Sherbiny AA. Influences on Skin and Intrinsic Aging: Biological, Environmental, and Therapeutic Insights. J Cosmet Dermatol. 2025;24(2):e16688.*

*7. Zargaran D, Zoller F, Zargaran A, Weyrich T, Mosahebi A. Facial skin ageing: Key concepts and overview of processes. Int J Cosmet Sci. 2022;44(4):414-420.*

*8. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. Int J Cosmet Sci. 2008;30(2):87-95.*

*9. Pagac MP, Stalder M, Campiche R. Menopause and facial skin microbiomes: a pilot study revealing novel insights into their relationship. Front Aging. 2024;5:1353082.*

*10. Genazzani AR, Monteleone P, Giannini A, Simoncini T. Hormone therapy in the postmenopausal years: considering benefits and risks in clinical practice. Hum Reprod Update. 2021;27(6):1115-1150.*

*11. Thornton MJ. Estrogens and aging skin. Dermatoendocrinol. 2013;5(2):264-270.*

*12. Liu T, Li N, Yan YQ, et al. Recent advances in the anti-aging effects of phytoestrogens on collagen, water content, and oxidative stress. Phytother Res. 2020;34(3):435-447.*

*13. Shu YY, Maibach HI. Estrogen and skin: therapeutic options. Am J Clin Dermatol. 2011;12(5):297-311.*

*14. Paschou IA, Sali E, Paschou SA, et al. GLP-1RA and the possible skin aging. Endocrine. 2025;89(3):680-685.*

*15. Schmidt JB, Binder M, Demschik G, Bieglmayer C, Reiner A. Treatment of skin aging with topical estrogens. Int J Dermatol. 1996;35(9):669-674.*

*16. Lephart ED, Naftolin F. Factors Influencing Skin Aging and the Important Role of Estrogens and Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). Clin Cosmet Investig Dermatol. 2022;15:1695-1709.*

*17. Lephart ED, Naftolin F. Estrogen Action and Gut Microbiome Metabolism in Dermal Health. Dermatol Ther (Heidelb). 2022;12(7):1535-1550.*

*18. Lephart ED. A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women. J Cosmet Dermatol. 2018;17(3):282-288.*
*19. Lephart ED, Naftolin F. Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin. Dermatol Ther (Heidelb). 2021;11(1):53-69.*
*20. Stevenson S, Thornton J. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs. Clin Interv Aging. 2007;2(3):283-297.*
*21. Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrest B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. Exp Dermatol. 2006;15(2):83-94.*
*22. Cohen B, Cadesky A, Jaggi S. Dermatologic manifestations of thyroid disease: a literature review. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1167890.*
*23. Mancino G, Miro C, Di Cicco E, Dentice M. Thyroid hormone action in epidermal development and homeostasis and its implications in the pathophysiology of the skin. J Endocrinol Invest. 2021;44(8):1571-1579.*
*24. Safer JD. Thyroid hormone action on skin. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19(5):388-393.*
*25. Bocheva G, Slominski RM, Janjetovic Z, et al. Protective Role of Melatonin and Its Metabolites in Skin Aging. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1238.*
*26. Rusanova I, Martínez-Ruiz L, Florido J, et al. Protective Effects of Melatonin on the Skin: Future Perspectives. Int J Mol Sci. 2019;20(19):4948.*
*27. Slominski AT, Zmijewski MA, Semak I, et al. Melatonin, mitochondria, and the skin. Cell Mol Life Sci. 2017;74(21):3913-3925.*
*28. Samra T, Gomez-Gomez T, Linowiecka K, et al. Melatonin Exerts Prominent, Differential Epidermal and Dermal Anti-Aging Properties in Aged Human Eyelid Skin Ex Vivo. Int J Mol Sci. 2023;24(21):15963.*
*29. Kleszczynski K, Fischer TW. Melatonin and human skin aging. Dermatoendocrinol. 2012;4(3):245-252.*
*30. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. Neuroendocrine Aspects of Skin Aging. Int J Mol Sci. 2019;20(11):2798.*

**УДК 616.314.17-008.6-07**

# ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВАХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Камилов Хайдар Пазилович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапевтической стоматологии, Ташкентский государственный медицинский университет
ORCID: 0000-0002-7051-8978
Сапаров Акбар Баходирович – докторант, Ташкентский государственный медицинский университет

# OG‘IZ BO‘SHLIG‘I SHILLIQ QAVATI TROFIK YARALARIDA KLINIK-LABORATOR KO‘RSATKICHLARNING DIAGNOSTIK AHAMIYATI

Kamilov Haydar Pazilovich - t.f.d., professor, Toshkent davlat tibbiyot universiteti gospital terapevtik stomatologiya kafedrasi mudiri
ORCID: 0000-0002-7051-8978
Saparov Akbar Bahodirovich - Toshkent davlat tibbiyot universiteti doktoranti

# DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS IN TROPHIC ULCERS OF THE ORAL MUCOSA

Kamilov Khaydar Pazilovich – MD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapeutic Dentistry, Tashkent State Medical UniversityORCID: 0000-0002-7051-8978
Saparov Akbar Bahodirovich – Doctoral Student, Tashkent State Medical University

## АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты клинико-лабораторного исследования пациентов с трофическими язвами слизистой оболочки полости рта. Установлено, что развитие язвенного процесса сопровождается выраженными нарушениями микробиоценоза и показателей местного иммунитета. Выявлены количественные и качественные изменения микрофлоры, а также снижение факторов неспецифической защиты и повышение провоспалительных цитокинов. Полученные данные обосновывают необходимость комплексного микробиологического и иммунологического обследования пациентов для оптимизации диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** трофическая язва, слизистая оболочка полости рта, микробиоценоз, местный иммунитет.

## ANNOTATSIYA

Maqolada og‘iz bo‘shlig‘i shilliq qavatining trofik yaralari bilan og‘rigan bemorlarda o‘tkazilgan klinik-laborator tekshiruv natijalari keltirilgan. Tadqiqot natijalariga ko‘ra, yarali jarayon og‘iz bo‘shlig‘i mikrobiotsenozi va mahalliy immunitet ko‘rsatkichlarining yaqqol buzilishlari bilan kechishi aniqlangan. Olingan ma’lumotlar tashxis va davolash samaradorligini oshirish uchun kompleks yondashuv zarurligini ko‘rsatadi.



**Kalit so‘zlar:** trofik yara, og‘iz bo‘shlig‘i shilliq qavati, mikrobiotsenoz, mahalliy immunitet.



## ABSTRACT

The article presents the results of a clinical and laboratory study of patients with trophic ulcers of the oral mucosa. The ulcerative process was found to be associated with significant disturbances in oral microbiocenosis and local immune defense factors. Quantitative and qualitative changes in microflora, decreased nonspecific immunity, and increased proinflammatory cytokines were identified. The findings substantiate the need for comprehensive microbiological and immunological assessment to improve diagnosis and treatment outcomes.



**Key words:** trophic ulcer, oral mucosa, microbiocenosis, local immunity.


**Введение.** Трофические язвы слизистой оболочки полости рта относятся к числу наиболее сложных патологий в терапевтической стоматологии. Заболевание характеризуется хроническим течением, выраженными дистрофическими изменениями тканей и высокой резистентностью к стандартным методам лечения. В мире все чаще трофические язвы слизистой оболочки полости рта встречаются у пациентов молодого возраста. Зачастую у данной категории пациентов, были выявлены вторичные поражения сосудистой системы, либо значительное обострение соматических заболеваний [1].По данным последних исследований особую сложность в настоящее время представляют пациенты с трофическими язвами слизистой оболочки полости рта с характерными следующими особенностями: достаточно стремительное прогрессирование трофических язв и высокая резистентность трофических дефектов к стандартным методам лечения [2]. Зачастую лечение трофических язв трудно поддается консервативной терапии, что приводило к необходимости хирургического иссечения с последующей терапией, частому рецидивированию. Задача стоматолога – поставить точный диагноз, определить этиопатогенез заболевания и выбрать оптимальный алгоритм диагностики трофических язв слизистой оболочки полости рта. Открытым остается вопрос о совершенствовании лечения трофической язвы полости, а также проведение профилактических мер [6].

Исследование было проведено в Ташкентском государственном медицинском университете, в отделении терапевтической стоматологии в 2022-2025 годы.

В нём приняли участие 75 человек, из них 55 – пациента с трофической язвой слизистой оболочки полости рта  и 20 здоровых лиц без поражения слизистой оболочки полости рта. В исследовании включались люди в возрасте от 65-75 лет, из них 28 мужчина и 27 женщин. Средний возраст обследуемых составил 69,4±0,9 лет.

Клиническое здоровые обследование диагностики пациентов оценку начиналось необходимо со сбора регуляции субъективных данных, института анализировались жалобы и данные анамнеза. Далее проводился внешний осмотр, пальпация пациент лимфоузлов, также пальпация триггерных лицевого и тройничного нервов, клинического состояние височно-нижнечелюстного сустава.

Осматривались зубные ряды, заполнялась зубная формула, состояние слизистой оболочки и особенности пародонта.

Иммунологическое исследование проводилось в лаборатории. При исследовании мукозального иммунитета оценивали следующие показатели: уровни IgA, IgM и IgG, а также sIgA в слюне.

При проведении микробиологического исследования у пациентов с трофическими язвами слизистой оболочки полости рта в 25,5% случаев выявлялось преобладание кокковой микрофлоры, средняя доля которой составила 22,3 ± 6,3%. Среди аэробных микроорганизмов наиболее часто определялись Streptococcus spp. (16,2%), Staphylococcus spp. (14,3%), Peptostreptococcus spp. (14,5%) и Enterococcus spp. (28,7%).

Анаэробная микрофлора выявлялась с высокой частотой: Bacteroides forsythensis обнаруживался в 70,2% случаев, Treponema denticola — в 42,4%, Porphyromonas gingivalis — в 53,2%, Prevotella intermedia — в 60,0%, Aggregatibacter actinomycetemcomitans — в 12,1%. В группе сравнения данные микроорганизмы регистрировались реже: B. forsythensis — в 68,5%, T. denticola — в 38,4%, P. gingivalis — в 60,2%, P. intermedia — в 54,1%, A. actinomycetemcomitans — в 10,9% случаев.

У пациентов с трофическими язвами отмечалось достоверное увеличение концентрации Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythensis, Prevotella intermedia и Treponema denticola, а также общей бактериальной массы по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о выраженной микробной агрессии и активности воспалительного процесса.

Грамотрицательные кокки рода Neisseria выявлялись в 8,2% случаев. Грамотрицательные палочки обнаруживались у 14,0% пациентов, в том числе

представители семейства Enterobacteriaceae — в 4,9% случаев, Pseudomonas spp. — в 9,1%.

Выявленные грамотрицательные анаэробные микроорганизмы, обладающие высоким уровнем вирулентности, способствуют поддержанию хронического воспаления, нарушению микроциркуляции, развитию дистрофических изменений тканей слизистой оболочки полости рта и формированию трофических язв.

**Таблица 1**

**Результаты микробиологического исследования пациентов с трофическими язвами**

| Микроорганизмы | Пациенты с ТЯ (%) | Контроль (%) |
|---|---|---|
| A.actinomycetencomitans | 12,1 | 2,5 |
| Streptococcus spp. | 16,2 | 3,2 |
| Staphylococcus spp | 14,3 | 5,1 |
| Peptostreptococcus spp. | 14,5 | 4 |
| Enterococcus spp. | 28,7 | 1,5 |
| p.Neisseria | 13 | 2 |
| Pseudomonas spp | 4,7 | 15 |
| | | |

Развитие дисбиоза полости рта ведёт к развитию вторичных осложнений, ухудшению что затрудняет в дальнейшем диагностику трофической язвы полости рта. Следовательно, можно сделать вывод, что при лечении трофических язв СОПР, необходимо особое внимание уделить стоматологическому статусу и микробиологическому статусу полости рта, коррекции дисбиотических нарушений с помощью санации и консервативной терапии с целью исключить возможные факторы риска развития дистрофических изменений слизистой оболочки полости рта и, в частности, трофической язвы полости рта.

При проведении иммунологических исследований мы определяли показатели местного иммунитета СОПР. Результаты представлены в таблице 2.

Данные демонстрируют выраженные нарушения местного иммунитета у пациентов с трофическими язвами.

**Таблица 2**

**Показатели местного иммунитета слизистой оболочки полости рта у пациентов с трофическими язвами до и после лечения по сравнению с контрольной группой**

| Показатель | Контрольная группа (n = 20) | До лечения (n = 55) | После лечения (n = 55) | Достоверность изменений |
|---|---|---|---|---|
| sIgA, мг/л | 183,2 ± 7,5 | 97,4 ± 6,3 | 165,1 ± 7,1 | p<0,001 (до лечения ↓, после ↑) |
| Лизоцим, мкг/мл | 13,8 ± 1,2 | 7,1 ± 0,9 | 12,4 ± 1,0 | p<0,001 |
| Фагоцитарная активность, % | 71,5 ± 3,2 | 48,9 ± 3,6 | 67,3 ± 2,9 | p<0,001 |
| IL-1β, пг/мл | 18,7 ± 1,6 | 42,5 ± 2,3 | 22,3 ± 1,9 | p<0,001 |
| TNF-α, пг/мл | 12,3 ± 1,1 | 36,2 ± 2,0 | 15,7 ± 1,3 | p<0,001 |
| IgG, мг/л | 101,5 ± 4,8 | 138,7 ± 6,2 | 110,4 ± 5,1 | p<0,001 |
| IgM, мг/л | 62,2 ± 3,7 | 85,3 ± 4,1 | 67,5 ± 3,9 | p<0,001 |
| Лактоферрин, мкг/мл | 9,5 ± 0,8 | 5,6 ± 0,6 | 8,8 ± 0,7 | p<0,001 |
| Дефензины (суммарные), нг/мл | 55,7 ± 3,5 | 29,3 ± 2,7 | 50,4 ± 3,1 | p<0,001 |

*Примечание: Достоверными считались различия при уровне значимости p<0,05*

Полученные данные свидетельствуют о выраженных изменениях параметров местного иммунитета у пациентов с трофическими язвами слизистой оболочки полости рта. До лечения наблюдалось достоверное снижение уровней sIgA, лизоцима, лактоферрина, дефензинов и фагоцитарной активности, что указывает на угнетение как специфических, так и неспецифических защитных механизмов. Одновременно с этим регистрировалось повышение концентраций провоспалительных цитокинов (IL-1β и TNF-α), а также иммуноглобулинов классов G и M, что отражает активное воспаление и иммунную реактивность слизистой оболочки.

После проведения терапии большинство показателей существенно приближались к значениям контрольной группы. Повышение уровня sIgA, восстановление активности лизоцима и фагоцитоза, снижение уровней провоспалительных цитокинов и нормализация содержания иммуноглобулинов свидетельствуют об эффективности применённого лечения и восстановлении функционального состояния местного иммунитета.

У пациентов с трофическими язвами выявлено выраженное нарушение микробного равновесия с преобладанием условно-патогенной и анаэробной флоры. Иммунологические исследования показали достоверное снижение уровней sIgA, лизоцима и фагоцитарной активности на фоне повышения концентрации провоспалительных цитокинов.

**Выводы.** Анализируя полученные данные, мы можем заключить о необходимости проведения микробиологического и иммунологического исследования полости рта при трофической язве, поскольку своевременное выявление дисбиоза у исследуемых позволяет отдифференциировать заболевание.

Трофические язвы слизистой оболочки полости рта сопровождаются выраженными нарушениями микробиоценоза и местного иммунитета. Проведение комплексных лабораторных исследований является необходимым условием для своевременной диагностики и повышения эффективности лечения.

***Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:***


1. *Saidova M., Inoyatov A. Trophic ulcer of the oral mucosa as a complication of covid-19 // Days of Young Scientists. - 2022. - No. 1. - P. 301-302.*
2. *Kamilov H. et al. Clinical picture, diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis // Stomatologiya. - 2021. - No. 2 (83). - P. 64-67.*
3. *Kadyrbaeva A., Azimova A., Sadikova I. Comparative assessment of complex treatment of traumatic ulcers of the oral mucosa // Actual problems of dentistry and maxillofacial surgery. - 2022. - No. 1. – P. 393-394*
4. *Inoyatov A., Saidova M. Microcirculatory disorders in patients with post-covid syndrome and trophic ulcers of the oral mucosa // Medical science of Uzbekistan. – 2023. – No. 1. – P. 06-0Owczarek-Drabińska JE, Nowak P, Zimoląg-Dydak M, Radwan-Oczko M. The Prevalence of Oral Mucosa Lesions in Pediatric Patients. //Int J Environ Res Public Health. 2022 Sep 8;19(18):11277*
5. *Erbaş GS, Botsali A, Erden N, Arı C, Taşkın B, Alper S, Vural S. COVID-19-related oral mucosa lesions among confirmed SARS-CoV-2 patients: a systematic review. //Int J Dermatol. 2022 Jan;61(1):20-32.*
6. *Azatyan V, Yessayan L, Khachatryan A, Perikhanyan A, Hovhannisyan A, Shmavonyan M, Ghazinyan H, Gish R, Melik-Andreasyan G, Porksheyan K. Assessment of pathomorphological characteristics of the oral mucosa in patients with HBV, HCV and HIV.// J Infect Dev Ctries. 2021 Nov 30;15(11):1761-1765.*

**УДК: 616.31-002.3-085.277**

# ПРЕДИКТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕДРАКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЛОСТИ РТА

Камилов Х.П. 0000-0002-7051-8978
Каххарова Д.Ж. 0009-0007-2562-9808
Мусаева К.А. 0000-0001-8631-3873
Ташкентский государственный медицинский университет

# PREDICTOR ASPECTS OF PRECANCROUS ORAL DISEASES

Kamilov Kh. P.0000-0002-7051-8978
Kahharova D.J. 0009-0007-2562-9808
Musaeva K. 0000-0001-8631-3873
Tashkent State Medical University

# OҒIZ BЎШЛИҒИ САРАТОН ОЛДИ ШИКАСТЛАНИШЛАРИНИНГ ПРОДИКТОР ЖИҲАТЛАРИ

Kamilov X.P. 0000-0002-7051-8978
Kahharova D.J. 0009-0007-2562-9808
Musaeva K.A. 0000-0001-8631-3873
Toshkent davlat tibbiyot universiteti

## АННОТАЦИЯ

На базе кафедры госпитальной терапевтической стоматологии Ташкентского государственного стоматологического института за 2023-2025 годы обследовано 122 пациентов с предраковыми заболеваниями СОПР в возрасте 25-80 лет. Для выполнения задач исследования обратившиеся пациенты были обследованы клинически, а также проводился гистохимический анализ.

**Ключевые слова:** предраковые заболевания полости рта, иммуногистохимия, диагностика

## ABSTRACT

On the basis of the Department of Hospital Dental Therapeutics of the Tashkent State Dental Institute, 122 patients with precancerous diseases of the OME aged 25-80 years were examined for 2023-2025. To fulfill the research objectives, the patients who applied were clinically examined, and a gistochemical analysis was conducted.

**Key words:** precancerous diseases of the oral cavity, immunohistochemistry, diagnostics.

## ANNOTATSIYA

Toshkent davlat stomatologiya instituti gospital terapevtik stomatologiya kafedrasi bazasida 2023-2025-yillar davomida OBSHQ saraton oldi kasalliklari bilan og‘rigan 25-80 yoshdagi 122 nafar bemor tekshiruvdan o‘tkazildi. Tadqiqot vazifalarini bajarish uchun murojaat qilgan bemorlar klinik tekshiruvdan o‘tkazildi, shuningdek, gistokimyoviy tahlil o‘tkazildi.

**Kalit so’zlar:** og’iz bo’shlig’i saraton oldi kasalliklari, immunogistokimyo, tashxislash

Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта представляют собой наиболее распространённые потенциально злокачественные заболевание полости рта, определено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как преимущественно поражения сомнительного риска, исключая другой известные заболевания или расстройства, несущие повышенный риск развития рака (1,2). Это определение отражает десятилетия развития терминологии от "предраковых поражений" к текущей номенклатура потенциально злокачественных опухолей полости рта, введённые ВОЗ в 2005 год, чтобы статистически охватывать условия повышенного риска развития рака полости рта (3).

Глобальные исследования распространённости показывают поражает примерно 1,39% населения, с совокупной оценочной распространённостью 2,23% для популяционных исследований и 1,36% для клинических популяционных исследований (4). Этиология предраковых патологий полости рта остается многофакторной, причем табак употребление, употребление алкоголя, вирусные инфекции (особенно папилломавирус человека), и хроническое механическое раздражение, служащее в качестве основных факторов риска (5).

**Целью исследования** изучение иммуногистохимической картины предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта.

**Материал и методы**. Был проведен обширный поиск литературы в нескольких базах данных, таких как Embase, Cochrane Library, PubMed, Web of Science и Scopus, охватывающий публикации до апреля 2025 года. Дополнительно для поиска использовался Google Scholar. Стратегия поиска включала широкий спектр ключевых слов из медицинских предметных рубрик (MeSH) для эффективного охвата всех соответствующих исследований. Применяемые ключевые слова включали: плоскоклеточный рак полости рта, злокачественная трансформация, лейкоплакия, красный плоский лишай, пролиферация клеток, иммуногистохимия, BCL-2, P53 и Ki-67. Стратегия поиска для данного систематического обзора проводилась без ограничений по дате публикации, языку или географическому местоположению. Заголовки и аннотации найденных исследований были независимо просмотрены двумя рецензентами, а полные тексты статей впоследствии оценивались для определения их соответствия критериям включения.

**Результаты.** В результате поиска по базе данных было первоначально выявлено 1072 исследования. После удаления дублирующихся записей осталось 981 уникальное исследование, которые были подвергнуты проверке по заголовкам и аннотациям. На основе заранее определённых критериев отбора на этом этапе было исключено 951 исследование, в результате чего для анализа полных текстов осталось 30 записей. Что касается конкретно ОЛП, то систематический обзор, проведённый Аль-Джамаи и др., показал, что, хотя p53, Bcl-2 и Ki-67 были наиболее часто исследуемыми белками, мы выявили PCNA и p21 как единственные белки, демонстрирующие последовательные доказательства клинической полезности в качестве предикторов рака, что частично подтверждает включение PCNA в настоящее исследование среди

выявленных маркеров, хотя и с меньшей частотой (3). Исследование Монтейро и соавторов, включающее 142 исследования и 173 белка, показало, что p53 и Ki-67 были наиболее часто исследуемыми маркерами, что согласуется с текущими результатами, помещающими эти маркеры в число лучших биомаркеров. Однако их анализ показал, что Bcl-2 не продемонстрировал существенных различий между группами и OSCC (OR: 1,22, 95% CI: 0,45-3,32), что противоречит результатам текущего исследования, в которых Bcl-2 был идентифицирован как наиболее распространённый маркер (2).

Предыдущий систематический обзор Монтейро и соавторов последовательно выявил подопланин и p53 как наиболее часто оцениваемые белки при потенциально злокачественных заболеваниях полости рта, при этом подопланин показал значительную связь со злокачественной трансформацией, однако подопланин не был широко представлен в результатах текущего исследования [4].

Идентификация белков, связанных с апоптозом (Bcl-2, Bax, сурвивин), и белков, регулирующих клеточный цикл (p53, Ki-67, MDM2, PCNA, p21), как наиболее часто изучаемых биомаркеров отражает основные молекулярные механизмы злокачественной трансформации при потенциально злокачественных заболеваниях полости рта. Значимость Bcl-2 как наиболее распространённого маркера особенно важна, учитывая его роль как антиапоптотического белка, способствующего выживанию клеток, что согласуется с недавними данными, показывающими, что большинство образцов OLP демонстрируют антиапоптотические пути (3). Частое исследование p53 и Ki-67 согласуется с установленными знаниями о том, что экспрессия p53 постепенно увеличивается от нормальной слизистой оболочки к OSCC, в то время как Ki-67 служит надёжным маркером пролиферации, коррелирующим со степенью дисплазии и злокачественным потенциалом. Ограниченность обусловлена методологической неоднородностью исследований, при этом предыдущие систематические обзоры подчёркивали, что ни один биомаркер не достиг целевых показателей для клинического применения при выявлении злокачественной трансформации [4].

Включение MDM2 в число часто изучаемых маркеров заслуживает внимания, поскольку недавние метаанализы показали значительную связь между экспрессией MDM2 и его большей распространенностью у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта (ОР: 0,44, 95% ДИ: 0,24-0,81) (28). Относительно более низкая частота сурвивина, несмотря на его установленную роль в канцерогенезе полости рта, может отражать новизну этого биомаркера в данной области, хотя исследования последовательно показывают значительную экспрессию сурвивина при ПЗ и ОЛП по сравнению с нормальной слизистой оболочкой [3,5].

В целом, результаты нашего систематического обзора показывают, что исследования иммуногистохимических биомаркеров злокачественной трансформации при ПЗ и ОЛП сосредоточены на фундаментальных клеточных процессах, включая регуляцию апоптоза, контроль клеточного цикла и

пролиферацию. Хотя идентификация Bcl-2, p53, Ki-67, Bax, сурвивина, MDM2 и PCNA как наиболее часто изучаемых маркеров дает ценные сведения о приоритетах исследований, остаются значительные проблемы в применении этих биомаркеров в клинической практике.

Несоответствие между частотой использования биомаркеров и их клинической полезностью, подтверждённое предыдущими метаанализами, показавшими ограниченную прогностическую ценность для нескольких часто изучаемых маркеров, подчеркивает необходимость более строгих валидационных исследований со стандартизированными методологиями. Будущие исследования должны отдавать приоритет проспективным лонгитуддинальным исследованиям с едиными диагностическими критериями и фокусироваться на панелях биомаркеров, а не на отдельных маркерах. Акцент на PCNA и p21 в исследованиях ОЛП, как было отмечено в предыдущих систематических обзорах, предполагает, что подходы, основанные на специфических для заболевания биомаркерах, могут быть более клинически значимыми, чем универсальные маркеры для всех потенциально злокачественных заболеваний полости рта.

Крупномасштабные совместные исследования со стандартизированными протоколами позволяют преодолеть методологическую неоднородность, которая в настоящее время ограничивает внедрение перспективных результатов исследований в рутинную клиническую практику.

Результаты систематического обзора показали, что наиболее часто оцениваемыми иммуногистохимическими маркерами были Bcl-2, p53, Ki-67, Bax, сурвивин, MDM2 и PCNA соответственно, при этом Bcl-2 являлся преобладающим маркером, за которым следовал p53.

В заключение, последовательная и частая оценка уровней Bcl-2 и p53 в многочисленных исследованиях подчеркивает их значимость как ключевых индикаторов в сложном взаимодействии механизмов регуляции апоптоза и подавления опухолей.

Хотя Ki-67 и Bax предоставляют ценную информацию о клеточной пролиферации и балансе апоптоза соответственно, менее частое использование таких маркеров, как сурвивин, MDM2, PCNA и p21, свидетельствует о развивающемся понимании или более специализированном применении этих биомаркеров. Полученные результаты подтверждают, что панель иммуногистохимических маркеров, особенно включающая Bcl-2 и p53, перспективна в качестве надежных индикаторов риска злокачественной прогрессии, предоставляя клиницистам важную информацию для улучшения прогноза и более целенаправленных стратегий лечения лиц с предраковыми поражениями полости рта. Хотя Ki-67 и Bax предоставляют ценную информацию о клеточной пролиферации и балансе апоптоза соответственно, менее частое использование таких маркеров, как сурвивин, MDM2, PCNA и p21, свидетельствует о развивающемся понимании или более специализированном применении этих биомаркеров.

**Вывод.** Полученные результаты подтверждают, что панель иммуногистохимических маркеров, особенно включающая Bcl-2 и p53, перспективна в качестве надёжных индикаторов риска злокачественной прогрессии, предоставляя клиницистам важную информацию для улучшения прогноза и более целенаправленных стратегий лечения лиц с предраковыми поражениями полости рта.

***Библиографические ссылки; references; адабиётлар рўйхати:***


*1. NA Karpuk, SP Rubnikovich, IV Samsonova. Метод вторичной медицинской профилактики предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта// Stomatologist.-2020; 1(36):66-75 https://doi.org/10.32993/stomatologist.2020.1(36).12*

*2. E.V. Goloub, T.G. Shkavrova, V.V. Pin et al. Молекулярно-цитогенетические нарушения в клетках слущенного эпителия у больных раком слизистой оболочки полости рта/ E.V. Goloub, T.G. Shkavrova, V.V. Pin, G.F. Mikhailova, V.V. Tsepenko, F.E. Sevryukov, V.S. Medvedev, P.A. Isaev// Nauchno-prakticheskii zhurnal «Patogenez».-2019; 4 (17):69-77 https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.04.69-77*

*3.Gazhva SI. Modern methods of treatment of diseases of the mucous membrane and red border of the lips / SI Gazhva , AV Woodpecker, OS Nadeykina // Scientific Review. Medical sciences. –2015; 1: 121-121. URL: https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=709*

*4. Kamilov Kh.P. , Kadirbaeva AA, Aripova D.U. Early detection of oral precancerous diseases// Journal of Medicine and Innovations, 2021; 1:146-149*

*5. Kamilov Kh.P. , Kadirbaeva AA, Musaeva KA Screening diagnostics of oral precancerous diseases.// American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2019; 9 (6):194-196. http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20190906.04.html. Accessed November 18, 2020*

**УДК:616.5-003.829.5-02-092**

# КАК ФОРМИРУЕТСЯ МЕЛАЗМА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Ходжаева Н.Б, Саидвалиева С.С.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии

# HOW MELASMA DEVELOPS: CURRENT CONCEPTS

Khodjayeva N.B, Saiavaliyeva S.S
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatology, Venereology and Cosmetology

# МЕЛАЗМАНИНГ ШАКЛЛАНИШИ: ЗАМОНАВИЙ ИЛМИЙ КОНСЕПСИЯЛАР

Ходжаева Н.Б, Саидвалиева С.С
Respublika ixtisoslashtirilgan dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

## АННОТАЦИЯ

В данном обзоре представлен развёрнутый анализ патофизиологических механизмов мелазмы и рассмотрены результаты современных исследований, которые проясняют ключевые аспекты её развития. С учётом высокой распространенности этого состояния глубокое понимание его патогенеза играет важнейшую роль в создании эффективных терапевтических подходов. Мы изучили актуальные научные данные, чтобы выявить изменения в эпидермисе, базальной мембране (БМ) и дерме, включая солнечный эластоз, активность тучных клеток и сосудистые изменения. Кроме того, были рассмотрены влияние видимого света (VL) и гормональных колебаний на формирование мелазмы. Полученные сведения свидетельствуют о значительном прогрессе в понимании патофизиологии заболевания и подчёркивают важность изменений не только в эпидермисе и БМ, но и в дермальных структурах, таких как сосуды, тучные клетки и стареющие фибробласты.

**Ключевые слова:** мелазма, патогенез мелазмы, патофизиологические механизмы, изменения в эпидермисе, солнечный эластоз, фибробласты, старение кожи.

## ABSTRACT

This review provides a detailed analysis of the pathophysiological mechanisms of melasma and discusses the results of recent studies that shed light on key aspects of its development. Given the high prevalence of this disease, a thorough understanding of its pathogenesis is essential for the development of effective therapeutic approaches. We analyzed current scientific data to identify changes in the epidermis, basement membrane (BM), and dermis, including solar elastosis, mast cell activity, and vascular changes. In addition, the influence of visible light (VL) and hormonal fluctuations on the formation of melasma was considered. The results obtained indicate significant progress in understanding the pathophysiology of the disease and emphasize the

importance of changes not only in the epidermis and BM, but also in such structures of the dermis as blood vessels, mast cells, and aging fibroblasts.

**Key words:** melasma, pathogenesis of melasma, pathophysiological mechanisms, epidermal changes, solar elastosis, fibroblasts, skin aging.

## АННОТАЦИЯ

Ушбу шарҳ мелазманинг патофизиологик механизмлари бўйича батафсил таҳлилни тақдим этади ва унинг ривожланишининг асосий жиҳатларига ёритувчи сўнгги тадқиқотлар натижаларини муҳокама қилади. Ушбу касалликнинг кенг тарқалганлигини ҳисобга олган ҳолда, унинг патогенезини чуқур тушуниш самарали терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқиш учун зарурдир. Биз эпидермис, базал мембрана (БМ) ва дермисдаги ўзгаришларни, жумладан қуёш эластозини, маст ҳужайралар фаоллигини ва томир ўзгаришларини аниқлаш учун ҳозирги илмий маълумотларни таҳлил қилдик. Бундан ташқари, мелазма ҳосил бўлишида кўринадиган ёруғлик (VL) ва гормонал ўзгаришларнинг таъсири ҳам кўриб чиқилди. Олинган натижалар касалликнинг патогенезини тушунишда сезиларли ютуқларни кўрсатади ва нafақат эпидермис ҳамда базал мембрана (БМ)да, балки дермиснинг қон томирлари, маст ҳужайралари ва қариган фибробластлари каби тузилмаларда ҳам юз берадиган ўзгаришларнинг аҳамиятини таъкидлайди.

**Калит сўзлар:** мелазма, мелазманинг шаклланиши, патофизиологик механизмлар, эпидермис ўзгаришлари, қуёш эластози, фибробластлар, терининг қариши.

**Введение.**Мелазма является широко распространённым заболеванием, и несмотря на обилие исследований, её патофизиология и методы лечения по-прежнему представляют серьёзную научную задачу. Глубокое понимание особенностей кожи и механизмов развития мелазмы имеет ключевое значение как для выбора эффективных терапевтических подходов в настоящем, так и для разработки будущих стратегий. Мелазму относят к состояниям с повышенным образованием меланина, что приводит к появлению симметричных коричневато-серых пятен на лице. Поражения вне области лица встречаются реже, но также возможны. Заболевание чаще всего начинается в возрасте от 20 до 40 лет, при этом женщины болеют значительно чаще мужчин — соотношение может колебаться от 4:1 до 39:1 [1].

Меланин — это полимер, образующийся из аминокислоты тирозина; он играет центральную роль в окрашивании кожи, волос и глаз у млекопитающих [2]. Во время меланогенеза меланин образуется в меланоцитах — высокодифференцированных клетках эпидермиса и волосяных фолликулов — и накапливается в меланосомах [3,4]. Затем меланоциты транспортируют меланосомы в окружающие кератиноциты, что обеспечивает окраску кожи [5].
Процесс образования меланина регулируется многочисленными внутриклеточными сигнальными путями и внешними факторами. Различные сигнальные каскады активируют путь, связанный с микрофальмией-

ассоциированным транскрипционным фактором (MITF), который играет ведущую роль в контроле меланогенеза. К основным внутриклеточным сигналам, стимулирующим активность MITF, относятся: аденозинмонофосфат (цАМФ)/протеинкиназа А (PKA), фактор стволовых клеток (SCF)/c-kit, фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)/протеинкиназа В (Akt), ядерный фактор к-В (NF-κB) и Wnt/β-катенин [6, 7].

Wnt-сигнальный путь стимулирует пролиферацию стволовых клеток меланоцитов и связан с повышенной активностью генов, участвующих в этом пути, у пациентов с мелазмой [7]. При активации Wnt-рецепторов происходит накопление β-катенина [6], который усиливает экспрессию MITF и тем самым повышает меланогенез [6]. Аналогично этому, фактор стволовых клеток (SCF), взаимодействуя с рецептором тирозинкиназы c-kit, активирует транскрипционный фактор MITF, что способствует усилению пигментации меланоцитов и меланогенеза. Гены, на которые воздействует активная форма MITF, дополнительно регулируют процессы, определяющие пигментацию меланоцитов [8].

Ключевая роль MITF в синтезе меланина подтверждается влиянием множества внутриклеточных путей на уровень его экспрессии. MITF является важным элементом патогенеза мелазмы, поскольку многочисленные стимулирующие и подавляющие факторы способны усиливать или, наоборот, снижать меланогенез. Эти сигнальные каскады тесно взаимосвязаны и реагируют на внешние стимулы, такие как ультрафиолетовое (УФ) излучение, гормоны и цитокины.Несмотря на прогресс в исследованиях, изучение патогенеза мелазмы продолжается. В него входят изменения в эпидермисе, базальной мембране (БМ) и дермальном слое. Кроме того, выявлены сосудистые изменения, солнечная эластоза, участие тучных клеток, старение фибробластов, а также влияние видимого света (VL) и гормональных факторов.

**Изменения эпидермиса.** Ранее мелазму делили на дермальный, эпидермальный и смешанный варианты, основываясь на данных обследования с использованием лампы Вуда. В то время как диагноз мелазмы обычно устанавливается на основе клинической картины, однако для повышения точности нередко применяют дополнительные методы, включая дерматоскопию и конфокальную микроскопию. Также исследования показали, что у многих пациентов мелазма сопровождается разной степенью дермального вовлечения [9].

Выработка меланина в эпидермисе усиливается под влиянием ультрафиолетового излучения [10]. УФ-излучение активирует рецептор меланокортина 1-го типа (MC1-R), который служит точкой связывания меланоцит-стимулирующего гормона (MSH). При активации MC1-R повышается способность рецептора взаимодействовать с MSH, что приводит к усилению синтеза меланина [10].

Кроме того, УФ-воздействие стимулирует выработку в эпидермисе и дерме проопиомеланокортина (POMC), из которого образуются альфа-меланоцит-стимулирующий гормон (альфа-MSH) и адренокортикотропный гормон (АКТГ)

[11]. Эти гормоны дополнительно активируют MC1-R, вызывая фосфорилирование белка CREB — цАМФ-чувствительного элемента, выполняющего роль транскрипционного фактора для MITF [10].
В процессе меланогенеза, стимулируемого ультрафиолетовым излучением, важную роль играет опухолевый супрессорный белок p53 [9]. Под действием УФ-излучения B (UVB) p53 активируется и способствует усилению пигментации кожи, активируя транскрипцию POMC, что приводит к работе пути POMC/MSH в качестве регулятора транскрипции [12].

Кроме того, p53 может усиливать транскрипцию фактора некроза опухоли 1-альфа (TNF-1α) [6], который, в свою очередь, стимулирует экспрессию тирозиназы, повышая синтез меланина (см. рисунок 1) [6].MITF контролирует экспрессию ферментов, участвующих в меланогенезе, включая тирозиназу, а также тирозиназоподобные белки 1 и 2 (TYRP1 и TYRP2) [13]. Тирозиназа выступает ключевым ферментом в процессе синтеза меланина, катализируя превращение дигидроксифенилаланина (DOPA) [14].
Существует корреляция взаимосвязь между активностью тирозиназы и уровнем меланина в коже, поражённой мелазмой (рисунок 1) [13].

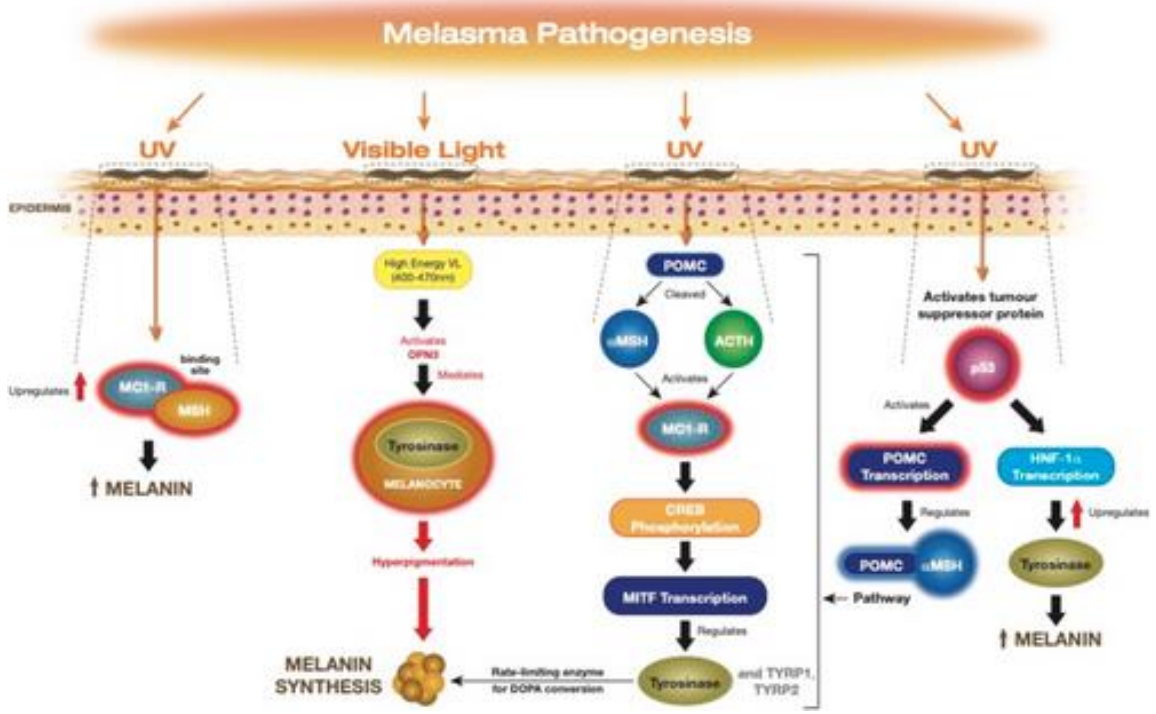



**Рис. 1. Схематическое представление путей, вызывающих эпидермальные изменения при мелазмы: роль p53 как регулятора транскрипции, активация сигнальных каскадов под воздействием УФ-излучения, последующая индукция транскрипции MITF и стимуляция синтеза меланина, а также участие путей, активируемых видимым светом (VL), через взаимодействие с фоторецептором опсином-3 и нарушение циркадных ритмов.**

В эпидермальном слое кожи, поражённой мелазмой, были обнаружены заметные изменения в меланоцитах. У пациентов с мелазмой активность меланоцитов отличается от активности клеток в непоражённой коже [15],

включая увеличение количества меланоцитов и содержания меланосом. Более того, биопсийные образцы демонстрируют не только более интенсивное окрашивание, но и более выраженные дендриты по сравнению с окружающей кожей при использовании различных методов окраски [15].

Гистохимический анализ кожи корейских женщин с мелазмой показал существенное повышение уровня меланина и плотности меланоцитов в эпидермисе по сравнению с кожей, не затронутой заболеванием [14]. Аналогично, в другом исследовании было выявлено увеличение отложения меланина как в эпидермальном, так и в дермальном слоях, а также увеличение размеров меланоцитов, усиленная дендритность и более интенсивное окрашивание клеток [16, 17].

Для терапии гиперпигментации и чрезмерного синтеза меланина при мелазме применяются местные осветляющие препараты. Гидрохинон (HQ) — широко используемое осветляющее средство, представляющее собой гидроксифенольное соединение, получаемое из бензола. Оно подавляет активность тирозиназы и нарушает превращение DOPA в меланин [18]. Помимо этого, HQ воздействует на синтез ДНК и РНК, изменяя процесс образования меланосом и вызывая некроз меланоцитов.В исследовании, сравнивающем эффективность 4% HQ и 5% цистеамина в течение 60–120 дней, было выявлено, что средний показатель снижения интенсивности и тяжести мелазмы (MASI) составил 24% и 41% через 60 дней и 38% и 53% через 120 дней для цистеамина и HQ соответственно [19].

HQ также может назначаться в сочетании с 0,05% ретиноевой кислотой (RA) и кортикостероидами, такими как 0,01% флуоцинолона ацетонид или 0,1% дексаметазон (так называемая тройная комбинированная терапия) [20].L-цистеамин проявляет антиоксидантные и депигментирующие свойства благодаря ингибированию тирозиназы и пероксидазы и считается важным компонентом терапии мелазмы [19].

Азелаиновая кислота, относящаяся к нефенольным осветляющим средствам, обладает выраженными противовоспалительными свойствами и снижает активность тирозиназы, одновременно подавляя активные формы кислорода (АФК) в процессе меланогенеза [21]. Эффективность 4% HQ и 20% азелаиновой кислоты при использовании в течение двух месяцев признана сопоставимой. Тем не менее, для более точной оценки терапевтической ценности азелаиновой кислоты при мелазме требуются исследования большего масштаба [21].

Ниацинамид является местным осветляющим препаратом, обладающим противовоспалительными свойствами и уменьшающим транспорт меланосом [22]. В исследовании, где сравнивали эффективность ниацинамида и 4% HQ, было показано, что у 55% пациентов наблюдалось значительное или полное улучшение состояния поражённых участков кожи; аналогичные результаты — у 44% пациентов — были получены и при применении ниацинамида [22].Тиамидол (изобутиламидазолилрезорцинол) представляет собой мощный ингибитор тирозиназы, который может применяться при гиперпигментации,

возникающей под воздействием УФ-излучения [23]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), где сравнивали действие 0,2% тиамидола и 4% HQ при лечении мелазмы лица, среднее снижение модифицированного индекса MASI составило 43% для тиамидола и 33% для HQ [24].

Комбинированные методики, предусматривающие использование пикосекундных лазеров, становятся всё более распространёнными благодаря их способности вызывать фотоакустическое повреждение при низком фототермическим воздействием и одновременным разрушением меланина на фрагменты [25]. Пикосекундный лазер с длиной волны 1064 нм в сочетании с местными препаратами демонстрирует выраженное снижение показателя MASI по сравнению с другими лазерными методами [26].

Аналогично этому, применение пикосекундного лазера с длиной волны 755 нм совместно с транексамовой кислотой (ТХА) приводит к значительному уменьшению гиперпигментации поражённых участков ($p < 0,05$) [26].

**Изменения эпидермиса: оксидативный стресс.** Окислительный статус играет значительную роль в изменениях эпидермиса при мелазме. Оксидативный стресс (ОС) формируется вследствие множественных повреждений эпидермальных структур. Агрессивные активные формы кислорода (АФК) образуются как побочные продукты при многократном воздействии различных окислителей [11].

В нормальных условиях антиоксидантные системы организма нейтрализуют АФК. Однако при их перегрузке развивается ОС — состояние, при котором избыточные уровни АФК вызывают повреждение тканей [12]. У пациентов ОС может возникать как сопутствующее воспалению и опухолевым процессам, так и как реакция на чрезмерное УФ-излучение. Оксидативный стресс также играет роль в патогенезе различных кожных заболеваний, включая псориаз и рак кожи [13].Перекисное окисление липидов и белков развивается в присутствии окислителей. Перекисное окисление липидов приводит к повреждению тканей и формированию малоноводиальдегида (МДА) маркера окислительного повреждения, возникающего вследствие действия свободных радикалов кислорода [14]. Установлено, что уровни МДА у пациентов с мелазмой значительно выше по сравнению с людьми с нормальной кожей [15].Перекисное окисление белков возникает в результате взаимодействия АФК с белками, что вызывает окислительные изменения аминокислот и образование карбонильных соединений [6, 7].

Кожа обладает как ферментативными, так и неферментативными антиоксидантными системами защиты. Супероксиддисмутаза (СОД) является ключевым ферментом этих путей [2, 3]. Она преобразует высокореактивные супероксидные анионы в перекись водорода ($H_2O_2$), которая образуется посредством взаимодействия с комплексами I и III дыхательной цепи, которые участвуют в переносе электронов и являются источником образования АФК [3]. Перекись водорода ($H_2O_2$) является более стабильной молекулой, чем супероксидные анионы, и способна свободно проходить через клеточные мембраны. В норме ферменты каталаза и глутатионпероксидаза превращают

$H_2O_2$ в воду и кислород, однако при меланогенезе, усиливаемом УФ-излучением, этот процесс может нарушаться.

Ультрафиолет А (UVA), стимулирующий меланогенез, снижает активность каталазы и уменьшает уровень глутатиона [5, 6]. Чрезмерное образование $H_2O_2$ и оксида азота (NO) связано с меланогенезом, индуцируемым UVA, и оксидативным стрессом [5].

Оксид азота функционирует как биологический сигнальный медиатор и иммуномодулятор. Он синтезируется тремя изоформами NO-синтазы (NOS): эндотелиальной (eNOS), нейрональной (nNOS) и индуцируемой (iNOS). iNOS участвует в развитии воспалительных процессов, включая мелазму, и её активация в клетках базального слоя эпидермиса напрямую связана с усилением меланогенеза [9].

УФ-В активирует PI3K/Akt-путь и NF-κB, что приводит к повышению экспрессии iNOS в кератиноцитах и увеличению выработки NO. NO действует как паракринный медиатор, стимулируя меланогенез и активируя тирозиназу [3, 4].

К неферментативным антиоксидантам кожи относятся аскорбиновая кислота (витамин С), альфа-токоферол (витамин Е) и селен. Витамин С играет ключевую роль в защите кожи, проявляет антимеланогенную активность [41], снижает уровень оксидативного стресса, участвуя в передаче и донорстве электронов. Витамин Е одновременно восполняет его недостаток [2].

Витамин Е способствует поддержанию коллагеновой структуры кожи и защищает клеточные мембраны от оксидативного стресса. Он предотвращает перекисное окисление липидов и связанные с этим последствия ОС [3].

Витамин С также обеспечивает защиту от фотостарения, иммуносупрессии, вызванной УФ-воздействием, и фотоканцерогенеза. Этот витамин доступен в различных формах, среди которых наиболее биологически активной является L-аскорбиновая кислота. Витамин С снижает синтез меланина, ингибируя тирозиназу через взаимодействие с ионами меди в её активных центрах [4].

Кроме того, витамин С подавляет синтез меланина, индуцированный UVA-излучением, что было продемонстрировано на клетках меланомы G361 [3]. Его депигментирующий эффект связан со способностью нейтрализовать реактивные о-хиноны, которые образуются при взаимодействии тирозиназы с леводопой [5].

Дополнительно витамин С восстанавливает активность каталазы и уровень глутатиона, снижая меланогенез, вызванный УФ-излучением [4]. Он также уменьшает оксидативный стресс, подавляя выработку NO через ингибирование экспрессии mPHK eNOS и iNOS в кератиноцитах человека, тем самым уменьшая действие NO как паракринного стимулятора меланогенеза [5].

В клиническом исследовании было показано, что 25% L-аскорбиновая кислота при нанесении в течение 4 недель обеспечивает значимое снижение пигментации по шкале MASI [6]. В другом исследовании сравнивали эффективность 5% аскорбиновой кислоты и 4% HQ в течение 16 недель у пациентов с резистентной гиперпигментацией. Улучшение наблюдалось у 93% пациентов, использовавших HQ, и у 62,5% — в группе аскорбиновой кислоты [4]. Эти

данные подтверждают роль витамина С в лечении гиперпигментации, хотя его эффективность может уступать некоторым другим топическим средствам.

**Сосудистые изменения.** Исследования взаимодействия сосудистой системы кожи и меланоцитов показали, что в области очагов мелазмы наблюдается усиленная васкуляризация, а VEGF выступает ключевым ангиогенным фактором [3]. Сосудистые изменения при мелазме в значительной степени обусловлены воздействием ультрафиолетового излучения и нарушениями функции эндотелиальных клеток.

Дерматоскопические наблюдения выявили повышенную плотность сосудов в зоне поражения, что проявляется выраженной телеангиэктазической эритемой [4]. Увеличение сосудистости выражается в росте количества, плотности и диаметра кровеносных сосудов в очагах мелазмы по сравнению с непораженными участками кожи [9].

В исследовании, в котором оценивали сосудистые изменения и уровень экспрессии VEGF у 50 корейских женщин с мелазмой, интенсивность эритемы количественно измеряли по параметру *a** с помощью колориметра. Показатели *a** оказались значительно выше в поражённой коже, а окрашивание антигенов, связанных с фактором VIIIa, подтвердило увеличение количества и размеров дермальных сосудов в сравнении с окружающей кожей [5].

Изменения в сосудистой системе дермы также могут усиливать меланогенез.

Они влияют на сигнальные пути в кератиноцитах и стимулируют синтез меланотропных факторов, таких как MSH, ET-1 и bFGF, посредством активации специфических рецепторов на меланоцитах.

Увеличение количества кровеносных сосудов и капилляров в дерме сопровождается повышенной экспрессией VEGF-A. Эндотелиальные клетки сосудов влияют на меланогенез, выделяя NO и ET-1, а также подавляя активность кластерина и трансформирующего фактора роста β1 [9].

Эти секретируемые молекулы образуют как положительные, так и отрицательные петли обратной связи, которые регулируют процессы меланогенеза.

При рассмотрении сосудистых изменений в дермальном слое кожи пациентов с мелазмой важно отметить значительное влияние хронического ультрафиолетового облучения. УФ-воздействие активирует кератиноциты, стимулируя выработку VEGF несколькими путями, включая независимый путь фактора некроза опухолей α (TNF-α) [9].

Недавние открытия, связанные с сосудистыми изменениями при мелазме, способствовали развитию новых терапевтических подходов, ориентированных непосредственно на эти особенности, включая применение ТХА и сосудистых лазеров [10–12].

Дерматоскопические исследования показали, что у пациентов с выраженными сосудистыми изменениями более эффективным может быть лечение с использованием сосудистых лазеров. В таких случаях отмечались лучшие результаты по снижению эритемы, осветлению пигментации и уменьшению выраженности очагов мелазмы (снижение MASI) [13].

Активность плазмина повышается под влиянием УФ-излучения, что приводит к увеличению уровней альфа-MSH и арахидоновой кислоты — факторов, усиливающих меланогенез [13–15]. Инактивация плазмина, достигаемая при помощи транексамовой кислоты (ТХА), уменьшает гиперпигментацию и снижает уровни VEGF и ET-1 [16].

В исследованиях дермоскопии и колориметрии было показано, что метод Фонтанте-Масуоко позволяет более точно оценивать изменения сосудов при мелазме, что помогает выбирать оптимальную тактику лечения, включая использование сосудистых лазеров [18].

Лазерные и световые технологии, такие как интенсивный импульсный свет (IPL), лазеры с низкой плотностью и неабляционные фракционные лазеры (NAFL), могут быть эффективны в терапии мелазмы. IPL способствует уменьшению меланина и разрушению меланосом посредством хромофора оксигемоглобина и разогрева сосудов [11].

Терапия IPL также используется в комбинации с HQ: в РКИ при сравнении IPL + 4% HQ с монотерапией HQ отмечено, что после 16 недель лечения комбинированная терапия уменьшила степень пигментации на 39,8%, тогда как только HQ — на 11,6% [10].

Лазерная и световая терапия рассматриваются как перспективные методы лечения мелазмы, особенно у пациентов с выраженными сосудистыми изменениями [109, 110]. Учитывая сосудистый характер мелазмы, комбинации сосудистых лазеров с местными средствами, такими как a-MSH ингибиторы и препараты, направленные на регуляцию VEGF, могут обеспечивать дополнительную эффективность.

Также сообщается, что сочетание IPL и ТХА уменьшает покраснение, снижает выраженность сосудистого компонента и улучшает общий вид кожи. Связь между VEGF и ET-1 подчёркивает важность сосудистого фактора в развитии мелазмы [19].

Сосудистые лазеры (например, 595 нм) демонстрируют эффективность благодаря воздействию на сосуды, участвующие в усилении пигментации, а также на утолщённый базальный слой и стареющие фибробласты [19].

**Роль видимого света (VL) в мелазме**. Пигментация при мелазме в значительной степени обусловлена воздействием УФА и УФВ излучения [6]. Однако различные диапазоны видимого света (VL), представляющего собой электромагнитное излучение, воспринимаемое человеческим глазом в пределах 400–700 нм, также играют важную роль в патогенезе мелазмы [11].

Высокоэнергетический видимый свет (HEVL, 400–470 нм) и длинноволновой UVA1 (370–400 нм) являются значимыми факторами, участвующими в развитии мелазмы.

Благодаря способности проникать глубоко в дерму, синий (450–495 нм) и зелёный (495–570 нм) диапазоны видимого света (VL) способствуют нарушениям пигментации, особенно у людей с тёмным фототипом кожи [12]. Основные механизмы включают нарушение циркадных ритмов, повышение меланогенеза через взаимодействие со зрительным пигментом опсином-3

(OPN3) и усиление фототоксических реакций [12]. Высокоэнергетический VL активирует OPN3, что приводит к увеличению экспрессии тирозиназы в меланоцитах [113,114]. Итоговое усиление активности тирозиназы рассматривается как ключевой механизм, посредством которого VL усиливает меланогенез [14].

Хотя роль жёлтого и красного диапазонов VL в патогенезе мелазмы остаётся недостаточно изученной, некоторые исследования сообщают о возможном влиянии этих спектров. Облучение жёлтым светом (570–590 нм) стимулирует меланогенез и вызывает аутофонию в меланоцитах эпидермиса человека [15].

Воздействие VL приводит к быстрому потемнению кожи, устойчивому повышению пигмента и отсроченной гиперпигментации [16]. Синий свет особенно опасен, поскольку вызывает значительное повреждение меланоцитов, стимулирует тирозиназу и усиливает выработку активных форм кислорода (АФК), что приводит к оксидативному стрессу и ускоренному фотостарению. Эти механизмы могут играть роль в развитии мелазмы [17]. Кроме того, высокоэнергетический VL активирует различные пути деградации матрикса, включая матриксные металлопротеиназы (MMP), что способствует разрушению коллагена дермы и повреждению ДНК клеток [18].

Мелатонин — гормон, участвующий в регуляции циркадных ритмов и обладающий выраженными антиоксидантными свойствами. Понижение уровней мелатонина и его антиоксидантной активности также может быть связано с развитием мелазмы. В недавних исследованиях было выявлено, что мелатонин подавляет ключевые пути меланогенеза, связанные с UL и ядром меланоцитов, в том числе INGαM и α-MSH, снижая тем самым интенсивность пигментации [20].

Применение мелатонина для лечения мелазмы изучалось в клинических испытаниях. В одном исследовании использование мелатонина в течение 90 дней привело к уменьшению MASI на 30% у женщин с мелазмой [21]. Сравнение эффективности HQ и 3% топического мелатонина показало, что мелатонин снижает пигментацию на 22%, при этом клинические улучшения также были зарегистрированы, хотя пациенты не сообщили о значительном улучшении качества жизни [22].

**Роль гормонов в мелазме.** Связь между женскими половыми гормонами и развитием мелазмы хорошо установлена. Об этом свидетельствует более высокая распространённость мелазмы среди женщин репродуктивного возраста различных этнических групп, особенно у тех, кто имеет III–V тип кожи по шкале Фитцпатрика [23]. Нарушения в работе женских половых гормонов усиливают меланогенез, что наблюдается во время беременности, при проведении гормональной заместительной терапии и приёме пероральных контрацептивов.

Эстроген и прогестерон влияют на появление мелазмы на лице через активацию эстрогеновых рецепторов альфа (ERα/ER1), эстрогеновых рецепторов бета (ERβ/ER2) и прогестероновых рецепторов (PR). Эстроген усиливает активность тирозиназы, что приводит к повышение уровня эстрадиола способствует накоплению меланина в эпидермисе [24]. Эстрадиол усиливает

активность тирозиназы, TYRP1 и TYRP2 через блокирование PKA [25]. Кроме того, меланоциты, культивируемые в присутствии 25 нмоль/л 17β-эстрадиола — концентрации, сопоставимой с уровнями при беременности или приёме пероральных контрацептивов,— демонстрируют повышение синтеза меланина [26].

У пациентов с мелазмой выявлена сверхэкспрессия ERβ в эпидермисе и дермальных фибробластах [27]. Активация ERβ стимулирует меланогенез напрямую, в то время как воздействие эстрадиола также активирует путь Wnt/β-катенина в меланоцитах, что дополнительно усиливает патогенез мелазмы [28, 29].

Эстрадиол способствует гиперпигментации, стимулируя выработку эндотелином-1 (ET-1). Повышенный уровень ET-1 сопровождается увеличением VEGF и провоспалительных цитокинов. Кроме того, экстракты кератиноцитов, обработанных эстрадиолом, усиливают меланогенез у клеток человека через путь ET-1/эндотелинового рецептора. Этот же путь активирует тирозиназу и TYRP2 и индуцирует фосфорилирование MITF [29].

Несмотря на предполагаемую связь гормональных изменений с развитием мелазмы, убедительных данных о прямой зависимости уровня прогестерона в сыворотке от выраженности мелазмы нет. Однако эксперименты *in vitro*, в которых меланоциты обрабатывали прогестероном в концентрациях, аналогичных поздней беременности ($5\times10^{-7}$ М), показали снижение пигментации меланоцитов [26].

**Вывод.**В данной работе нами были рассмотрены как классические, так и недавно выявленные клеточные механизмы, участвующие в патогенезе мелазмы, с акцентом на актуальные научные данные. Сложные взаимодействия между эпидермисом, дермой и базальной мембраной подчёркивают, что именно эти структуры играют ключевую роль в развитии мелазмы, особенно в свете новых исследований, раскрывающих их биологическую значимость. Уточнение сведений о функциях тучных клеток, сосудистых изменений, эндотелиальных дисфункций, дермальных патологий и признаков солнечной эластозы значительно углубило понимание мелазмы.

Кроме того, мы рассмотрели современные представления о клеточных и патофизиологических изменениях, включая роль оксидативного стресса, нарушений базальной мембраны, влияние видимого света и гормонов, а также интеграцию этих факторов с новыми клеточными механизмами.

Разбор терапевтических подходов, направленных на коррекцию конкретных клеточных нарушений, подчёркивает потенциал инновационных методов лечения. Эти методы позволяют не только согласовать терапию с патогенезом заболевания, но и открывают возможности для более эффективных и персонализированных стратегий.

Несмотря на прогресс, остаются существенные трудности: недостаточное количество исследований высокого качества, вариабельность методов диагностики, а также индивидуальные различия пациентов. Новые клинические исследования демонстрируют многообещающие результаты, однако

ограниченный охват выборок и отсутствие стандартизации создают препятствия для получения однозначных выводов.

Интенсивные исследования механизмов действия факторов роста, гормонов и сигнальных путей при мелазме продолжают расширять наше понимание заболевания. Тем не менее мелазма остаётся сложным дерматологическим состоянием, требующим дальнейшего изучения.

Мы ожидаем, что последующие исследования помогут раскрыть новые патофизиологические взаимосвязи и определить перспективные терапевтические решения, которые позволят эффективнее бороться с мелазмой в будущем.

***Библиографические ссылки; References; Адабиётлар рўйхати:***


1. *Majid и S. Aleem, «Мелазма: обновлённая информация об эпидемиологии, клинической картине, оценке и базовой терапии», Journal of Skin and Stem Cell 8, № 4 (2022), https://doi.org/10.5812/jssc.120283.*
2. *М. Э. Маканьяра, В. Росо, Т. С. Севейер и др., «Расширяя горизонты эволюции меланина и меланосом», Trends in Ecology & Evolution 36, № 5 (2021): 430–443, https://doi.org/10.1016/j.tree.2020.12.012.*
3. *И. И. Ичкерова, В. В. Банцевич, А. А. Стацевич и А. Т. Тымчик, «Меланотропины: биология и развитие», Advances in Dermatology and Allergology 1 (2013): 30–41, https://doi.org/10.5114/pdia.2013.33776.*
4. *С. А. Дмело, Г. Филипей, Б. Багун и М. Ассакари-Амири, «Сигнальные пути в меланогенезе», International Journal of Molecular Sciences 17, № 7 (2016), https://doi.org/10.3390/ijms17071144.*
5. *М. Сейберг, «Взаимодействие кератиноцитов и меланоцитов во время переноса меланосом», Pigment Cell Research 14, № 4 (2001): 236–242, https://doi.org/10.1034/j.1600-0749.2001.140402.x.*
6. *И. Ф. Видейра, Д. О. Моуро и С. Матинга, «Механизмы, регулирующие меланогенез», Anais Brasileiros de Dermatologia 89, № 1 (2013): 76–83, https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.2013090110.*
7. *Х. К. Ю., К. Сяо, И. Сужу, Х. Донг, Л. Ли и др., «Транскрипционный профиль показывает изменение экспрессии генов, связанных с Wnt- путями и липидным обменом, в повреждённых участках кожи при мелазме», Journal of Investigative Dermatology 131, № 8 (2011): 1692–1700, https://doi.org/10.1038/jid.2011.109.*
8. *Л. А. А. Домингес, М. Д. Домингес и Р. Л. Ларое, «Клеточные и молекулярные механизмы, контролирующие миграцию меланоцитов и их связь с мелазмой», International Journal of Molecular Research 22, № 3 (2013): 316–326, https://doi.org/10.1111/pcmr.12080.*
9. *К. Гонсалес и А. И. Гонсалес, «Количественная классификация мелазмы с помощью лампы Вуда», Journal of Cosmetic Dermatology 9 (2010): 225–231, https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2009.00577.x.*
10. *С. О. Раджадена, С. М. Манюнов и А. Н. Вами, «Патогенез мелазмы: обзор современных исследований», Dermatoloid Science Journal 25, № 10 (2019), https://doi.org/10.3390/ijms140580518.*
11. *S.-H. Kwon, Y. J. Hwang, S.-K. Lee и K.-C. Park, «Сегрегационная патология мелазмы» International Journal of Molecular Sciences 17, № 5 (2016), https://doi.org/10.3390/ijms17050766.*
12. *К. Ли, С. С. Чан, Х. J. Jin и др., «Транскрипционные регуляторы гена (MITF) при мелазме», International Journal of Molecular Sciences, Cell 130, № 6 (2007): 995–1105, https://doi.org/10.1016/j.cell2007.06.017.*
13. *М. Нахер, М. Чен, S. P. Пан и др., «Косметические классификации мелазмы и современные методы лечения», International Journal of Molecular Sciences 20, № 6 (2019), https://doi.org/10.3390/ijms19040926.*
14. *T.-S. Chang, «Обновлённый обзор ингибиторов тирозиназы», International Journal of Molecular Sciences 10, № 6 (2009): 2440–2475, https://doi.org/10.3390/ijms10062440.*

15. *W. H. Kang, K. H. Yoon, E.-S. Lee и др., «Мелазма: гистопатологические характеристики у корейских пациентов», British Journal of Dermatology 146, № 2 (2002): 228–237, https://doi.org/10.1046/j.0007-0963.2001.04586.x.*
16. *F. E. Grimes, N. Yamada и J. Bhawan, «Световые микроскопические и микроскопические ультраструктурные исследования у пациентов с мелазмой», Journal of Cutaneous Pathology 32, № 2 (2005): 96–99, https://doi.org/10.1111/j.0303-6987.2004.00358.x.*
17. *H. Y. Kang, P. Bahadoran, J. Suzuki и др., «Конфокальная микроскопия в диагностике нарушений пигментации, включая мелазму», British Journal of Dermatology 162, № 2 (2010): 284–293, https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09567.x.*
18. *Л. Джерсон-Лебо, Б. Бунг и А. Кэслин, «Мелазма», Archives of Dermatology 62, № 4 (1974): 436–449, https://doi.org/10.1111/ics.47.7.111697.*
19. *D. E. Пена, А. Лима, А. Каселло и др., «Сравнительные исследования местного применения 4% цистеамина и 5% гидрохинона при лечении мелазмы», International Journal of Dermatology 59, № 12 (2020): 1531–1536, https://doi.org/10.1111/j.1464-1764.1977.tb12016.x.*
20. *A. C. De Freitas, R. Bigna, E. Beguin и G. R. Lerondel, «Интенсивная местная терапия для лечения мелазмы», Journal of Dermatology 62, № 2 (2022): 206–249, https://doi.org/10.1111/j.1169.1467.*
21. *M. Alhoss, R. AlRashid, D. Alomran и др., «Азелаиновая кислота против гидрохинона: сравнительное исследование», Cutis 53 (2023): e176, https://doi.org/10.17957/cutis2014.77785.*
22. *J. Navarrete-Solis, J. P. Castedo-Ciccarese, B. Torres-Álvarez и др., «Двойное слепое рандомизированное исследование эффективности ниацинамида у женщин с мелазмой», Dermatologic Research and Practice 2011 (2011): 1–5, https://doi.org/10.1155/2011/427903.*
23. *V. Yadavarm, O. Коршиддян, R. Lectauhyuul и K. Shapardaru, «Тиамидол как ингибитор тирозиназы: эффективность и безопасность», Journal of Pigmentary Disorders 20, № 3 (2021): 38–42.*
24. *E. B. Пена, Д. Ф. Лора, Д. Л. Каселло и др., «Эффективность и безопасность лазеротерапии при мелазме», Journal of Clinical Dermatology 18, № 1 (2021): 185–187, https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09456.x.*
25. *C. S. Дин, J. Г. Хан, C. M. Mac, T. Y. 3. Jr. и C. Pr., «Сравнение лазерных технологий при лечении мелазмы и пигментации», Medical Laser 19, № 1 (2023): 51–58, https://doi.org/10.15269/mdl.2023.003.*
26. *Y. Lee, C. Yu, A. Петрова и L. Jung, «Эффективность 25% L-аскорбиновой кислоты у пациентов с мелазмой: двойное слепое исследование», Dermatologic Therapy 35 (2022): 1–10, https://doi.org/10.1111/dth.14624.*
27. *T. Quan, Z. Qin, W. Xia, Y. Shao, J. J. Voorhees и G. J. Fisher, «Матрикс-металлопротеиназы и фотоповреждение кожи», Mechanisms of Ageing and Development 122 (2001): 705–715, https://doi.org/10.1038/nm.269.*
28. *M. Хорн, E. Бородич, Г. Рут и Р. Ставрухин, «Уровни тироксина и меланоцитарные особенности мелазмы», Endocrine Journal 44 (2000): 30–32, https://doi.org/10.1670/00096-002.*
29. *J. Jin, D.-K. Park, H.-K. Tae, J. Y. Ohm и X. H. Kan, «Высшие меланоцитарные признаки мелазмы и их роль»*
30. *E. Bastoindi, D. Kovacs и M. Picardo, «Пигментация кожи и пигментные нарушения: аспекты физиологических механизмов и патогенеза», Annals of Dermatology 25, № 3 (2016): 279–289, https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.3.279.*

# ВЛИЯНИЕ АДИПОКИНОВ НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА И ПАРОДОНТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Адилов К.З., Адилова Ш.Т.
Ташкентский Государственный Медицинский Университет
Альфраганус Университет

# THE EFFECT OF ADIPOKINES ON THE CONDITION OF ORAL CAVITY AND PERIODONTAL TISSUES: A REVIEW OF THE LITERATURE

Adilov K.Z., Adilova Sh.T.
Tashkent State Medical University
Alfaranus University

# ADIPOKINLARNING OG‘IZ BO‘SHLIG‘I VA PARODONT TO‘QIMALARI HOLATIGA TA’SIRI: ADABIYOTLAR SHARHI

Adilov K.Z., Adilova Sh.T.
Toshkent davlat tibbiyot universiteti
Alfraganus universiteti

## АННОТАЦИЯ

Адипакины — биологически активные белки, секретируемые жировой тканью, — участвуют в регуляции обмена веществ и воспалительных процессов. В последние годы растёт число исследований, показывающих связь между уровнем адипакинов (leptin, adiponectin, visfatin, resistin и др.) и заболеваниями пародонта, а также онкопатологией полости рта. В статье приведён обзор современных данных о механизмах влияния адипакинов на ткани полости рта, их значении как биомаркеров и возможных клинических последствиях.

**Ключевые слова:** адипакины, лептин, адипонектин, висфатин, пародонтит, слюнные биомаркеры.

## ABSTRACT

Adipokines are biologically active proteins secreted by adipose tissue that play a key role in the regulation of metabolism and inflammatory processes. In recent years, an increasing number of studies have demonstrated an association between adipokine levels (leptin, adiponectin, visfatin, resistin, etc.) and periodontal diseases, as well as oral cavity malignancies. This article provides an overview of current data on the mechanisms by which adipokines influence oral tissues, their significance as biomarkers, and their potential clinical implications.

**Keywords:** adipokines, leptin, adiponectin, visfatin, periodontitis, salivary biomarkers.

## ANNOTATSIYA

Adipokinlar yog‘ to‘qimasidan ajralib chiqadigan biologik faol oqsillar bo‘lib, moddalar almashinuvi va yallig‘lanish jarayonlarini boshqarishda ishtirok etadi. So‘nggi yillarda adipakinlar (leptin, adiponektin, visfatin, resistin va boshqalar) darajasi va parodont kasalliklari, shuningdek, og‘iz bo‘shlig‘i onkopatologiyasi o‘rtasidagi bog‘liqlikni ko‘rsatadigan tadqiqotlar soni ortib bormoqda. Maqolada adipakinlarning og‘iz bo‘shlig‘i to‘qimalariga ta’sir mexanizmlari, ularning biomarker

sifatidagi ahamiyati va mumkin bo‘lgan klinik oqibatlari haqidagi zamonaviy ma’lumotlar ko‘rib chiqilgan.

**Kalit so’zlar:** adipakinlar, leptin, adiponektin, visfatin, parodontit, so‘lak biomarkerlari.

Адипакины (adipokines) — класс сигнальных молекул, продуцируемых адипоцитами, обладающих цитокиноподобной активностью. Они играют важную роль в системной регуляции воспаления, метаболизма и иммунного ответа. В контексте оральной медицины интерес к адипакинам обусловлен возможностью объяснения связи между ожирением и повышенным риском пародонтальных заболеваний, а также перспективой использования адипакинов в качестве неинвазивных биомаркеров состояния пародонта и других заболеваний полости рта [2,5,6].

Адипакины демонстрируют широкий спектр эффектов: про- и противовоспалительные действия, модуляцию хемотаксиса и активации иммунных клеток, влияние на остеокластогенез и ремоделирование ткани. На уровне пародонта это выражается в изменении локального воспалительного ответа, нарушении регенерации связочного аппарата зуба и костной ткани. Воздействие адипакинов опосредовано через специфичные рецепторы и внутриклеточные сигнальные каскады (например, JAK/STAT, NF-κB).

**Классификация адипокинов: современное состояние вопроса.** Адипокины представляют собой гетерогенную группу биологически активных молекул, синтезируемых адипоцитами и рядом других клеток жировой ткани (макрофагами, фибробластами, преадипоцитами, эндотелиальными клетками). На сегодняшний день идентифицировано более 50 адипокинов, и по мере развития молекулярной биологии, протеомики и метаболомики их число продолжает увеличиваться. Адипокины рассматриваются как ключевые регуляторы энергетического обмена, иммунного ответа, воспалительных реакций, ангиогенеза, ремоделирования костной и соединительной ткани [7,8]. Установление строгой классификации этих молекул представляет значительный интерес как для фундаментальной биологии, так и для клинической практики, поскольку различные группы адипокинов связаны с формированием метаболического синдрома, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и хронических воспалительных процессов, включая пародонтит [9,10,11].

В литературе предложено несколько подходов к классификации адипокинов. Наиболее распространёнными являются систематизации по биологической функции, источнику секреции, химической структуре, а также по роли в патогенезе различных заболеваний. Ниже приведён обзор наиболее значимых классификационных схем, используемых в современной медицинской науке [5,8,12].

По биологической функции классификация отражает участие адипокинов в метаболических, иммунных и регенераторных процессах. Она наиболее широко применяется благодаря своей физиологической обоснованности [7,12].

Адипокины представляют собой гетерогенную группу биологически активных молекул, секретируемых различными типами жировой ткани и участвующих в регуляции энергетического, иммунного и воспалительного гомеостаза организма. В зависимости от доминирующих физиологических функций выделяют несколько крупных функциональных блоков адипокинов, каждый из которых имеет непосредственное значение как для системных метаболических процессов, так и для локальных воспалительных реакций при заболеваниях пародонта [5,6,13].

Метаболические адипокины образуют наиболее обширную и изученную группу, регулирующую ключевые параметры энергетического обмена, включая чувствительность тканей к инсулину, липидный метаболизм, глюконеогенез, аппетит и контроль массы тела [7,12,14]. К центральным представителям относятся лептин, адипонектин, резистин, висфатин, аполипопротеин Е и ретинол-связывающий белок-4 (RBP4). Лептин и адипонектин играют фундаментальную роль в поддержании энергетического гомеостаза: первый действует как гормон насыщения и модулятор симпатической активности, второй — как ключевой сенсибилизатор инсулина[15].. Резистин и RBP4, напротив, обладают ярко выраженным диабетогенным потенциалом, способствуя формированию инсулинорезистентности и нарушению толерантности к глюкозе. Дисбаланс метаболических адипокинов служит важным патогенетическим звеном при ожирении, метаболическом синдроме и сопутствующих воспалительных заболеваниях [5,6,9,19].

К числу наиболее клинически значимых относятся провоспалительные адипокины — молекулы, формирующие патофизиологическую связь между висцеральным ожирением и состоянием хронического системного воспаления низкой активности [9,10]. В эту группу включают фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкины IL-6 и IL-1β, моноцитарный хемотаксический белок MCP-1, сывороточный амилоид А (SAA) и липокалин-2 (NGAL). [10,16,18]. Уровни данных медиаторов существенно возрастают при ожирении, инсулинорезистентности, а также при хронических воспалительных процессах, включая хронический генерализованный пародонтит. Их избыточная продукция приводит к активации NF-κB-зависимых путей, усилению экспрессии провоспалительных цитокинов, нарушению микроциркуляции и потенцированию деструкции соединительной ткани пародонта [17].

Напротив, противовоспалительные адипокины характеризуются способностью снижать активность провоспалительных транскрипционных каскадов, угнетать NF-κB, улучшать чувствительность тканей к инсулину и ограничивать патологически усиленный иммунный ответ[11,15]. Адипонектин, IL-10, оментин и секретонин являются ключевыми представителями этой группы, обеспечивая мощный антицитокиновый эффект и защищая ткани от метаболического и воспалительного стресса. Нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными адипокинами рассматривается как значимый механизм формирования хронического воспаления в пародонте [15,21].

Отдельную категорию составляют ангиогенные адипокины, регулирующие процессы неоангиогенеза и микроциркуляции [6,16]. Среди них наиболее изученными являются сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), ангиотензин II и лептин, который помимо метаболических функций проявляет выраженный проангиогенный эффект. Эти молекулы играют ключевую роль в формировании сосудистого ответа в очаге воспаления, модулируют проницаемость сосудов, регулируют доставку кислорода и питательных веществ в ткани, в том числе в пародонт [2,4,11].

Значительный интерес в стоматологии, особенно в контексте заболеваний пародонта, представляют адипокины, участвующие в регуляции костного метаболизма. [13,17]. К ним относятся остеопротегерин (OPG), RANKL, остеонектин и периостин. Эти молекулы контролируют равновесие между остеогенезом и резорбцией, определяя активность остеокластов и ремоделирование костной ткани альвеолярного отростка. [14]. Периостин, в частности, активно изучается как маркёр ремоделирования и репаративных процессов в пародонтальных тканях; его концентрация в десневой жидкости и сыворотке крови может служить прогностическим индикатором тяжести деструкции пародонта и эффективности регенеративного лечения [1,27,29].

Современная классификация адипокинов основывается на анализе их источников секреции, химической структуры и функциональной роли в физиологических и патологических процессах [1,3,26]. Наиболее распространённым подходом является дифференциация адипокинов по типам жировой ткани, поскольку различные депо обладают уникальным секреторным профилем. Несмотря на то что основная масса адипокинов продуцируется белой жировой тканью (WAT), именно она является ключевым источником таких молекул, как лептин, адипонектин, резистин, апелин, а также целого ряда провоспалительных медиаторов, включая IL-6 и TNF-α [2,13]. Бурая и бежевая жировая ткань (BAT/beige FAT), напротив, характеризуется секрецией молекул, связанных преимущественно с энергетическим обменом и термогенезом [10, 18]. Среди них особое значение имеют FGF21, метрнили и пептиды, регулируемые системой UCP-1, обеспечивающей рассеивание энергии в виде тепла [17]. Висцеральная жировая ткань отличается выраженным провоспалительным фенотипом: она продуцирует повышенные уровни IL-6, резистина, хемокина MCP-1 и липокалина-2, что объясняет её связь с развитием метаболического синдрома, инсулинорезистентности и системных воспалительных состояний, включая патологии пародонта [19,20]. Эпикардиальная жировая ткань участвует в кардиометаболической регуляции и синтезирует оментин, тканевые формы адипонектина, TNF-α, что отражает её роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Подкожная жировая ткань демонстрирует более метаболически благоприятный секреторный профиль и преимущественно продуцирует адипонектин и апелин — молекулы, ассоциированные с противовоспалительными и инсулинсенситивными эффектами [4, 8].

Другим важным направлением классификации адипокинов является их структурная принадлежность [1,4,7]. С точки зрения химической природы

выделяют несколько основных групп. К белковым гормонам относят лептин, адипонектин, резистин и апелин — именно они обеспечивают ключевые функции жировой ткани как эндокринного органа [8, 9]. К числу цитокинов и хемокинов, отражающих взаимосвязь между иммунной и метаболической регуляцией, относятся IL-6, TNF-α, MCP-1 и ряд других медиаторов, которые активно участвуют в модуляции воспаления при пародонтите [2, 3]. Отдельную группу составляют факторы роста, такие как VEGF, FGF21 и TGF-β, играющие значительную роль в ангиогенезе, регенерации тканей и ремоделировании внеклеточного матрикса [14, 16]. Липидные сигнальные молекулы — липокины, включая palmitoleic acid и 12,13-diHOME, — выполняют функции метаболических регуляторов и участвуют в адаптации тканей к энергетическому стрессу [18, 20]. К ECM-ассоциированным белкам, формирующим связь между жировой тканью и внеклеточным матриксом, относятся периостин, тромбоспондин-1 и остеонектин, которые активно изучаются в контексте регенерации и воспалительных процессов [14, 29].

Классификация адипокинов по их роли в патологии имеет существенное клиническое значение и позволяет оценивать их участие в различных заболеваниях [2, 3,20]. Продиабетические адипокины, такие как резистин, RBP4, TNF-α и IL-6, ассоциированы с инсулинорезистентностью и системным воспалением [9, 18]. В противоположность им антидиабетическими считаются адипонектин, апелин и оментин, поскольку они повышают чувствительность тканей к инсулину и обладают противовоспалительным действием [15]. К адипокинам, связанным с ожирением, относят лептин, резистин и висфатин, уровень которых коррелирует с увеличением массы тела и дисфункцией жировой ткани [4, 6]. В атерогенез вовлечены такие молекулы, как SAA, MCP-1, остеопротегерин и лептин, играющие ключевую роль в воспалении сосудистой стенки и ремоделировании эндотелия [13, 18, 21]. Особое внимание уделяется группе адипокинов, связанных с хроническими воспалительными заболеваниями, включая пародонтит [4, 3, 25, 26]. К ним относятся IL-1β, TNF-α, резистин, липокалин-2, RANKL и остеопротегерин, которые участвуют в регуляции остеокластогенеза, иммунного ответа, резорбции кости и поддержании хронического воспаления в тканях пародонта [17, 27].

В исследовательской литературе также принято разделять адипокины на классические и новые [8, 16, 18, 20, 29]. К классическим относят лептин, адипонектин, резистин, висфатин, а также провоспалительные цитокины TNF-α и IL-6, открытые и изученные одними из первых . Новые адипокины — апелин, оментин, липокалин-2, MCP-1, секретонин, метрнили, DPP-4, периостин, FGF21, chemerin — активно исследуются в последние годы в связи с их значительной ролью в метаболической регуляции, системном воспалении, сердечно-сосудистых заболеваниях и патогенезе пародонтита [9,22,29]. Именно эта группа молекул представляет наибольший интерес для современной стоматологической науки, поскольку концентрация многих из них существенно изменяется при ХГП, а их активность связана с процессами разрушения пародонтальных тканей, ангиогенезом и регенерацией [25,26,27].

Исследование адипокинов в стоматологии, прежде всего при воспалительных заболеваниях пародонта, представляет собой перспективное направление, позволяющее глубже понять механизмы иммуновоспалительной реакции, ремоделирования тканей и системно-локальных взаимосвязей [1,25,28]. Адипокины — лептин, резистин, адипонектин, висфатин, апелин и другие — активно участвуют в модуляции воспаления, регуляции остеокластогенеза, ангиогенеза и клеточного метаболизма, что делает их ценными биомаркерами прогрессирования хронического генерализованного пародонтита [13, 25,28,29]. В стоматологических исследованиях применяются разнообразные методы, ориентированные на анализ локальных биосубстратов — десневой жидкости, слюны, тканей пародонта, клеточных культур — и системного кровотока [21,22,23,24, 26].

Одним из наиболее информативных объектов исследования является десневая жидкость, поскольку она отражает локальную активность воспалительного процесса. Сбор материала выполняется с использованием полосок PerioPaper, микрокапиллярных трубочек или бумажных штифтов, при обязательной изоляции участка от слюны и крови [24,25,26]. Собранный материал подвергается элюированию и анализу с использованием высокочувствительных иммунологических методов, среди которых доминирует иммуноферментный анализ (ELISA) . Он позволяет количественно определять концентрации лептина, резистина, адипонектина, висфатина и других адипокинов. Для получения более широкого профиля воспалительных маркеров применяются мультиплексные панели, такие как системы Luminex, позволяющие одновременно определять до нескольких десятков медиаторов — адипокинов, цитокинов и костных биомаркеров [25, 26]. Эти методы особенно важны при оценке динамики воспаления до и после лечения, включая механическую обработку корней, антибактериальные протоколы, а также регенеративные вмешательства с использованием PRF или остеопластических материалов [27,28,29].

Слюна также активно используется в исследованиях благодаря своей доступности, неинвазивности и способности отражать локальные воспалительные процессы полости рта [21,22]. Анализ адипокинов в слюне проводится теми же методами — ELISA и мультиплексными панелями [25,26]. Эти данные позволяют оценивать влияние системных заболеваний, включая сахарный диабет и ожирение, на воспалительное состояние тканей пародонта, а также мониторировать результаты терапии [4,5,20].

Сыворотка крови применяется для изучения системной регуляции адипокинов, что особенно актуально в условиях коморбидности. Пародонтит тесно связан с метаболическими нарушениями, а потому исследование уровня лептина, резистина, апелина или адипонектина в крови позволяет оценить общую воспалительную активность и выявить взаимосвязь между локальным воспалением в пародонте и общесистемными метаболическими изменениями [12,20].

Значительное внимание уделяется иммуногистохимическим методам, позволяющим изучать локализацию и интенсивность экспрессии адипокинов в тканях пародонта. Биоптаты десны, периодонтальной связки и альвеолярной кости исследуют с использованием антител к лептину, адипонектину, резистину, висфатину и другим молекулам, что позволяет выявлять их участие в процессах воспаления, ангиогенеза и костного ремоделирования [24,29]. Иммуногистохимия особенно важна при изучении тканевой реакции на терапевтические вмешательства и регенеративные технологии, так как позволяет оценить клеточные характеристики процесса восстановления [25, 27, 29].

Молекулярно-генетические методы занимают особое место в фундаментальных исследованиях. RT-qPCR применяется для анализа экспрессии генов, кодирующих адипокины и их рецепторы (LEP, ADIPOQ, RETN, NAMPT, APLN), в клетках пародонта — фибробластах десны, клетках периодонтальной связки, остеобластах и макрофагах. Это позволяет определять молекулярные механизмы воспаления и ремоделирования тканей, а также выявлять влияние экзогенных факторов, таких как бактериальные липополисахариды и адипокины, на активность клеток . RNA-seq — технология нового поколения — обеспечивает возможность получения полной картины транскриптомной активности тканей пародонта и обнаружения новых медиаторов, связанных с воспалением и регенерацией [19,28].

Существенное место занимают исследования на клеточных культурах, позволяющие моделировать влияние адипокинов на клетки пародонта. Воздействие лептина, резистина или висфатина на клетки периодонтальной связки, фибробласты или остеобласты позволяет изучить процессы апоптоза, пролиферации, синтеза цитокинов и остеокластогенеза. Моделирование воспаления с использованием липополисахарида Porphyromonas gingivalis помогает оценивать роль адипокинов как медиаторов, усиливающих или подавляющих воспалительный ответ. Эти исследования особенно важны в контексте поиска терапевтических мишеней и разработки персонализированных методов лечения [25–27].

Протеомные методы, включая масс-спектрометрию (LC–MS/MS, MALDI-TOF), позволяют проводить глубокий анализ белкового состава десневой жидкости и слюны, выявлять новые адипокины и их модифицированные формы. Эти технологии предоставляют уникальные возможности для создания персонализированных биомаркерных панелей, которые со временем могут стать основой для ранней диагностики заболеваний пародонта [28,29].

Дополняют комплекс методов инструментальные подходы визуализации, такие как конусно-лучевая компьютерная томография (CBCT), позволяющие оценивать степень резорбции кости, которая тесно связана с уровнем адипокинов и активностью воспалительного процесса [27]. В ряде исследований используется флуоресцентная и конфокальная микроскопия для изучения локальной экспрессии медиаторов в тканях [23,24].

Таким образом, современная методология исследования адипокинов в стоматологии и пародонтологии опирается на сочетание биохимических,

иммунологических, молекулярных, протеомных и визуализационных технологий. Комплексный подход позволяет формировать целостное представление о роли адипокинов в патогенезе хронического генерализованного пародонтита, выявлять механизмы взаимодействия локальных и системных факторов и разрабатывать персонализированные диагностические и терапевтические модели [1,22,25]. Такой подход делает изучение адипокинов перспективным направлением для разработки новых методов диагностики, прогнозирования и регенеративного лечения заболеваний пародонта.

**Заключение:** многообразие адипокинов и их плейотропные эффекты делают жировую ткань одним из центральных эндокринных органов. Современные классификации адипокинов отражают их участие в широком спектре физиологических и патологических процессов. Понимание их структуры, источников секреции и биологических функций позволяет глубже раскрыть механизмы межорганной коммуникации, лежащие в основе метаболических, иммунных и воспалительных заболеваний. Дальнейшее изучение новых адипокинов открывает перспективы разработки персонализированных подходов к диагностике и терапии, включая заболевания пародонта, где влияние адипокинов становится всё более доказанным.

***Библиографические ссылки; References; Адабиётлар рўйхати:***


1. *Камилова У.К., Ахмедова Н.М. Связь системного воспаления и заболеваний пародонта у пациентов с метаболическими нарушениями. Журнал стоматологии Узбекистана. 2019;3:42–47.*
2. *Салахутдинов Р.А., Файзуллина Э.В. Метаболические маркеры и хроническое воспаление при пародонтите. Пародонтология. 2021;26(3):35–41.*
3. *. Филимонова Т.Ю., Григорьев Д.Е. Роль адипокинов в патогенезе воспалительных заболеваний. Медицинская иммунология. 2020;22(4):789–798.*
4. *Aboodi G.M., Al-Habashneh R. Adipokines in periodontal disease: A systematic review. J. Periodontol. 2021;92(5):651–664.*
5. *Boyce B.F., Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. Arch Biochem Biophys. 2008;473:139–146.*
6. *Choi Y., Lee S., Han N. et al. Circulating adipokines and periodontal disease in adults. J Clin Periodontol. 2013;40:523–531.*
7. *Ebersole J.L., Dawson D., Emecen-Huja P. et al. Periodontal disease immunology. J Periodontol. 2014;85(1):47–60.*
8. *Fasshauer M., Blüher M. Adipokines in health and disease. Trends Pharmacol Sci. 2015;36:461–470.*
9. *. Frühbeck G. Adipose tissue-derived signals: new insights into the molecular endocrine regulation of energy metabolism. Int J Obes (Lond). 2006;30:1247–1254.*
10. *Garlet G.P., Cardoso C.R., Ferreira B.R. et al. Cytokine patterns in chronic periodontitis: interplay between Th1, Th2, Th17 and Treg responses. J. Clin. Periodontol. 2007;34(8):677–686.*
11. *Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006;444:860–867.*
12. *Kataoka S., Kuroda S., Yamashita Y. et al. Fluorescent imaging of adipokines in periodontal tissues. J Periodontal Res. 2018;53:456–468.*
13. *Lehr S., Hartwig S., Sell H., Eckel J. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. Proteomics Clin Appl. 2012;6(1–2):91–101.*
14. *Li L., Xu Y., Zhang W. et al. Emerging roles of new adipokines in systemic inflammation and periodontal disease. J Periodontal Res. 2022;57:238–252.*
15. *Lin X., Chen H., Li L. et al. RT-qPCR analysis of adipokines in human gingival fibroblasts. Mol Biol Rep. 2017;44:435–444.*

16. *Mir R.A., Piemontese M., Brandi M.L. Adipokines in bone and periodontal homeostasis. Curr Osteoporos Rep. 2020;18:517–526.*
17. *Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011;11:85–97.*
18. *Periostin in tissue regeneration and homeostasis: implications for periodontal disease. J Dent Res. 2018;97(8):857–864.*
19. *Preshaw P.M., Alba A.L., Herrera D. et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. Diabetologia. 2012;55:21–31.*
20. *Reis C., Peixoto F., Fernandes J. et al. Proteomic analysis of gingival crevicular fluid: identifying novel biomarkers. J Periodontol. 2020;91:632–642.*
21. *Sáinz N., Barrenetxe J., Moreno-Aliaga M.J., Martínez J.A. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. Metabolism. 2015;64(1):35–46.*
22. *Schaffler A., Scholmerich J., Buchler C. Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue—emerging role in intestinal and systemic inflammation. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005;2:103–111.*
23. *Shiloah J., Arce R.M., Soskolne W.A. Immunohistochemical detection of adipokines in gingival tissues. J Clin Periodontol. 2010;37:753–761.*
24. *Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol. 2006;6:772–783.*
25. *Tilg H., Moschen A.R., Kaser A. Obesity and the microbiome. Gastroenterology. 2009;136:1476–1483.*
26. *Terao Y., Yamamoto K., Nagata T. et al. Adipokine modulation of osteoclastogenesis in periodontal ligament cells. J Periodontol. 2019;90:1292–1301.*
27. *Vassalli P. Inflammatory mechanisms in periodontitis. Swiss Med Wkly. 2015;145:w14288.*
28. *Wang Y., Lam K.S.L., Xu J.Y. et al. Lipokines and insulin resistance. Nat Rev Endocrinol. 2011;7:29–40.*
29. *Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J Clin Invest. 2003;112:1821–1830.*

**УДК: 616.31-002.3-085.277**

# ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА И ПРЕДРАК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Камилов Х.П. 0000-0002-7051-8978
Каххарова Д.Ж. 0009-0007-2562-9808
Мусаева К.А. 0000-0001-8631-3873
Ташкентский государственный медицинский университет

# HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND PRECANCEROUS LESIONS OF THE ORAL MUCOSA

Kamilov Kh. 0000-0002-7051-8978
Kahharova D.J. 0009-0007-2562-9808
Musaeva K. 0000-0001-8631-3873
Tashkent State Medical University

# INSON PAPILLOMA VIRUSI VA OG'IZ SHILLIQ QAVATINING SARATONGACHA BO'LGAN SHIKASTLANISHLARI

Kamilov X.P. 0000-0002-7051-8978
Kahharova D.J. 0009-0007-2562-9808
Musaeva K.A. 0000-0001-8631-3873
Toshkent davlat tibbiyot universiteti

## АННОТАЦИЯ

Цель данной статьи - представить краткое изложение механизмов злокачественной трансформации, вызванной вирусом папилломы человека, предоставить рекомендации по микроскопической диагностике поражения слизистых оболочек вирусом папилломы человека высокого риска в биопсиях и подчеркнуть значение этого при раке слизистых оболочек головы и шеи.

**Ключевые слова:** предраковые заболевания полости рта, ВПЧ, диагностика.

## ABSTRACT

The aim of this article is to present a summary of the mechanisms of malignant transformation caused by human papillomavirus, provide guidelines for the microscopic diagnosis of high-risk human papillomavirus mucosal lesions in biopsies, and highlight the significance of this in head and neck mucosal cancers.

**Key words:** precancerous diseases of the oral cavity, HPV, diagnostics.

## ANNOTATSIYA

Ushbu maqolaning maqsadi inson papillomavirusi keltirib chiqaradigan xavfli o'smaning mexanizmlari haqida qisqacha ma'lumot berish, biopsiyalarda yuqori xavfli inson papillomavirusi shilliq qavati shikastlanishlarini mikroskopik diagnostika qilish bo'yicha ko'rsatmalar berish va buning bosh va bo'yin shilliq qavati saratonida ahamiyatini ta'kidlashdan iborat.

**Kalit so’zlar:** og'iz bo'shlig'ining saratongacha bo'lgan kasalliklari, HPV, diagnostika.

Для инфицирования эпителиальной клетки ВПЧ необходимо связывание вируса с рецепторами в базальной мембране эпителия (1,3). Большая часть полости рта, ротоглотки и гортани выстлана многослойным плоским эпителием с плотными соединениями, обеспечивающими адекватную защиту от контакта ВПЧ с базальной мембраной. Язвы слизистой оболочки, которые часто встречаются в ротоглотке и областях, где эпителий демонстрирует функциональную адаптацию к рыхлому расположению, например, сетчатая эпителиальная выстилка крипт ротоглотки и язычных миндалин, обнажают места связывания с базальной мембраной, тем самым облегчая проникновение вируса в расположенные базально эпителиальные стволовые клетки (4).

Легкость доступа к базальной мембране также применима к плоскоклеточно-столбчатому эпителиальному соединению женской шейки матки, которая является местом проникновения ВПЧ для индукции рака шейки матки. После того, как вирус переносится с базальной мембраны в эпителиальную клетку, он интегрируется в ядро, реплицируется и распространяется в дочерних клетках. Естественное выведение ВПЧ происходит у большинства инфицированных лиц в течение 2 лет, хотя у некоторых выведение ВПЧ 16 занимает почти в два раза больше времени (3). У лиц, у которых сохраняется ВПЧ 16 типа, наблюдается высокая частота злокачественной трансформации.

**Целью исследования** было изучение ВПЧ статуса у больных с предраковыми заболеваниями слизистой оболочки полости рта.

**Материал и методы**. При световой микроскопии биопсии или мазка из шейки матки койлоциты обычно рассматриваются как характерный признак как онкогенной, так и неонкогенной ВПЧ-инфекции. Появление гена ядра ВПЧ E4, который подготавливает клетку к высвобождению вирусных частиц посредством ферментативной фрагментации кератиновых филаментов в цитоплазме инфицированной клетки (3), совпадает с началом вакуолизации койлоцитов. По мере усиления экспрессии E4 вакуолизация койлоцитов становится более выраженной, а пролиферация клеток снижается. Патогномоничная вакуолизация, вероятно, является следствием цитоплазматического осмотического изменения, вызванного фрагментацией филаментозных цитокератиновых белков. При онкогенной ВПЧ-инфекции экспрессия p16 увеличивается с прогрессирующим изменением койлоцитов (1,2). Морфологическая идентификация койлоцитов в микроскопических срезах раковых клеток затруднена из-за частого появления несвязанной вакуолизации и изменений в клетках неопластического эпителия. Прямые сравнения между исследованиями распространенности ВПЧ высокого риска при раке затруднены из-за характера исследуемого образца (свежезамороженный или залитый парафином материал) и методов и праймеров, используемых для идентификации вируса. Методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизации in situ (ISH), которые дают сопоставимые результаты (9), значительно более чувствительны, чем иммуногистохимия, для демонстрации p16 в тканях.

Преимущество ISH заключается в возможности микроскопической локализации вирусного белка, чего нельзя сказать о ПЦР, где архитектура ткани разрушена. ISH для рибонуклеиновой кислоты ВПЧ высокого риска E6/E7 обладает высокой степенью специфичности для распознавания транскрипции ВПЧ высокого риска в биопсиях карцином (7) и является методом выбора в хорошо оснащенной гистопатологической лаборатории. Хотя ПЦР разрушает микроархитектуру ткани, она чрезвычайно чувствительна, что делает её уязвимой для перекрестного загрязнения, приводящего к ложноположительным результатам, если не соблюдаются строгие протоколы.

Однако иммуногистохимия на p16 на рутинно обработанных биопсиях является наиболее подходящим методом скрининга на наличие ВПЧ высокого риска. Стоимость составляет лишь часть стоимости методов, основанных на ПЦР и ISH, лаборантам не требуется дополнительная подготовка, а окрашивание может быть выполнено на рутинно обработанных тканях в большинстве гистопатологических лабораторий с резервом ткани, остающейся в восковом блоке для дальнейших исследований. Хотя реактивность p16 хорошо коррелирует с наличием ВПЧ высокого риска в плоскоклеточном раке ротоглотки, эта связь не является абсолютной (4). Различия во мнениях относительно надежности p16 ка 7 маркера связаны с интерпретацией окрашивания. В систематическом обзоре ядерное и цитоплазматическое окрашивание не менее 70% клеток на p16 было рекомендовано как наиболее подходящий уровень чувствительности для подтверждения наличия белка ВПЧ высокого риска (8). Это коррелирует с окрашиванием 3+, когда более двух третей клеток демонстрируют ядерное и цитоплазматическое окрашивание (6). Научная литература фокусируется на роли ВПЧ в предраковых и раковых заболеваниях шейки матки.

Участие ВПЧ в злокачественных новообразованиях толстой кишки, полости рта и ротоглотки изучалось реже. Меченая ДНК ВПЧ 6, 11, 13, 16, 18 и 30 была обнаружена в одной четверти из 22 биопсий диспластических поражений полости рта в классическом исследовании, проведенном Сюрьяненом в Финляндии в 1988 году (5). Присутствие неоонкогенных типов ВПЧ в диспластических поражениях предполагает возможность неэтиологического (пассажирского) статуса для некоторых типов ВПЧ.

Поражение ВПЧ высокого риска чаще регистрируется, когда микроскопические критерии для отбора биопсии для окрашивания p16 сужаются до тяжелой дисплазии с выраженным апоптозом, койлоцитами и ярко эозинофильными клетками, распределенными по всей толщине эпителия. При ВПЧ-ассоциированных дисплазиях обычно присутствуют лишь отдельные типичные койлоциты. Для поражений, соответствующих этому микроскопическому описанию, был рекомендован термин «ВПЧ-ассоциированная внутриэпителиальная неоплазия полости рта» (ВПЧ-ВЭН) (6,7). Присутствие ДНК ВПЧ в слизистой оболочке полости рта у лиц, жующих табак, предполагает, что оба этих фактора могут быть причастны к высокой заболеваемости раком полости рта в некоторых районах Пакистана. Было

высказано предположение, что жевание табака вызывает повреждения слизистой оболочки, которые обнажают базальную мембрану эпителия для связывания ВПЧ и интеграции вируса в эпителий (7) . Табак и алкоголь рассматриваются как этиологические факторы большинства плоскоклеточных карцином полости рта, включая слизистые оболочки дна полости рта, передние две трети языка, щечную слизистую оболочку и альвеолярную слизистую оболочку. ВПЧ высокого риска играют меньшую роль в возникновении карцином в этих областях (9). В качестве внешнего химического канцерогена, предраковые стадии карциномы, вызванной табаком, демонстрируют микроскопические изменения в покрывающем эпителии, которые отличаются от ВПЧ-индуцированной неоплазии полости рта. В отличие от прежних представлений, роль ВПЧ в развитии бородавчатой карциномы не установлена (8).

**Результаты.** Увеличение частоты возникновения рака ротоглотки во всем мире в основном является результатом более высокой частоты инфицирования ротоглотки ВПЧ 16. Предварительные данные свидетельствуют о том, что пациенты с плоскоклеточным раком, положительным на ВПЧ 16, за исключением нескольких редких типов роста, имеют более благоприятный прогноз, чем пациенты с опухолями, отрицательными на ВПЧ 16. Окрашивание на p16 является экономически эффективным маркером транскрипционной активности ВПЧ высокого риска. Окрашивание полезно для прогнозирования злокачественной трансформации инвертированных назальных папиллом, выявления вовлечения ВПЧ высокого риска в дисплазии слизистой оболочки и подтверждения орофарингеального происхождения метастатического очага в шейном лимфатическом узле с неустановленной первичной опухолью.

**Выводы.** Увеличение частоты возникновения рака ротоглотки во всем мире в основном является результатом более высокой частоты инфицирования ротоглотки ВПЧ 16. Предварительные данные свидетельствуют о том, что пациенты с плоскоклеточным раком, положительным на ВПЧ 16, за исключением нескольких редких типов роста, имеют более благоприятный прогноз, чем пациенты с опухолями, отрицательными на ВПЧ 16. Окрашивание на p16 является экономически эффективным маркером транскрипционной активности ВПЧ высокого риска. Окрашивание полезно для прогнозирования злокачественной трансформации инвертированных назальных папиллом, выявления вовлечения ВПЧ высокого риска в дисплазии слизистой оболочки и подтверждения орофарингеального происхождения метастатического очага в шейном лимфатическом узле с неустановленной первичной опухолью.

***Библиографические ссылки; References; Адабиётлар рўйхати:***

*1. Denny L. Cervical cancer in South Africa: An overview of current status and prevention strategies. CME 2010;28:70-4.*

*2. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviours associated with prevalent human papillomavirus infection. J Infect Dis 2009;199:1263-9. Doi: 10.1086/597755.*

*3. Bharti AH, Chotaliya K, Marfatia YS. An update on human papillomavirus infection. Indian J Sex Transm Dis 2013;34:77-82. Doi: 10.4103/0253-7184.120533.*

*4. Wang H, Park S, Lee D, Kim S, Park KH, Lee H. Prevalence of type-specific oncogenic human papillomavirus infection assessed by HPV E6/E7 mRNA among women with high grade cervical lesions. Int J Infec Dis 2015;37:135-42. Doi: 10.101016/j.ijid.2015.06.018.*

*5. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Fransceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:467-75. Doi: 10.1158/1055-9965. 11*
*6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. GLOBCAN 2008.Int J Cancer2010;127:2893-917.*
*7. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-associated head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107:djv344. Doi: https//doi.org/10.1093/jnci/djv344.*
*8. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. J Clin Oncol 2011;29:4294-301. Doi: 10.1200/JCO.2011.36.4596.*
*9. Sturgis EM, Ang KK. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? J Natl Compr Canc Netw 2011;9:665-73.*

# ОТНОШЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ К СВОЕМУ ЗДОРОВЬЮ И СОСТОЯНИЕ ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА СРЕДИ КОНТИНГЕНТА ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

Улугбек Каюмов[1], Нодира Ашурова[2]
[1] д.м.н. профессор, Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников
[2] преподаватель, Бухарский государственный медицинский институт

# PATIENTS' ATTITUDES TOWARDS THEIR HEALTH AND THE STATUS OF THE MAIN COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME AMONG THE CONTINGENT OF THE URBAN POLYCLINIC

Ulugbek Kayumov[1], Nodira Ashurova[2]
[1] Doctor of Medical Sciences, Professor, Center for Professional Development of Medical Workers
[2]Lecturer, Bukhara State Medical Institute

# SHAHAR POLIKLINIKASI KONTINGENTI ORASIDA BEMORLARNING O‘Z SALOMATLIGIGA MUNOSABATI VA METABOLIK SINDROM ASOSIY KOMPONENTLARINING HOLATI

Ulug‘bek Qayumov[1], Nodira Ashurova[2]
[1] t.f.d., professor, Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi
[2] assistent, Buxoro davlat tibbiyot instituti

## АННОТАЦИЯ

Установлено, что сахарный диабет (СД) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) оказывают существенное влияние на факторы риска различных заболеваний. При этом они сами являются одними из наиболее распространённых метаболических нарушений, которые существенно увеличивают риск развития других заболеваний. По данным Международной федерации диабета (ИДФ), число людей с СД в 2021 году превысило 537 миллионов, а к 2045 году эта цифра может возрасти до 783 миллионов. Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность взаимосвязанных метаболических нарушений, таких как ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия и артериальная гипертензия. Эти нарушения значительно увеличивают риск развития ряда коморбидных и полиморбидных заболеваний.

**Ключевые слова:** нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) and impaired glucose tolerance (IGT) have been shown to significantly influence risk factors for various diseases. Furthermore, they are among the most common metabolic disorders, significantly increasing the risk of developing other diseases. According to the International Diabetes Federation (IDF), the number of people with diabetes exceeded 537 million in 2021, and this figure could increase to 783 million by 2045. Metabolic syndrome (MS) is a cluster of interrelated metabolic disorders, including obesity, hyperglycemia, hyperlipidemia, and hypertension. These disorders significantly increase the risk of developing a number of comorbid and polymorbid diseases, including atherosclerosis, coronary heart disease (CHD), cerebrovascular accident (CVA), arrhythmia, heart failure, liver, kidney, bone, joint and muscle diseases, mental disorders, gout, chronic kidney disease (CKD), hemostasis disorders, neuroses and depression.



**Key words:** impaired glucose tolerance, insulin resistance, diabetes mellitus, cardiovascular complications.



## АННОТАЦИЯ

Қандли диабет (КД) ва бузилган глюкоза бардошлик (БГБ) турли касалликлар учун хавф омилларига сезиларли таъсир кўрсатиши ўрганилган. Бундан ташқари, улар бошқа касалликларни ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширадиган энг кенг тарқалган метаболик касалликлар қаторига киради. Халқаро қандли диабет федерацияси (КДФ) ма’лумотларига кўра, 2021-йилда қандли диабет билан касалланганлар сони 537 миллион кишидан ошди ва бу кўрсаткич 2045-йилга келиб 783 миллионга етиши мумкин. Метаболик синдром (МС) ўзаро боғлиқ бўлган метаболик касалликлар, жумладан, семириш, гипергликемия, гиперлипидемия ва гиперлипидемия кластеридир. Бу касалликлар бир қатор коморбид ва полиморбид касалликларни ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширади.



**Калит сўзлар:** глюкоза бардошлилигининг бузилиши, инсулинрезстентлиги, қандли диабет, юрак қон томир асоратлари.


**Актуальность.**В настоящее время одним из основных компонентов метаболического синдрома, а по мнению некоторых авторов его пусковым механизмом считается гипергликемия. Общепринятые критерии нарушения углеводного обмена в амбулаторной практике включают изучение уровня гликемии натощак, а также, при необходимости, изучение постнагрузочной гликемии (или постпрандиальной гипергликемии) которая изучается через 2 после нагрузки глюкозой. Следует отметить: уровни гликемия часто связаны с рядом причин: предшествующие исследованию физическая нагрузка, нервно психическое напряжение, продолжительность и качество сна и другие.

**Целью** данной главы был анализ состояния различных категорий гипергликемии, а также других основных компонентов метаболического синдрома. При этом было важно изучить состояние обращаемости к врачам и оценка состояния своего здоровья среди лиц с неполным и полным вариантами этого синдрома.

**Материалы и методы.** Пациенты, представляющие контингент городской поликлиники, обращаются к врачам по поводу самых различных заболеваний. При этом врачи обращают основное внимание на те заболевания, в отношении которых пациенты предъявляет свои жалобы. Вместе с тем, нередко, другие заболевания, которые имеются у пациента, но на которые он не обращает внимания, нередко остается без внимания. В этой связи особое внимание привлекает метаболический синдром (МС). В связи с этим нами была предпринята попытка изучить основные компоненты МС у больных, которые обращаются в городскую поликлинику по поводу АГ и ИБС. Вместе с тем классический тест толерантности глюкозе наряду с определением гликемии натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, предусматривает также определение гликемии через 1 час после нагрузки глюкозой. Однако в современных классификациях и критериях диагностики метаболического синдрома, а также широкой клинической практике этот показатель практически не учитывается. Между тем, по данным литературы доказано, что гипергликемии через 1 час после нагрузки глюкозой, так называемая симпатоадреналовая фаза гликемический кривой может служить предиктором предиабета и сахарного диабета 2 типа. Поэтому, в данном исследовании наряду с гликемией натощак и гликемией через 2 часа после нагрузки глюкозы были изучены также уровня гликемии через 1 час после нагрузки глюкозой.

**Результаты и обсуждения.** Были изучены следующие коэффициенты: Гипергликемический коэффициент Бодуэна, постгликемический коэффициент Рафальского и гипогликемический коэффициент (предложен У.К. Каюмовым в 1991 году). Согласно полученным данным (рис.1) среди пациентов городской поликлиники выявлена высокая частота МС. Это было вполне ожидаемо, так как контингент для исследования набирался преимущественно из числа лиц с повышенной массой тела. Таким образом уже, как минимум, один из основных компонентов МС у них присутствовал.

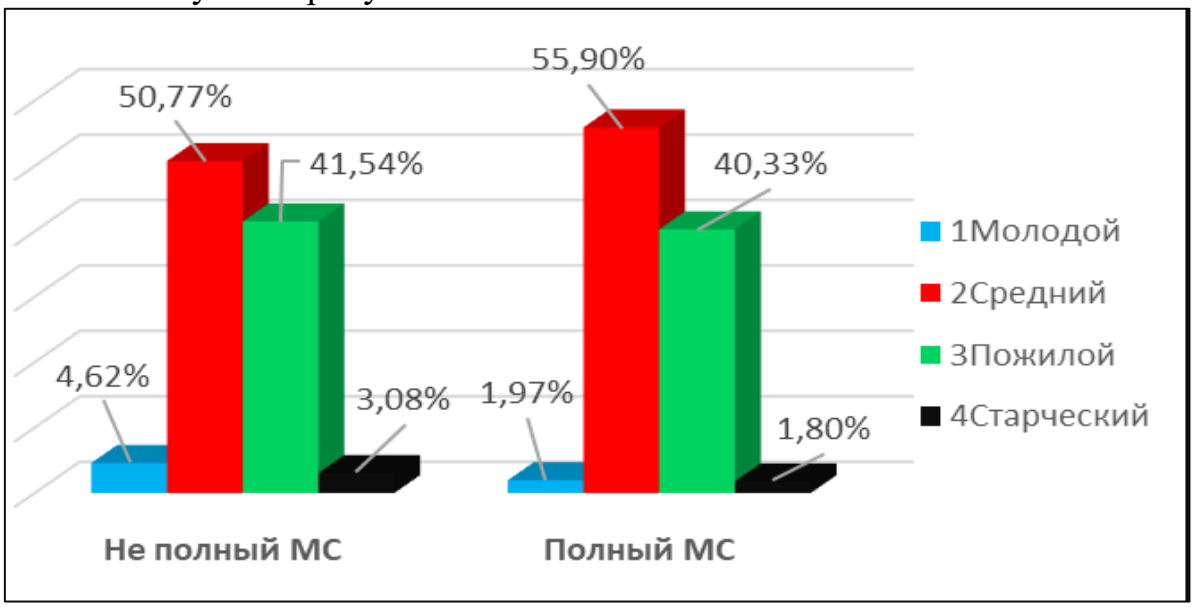



**Рис. 1. Частота МС среди пациентов городской поликлиники.**

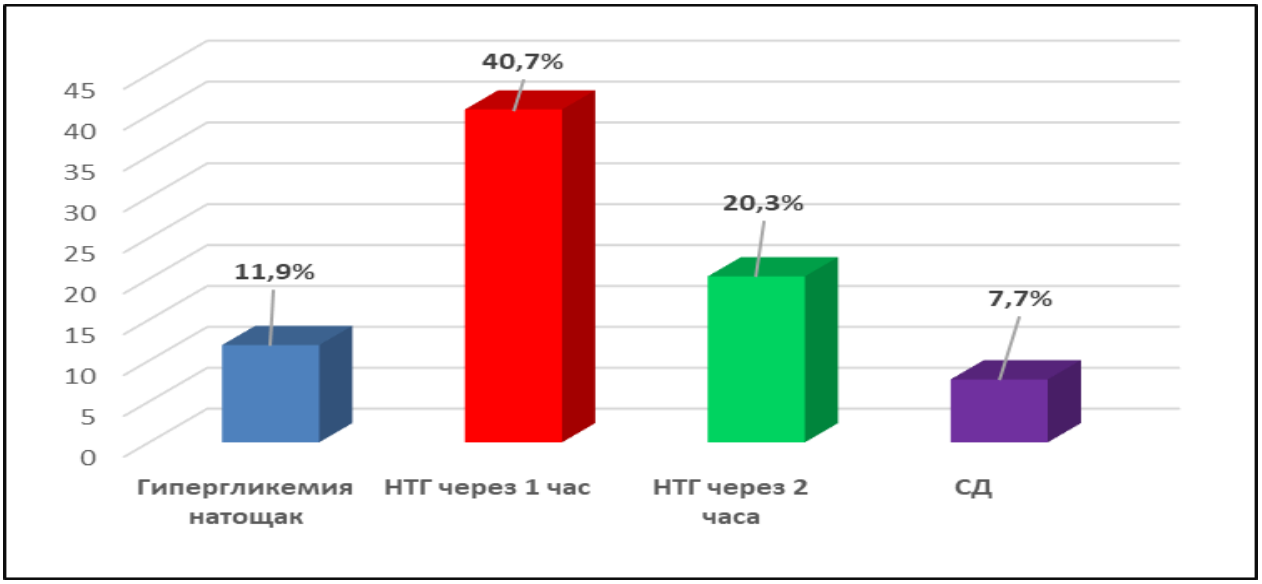



**Рис. 2. Частота различных категорий гипергликемии среди пациентов городской поликлиники**

При этом обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов как не полным, так и с полным МС частота лиц среднего возраста была выше, чем среди пациентов пожилого возраста. Меньше всего среди пациентов с МС было лиц молодого и старческого возраста. Этот факт косвенно свидетельствует о частоте МС в различных возрастных группах. Однако более важным является то, что эти данные свидетельствуют о большей активности лиц среднего возраста в вопросе об обращаемости к врачам.

Для более детального изучения этого вопроса были изучены такие вопросы как оценка состояния своего здоровья и обращаемость к врачам. Для этого изучены различные аспекты, влияющие на выявляемость и профилактику заболеваний. В частности, изучена оценка собственного здоровья среди лиц различного возраста (табл. 1). Согласно полученным данным, в целом, среди всех опрошенных только 13,34% считают себя здоровыми. Около 60,9% считают, что состояние их здоровья удовлетворительное. Вместе с тем, каждый пятый опрошенный считает себя серьезно больным или оценивает состояние своего здоровья как неудовлетворительное.

**Таблица 1.**

**Оценка состояния собственного здоровья среди лиц различного возраста**

| Оценка здоровья | Молодые 20-29 лет n=15 | Среднего возраста 30-59 лет n=372 | Пожилые 60-79 лет n=270 | Старческого возраста 80+ n=13 | Всего n=670 |
|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Здоров | - | 15,32% | 11,85% | 7,69% * | 13,43% |
| Удовлетво-рительное | 73,33% | 55,91% | 67,41% * | 53,85% | 60,90% |
| Не удовлетво-рительное | - | 4,57% | 2,59% | - | 3,58% |
| Серьёзно болен | 20,00% | 16,94% | 13,70% | 23,08% * | 15,82% |
| Затрудняюсь ответить | 6,67% | 7,26% | 4,44% | 15,38% * | 6,27% |
| **Общий итог** | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00 % |

***Примечание:*** ** - означает статистические значимые отличия относительно других возрастных групп (P<0,05)*

Вызывает тревогу то, что только 19,4% опрошенных пациентов признают, что они больны: 3,58% считают, что состояние их здоровья не удовлетворительное и 15,82% считают себя серьёзно больными. Особое удивление вызывает тот факт, что 13,34% опрошенных ответили, что они здоровы, а ещё 6,37% испытывали затруднения при ответе на этот вопрос. Таким образом, практически каждый пятый пациент из числа посетивших поликлинику (19,8%) не ответили, что они больны. Между тем, они ведь пришли на прём к врачу! Эти данные свидетельствуют о том, что среди населения имеет место недостаточно адекватная оценка своего здоровья. К наиболее важным причинам заболеваемости, более тяжёлого течения и осложнений заболеваний является несвоевременное обращение к врачам. В обследованном контингенте при ухудшении самочувствия всегда обращаются к врачам только 29,88%, это менее чем одна треть пациентов (табл. 2). Однако, при очень плохом самочувствии обращаемость увеличивается в 2 раза (63,21%). Это больные, у которых здоровье сильно ухудшилось.

**Таблица 2**

**Обращаемость к врачам у лиц различного возраста**

| **Оценка здоровья** | **Молодые 20-29 лет n=15** | **Среднего возраста 30-59 лет n=372** | **Пожилые 60-79 лет n=270** | **Старческого возраста 80+ n=13** | **Всего n=670** |
|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Обращается всегда | 33,33% | 30,81% | 27,99% | 38,46% * | 29,88 % |
| Только при очень плохом самочувствии | 60,00% | 62,70% | 64,55% | 53,85% | 63,21 % |
| Не обращается несмотря на болезнь | 0,00% | 2,16% | 2,24% | 0,00% | 2,10% |
| Не обращается, поскольку здоров | 6,67% | 4,32% | 5,22% | 7,69% | 4,80% |
| **Общий итог** | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00% | 100,00 % |

***Примечание:*** ** - означает статистические значимые отличия относительно других возрастных групп (P<0,05)*

Не обращающихся несмотря на болезнь оказалось 2,01%. Количественно это небольшая часть пациентов. Однако именно среди таких пациентов, которые игнорируют врачебную помощь, имеют место тяжёлые заболевания, нередко заканчивающиеся смертельным исходом. Ещё одна «неблагоприятная» группа пациентов это те, кто не обращаются к врачам, поскольку считают себя здоровыми (4,8% опрошенных). Таким образом, каждый двадцатый пациент представляет собой группу высокого риска с точки зрения своевременной диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний.

Полученные данные вызывают большую тревогу. Ведь более 60% пациентов не обращаются к врачам пока их состояние значительно не ухудшится. Несколько лучшая ситуация среди лиц старческого возраста (53,85%). Однако этот показатель также следует считать неудовлетворительным.

Результаты исследования, представленные в таблицах 1 и 2 указывают на неудовлетворительную ситуацию в отношении оценки пациентами состояния своего здоровья и обращаемости к врачам. Поэтому, к первоочередным задачам относится повышение уровня осведомлённости населения о важности регулярных профилактических осмотров, особенно среди людей среднего, пожилого и старческого возраста. Следует разрабатывать программы, мотивирующие людей обращаться к врачам не только при ухудшении состояния, но и для профилактики.

Для организации научно-обоснованной профилактики предиабета и сахарного диабета следует располагать сведениями о частоте встречаемости этих категорий гипергликемии. Изучение этого вопроса показало, что среди пациентов городской поликлиники выявляется достаточно высокая частота

предиабета и сахарного диабета (рис.2.). Согласно полученным данным СД, встречается у 7,7% пациентов. Более чем у каждого десятого пациента имеет место гипергликемия натощак, а гипергликемия через 2 часа после нагрузки глюкозой у каждого пятого пациента. Следует обратить особое внимание на то, что гипергликемия через 1 час после нагрузки глюкозой выявлена у 40,7% обследованных. Это достаточно важный факт так как этот вид гипергликемии может трансформироваться в НТГ через 2 часа после нагрузки глюкозой или во 2 тип сахарного диабета.

Далее рассмотрены уровни гликемии у пациентов с полным и не полным метаболическим синдромом (табл. .3). Согласно полученным данным

**Таблица 3**

**Показатели гликемии при полном и не полном метаболическом синдроме**

| | Глюкоза натощак | | Глюкоза через 1 час после нагрузки | | Глюкоза через 2 часа после нагрузки | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Не полный МС | Полный МС | Не полный МС | Полный МС | Не полный МС | Полный МС |
| n | 65 | 610 | 64 | 530 | 63 | 531 |
| Среднее | 4,431 | 5,343 * | 7,869 | 9,011 * | 5,063 | 5,434 * |
| SД | 0,3838 | 2,3499 | 1,7269 | 1,8814 | 0,5583 | 1,0868 |
| SEM | 0,04761 | 0,09515 | 0,2159 | 0,08172 | 0,07034 | 0,04716 |
| РГ | 0,0001 | <0,0001 | 0,0352 | <0,0001 | 0,0004 | <0,0001 |

***Примечание: * -*** *означает статистические значимые отличия относительно групп с полным и не полным МС (P<0,05).* ***РГ*** *– распределение Гаусса.*

Полученные данные свидетельствуют о том, что уровни всех представленных категорий гипергликемии, в том числе и уровни гликемии через 1 час после нагрузки глюкозой, у пациентов с полным МС достоверно выше, чем при не полном МС. Это указывает на значимую роль различных категорий гипергликемии как натощак, так и после нагрузки глюкозой. В свою очередь такие показатели гликемии дают основание рекомендовать следующее - при изучении гликемии в качестве фактора риска МС следует учитывать не только гликемию натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой, но и уровни гликемии

через 1 час после нагрузки глюкозой. Статистически значимые различия между средними показателями гликемии в различных точках гликемической кривой свидетельствуют о необходимости их обязательного изучения в рамках полного метаболического синдрома.

К важным показателям углеводного обмена относятся гликозилированный гемоглобин и индекс инсулинорезистентности (индекс HOMA). Согласно полученным данным (табл. 4), полный МС ассоциирован с худшим гликемическим контролем и большей инсулинорезистентностью. Это повышает риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. HbA1c в группе с полным МС выше, чем в группе с неполным МС. Однако, эти различия оказались статистически не значимы (хотя они и были на пороге значимости различий, p=0,059). Тем не менее, эти различия указывают на связь HbA1c другими компонентами не полного МС. Как и ожидалось, индекс ҲОМА оказался достоверно выше в группе с полным МС, что соответствует выраженной инсулинорезистентности.

Таким образом, полный МС ассоциирован с худшим гликемическим контролем и большей инсулинорезистентностью. Это, в свою очередь, повышает риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. Наличие полного метаболического синдрома достоверно связано с более высоким HbA1c и индексом HOMA по сравнению с неполным МС.

**Таблица 4**

**Показатели гликозилированного гемоглобина и индекса HOMA при полном и не полном метаболическом синдроме**

| | Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) | | Индекс HOMA | |
|---|---|---|---|---|
| | Не полный МС | Полный МС | Не полный МС | Полный МС |
| n | 63 | 566 | 65 | 601 |
| Среднее | 5,197 | 5,783 * | 2,086 | 2,837 * |
| SД | 1,2040 | 2,1011 | 0,7869 | 2,3945 |
| SEM | 0,1517 | 0,08831 | 0,09761 | 0,09767 |
| РГ | <0,0001 | <0,0001 | 0,0011 | <0,0001 |

***Примечание: **** - *означает статистические значимые отличия относительно групп с полным и не полным МС (P<0,05).* ***РГ*** *– распределение Гаусса.*

Поэтому, пациенты с полным МС имеют значительно более высокий риск манифестации диабета 2 типа и сосудистых осложнений. Исходя из этого необходимы активные меры первичной и вторичной профилактики предусматривающие снижение инсулинорезистентности и нормализацию гликемии. Статистически значимые различия между средними показателями гликемии в различных точках гликемической кривой свидетельствуют о необходимости их обязательного изучения в рамках полного метаболического синдрома.

Ещё одним ключевым компонентов МС является ожирение. В настоящее время принято рассматривать абдоминальное ожирение (АО) основанной на длине окружности талии и избыточная масса тела (включая ожирение) на основании показателей индекса Кетле. В настоящем исследовании получены следующие данные (табл. 5). Выявлена более высокая величина окружности талии и более высокий показатель индекса массы тела (ИМТ) среди лиц с полным МС. Окружность талии, как маркер абдоминального ожирения, показывает большую абсолютную разницу, чем ИМТ. Это указывает на вероятность более сильной связи с кардиометаболическими рисками.

**Таблица 5**

**Показатели окружности талии и массы тела при полном и не полном метаболическом синдроме**

| | Окружность талии (в см.) | | Индекс Кетле | |
|---|---|---|---|---|
| | Не полный МС | Полный МС | Не полный МС | Полный МС |
| n | 65 | 610 | 65 | 610 |
| Среднее | 96,852 | 104,962 * | 27,265 | 29,527 * |
| SД | 12,5177 | 13,4739 | 4,7735 | 5,1651 |
| SEM | 1,5526 | 0,5455 | 0,5921 | 0,2091 |
| РГ | 0,0001 | <0,0001 | 0,0004 | <0,0001 |

***Примечание: **** - *означает статистические значимые отличия относительно групп с полным и не полным МС (P<0,05).* ***РГ*** *– распределение Гаусса.*

Вместе с тем можно заключить, что абдоминальное ожирение (АО) является более чувствительным индикатором полного МС, чем один лишь ИМТ и его следует использовать как первичный скрининговый маркер. Измерение талии дает более яркую дифференциацию между группами, чем ИМТ, и должно быть обязательной частью оценки риска. Этой категории пациентов рекомендуется проводить профилактические мероприятия. Статистически

значимые различия между средними показателями гликемии в различных точках гликемической кривой свидетельствуют о необходимости их обязательного изучения в рамках полного метаболического синдрома.

В «смертельный квартет» (эпитет метаболического синдрома) входят ещё 2 важных компонента – артериальная гипертензия и дислипидемия. В связи с этим изучены средние значения артериального давления (табл. 6) и липидов ( табл.7) в обследованной популяции. Как оказалось (табл. 6), у пациентов с полным МС имеют место более высокие уровни САД и ДАД, что соответствует большей степени кардиометаболического риска. Выявлены высокие средние значения САД и ДАД которые указывают на необходимость активного выявления и лечения АГ у всех пациентов с МС.

**Таблица 6**

**Показатели артериального давления при полном и не полном метаболическом синдроме**

| | Систолическое АД (САД) | | Диастолическое АД (ДАД) | |
|---|---|---|---|---|
| | Не полный МС | Полный МС | Не полный МС | Полный МС |
| n | 65 | 610 | 65 | 610 |
| Среднее | 141,862 | 151,277 * | 87,238 | 93,356 * |
| SД | 29,0328 | 20,6670 | 11,3482 | 9,6055 |
| SEM | 3,6011 | 0,8368 | 1,4076 | 0,3889 |
| РГ | <0,0001 | <0,0001 | 0,0009 | <0,0001 |

***Примечание: **** - *означает статистические значимые отличия относительно групп с полным и не полным МС (P<0,05).* ***РГ*** *– распределение Гаусса.*

Неблагоприятный профиль АД у пациентов с полным МС свидетельствует о высоком кардиоваскулярном риске. Таким больным требуются скрининговые и профилактические мероприятия. Статистически значимые различия между средними показателями гликемии в различных точках гликемической кривой свидетельствуют о необходимости их обязательного изучения в рамках полного метаболического синдрома.

Следующим изученным компонентом МС явилась дислипидемия (табл. 3.7). Средние уровни триглицеридов в группе с неполным МС оказались даже насколько ниже, чем указано критериях гипертриглицеридемии, а при полном МС они достоверно выше. Уровни ЛПНП повышены в обеих группах. Средние

показатели ЛПВП (а-холестерин/ЛПВП) значительно ниже нормальных показателей как в группе с неполным МС, так и в группе с полным МС.

Таким образом, даже при неполном МС средние значения липидов в крови уже неблагоприятные, а при полном МС — хуже и статистически значимо для триглицеридов. МС ассоциирован с более высоким риском атеросклероза, ИБС, инсульта и сахарного диабета 2 типа. Профиль пациента с высокими ЛПНП и триглицеридами и низким ЛПВП является атерогенным и существенно повышает риск сердечно-сосудистых событий.

**Таблица 7**

**Показатели дислипидемии при полном и не полном метаболическом синдроме**

| | Триглицериды | | Бетта ЛПНП (ммоль/л) | | а-холестерин, ЛПВП (ммоль/л) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Не полный МС | Полный МС | Не полный МС | Полный МС | Не полный МС | Полный МС |
| n | 65 | 610 | 65 | 610 | 65 | 610 |
| Среднее | 1,420 | 1,929 * | 3,944 | 4,212 | 0,619 | 0,562 |
| SД | 0,3042 | 0,5656 | 0,6481 | 0,5909 | 0,2435 | 0,1991 |
| SEM | 0,03774 | 0,02290 | 0,08038 | 0,02392 | 0,03021 | 0,008061 |
| РГ | <0,0001 | <0,0001 | 0,0053 | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 |

***Примечание: *** - *означает статистические значимые отличия относительно групп с полным и не полным МС (P<0,05).* ***РГ*** *– распределение Гаусса.*

Поэтому, в группе пациентов с неполным МС следует проводить первичную профилактику МС, а в группе с полным МС – вторичную профилактику МС. Статистически значимые различия между средними показателями гликемии в различных точках гликемической кривой свидетельствуют о необходимости их обязательного изучения в рамках полного метаболического синдрома. Вместе с тем отсутствие достоверных различий уровня липидов в рассматриваемых группах может свидетельствовать о том, что значимость гиперлипидемии в этих группах имеет близкие значения риска.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о недостаточно адекватном отношении пациентов к состоянию своего здоровья и обращаемости их к врачам. Это проявляется в том, что часть пациентов, несмотря на то что обратились в поликлинику за медицинской помощью продолжают считать, что они здоровы, а также заявляют, что никогда не обращаются к врачам даже при плохом самочувствии. Изучение средних показателей АД, гликемии, массы тела,

липидов крови, гликозилированного гемоглобина и индекса HOMA показало, что они имеют различия у больных с полным и не полным МС. В большинстве их уровни были выше у пациентов с полным МС. Следует отметить, что все показатели гликемии (натощак, через 1 и через 2 часа после нагрузки глюкозой) среди пациентов с полным метаболическим синдромом оказались выше и статистически значимо отличались от аналогичных показателей у больных с неполным метаболическим синдромом. Это ещё раз подчёркивает то, что гипергликемия через 1 час после нагрузки глюкозой имеет значимую связь с метаболическим синдромом. А это, в свою очередь указывает на целесообразность его определения для полноты выявления метаболического синдрома и последующей его профилактики.

***Библиографические ссылки; References; Адабиётлар рўйхати:***


1. *Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018*
2. *Алиханова М.Н., Ўзбекистонда қандли диабетнинг клиник-эпидемиологик тавсифи/ дисс. докт. мед. наук. Ташкент – 2018.*
3. *Алиева А.В. Изучение распространенности нарушений углеводного обмена и риска их развития в Узбекистане // Автореф. канд. дисс. Ташкент, 2018. С. 39*
4. *Ашурова Н.Г., Каюмов У.К. Коррекция показателей углеводного обмена, индекса массы тела у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. //Научная и инновационная терапия. 2022.-№2 (1). С.23-24. Материалы ИВ Центральноазиатского конгресса клинических фамакологов "Современное состояние и перспективы развития клинической фармакологии", 24–25 ноября 2022 года, г.Бухара, Узбекистан.*
5. *Близняк В.Д. Мониторинг уровня заболеваемости и демографических показателей // Гигиена и санитария.-2002.- № 4.-С.68-70.*
6. *Борисов И.А. Пиелоенефрит и его лечение на современном этапе. // Тер. архив. 1997. №8. с.49-54.*
7. *Бурумкулова Ф.Ф., Герасимов Г.А. Заболевания щитовидной железы и беременность // Пробл.эндокринологии.-1998.-№ 2.-С.27-32.*
8. *Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагно-стика, подходы к лечению // Рус.мед.журнал.- 2001. - № 2. - С.56-61.*
9. *Вебер В.Р., Фишман Б.Б., Копина М.Н. Региональные особенности распространенности артериальной гипертензии и ее факторов риска (по материалам выборочного исследования).//Профилактика заболева-ний и укрепление здоровья. - 2005.-№5.- С. 29-33.*
10. *Бадриддинова М.Н. Инновационные методы профилактики метаболического синдрома среди неорганизованного населения. Автореф. DSc, 2022*
11. *Волков С.Д. Груниека Т.П. Правовые аспекты применения экономиче-ских механизмов охраны здоровья населения от воздействия факторов окружающей среды // Гигиена и санитария.-2001.-№ 5.-С.84-86.*
12. *Гадаев А.Г., Гулямова Ш.С., Оценка эффективности работы школы гипертоников на уровне первичного звена здравоохранения. Профилактическая медицина. 2012;2(3):7–15.*
13. *Даминова К.М. Дерматоглифические показатели у больных с метаболическим синдромом. //Журнал «Врач-аспирант». – Воронеж, 2011. - № 1.2(44). - С. 265-269.*

14. *Дусчанов Б.А. Эколого-гигиенические аспекты изучения здоровья населения в условиях приаралья //Журн.теоретич. и книлинич. Меди-цины.-2000.-№ 5.-С.132-133.*
15. *Заболеваемость населения России ревматическими болезнями (анализ за 10) лет) / О.М. Фоломеева, В,Н.Амирджанова, Е.О.Якушева и др. // Терапевт.арх.-2002.- № 5.- С.5-11.*
16. *Зимин Ю.В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома Х (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома //Кардиология. -1999. - № 8. - С. 37-41*
17. *Каюмов У.К., Мусаева Ш.З., Хатамова Д.Т., Адилова М.С. Некоторые данные о распространенности артериальной гипертонии среди женщин детородного возраста.//Центрально Азиатский Медицинский журнал. ИИ конгресс ассоциации кардиологов СНГ. Тез. докл. - Бишкек. - 1999.- С.58.*
18. *Исмаилов С.И., Рашитов М.М. Прогресс в области профилактики йододефицитных заболеваний в Республике Узбекистан ( 2004—2016). Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2016;12:3:20-24.*
19. *Исмаилов С.И., Муминова С.У. Роль дислипидемии в развитии нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа (обзор литературы). - Mižnarodnižendokrinologìčnižžurnal. 2019;15(8):644-648. 2019.*
20. *Таджиева Г., Ашурова Н.Г., Зиямухамедова М.М. Оптимизация медицинской помощи группе риска по сердечно-сосудистым заболеваниям в первичном звене здравоохранения. / //Материалы юбилейной конференции, посвящённой 75 летию ТашИУВ, "Актуальные проблемы последипломной подготовки и новые горизонты медицины".-Ташкент, 20-21 июня, 2007. – с.190-191.*
21. *Тезисы на Конеренции по Метаболическому синдрому 2018 года*
22. *Anderson R.J., Freedland K.E., Clouse R.E. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes. Diabetes Care. 2017;24(6):1069-1078.*
23. *Zhao L., Zhang F., Ding X. Gut microbiota in diabetes and metabolic disorders. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(2):88-98.*
24. *Napoli N., Chandran M., Pierroz D.D. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(4):208-219.*
25. *Gregg E.W., Zhuo X., Cheng Y.J. Trends in lifetime risk and years of life lost due to diabetes in the USA, 1985–2011: a modelling study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(11):867-874.*
26. *Kautzky-Willer A., Harreiter J., Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. Endocr Rev. 2016;37(3):278-316.*
27. *Nanditha A., Ma R.C.W., Ramachandran A. Diabetes in Asia and the Pacific: Implications for the global epidemic. Diabetes Care. 2016;39 (3):472-485.*
28. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. Circulation. 2015;112(17):2735-2752.*
29. *Mottillo S., Filion K.B., Genest J. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2017;56(14):1113-1132.*
30. *Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. Hypertension. 2018;62(5):913-921.*
31. *Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of metabolic syndrome. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;2(11):901-910.*
32. *Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. Lancet. 2020;365(9468):1415-1428.*
33. *Ford E.S., Giles W.H., Mokdad A.H. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. Diabetes Care. 2021;27(10):2444-2449.*

34. *Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome—a new definition and worldwide prevalence. Diabetologia. 2022;49(7):1005-1012.*
35. *Kahn R., Buse J., Ferrannini E. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Diabetes Care. 2023;28(9):2289-2304.*
36. *Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L. The metabolic syndrome. Endocr Rev. 2024;29(7):777-822.*
37. *Vague J. Sexual differentiation. A factor affecting the forms of obesity. Presse Medicale. 1947;30:S39–S40. [PubMed] [Google Scholar]*
38. *World Health Organization. Noncommunicable diseases. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases*
39. *GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global 91. Burden of Disease Study 2019. The Lancet, 2020; 396(10258): 1223-1249.*
40. *European Commission. Health at a Glance: Europe 2020. State of Health in the EU Cycle. URL: https://ec.europa.eu/health*
41. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic Disease Prevention and Health Promotion. URL: https://www.cdc.gov/chronicdisease/index.htm.*
42. *Marmot M.G., Altman D.G., et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. The Lancet, 2019; 380(9855): 1778-1786.*
43. *Popova S., Rehm J., et al. Trust in healthcare and participation in preventive programs across Eastern Europe. BMC Public Health, 2019; 19: 123.*
44. *Gustavsson A., Svensson M., et al. Cervical cancer prevention in Sweden: A success story. Scandinavian Journal of Public Health, 2021; 49(2): 123-130.*
45. *Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403.*
46. *Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention. Diabetes Care. 2019;42(4):601-608.*
47. *Finnish Diabetes Prevention Program (FIN-D2D). Long-term outcomes of lifestyle intervention. Diabetes Res Clin Pract. 2021;137:178-185.*
48. *Willi C., Bodenmann P., Ghali W.A. Active smoking and the risk of type 2 diabetes. JAMA. 2017;298 (22):2654-2664.*
49. *Surwit R.S., Schneider M.S., Feinglos M.N. Stress and diabetes mellitus. Diabetes Care. 2018;15(10):1413-1422.*

**УДК: 616.31-006.2.03**

# ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ В ПРЕДМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД

Реймназарова Гулсара Джамаловна
Ташкентский государственный медицинский университет, доцент, к.м.н.
gulsarareymnazarova@gmail.com

# ETIOPATHOGENETIC AND HISTOLOGICAL FEATURES OF BENIGN CERVICAL LESIONS IN THE PREMENOPAUSAL PERIOD

Reimnazarova Gulsa Jamalovna
Tashkent State Medical University, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences

## АННОТАЦИЯ

Доброкачественные поражения шейки матки занимают значительное место в структуре гинекологической заболеваемости. Несмотря на доброкачественный характер, данные состояния требуют пристального внимания, поскольку при определённых условиях могут служить фоном для развития предраковых изменений. Понимание этиопатогенеза данных поражений имеет важное значение для своевременной диагностики, профилактики и выбора адекватной тактики ведения пациенток.

**Ключевые слова:** предменопауза, полип, эрозия, интраэпителиальная неоплазия, метаплазия, гиперплазия, гормональный статус, эктоцервикс.

## ANNOTATSIYA

Bachadon bo'yni xavfsiz shikastlanishlari ginekologik kasalliklarning muhim qismini tashkil qiladi. Xavfsiz bolishiga qaramay, bu shartlar diqqat bilan e'tibor talab qiladi, chunki ma'lum sharoitlarda ular prekanseroz o'zgarishlarning rivojlanishi uchun fon bo'lib xizmat qilishi mumkin. Ushbu jarayonlarning etiopatogenezini tushunish o'z vaqtida tashxis qo'yish, oldini olish va bemorni boshqarishning etarli taktikasini tanlash uchun muhimdir.

**Kalit suzlar:** premenopauza, polip, eroziya, intraepitelial neoplaziya, metaplaziya, giperplaziya, gormonal holat, ektoserviks.

## ABSTRACT

Benign cervical lesions account for a significant share of gynecological morbidity. Despite their benign nature, these conditions require close attention, since under certain conditions they can serve as a background for the development of precancerous changes. Understanding the etiopathogenesis of these lesions is important for timely diagnosis, prevention and selection of adequate patient management tactics.

**Keywords:** premenopause, polyp, erosion, intraepithelial neoplasia, metaplasia, hyperplasia, hormonal status, ectocervix.

## Введение.

Предменопаузальный период характеризуется выраженными гормональными перестройками, которые оказывают существенное влияние на морфофункциональное состояние репродуктивной системы женщины [2,4,10] Шейка матки, являясь гормонозависимым органом, особенно чувствительна к изменениям уровня половых стероидов. В связи с этим гистологическая картина доброкачественных поражений шейки матки в предменопаузе имеет ряд характерных особенностей, отличающих её от таковой в репродуктивном возрасте [3,7,11].

Морфофункциональные изменения шейки матки в предменопаузе характеризуются постепенным снижением эстрогенной стимуляции, что приводит к атрофическим изменениям многослойного плоского эпителия экзоцервикса. Эпителий истончается, уменьшается количество промежуточных и поверхностных клеток, возрастает доля базальных и парабазальных элементов. В строме отмечаются склеротические изменения, снижение васкуляризации и умеренно выраженные дистрофические процессы. Зона трансформации в этот период смещается в цервикальный канал, что затрудняет визуализацию патологических изменений и повышает значение морфологической верификации [1,5,9]. Патогенез доброкачественных поражений шейки матки связан с нарушением процессов дифференцировки, пролиферации и регенерации эпителиальных клеток. Под воздействием этиологических факторов происходит замещение многослойного плоского эпителия цилиндрическим (эктопия), избыточное разрастание слизистой оболочки (полипы), либо формирование кист вследствие закупорки желез (наботовы кисты) [4,8,]. Этиология доброкачественных поражений шейки матки многофакторна и включает: гормональные нарушения, колебания уровня эстрогенов и прогестерона оказывают значительное влияние на состояние эпителия шейки матки изменяя структуру эпителия. Гормональный дисбаланс может способствовать развитию эктопии, полипов и гиперпластических процессов, эрозии шейки матки [5,8,10,12].

**Инфекционно-воспалительные факторы.** Хронические воспалительные процессы, вызванные бактериальной, вирусной или смешанной инфекцией, приводят к повреждению эпителия, нарушению процессов регенерации и формированию доброкачественных изменений. Особое значение имеет персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ), особенно его онкогенных типов, хотя при доброкачественных поражениях чаще выявляются низкоонкогенные штаммы [2,6,9,12]. Хроническое воспаление поддерживает патологический процесс за счёт постоянной инфильтрации тканей, нарушения

микроциркуляции и активации факторов роста. В зоне трансформации эти процессы протекают особенно активно, что объясняет частую локализацию поражений именно в этой области.Механические и травматические воздействия,роды, аборты, диагностические и лечебные вмешательства могут вызывать микротравмы шейки матки, способствующие нарушению целостности эпителия и развитию псевдоэрозий и рубцовых изменений. Иммунологические факторы. Снижение местного и общего иммунитета нарушает контроль над воспалительными и регенеративными процессами, что создает условия для длительного существования доброкачественных поражений [2,8].К наиболее распространённым доброкачественным поражениям шейки матки относятся: эктопия (псевдоэрозия) шейки матки, цервикальные полипы, лейкоплакия без атипии, хронический цервицит. Каждое из этих состояний имеет свои патогенетические особенности, однако все они объединены общими механизмами нарушения эпителиального гомеостаза [1,7,10,13].

**Цель исследования:** провести морфологическое исследование для дифференциальной диагностики случаев доброкачественных заболеваний шейки матки женщин в предменопаузальном периоде.

**Материалы и методы.**Материал для гистологического исследования был отобран на базе гинекологического отделения ТМА и Национального медицинского центра в период 2023-2025 года. Биоптаты из шейки матки после конизации, полипэктомии для гистологического анализа был проведен у 68 женщин разных возрастных групп от 38 до 52 лет.

**Полученные результаты и их обсуждение.** Результаты гистологического исследования показали высокую частоту встречаемости эрозий, псевдоэрозий, дисплазии в сочетании с воспалением, полипозные изменения шейки матки в разных возрастных группах. В исследуемых группах эрозии было выявлено у 27 женщин, что составило 39,7%; железистые полипы у 15 женщин - 22,1%; кисты-Ov Nabotii - у 13 больных - 19,1% из общего числа обследованных, а также цервициты в сочетании с лёгкой дисплазией – 6 случая – 8,8 %, гиперплазии с цервицитом – 7 случаев, что составило - 10,2%. В предменопаузе эктопия встречается реже, однако при её наличии гистологически выявляется цилиндрический эпителий эндоцервикального типа с признаками частичной атрофии [2,9,12]. Часто наблюдается неполная или замедленная плоскоклеточная метаплазия (рис1). Гиперплазия многослойного плоского эпителия шейки матки, в строме признаки хронического воспаления с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией (рис 2).

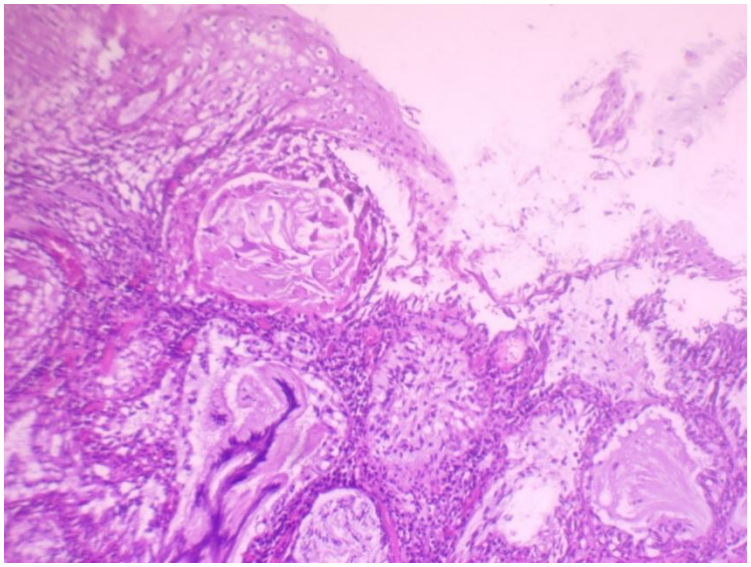


**Рис 1. Участки изъязвления и деструкции многослойного плоского эпителия слизистой оболочки шейки матки. В строме множество железистых клеток, деформация желёз. Окраска гематоксилин и эозин. Ув х100. Больная К. 46 лет.**

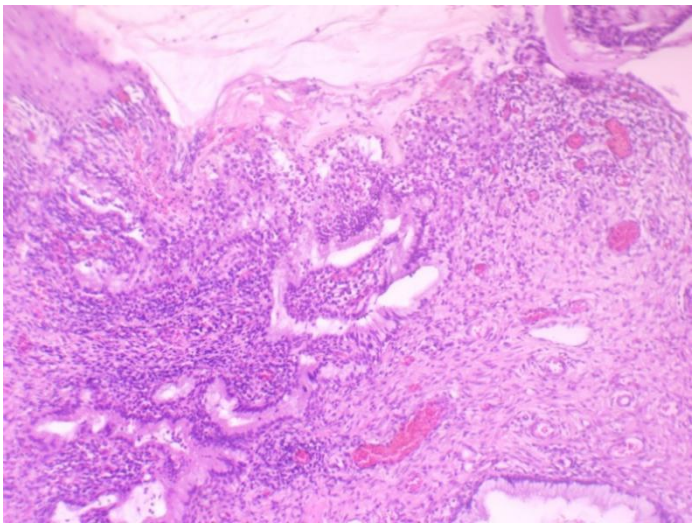


**Рис 2. Гиперплазия многослойного плоского эпителия шейки матки, очаговая пролиферация клеток базального слоя, участками деструкции покровного эпителия, воспалительно-клеточная инфильтрация стромы. Окраска гематоксилин и эозин. Ув х100. Больная И. 39 лет.**

Гистологически наботовы кисты представлены расширенными железами эндоцервикса, выстланными уплощённым или атрофичным цилиндрическим эпителием и заполненными слизистым секретом. В предменопаузальный период нередко отмечаются фиброз стромы и склероз стенок кист, что отражает длительное существование процесса (рис 3).

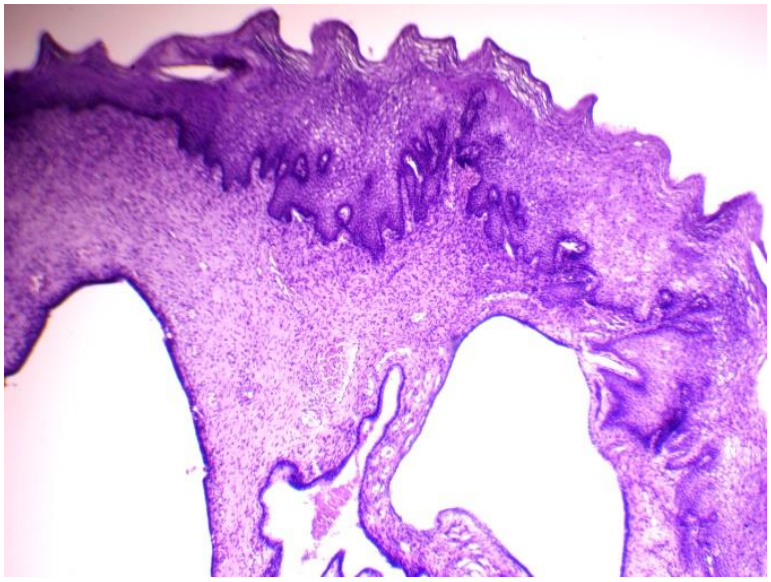


**Рис 3. Множественные кисты шейки матки Ov Nabotii. Б-ая Л. 41 год. Окраска гематоксилин и эозин. Ув х100.**

Полипы шейки матки в предменопаузе характеризуются преобладанием фиброзного компонента. Гистологически они представлены соединительнотканной стромой с плотными коллагеновыми волокнами, небольшим количеством желез, часто с признаками кистозного расширения. Эпителиальная выстилка может быть атрофичной, иногда с очагами метаплазии. Воспалительная инфильтрация, как правило, умеренно выражена.

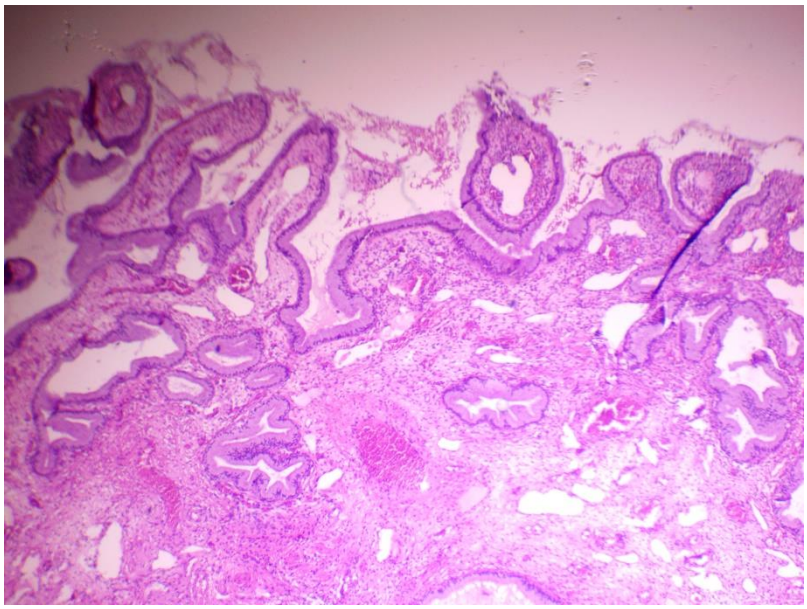


**Рис 3. Фрагменты шейки матки с ворсинчатым разрастанием призматического эпителия, в плотной строме железистые клетки,**

**полнокровные сосуды. Ворсинчатый полип шейки матки. Б-ая Д. 38 лет. Окраска гематоксилин и эозин. Ув х100.**

При лейкоплакии гистологически выявляется гиперкератоз и/или паракератоз многослойного плоского эпителия без признаков клеточной атипии. В предменопаузальный период эпителий часто истончен, с нарушением слоистости, а в подлежащей строме отмечаются признаки хронического воспаления и склероза (рис 4).

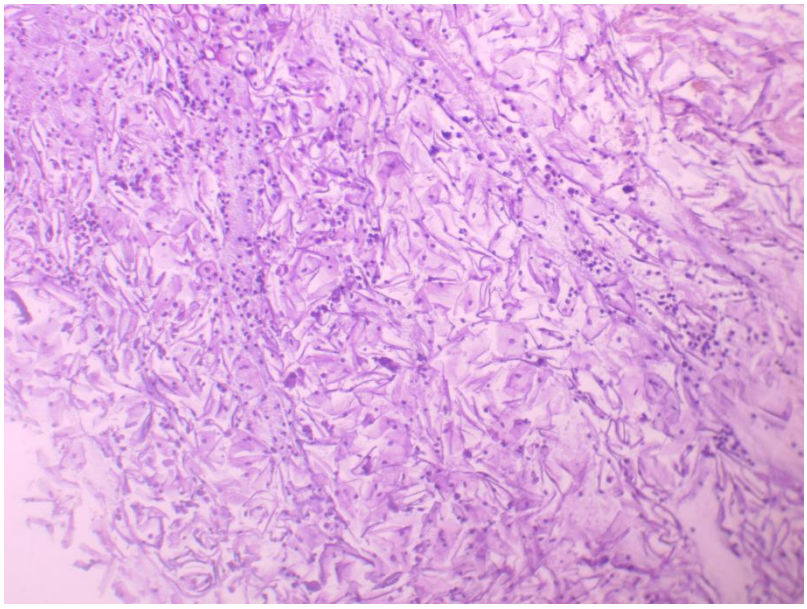


**Рис 4. Лейкоплакия без атипии, роговые массы и чешуйки в виде пластов. Б-ая Е 43 г. Окраска гематоксилин и эозин. Ув х100.**

Хронический цервицит характеризовался выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией стромы, отёком, расширением сосудов. В предменопаузе воспалительный процесс часто сочетается с атрофическими изменениями эпителия и снижением секреторной активности желез. В отдельных случаях были выявлены пролиферация базальных клеток плоского эпителия (рис 5).

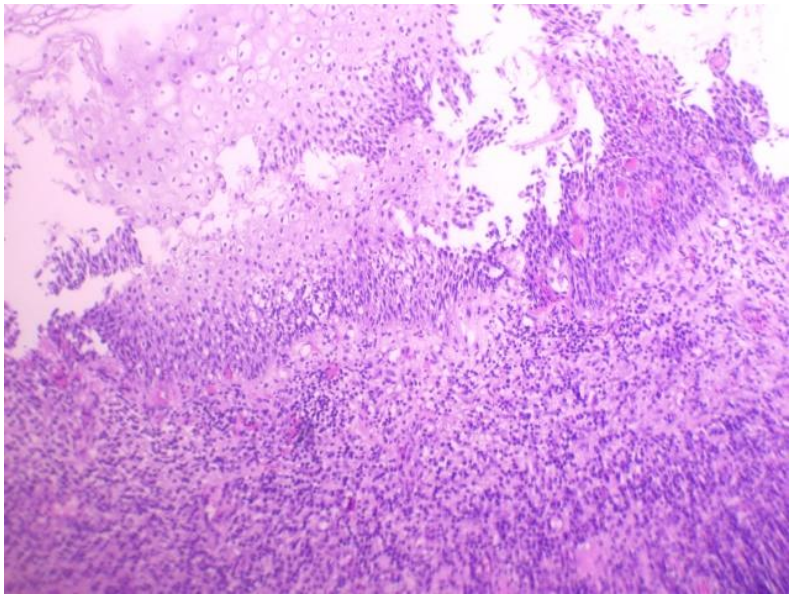


**Рис 5. Цервицит с дисплазией лёгкой степени. Больная Т. 46 лет. Окраска гематоксилин и эозин. Ув х100.**

## Вывод.

Таким образом гистологические особенности доброкачественных поражений шейки матки в предменопаузальный период обусловлены гормональной инволюцией и возрастными изменениями тканей. Преобладают гиперпластические, эрозивные, фиброзно-склеротические и хронические воспалительные изменения, которые модифицируют морфологическую картину традиционных доброкачественных процессов. Учёт данных особенностей имеет принципиальное значение для правильной диагностики, выбора тактики ведения пациенток и профилактики гипердиагностики предраковых состояний.

## *Библиографические ссылки; References; Адабиётлар рўйхати:*


1. *Адамян Л.В., Аполихина И.А., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., Баранов И.И., Байрамова Г.Р. и др. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации. М.; 2020. 59 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/10/1047_kr21N86N87MZ.pdf. Adamyan*
2. *Айламазян Э. К. Гинекология : учебник для медицинских вузов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021.*
3. *Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Красильникова Л.В., Варичева М.В., Африкьян О.А. К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки. Гинекология. 2018;20(5):33–36. https://doi. org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36.*
4. *Кулаков В. И., Савельева Г. М., Манухин И. Б. Гинекология **:** национальное руководство. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020.*
5. *Прилепская В. Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. — М. : МЕД пресс-информ, 2018.*

6. *Прилепская В.Н., Абакарова П.Р., Довлетханова Э.Р., Гусаков К.И., Назарова Н.М., Межевитинова Е.А. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки (цервикальная интраэпителиальная неоплазия). Акушерство и гинекология. Алгоритмы диагностики и лечения. 2021;(Прил. 12):13–18.*
7. *Радзинский В. Е. Акушерство и гинекология : учебник. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019.*
8. *Серов В. Н., Сухих Г. Т. Клиническая гинекология. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020.*
9. *Berek J. S. Berek & Novak's Gynecology. — 16th ed. — Philadelphia : Wolters Kluwer, 2020.*
10. *Crum C. P., Lee K. R. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. — 3rd ed. — Philadelphia : Elsevier, 2018.*
11. *Denny L., Sankaranarayanan R. Cervical cancer: prevention and treatment // BMJ. — 2006. — Vol. 332. — P. 1154–1158.*
12. *Kurman R. J., Ellenson L. H., Ronnett B. M. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. — 4th ed. — Lyon : IARC, 2014.*
13. *World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. — WHO Press, 2014.*

**УДК 616.89-008.441(575):616.85**

# АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА КОМОРБИДНЫЕ С АЛКОГОЛИЗМОМ

Курбаниязова Шахида Эркабаевна

Старший преподаватель кафедры Психиатрии и наркологии

Ташкентский государственный медицинский университет

shahida.kurbaniyazova@gmail.com

# AFFECTIVE DISORDERS COMORBID TO ALCOHOLISM

Kurbaniyazova Shahida Erkabaevna

Senior Lecturer, Department of Psychiatry and Narcology

Tashkent State Medical University

shahida.kurbaniyazova@gmail.com

# ALKOGOLIZM BILAN KOMORBID AFFEKTIV BUZILISHLAR

Kurbaniyozova Shohida Erkaboyevna

Psixiatriya va narkologiya kafedrasi katta o‘qituvchisi

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

shahida.kurbaniyazova@gmail.com

## АННОТАЦИЯ

Около 5,7% всего населения земного шара страдает аффективными расстройствами. Согласно статистическим данным, каждый год в мире от алкоголя умирает около 2,6 миллионов человек. С целью узнать взаимосвязь злоупотребления алкоголя с расстройствами аффективного спектра было проведено анкетирование, которое включало в себя следующие тесты: Шкала Цунга (для оценки уровня депрессивного состояния), тест на уровень тревожности Спилбергера-Ханина.В исследовании приняли участие 60 пациентов возрастной категории от 25 до 50 лет, Республиканского специализированного научно - практического медицинского центра психического здоровья. В ходе исследования были выявлены достаточно высокие проценты тревожности и высокие значения склонности к депрессивным расстройствам. В конечном итоге, мы выяснили, что существует взаимосвязь между алкоголизмом и расстройствами аффективного спектра.

**Ключевые слова:** аффективное расстройство, алкоголизм, психиатрия, взаимосвязь, злоупотребление.

## ANNOTASIYA

Dunyo aholisining qariyb 5,7 foizi affektiv buzilishlardan aziyat chekadi. Statistik ma’lumotlarga ko‘ra, har yili dunyoda 2,6 millionga yaqin odam spirtli ichimliklardan vafot etadi. Spirtli ichimliklarni suiste’mol qilishning affektiv spektr buzilishlari bilan o‘zaro bog‘liqligini aniqlash maqsadida quyidagi testlarni o‘z ichiga olgan so‘rovnoma o‘tkazildi: Sung shkalasi (depressiv holat darajasini baholash uchun), Spilberger-Xanin tashvish darajasini aniqlash testi.

Tadqiqotda Respublika ixtisoslashtirilgan ruhiy salomatlik ilmiy-amaliy tibbiyot markazining 25 yoshdan 50 yoshgacha bo‘lgan 60 nafar bemorlari ishtirok etdi. Tadqiqot davomida xavotirlanishning yetarlicha yuqori foizlari va depressiv buzilishlarga moyillikning yuqori qiymatlari aniqlandi. Oxir-oqibat alkogolizm va affektiv spektr buzilishlari o‘rtasida bog‘liqlik borligini aniqladik.



Kalit so’zlar: affektiv buzilish, alkogolizm, psixiatriya, o‘zaro bog‘liqlik, suiste’mol qilish.



## ABSTRACT

Approximately 5.7% of the world's population suffers from affective disorders. According to statistical data, about 2.6 million people die from alcohol-related causes worldwide every year. To investigate the relationship between alcohol abuse and affective spectrum disorders, a survey was conducted, which included the following tests: the Zung Self-Rating Depression Scale (for assessing the level of depression) and the Spielberger-Hanin State-Trait Anxiety Inventory.The study involved 60 patients aged 25 to 50 years from the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Mental Health. The study revealed significantly high levels of anxiety and a strong predisposition to depressive disorders. Ultimately, we determined that there is a correlation between alcoholism and affective spectrum disorders.



**Keywords:** affective disorder, alcoholism, psychiatry, relationship, abuse.


**Введение.** Аффективные расстройства - это психопатологические состояния, характеризующиеся нарушением сферы аффекта с преобладанием депрессивных или маниакальных фаз, либо их чередованием, сопровождающиеся изменениями поведения, мыслительной активности, соматовегетативными расстройствами и снижением повседневного функционирования. Алкогольная зависимость и расстройства аффективного спектра (тревожно-депрессивные состояния, дистимия, биполярные расстройства) формируют на практике комплекс патопсихологических явлений, имеющих двунаправленную причинно-следственную взаимосвязь. Клинические наблюдения и эпидемиологические исследования демонстрируют, что у значительной доли пациентов с хроническим злоупотреблением алкоголем выявляются выраженные аффективные нарушения, при этом нередко сохраняется неопределённость в вопросе первичности или вторичности аффективной симптоматики относительно зависимости. Такая неопределённость обусловлена как клинической полиморфностью проявлений, так и рядом

диагностических и методологических сложностей, характерных для данной популяции больных [1,2] Определение первичности аффективного расстройства у пациента с алкоголизмом часто оказывается методологически затруднено. Клиническая картина может меняться в зависимости от состояния — интоксикация, абстинентный синдром и ранняя ремиссия демонстрируют различные конфигурации симптомов. В период острой интоксикации и острого абстинентного синдрома нередко отмечаются тревожность, раздражительность, нарушения сна и эмоциональная лабильность; эти феномены могут регрессировать при устойчивой трезвости, что служит важным критерием вторичности симптомов. С другой стороны, стойкие депрессивные или маниакальные эпизоды, сохраняющиеся при длительной ремиссии алкоголизма, указывают на вероятную первичную аффективную патологию, требующую отдельной психиатрической коррекции [1,4,5].

Сочетание алкогольной зависимости и аффективной патологии оказывает негативное влияние на исходы терапии: ухудшается приверженность лечению, увеличивается частота рецидивов, снижаются показатели социальной реадаптации и качество жизни. Наличие выраженной депрессивной или тревожной симптоматики коррелирует с повышенным суицидальным риском и более частыми соматическими осложнениями. В клинической практике это диктует необходимость комплексного, междисциплинарного подхода, включающего медикаментозную терапию аффективных нарушений с учётом фармакологических взаимодействий с препаратами, используемыми при лечении зависимости, а также психотерапевтические и реабилитационные мероприятия, ориентированные на формирование устойчивых навыков трезвого копинга.

Существующая клиническая и патофизиологическая взаимосвязь между алкогольной зависимостью и аффективными расстройствами требует от клиницистов системного подхода к диагностике и лечению. Правильная дифференциация первичных и вторичных аффективных проявлений, своевременная психиатрическая коррекция и интеграция мультидисциплинарных интервенций являются ключевыми факторами улучшения лечебных и социально-функциональных исходов у данной категории пациентов.

**Цель исследования.** Изучить связь злоупотребления алкоголем и расстройств аффективного спектра.

Алкогольная зависимость остаётся одной из наиболее распространённых причин психических нарушений. По данным ВОЗ, ежегодно более миллиона человек сталкиваются с патологическими последствиями алкоголизации. Хроническое употребление этанола нарушает нейрохимические механизмы регуляции эмоций, что способствует формированию депрессивных и тревожных состояний. Установление точных механизмов этой связи важно для диагностики и выбора оптимальной лечебной тактики.

**Методика.** Исследование было проведено с участием 60 человек возрастной категории от 25 до 50 лет. Все являются пациентами Республиканского специализированного научно - практического медицинского центра психического здоровья. Была составлена анкета на базе следующих тестов: Шкала Цунга (для оценки уровня депрессивного состояния), тест на уровень тревожности Спилбергера-Ханина. Анкета включала в себя вопросы разной структуры.

**Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты исследования убедительно демонстрируют наличие значимой ассоциативной связи между алкогольной зависимостью и аффективной патологией, прежде всего тревожно-депрессивного спектра. Выявленные данные свидетельствуют о том, что у значительной части пациентов с алкогольной зависимостью формируются клинически выраженные или субклинические аффективные расстройства, которые нередко возникают ещё в раннем взрослом возрасте и длительное время остаются нераспознанными. Это подтверждает тезис о том, что аффективная симптоматика является не только следствием длительного злоупотребления алкоголем, но и важным психопатологическим компонентом, поддерживающим зависимость.

Оценка результатов по шкале Цунга (уровень депрессивных состояний): 31% респондентов имеют показатели более 50 баллов, что свидетельствует о депрессивном состоянии, 24% оказались близки к нему (46-49 баллов), а 45% имели показатели менее 45 баллов. Результаты теста на аффективное расстройство показали, что 62% респондентов имеют склонность или уже страдают аффективными расстройствами.

Шкала Спилбергера–Ханина показал, что лишь 32 из 60 обследованных демонстрируют низкий уровень тревожности, что отражает высокую распространённость тревожных проявлений в данной выборке. Оценка выраженности депрессивных симптомов по шкале Цунга выявила, что 31% респондентов имеют показатели, соответствующие выраженному депрессивному состоянию; 24% — значения, приближающиеся к депрессии; у 45% — показатели ниже клинического порога. Таким образом, у 20% обследованных диагностирована склонность либо уже сформировавшиеся аффективные расстройства.

**Заключение.** Проведённый анализ подчёркивает необходимость комплексного подхода к ведению больных с алкогольной зависимостью. Алкоголизм обусловливает выраженное психическое неблагополучие, которое зачастую оказывает более деструктивное влияние на качество жизни, чем собственно соматические последствия злоупотребления алкоголем. Наличие тревожных и депрессивных расстройств усугубляет течение зависимости, снижает мотивацию к лечению и повышает риск рецидивов, что требует обязательного включения психиатрической и психотерапевтической коррекции в структуру реабилитационных мероприятий.

## *Библиографические ссылки; References; Адабиётлар рўйхати:*


*1. Абдуллаева, В. К. Особенности социальной адаптации у пациентов с коморбидными аффективными и личностными расстройствами / В. К. Абдуллаева, С. Н. Нурходжаев // Общая психопатология : традиции и перспективы : материалы Рос. науч. конф. с междунар. участием 9 июня 2017 г., г. Ростов-на-Дону. – Ростов н/Д : Изд-во РостГМУ, 2017. – С. 25–29.*

*2. Автономов, Д. А. Феномен ангедонии : история, психопатология и место в клинике наркологии // Неврологический вестник. – 2018. – Т. 50, № 2- С. – С. 101–106.*

*3. Анипченко, А. В. Хронобиология при злоупотреблении алкоголем: в фокусе-мелатонин / А. В. Анипченко, Ю. В. Быков, М. Э. Григорьев // Consilium Medicum (Смежные проблемы в неврологии). – 2012. – Т. 14, № 9. – С. 72–78.*

*4. Боговарова, В. А. Аутоагрессивное поведение больных алкоголизмом и наркоманией / В. А. Боговарова, В. Ш. Масленникова, А. Н. Грязнов // Казанский педагогический журнал. – 2013. – № 4 (99). – С. 120–125.*

*5. Верткин, А. Л. Коморбидность / А. Л. Верткин, М. А. Румянцев, А. С. Скотников // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 10. – С. 4–11.*

*6. Взаимосвязь моноаминергических и гормональной систем в патогенезе тревожной депрессии: некоторые нейрохимические механизмы / Н. М. Максимова, М. Г. Узбеков, О. П. Вертоградова [и др.] // Актуальные вопросы теоретической и клинической психоэндокринологии : сб. науч. тр. – М., 2007. – С. 118–127.*

*7. Влияние коморбидных хронических депрессивных расстройств на формирование и течение алкогольной зависимости / К. В. Рыбакова, Т. Г. Рыбакова, Н. Г. Незнанов, О. Ф. Ерышев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2013. – Т. 113, № 6. – С. 27–32.*

*8. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства / С. Н. Мосолов, А. В. Ушкалова, Е. Г. Костюкова [и др.] // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 2. – С. 2–12.*

*9. Ерышев, О. Ф. Нозологическая коморбидность в наркологической практике // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. –2007. – Т. 107, № 1. – С. 21–26.*

*10. Иванец, Н. Н. Клинические особенности депрессивных расстройств, осложненных злоупотреблением алкоголем / Н. Н. Иванец, О. В. Лавриненко, Т. Н. Максимова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 55–59.*

*11. Игонин, А. Л. Комплексный подход к коррекции нарушений социальной адаптации больных алкоголизмом / А. Л. Игонин, Ю. Б. Шевцова // Наркология. – 2009. – Т. 8, № 12. – С. 53–61.*

*12. Николишин, А. Е. Алкогольная зависимость и депрессия: дофаминовая нейромедиация как ключ к изучению коморбидности / А. Е. Николишин, А. Г. Гофман, А. О. Кибитов // Наркология. – 2016. – № 8. – С. 80–87.*

*13. Новиков, С. А. Аутоагрессивное поведение при алкогольной зависимости у пациентов с различной личностной предиспозицией / С. А. Новиков, Д. И. Шустов, П. В. Тучин // Вопросы наркологии. – 2013. – № 2. – С. 40–51.*

*14. Vieta E., Colom F. Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder. Cambridge: Cambridge University Press, 2006;225 p.*

*15. Kessler R.C., Crum R.M., Warner L.A. et al. Lifetime cooccurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1997;54(4):313—21.*

*16. Frye M.A., Altshuler L.L., McElroy S.L. et al. Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. Am J Psychiatry 2003;160(5):883—9.*

*17. Kilbourne A.M., Cornelius J.R., Han X. et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. Bipolar Dis 2004;6:368-73.*

*18. Merikangas K.R., Akiskal H.S., Angst J. et al. Lifetime and 12-Month Prevalence of Bipolar Spectrum Disorder in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 2007;*

**УДК: 616.314-084-053.2:616.89-008.434**

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТИРОВАННОЙ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ 7–12 ЛЕТ Г. ТАШКЕНТА.

Исаходжаева Хабиба [1, a], Даминова Шахноза, [2, b] Маткулиева Севара [3, c]
[1] PhD, Доцент, Ташкентский Государственный медицинский университет,
[2] Д.м.н.,профессор, Ташкентский Государственный медицинский университет, [3]
[3]PhD,Доцент, Ташкентский Государственный медицинский университет
isahodjaeva84@mail.ru

# EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF AN ADAPTED THERAPEUTIC AND PREVENTIVE PROGRAM FOR DENTAL DISEASES IN CHILDREN AGED 7-12 IN TASHKENT.

Khabiba Isakhodjaeva [1, a], Daminova Shakhnoza, [2, b] Matkulieva Sevara [3, c]
[1] PhD,Associate Professor Tashkent State Medical University,
[2]Doctor of Medical Sciences, Professor Tashkent State Medical University,
[3] PhD, Associate Professor Tashkent State Medical University
*isahodjaeva84@mail.ru*

# ТОШКЕНТДА 7-12 ЁШДАГИ БОЛАЛАРДА ТИШ КАСАЛЛИКЛАРИ УЧУН МОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПЕВТИК ВА ПРОФИЛАКТИКА ДАСТУРИНИНГ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ.

Хабиба Исаходжаева [1, a], Даминова Шахноза [2, b], Маткулиева Севара [3, c]
[1] PhD, Тошкент Давлат Тиббиёт Университети доценти,
[2] Тиббиёт фанлари доктори, Professor Тошкент Давлат тиббиёт университети,
[3] PhD,Тошкент Давлат Тиббиёт Университети доценти
isahodjaeva84@mail.ru

## АННОТАЦИЯ

Повторные осмотры детей с нарушением зрения, проведённые через один и три месяца после начала адаптированной лечебно-профилактической программы, были направлены на оценку её эффективности в краткосрочной перспективе. Целью этих обследований стало определение динамики основных клинических показателей стоматологического здоровья, включая индекс распространённости кариеса (DMFT), индекс гигиены полости рта (OHI-S) и частоту кровоточивости дёсен (BOP).

**Ключевые слова:** профилактика, стоматологический показатель, нарушение зрения.

## ABSTRACT

Repeated examinations of children with visual impairment, conducted one and three months after the start of the adapted treatment and prevention program, were aimed at assessing its effectiveness in the short term. The purpose of these surveys was

to determine the dynamics of the main clinical indicators of dental health, including the caries prevalence index (DMFT), the oral hygiene index (OHI-S) and the frequency of bleeding gums (BOP).

**Key words:** prevention, dental index, visual impairment.

## АННОТАЦИЯ

Мослаштирилган даволаш ва профилактика дастури бошланганидан бир ва уч ой ўтгач, кўриш қобилияти бузилган болаларнинг такрорий текширувлари қисқа муддатда унинг самарадорлигини баҳолашга қаратилган эди. Ушбу сўровларнинг мақсади тиш соғлиғининг асосий клиник кўрсаткичлари динамикасини, шу жумладан кариес тарқалиши индексини (DMFT), оғиз гигиенаси индексини (OHI-S) ва тиш гўшти қон кетишининг частотасини (BOP ) аниқлаш эди.

**Калит сўзлар**: профилактика, тиш индекси, кўриш бузилиши.

**Введение.** Эти три параметра позволяют комплексно оценить состояние твёрдых тканей зубов, уровень ежедневной гигиены и наличие воспалительных изменений в пародонте. Выбор сроков в один и три месяца обусловлен необходимостью выявить как ранний, так и закреплённый эффект программы: первый контрольный осмотр позволяет зафиксировать первоначальные изменения, связанные с повышением мотивации и активизацией гигиенических навыков, а второй — оценить устойчивость полученных результатов и их влияние на стабилизацию стоматологического статуса.

**Материал и методы.** До начала реализации адаптированной лечебно-профилактической программы 120 детей с нарушением зрения в возрасте от 7 до 12 лет прошли комплексное стоматологическое обследование, включавшее оценку состояния твёрдых тканей зубов, уровня гигиены полости рта и здоровья пародонта. Полученные данные свидетельствовали о том, что стоматологический статус большинства участников находился на уровне, требующем целенаправленного вмешательства. Среднее значение индекса распространённости кариеса (DMFT) составило 2,50 ± 0,7, что отражает высокую распространённость кариозного процесса в группе. При этом преобладал компонент D (не леченные кариозные зубы) — 1,72 единицы в среднем, что говорит о недостаточном охвате своевременным лечением. Компонент M (удалённые зубы вследствие кариеса) был минимальным — 0,18, а компонент F (пломбированные зубы) составлял 0,60, что может указывать как на недостаточную доступность стоматологической помощи, так и на низкий уровень профилактических визитов.

Показатель гигиены полости рта (OHI-S) в среднем равнялся 2,30 ± 0,4, что соответствует удовлетворительному, но далёкому от оптимального уровню. Более половины детей (54,2 %) находились в категории «удовлетворительная гигиена», треть (31,7 %) — в категории «плохая гигиена» и лишь 14,1 % демонстрировали «хороший» уровень чистоты зубных поверхностей.

Частота кровоточивости дёсен (BOP) достигала 36,0 %, что указывает на наличие воспалительных изменений в пародонте у значительной части детей. В большинстве случаев кровоточивость регистрировалась в области моляров и премоляров, что, вероятно, связано с труднодоступностью этих участков при самостоятельной чистке и недостаточным контролем со стороны родителей.

В совокупности эти данные подчёркивают необходимость внедрения комплексной программы, направленной на формирование устойчивых гигиенических привычек, повышение родительского контроля и улучшение доступности профилактических стоматологических услуг. Высокая доля нелеченых кариозных зубов, недостаточный уровень гигиены и частые признаки воспаления в пародонте создают предпосылки для дальнейшего ухудшения стоматологического здоровья, если не будут предприняты своевременные и целенаправленные меры.

**Динамика через 1 месяц.** Повторное обследование, проведённое через один месяц после начала реализации адаптированной лечебно-профилактической программы, выявило положительные сдвиги во всех оцениваемых клинических показателях, за исключением индекса DMFT, который демонстрирует медленную динамику изменений. Среднее значение DMFT снизилось с 2,50 ± 0,7 до 2,48 ± 0,7, что статистически не является значимым, но отражает начало процесса уменьшения компонента D (не леченные кариозные зубы) с 1,72 до 1,70 за счёт своевременного лечения выявленных поражений. Компонент F (пломбированные зубы) вырос с 0,60 до 0,63, что свидетельствует об активном вмешательстве и устранении уже имеющихся кариозных полостей.

Наиболее заметные изменения произошли в показателях гигиены полости рта. Средний индекс OHI-S снизился с 2,30 ± 0,4 до 1,95 ± 0,3, что соответствует переходу значительной части детей из категории «плохая гигиена» в «удовлетворительную». Доля детей с хорошим уровнем гигиены увеличилась с 14,1 % до 26,7 %. Такое улучшение объясняется регулярным контролем со стороны родителей, мотивационными беседами, а также применением наглядных и тактильных методик обучения, рекомендованных в программах для детей с нарушением зрения.

Положительная динамика была также зафиксирована по показателю кровоточивости дёсен (BOP). Средняя частота кровоточивости снизилась с 36,0 % до 28,5 %, что отражает уменьшение выраженности воспалительных процессов в пародонте. Наибольшее улучшение наблюдалось в области передних зубов, где эффективность гигиенических мероприятий выше. Вероятно, это связано с тем, что именно эти участки легче доступны для чистки даже у детей с полной потерей зрения, а родители чаще контролируют их обработку.

**Обсуждение.** В целом, уже через один месяц от начала программы стало очевидно, что комбинация индивидуальных гигиенических рекомендаций, тактильного обучения, мотивационной поддержки и родительского контроля даёт быстрый и ощутимый результат в улучшении состояния полости рта.

Несмотря на то, что изменения по DMFT на этом этапе минимальны, положительная динамика по OHI-S и BOP демонстрирует эффективность внедрённых мероприятий и формирует основу для дальнейшего прогресса.

Второй повторный осмотр, проведённый через три месяца после начала программы, подтвердил устойчивость положительных изменений и продемонстрировал дальнейшее улучшение клинических показателей. На этом этапе стало заметно, что программа не только дала быстрый эффект в первый месяц, но и обеспечила его закрепление, что особенно важно для формирования долговременных привычек у детей с нарушением зрения.

Индекс DMFT снизился с 2,48 ± 0,7 (на первом повторном осмотре) до 2,35 ± 0,6, что, хотя и остаётся умеренным уровнем, отражает ощутимое уменьшение компонента D (с 1,70 до 1,55) за счёт своевременного лечения кариозных полостей. При этом компонент F (пломбированные зубы) увеличился с 0,63 до 0,72, что указывает на проведение значительного объёма терапевтических вмешательств в рамках программы. Компонент M практически не изменился, что согласуется с задачей сохранения зубов и предотвращения их удаления.

Показатель OHI-S продолжил снижаться и достиг 1,72 ± 0,3, что соответствует хорошему уровню гигиены полости рта у большинства участников. Доля детей с хорошей гигиеной увеличилась до 42,5 %, а количество участников с плохим уровнем гигиены снизилось менее чем до 10 %. Частота кровоточивости дёсен (BOP) также значительно уменьшилась: с 28,5 % на первом повторном осмотре до 24,0 % через три месяца. Особенно выраженное снижение было зафиксировано у детей с исходно высокой кровоточивостью, что указывает на эффективность комплексного подхода, включающего улучшение гигиены, использование щёток с мягкой щетиной и регулярный контроль со стороны родителей.

Результаты анкетирования, проведённого до начала программы и спустя три месяца после её внедрения, показали значительное улучшение ключевых гигиенических привычек у детей с нарушением зрения. Все оцениваемые параметры — частота чистки зубов, продолжительность процедуры, использование фторсодержащей зубной пасты и чистка языка — продемонстрировали положительную динамику, однако степень изменений была различной.В дополнение к количественным изменениям стоит отметить качественный аспект освоения гигиенических навыков. По наблюдениям стоматологов, проводивших повторные осмотры, техника чистки у большинства детей стала более системной: они начали уделять внимание не только передним, но и жевательным поверхностям зубов, улучшилась обработка межзубных промежутков. Участники программы активнее использовали рекомендованные вспомогательные средства — зубные нити, ёршики и ополаскиватели, что ранее в данной группе встречалось крайне редко.

**Выводы.** В совокупности эти результаты подтверждают, что адаптированная лечебно-профилактическая программа, включающая сенсорные

методы обучения, мотивационные беседы, активное участие родителей и регулярное наблюдение, способна не только быстро улучшить показатели стоматологического здоровья, но и закрепить достигнутый эффект. Через три месяца после начала вмешательства у большинства участников наблюдалось значительное снижение уровня зубного налёта, уменьшение воспалительных процессов в пародонте и стабилизация кариозного статуса.

Важным достижением стало повышение осознанности у самих детей: при устных опросах многие могли объяснить, зачем нужно чистить зубы два раза в день, почему важно использовать фторсодержащую пасту и как чистка языка помогает поддерживать свежесть дыхания. Таким образом, программа оказала комплексное воздействие — сформировала не только новые навыки, но и мотивационную базу для их долгосрочного сохранения.

**Динамика клинических показателей у детей с нарушением зрения до и после внедрения программы (n = 120)**

| **Показатель** | **До вмешательства (M±SD)** | **Через 1 месяц (M±SD)** | **Через 3 месяца (M±SD)** |
|---|---|---|---|
| **DMFT** | 2,50 ± 0,7 | 2,48 ± 0,7 | 2,35 ± 0,6 |
| **Компонент D** | 1,72 ± 0,5 | 1,70 ± 0,5 | 1,55 ± 0,4 |
| **Компонент M** | 0,18 ± 0,1 | 0,18 ± 0,1 | 0,18 ± 0,1 |
| **Компонент F** | 0,60 ± 0,3 | 0,63 ± 0,3 | 0,72 ± 0,3 |
| **OHI-S** | 2,30 ± 0,4 | 1,95 ± 0,3 | 1,72 ± 0,3 |
| **BOP, %** | 36,0 | 28,5 | 24,0 |

Сопоставление клинических показателей на всех трёх этапах наблюдения показало отчётливую положительную динамику, особенно выраженную в отношении индексов, отражающих гигиену полости рта и состояние пародонта. Уже через один месяц после начала программы индекс OHI-S снизился на 0,35 балла (с 2,30 ± 0,4 до 1,95 ± 0,3), а через три месяца улучшение составило 0,58 балла относительно исходного уровня, достигнув 1,72 ± 0,3. Это соответствует переходу значительной части участников из категории «плохая» в категорию «удовлетворительная» и «хорошая» гигиена.

Показатель кровоточивости дёсен (BOP) также демонстрировал устойчивое снижение: с 36,0 % в исходном обследовании до 28,5 % через месяц и до 24,0 % через три месяца. Таким образом, общее снижение за период наблюдения составило 12 п.п., что свидетельствует о заметном уменьшении выраженности воспалительных изменений в пародонте. Эти результаты подтверждают, что уже на ранних этапах реализации программы формируется положительный эффект, который затем закрепляется и сохраняется.

Изменения индекса DMFT носили более постепенный характер. В первый месяц показатель снизился с 2,50 ± 0,7 до 2,48 ± 0,7, что связано в основном с проведением единичных лечебных вмешательств. Наибольший вклад в динамику к третьему месяцу внесло уменьшение компонента D (с 1,72 до 1,55) при одновременном росте компонента F (с 0,60 до 0,72), что указывает на активное лечение кариозных поражений и улучшение доступа к стоматологической помощи в рамках программы. Компонент M оставался неизменным, что отражает сохранение зубов и успешную профилактику осложнений кариеса, приводящих к их удалению.

Таким образом, сравнительный анализ трёх последовательных обследований демонстрирует, что внедрение адаптированной лечебно-профилактической программы оказывает устойчивое положительное влияние на стоматологическое здоровье детей с нарушением зрения. Быстрые улучшения по показателям гигиены и здоровья пародонта появляются уже в первый месяц, а более медленные, но значимые изменения в кариозном статусе становятся очевидны к третьему месяцу. Эти данные служат убедительным обоснованием для продолжения и расширения программы на более длительный срок и на более широкую популяцию.

Проведённый анализ показал, что внедрение адаптированной лечебно-профилактической программы не только улучшило стоматологическое здоровье детей с нарушением зрения, но и оказало значительное положительное влияние на их эмоциональное состояние. Через три месяца после начала программы доля детей с высоким уровнем тревожности снизилась почти вдвое, тогда как количество участников с низким уровнем тревожности более чем удвоилось.Эти изменения особенно важны, так как снижение тревожности повышает готовность ребёнка к сотрудничеству с врачом, сокращает необходимость в дополнительных методах поведенческого управления и создаёт благоприятные условия для проведения профилактических и лечебных мероприятий. Полученные результаты подтверждают, что интеграция сенсорных адаптаций, психологической поддержки и постепенного привыкания к стоматологическому окружению является эффективной стратегией для работы с детьми с нарушением зрения.

### *Библиографические ссылки; References; Адабиётлар рўйхати:*


1. *Нигматов Р. Нарушение речи у детей с аномалиями зубов //in Library. – 2024. – Т. 1. – №. 4. – С. 98-101.*
2. *Nigmatov R. N. et al. Prevention of dentoalveolar anomalies //Молодой ученый. – 2021. – №. 39. – С. 40-43.*
3. *Махсумова И. и др. Efficacy of treatment of acute herpetic stomatitis. Clinical and immunological parameters of oral cavity in children //in Library. – 2019. – Т. 19. – №. 1. – С. 393-395.*
4. *Даминова Ш. и др. Разработка прогностических критериев для комплексной оценки факторов риска развития кариеса зубов у детей начальных классов //in Library. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 38-41.*

5. *Даминова Ш. и др. Study of the influence of obesity in parentals on teething in children of the first year of life who are exclusively breastfeeded //in Library. – 2022. – Т. 22. – №. 1. – С. 86-88.*

6. *Вохидова И., Даминова Ш., Исаходжаева Х. Исследование состояния твёрдых тканей зубов у детей 7-10 лет с удовлетворительным и плохим уровнем гигиены рта //Актуальные вопросы профилактики стоматологических заболеваний и детской стоматологии. – 2022. – Т. 1. – №. 01. – С. 32-34.*

7. *Kazeminia M, Abdi A, Shohaimi S, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Salari N, et al. Dental caries in primary and permanente teeth in children's worldwide, 1995 to 2019: a systematic review and meta-analysis. Head Face Med. 2020;2020(16):22. doi: 10.1186/s13005-020-00237-z;*

8. *Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. Lancet. 2007; 369:51–59. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60031-2;*

9. *Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. Nat Rev Dis Prim. 2017; 3:17030. doi: 10.1038/nrdp.2017.30;*

10. *Tinanoff N, Baez RJ, Diaz-Guillory C, Donly KJ, Feldens CA, McGrath C, et al. Early childhood caries epidemiology, aetiology, risk assessment, societal burden, management, education, and policy: global perspective. Int J Paediatr Dent. 2019; 29:238–248. doi: 10.1111/ipd.12484;*

11. *Kirthiga M, Murugan M, Saikia A, Kirubakaran R. Risk factors for early childhood caries: a systematic review and meta-analysis of case control and cohort studies. Pediatr Dent. 2019; 41:95–112;*

12. *Le VNT, Kim J-G, Yang Y-M, Lee D-W (2021) Risk factors for early childhood caries: an umbrella review. Pediatr Dent 43:176–184.E24-E33;*

13. *American Academy of Pediatric Dentistry Policy on early childhood caries (ECC): classification, consequences, and preventive strategies. Oral Health Policies. 2014;37(6):50–52;*

14. *Tiberia MJ, Milnes AR, Feigal RJ, Morley KR, Richardson DS, Croft WG, et al. Risk factors for early childhood caries in Canadian preschool children seeking care. Pediatr Dent. (2007) 29:201–08;*

15. *Schroth RJ, Moffatt ME. Determinants of early childhood caries (ECC) in a rural Manitoba community: a pilot study. Pediatr Dent. (2005) 27:114–20;*

16. *Werneck RI, Lawrence HP, Kulkarni GV, Locker D. Early childhood caries and access to dental care among children of portuguese-speaking immigrants in the city of Toronto. J Can Dent Assoc. (2008) 74:805;*

17. *Schroth RJ, Brothwell DJ, Moffatt ME. Caregiver knowledge and attitudes of preschool oral health and early childhood caries (ECC). Int J Circumpolar Health. (2007) 66:153–67. 10.3402/ijch.v66i2.18247;*

18. *Schroth RJ, Levi J, Kliewer E, Friel J, Moffatt ME. Association between iron status, iron deficiency anaemia, and severe early childhood caries: a case–control study. BMC Pediatr. (2013) 13:22. 10.1186/1471-2431-13-22;*

19. *Mellanby M, Pattison CL. The action of vitamin D in preventing the spread and promoting the arrest of caries in children. Br Med J. 1928; 2:1079–1082. doi: 10.1136/bmj.2.3545.1079;*

**УДК 616.22-006.03-036.82**

# КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОРТАНИ

**Шерназаров Отамурод Нармуратович**
PhD,
Врач Республиканского специализированного
научно-практического медицинского центра
оториноларингологии и болезней головы и шеи

# COMPREHENSIVE REHABILITATION OF PATIENTS WITH BENIGN BENIGN TUMORS

Shernazarov Otamurod Narmuratovich
PhD,
Doctor at the Republican Specialized
Scientific and Practical Medical Center
for Otorhinolaryngology and Head and Neck Diseases

# XAVFSIZ HIQILDOQ O‘SMALARI BEMORLARNI KOMPLEKS REABILITATSIYA QILISH

Shernazarov Otamurod Narmuratovich
PhD,
Respublika ixtisoslashtirilgan
otorinolaringologiya va bosh-bo‘yin kasalliklari
ilmiy-amaliy tibbiyot
markazi shifokor

## АННОТАЦИЯ

Проблема реабилитации пациентов после перенесённых эндоларингеальных вмешательств с диагнозом доброкачественные опухоли гортани является одной из сложных. В статье рассмотрены некоторые аспекты до и послеоперационного лечения. Реабилитация пациентов носит комплексный характер и включает в себя хирургические терапевтические и фонопедичекие методы реабилитации для восстановления голосовой функции.

**Ключевые слова:** доброкачественные образования гортани, реабилитация, фонопедическая терапия.

## ABSTRACT

The problem of rehabilitation of patients after endolaryngeal interventions with a diagnosis of benign laryngeal tumors is one of the most complex. The article discusses some aspects of pre- and postoperative treatment. Patient rehabilitation is comprehensive and includes surgical, therapeutic, and phonopedic rehabilitation methods to restore voice function.

**Keywords:** benign laryngeal tumors, rehabilitation, phonopedic therapy.

## ANNOTATSIYA

Hiqildoqning xavfsiz o‘smalari tashxisi qo‘yilgan endolaringal aralashuvlardan keyin bemorlarni reabilitatsiya qilish muammosi murakkab muammolardan biri hisoblanadi. Bemorlarni reabilitatsiya qilish kompleks xususiyatga ega bo‘lib, ovoz funksiyasini tiklash uchun jarrohlik terapevtik va fonopedik reabilitatsiya usullarini o‘z ichiga oladi.

**Kalit so‘zlar:** hiqildoqning xavfsiz hosilalari, reabilitatsiya, fonopedik terapiya.

В структуре опухолевых заболеваний гортани доминируют доброкачественные образования. По данным медицинской статистики, самая высокая заболеваемость регистрируется среди мужчин молодого и среднего возраста (от 20 до 45 лет).Среди опухолей ЛОР-органов поражение гортани занимает первое место как по абсолютному числу, так и по удельному весу (50-70%).Доброкачественные опухоли гортани (ДОГ) часто сопровождаются длительным нарушением голоса, что приводит к стойкой потере трудоспособности, профессиональной недееспособности и "инвалидности" у представителей вокально-речевых профессий, что подчёркивает медико-социальную значимость данной проблемы.

Целью исследования является организация комплексной реабилитации больных с доброкачественными новообразованиями гортани. Оценка включает

функциональные, эстетические, психоэмоциональные и социальные аспекты жизни пациентов, а также выявление факторов, влияющих на успешность реабилитации.

**Материалы и методы**.Проведён анализ литературы по данному вопросу.Анализ современной научной литературы показывает что как в прошлом так и в настоящем,заболевания гортани имеют высокий удельный вес в общей патологии ЛОР-органов.Причинами развития доброкачественных опухолей гортани является являются нарушения в иммунной системе, некоторые вирусные заболевания (ВПЧ, аденовирусная и герпетическая инфекция, грипп, корь), хронические воспалительные заболевания (хронический ларингит и фарингит, тонзиллит, аденоиды), длительное воздействие раздражающих веществ (вдыхание мелкодисперсной пыли, табачного дыма, работа в задымлённом помещении), изменения в работе эндокринной системы, тяжёлые голосовые нагрузки. Указанные патогенные факторы обусловливают образование преимущественно доброкачественных опухолей которые возникают значительно, чаще, чем злокачественные. Медикаментозная терапия является обязательным компонентом в комплексном лечении ДОГ и служит базисом обеспечивающим благополучное течение послеоперационного периода Рациональный и обоснованный подбор консервативных методов воздействия ускоряет процесс эпителизации раневой поверхности и снижает риск рецидива патологического процесса.

Несмотря на развитие современной медицины и ономикрохирургии, в частности остаются нерешенными некоторые вопросы, касающиеся диагностики и лечения пациентов и последующей реабилитации пациентов, что может быть достигнуто за счёт разработки и внедрения оптимального лечебно-диагностического алгоритма. Медикаментозная терапия является обязательным компонентом в комплексном лечении ДОГ и обеспечивает благополучное течение послеоперационного периода, именно обоснованное сочетание консервативных

методов оптимизирует качество заживления раневой поверхности и снижает риск рецидива. Коррекция медикаментозного лечения начинается в предоперационном периоде.Пациенту даются рекомендации избегать приёма нестероидных противовоспалительных средств антикоагулянтов, а также ограничить интенсивность голосовых нагрузок непосредственно перед операцией. Также в предоперационном периоде необходимо проводить фонопедическая терапия.Также немаловажным фактором является психологическая подготовка пациентов к хирургическому вмешательству и формирование правильного голосообразования, поэтому фонопедическая терапия является обязательным компонентом комплексной реабилитации пациентов с ДОГ для закрепления голоса в послеоперационном периоде.

Послеоперационный период должен включать антибактериальную, антигистаминную терапию и препараты для снятия кашлевого рефлекса, можно добавить мукорегуляторы, если имеется сухость слизистых оболочек, даже если объём операции небольшой. По показаниям проводится антирефлюксная терапия.Назначается курс ингаляций, можно сочетать с физиотерапевтическими лечебными мероприятиями. Возможно назначение поливитаминов.

**Вывод.** Динамика развития лечения пациентов с ДОГ имеет тенденцию Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что современные подходы к лечению обеспечивают более раннее и полноценное восстановление голосовой функции у пациентов с ДОГ. Основополагающий принцип комплексный характер терапии включающий по показаниям хирургический терапевтический и фонопедический методы реабилитации голосовой функции.

***Библиографические ссылки; References; Адабиётлар рўйхати:***


1. *Пачес А. И. Злокачественные опухоли полости рта,глотки и гортани / А.И. Пачес, В.О. Ольшанский, В.Л. Любаев и др. - М.: Медицина, 2010. - 303 с.*
2. *Tian, Z., Liu, H., Li, S., Chen, Y., Ma, D., Han, Z., & Huang, C. (2020). Surgical treatment of benign mediastinal teratoma: summary of experience of 108 cases. Journal of cardiothoracic surgery, 15(1), 36. https://doi.org/10.1186/s13019-020-1075-8*
3. *Stuut, M., Tjon Pian Gi, R. E., & Dikkers, F. G. (2014). Change of Voice Handicap Index after treatment of benign laryngeal disorders. European archives of oto-rhino-laryngology : official*

*journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 271(5), 1157–1162. https://doi.org/10.1007/s00405-013-2773-9*

4. *Karlsen, T., Sandvik, L., Heimdal, J. H., Hjermstad, M. J., Aarstad, A. K., & Aarstad, H. J. (2017). Health-related Quality of Life as Studied by EORTC QLQ and Voice Handicap Index Among Various Patients With Laryngeal Disease. Journal of voice : official journal of the Voice Foundation, 31(2), 251.e17–251.e26. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.07.009*
5. *Segun-Busari, S., Omokanye, H. K., Dunmade, A. D., Afolabi, O. A., Adeniji, K. A., Braimoh, K. T., Uche-Okonkwo, K. C., Adeyemi, M. F., & Kolawole, I. K. (2024). Prognosticators of Excision of Giant Intra-Oral Tumors in a Resource-Challenged Setting: A Case Report. West African journal of medicine, 41(3), 342–347.*
6. *Rzepakowska, A., Sielska-Badurek, E., Cruz, R., Sobol, M., Osuch-Wójcikiewicz, E., & Niemczyk, K. (2019). Voice Profile Recovery and Quality of Life Changes After Microdirect Laryngoscopy in Three Categories of Glottis Lesions: Benign, Precancerous, and Malignant. Journal of voice : official journal of the Voice Foundation, 33(3), 382.e11–382.e20. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.10.022*
7. *McQuellon RP, Hurt GJ. The psychosocial impact of the diagnosis and treatment of laryngeal cancer. Otolaryngol Clin North Am. 1997 Apr;30(2):231-41. PMID: 9052667.*
8. *Herranz González-Botas J, Gavilán Bouzas J. Calidad de vida y cáncer de laringe [Quality of life and cancer of the larynx]. Acta Otorrinolaringol Esp. 1999 May;50(4):276-82. Spanish. PMID: 10431076.*
9. *Schütz J, Rotter N, Nett S. Möglichkeiten der Stimmrehabilitation nach Laryngektomie [Methods of Voice Restoration following Laryngectomy]. Laryngorhinootologie. 2024 Dec;103(12):870-881. German. doi: 10.1055/a-2159-3984. Epub 2024 Dec 2. PMID: 39622238.*
10. *Dawson C, Pracy P, Patterson J, Paleri V. Rehabilitation following open partial laryngeal surgery: key issues and recommendations from the UK evidence based meeting on laryngeal cancer. J Laryngol Otol. 2019 Mar;133(3):177-182. doi: 10.1017/S0022215119000483. PMID: 30983563.*
11. *Op de Coul BM, Hilgers FJ, Balm AJ, Tan IB, van den Hoogen FJ, van Tinteren H. A decade of postlaryngectomy vocal rehabilitation in 318 patients: a single Institution's experience with consistent application of provox indwelling voice prostheses. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 Nov;126(11):1320-8. doi: 10.1001/archotol.126.11.1320. PMID: 11074828.*
12. *Serra A, Di Mauro P, Spataro D, Maiolino L, Cocuzza S. Post-laryngectomy voice rehabilitation with voice prosthesis: 15 years experience of the ENT Clinic of University of Catania. Retrospective data analysis and literature review. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2015 Dec;35(6):412-9. doi: 10.14639/0392-100X-680. PMID: 26900247; PMCID: PMC4755057.*
13. *Guttman D, Mizrachi A, Hadar T, Bachar G, Hamzani Y, Marx S, Shvero J. Post-laryngectomy voice rehabilitation: comparison of primary and secondary tracheoesophageal puncture. Isr Med Assoc J. 2013 Sep;15(9):497-9. PMID: 24340841.*
14. *Le HJ, Chen SY, Li Y, Xu Y, Lei WB. [The progress on diagnosis and treatment of larynx cancer]. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2019 Nov;33(11):1017-1021. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.11.003. PMID: 31914285.*
15. *Robinson RA, Simms VA, Ward EC, Barnhart MK, Chandler SJ, Smee RI. Total laryngectomy with primary tracheoesophageal puncture: Intraoperative versus delayed voice prosthesis placement. Head Neck. 2017 Jun;39(6):1138-1144. doi: 10.1002/hed.24727. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28230917.*

# МИКРОТВЕРДОСТЬ ПЛОМБ ПРИ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ КОМПОЗИТА В НАГРЕТОМ СОСТОЯНИИ

Мелькумян Т.В.[1,2], Шералиева С.Ш.[1], Мусашайхова Ш.К.[1], Камилов Н.Х.[1], Иноятова Д.А.[1], Дадамова А.Д.[1]

[1]Ташкентский государственный медицинский университет

[2]Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы

# MICROHARDNESS OF FILLINGS AFTER POLYMERIZATION OF COMPOSITE IN A HEATED STATE

Melkumyan T.V. [1,2], Sheralieva S.Sh.[1], Musashaykhova Sh.K.[1], Kamilov N.Kh.[1], Inoyatova D.A.[1], Dadamova A.D.[1]

[1] Tashkent State Medical University

[2]Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

# KOMPOZITNI QIZDIRILGAN HOLATDA POLIMERLASHDA PLOMBALARNING MIKROQATTIQLIGI

Melkumyan T.V.[1,2,] Sheraliyeva S.Sh.[1], Musashayxova Sh.K.[1], Kamilov N.X.[1], Inoyatova D.A.[1], Dadamova A.D.[1]

[1]Toshkent davlat tibbiyot universiteti

[2]Patris Lumumba nomidagi Rossiya xalqlar do‘stligi universiteti

Современные светоотверждаемые композитные материалы, обладающие множеством положительных характеристик, широко используются в терапевтической стоматологической практике. В последние годы значительно возросло использование композитного материала с целью восстановления практически всех групп зубов [2, 8,14,10]. Необходимо отметить, что первые попытки поиска альтернативе амальгамы с применением наполненных полимеров не имели высокого успеха из-за недостаточной прочности композитов.

В эволюции стоматологических полимеров произошло множество знаменательных открытий. На смену композитам химического отверждения пришли фото-полимеры, органическая матрица которых постоянно

видоизменяется. Наполнители в композитных материалах рассматриваются как главные компоненты, содержание которых определяют по весу и по объему. Они являются инертными, неорганическими компонентами наполненных полимеров. В качестве неорганической составляющей композитных пломбировочных материалов, наиболее часто используются барий, кремний и кварц. Последующие разработки и внедрение полимеров с улучшенными механическими характеристиками и эстетическими параметрами способствовали более частому использованию композитных пломб .

Механические свойства наполненных полимеров во многом зависят от их микроструктуры и состава. Микроструктурные характеристики в основном определены типом, размером и количеством частиц наполнителя. Качество композитного материала определяют такие параметры как: стабильность цвета, прочность на сжатие и изгиб, полируемость, устойчивость к абразивному износу.

Стоматологический рынок представлен большим выбором композитных материалов и адгезивных систем. Разработка очередной адгезивной системы от начала, до ее использования в практической стоматологической практике проходит довольно длительный период, в течение которого изучаются практически все свойства нового композитного материала на предмет соответствия принятым стандартам. Для получения хорошего клинического результата необходимо руководствоваться научно-обоснованными требованиями, предъявляемыми к адгезивным системам [5,1].

Благодаря оптимальным свойствам современных фотополимеров расширились показания к выполнению прямых композитных реставраций зубов. Однако, при проведении реставраций возможно появление ряда осложнений, таких как послеоперационная чувствительность, полимеризационная усадка, нарушение краевого прилегания и предотвратить такие нежелательные побочные эффекты, не всегда бывает возможным [9, 6 11].

Улучшение качества интеграции биоматериала к тканям зуба, может стать залогом длительного клинического срока службы композитных реставраций.

Ключевым моментом применения композитного материала является их адаптация к стенкам обработанной кариозной полости. В некоторых клинических ситуациях во время наложения и моделирования композитов возникает проблема с адаптацией материала из-за его повышенной вязкости. Отмечено, что наполненные полимеры с высокой объемной долей неорганического наполнителя характеризуются повышенной вязкостью и как правило, относятся к группе пакуемых или конденсируемых композитов.

Применение методики предварительного нагрева у этой группы материалов может быть эффективным в отношении временного понижения вязкости и улучшения механических характеристик готовой реставрации [4, 3, 7, 12, 15, 13].

В связи с этим, **целью** настоящего исследования явилась оценка поверхностной микротвердости композитных пломб в, зависимости от температуры композитного материала и времени световой экспозиции.

**Материал и методы исследования.** Из композитного материала Tetric® N-PowerFill 2 IV B (Ivoclar Vivadent AG), было изготовлено 32 образца пломб с использованием модели закрытого трапециевидного слота; образцы были поделены на 8 групп по 4 в каждой; заполнение слотов производили 2-мя последовательными слоями разной толщины; у образцов 1, 3, 5 и 7-ой групп высота первого слоя находилась на отметке ~1 мм, у образцов 2, 4, 6 и 8-ой групп высота первого инкремента доходила до 4 мм. 1-ый и 2-ой слои засвечивали отдельно; у образцов 1, 2, 5 и 6-ой групп время фото активации для каждого слоя составляло 20 сек., у образцов 3, 4, 7 и 8-ой групп – 40 сек. Образцы пломб 1, 2, 3 и 4-ой групп готовили из композита комнатной температуры (22-24ºС). В 5, 6, 7 и 8-ой группах полимеризацию материала осуществляли после его нагрева в слоте до 55-60ºС; фото активацию проводили светодиодной лампой Valo X

(Ultradent, USA) в стандартном режиме; поверхностную микротвердость образцов композитных пломб оценивали методом Виккерса на приборе «ПМТ-3» с использованием груза 50 г и временем погружения индентера 15 сек.; соотношение микротвердости верхних (глубина 0,5 мм) и нижних (глубина 4,5 мм) слоев пломб было представлено в %; результаты были проанализированы с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и парных сравнений ($\alpha = 0,05$).

**Результаты.** Увеличение времени засвечивания композитного материала комнатной температуры с 20 сек. до 40 сек. способствовало достоверному повышению показателя микротвердости пломб на глубине 1,5; 2,5; 3,5 и 4,5 мм до 55% ($p>0,05$); при этом поверхностная микротвердость пломб на уровне 0,5 мм была достаточно высокой и не зависела от времени засвечивания; полимеризация композита в нагретом состоянии позволила увеличить микротвердость пломб на глубине 0,5; 1,5; 2,5 и 3,5 мм при сокращении времени засвечивания каждого слоя с 40 сек. до 20 сек.

Таким образом, предварительный нагрев композитного материала группы “Bulk Fill” и увеличение времени его засвечивания способствуют достоверному увеличению микротвердости и глубины полимеризации пломб.

***Библиографические ссылки; references; адабиётлар руйхати:***


*1. Ияшвили Л.В., Винниченко Ю.А., Винниченко А.В. Сравнительная оценка степени влияния плазмы крови человека на свойства различных адгезивных систем//Стоматология. 2020; 2: 17-20.*

*2. Кодзаева З.С., Туркина А.Ю., Дорошина В.Ю. Отдаленные результаты реставрации зубов композитными материалами светового отверждения: обзор литературы //Стоматология. 2019; 3: 117-122.*

*3. Melkumyan T.V., Dadamova A.D., Sheraliyeva S.Sh., Kamilov N.Kh., Daurova F.U. Treatment of class II caries lesions with application of packable and conventional resin composites: clinical and experimental study// Int J Biomed. 2020; 10(1): 66-69.*

*4. Мурадов М.А..Ряховский А.Н., Сорокина Д.Р., Чкалин В.А., Поюровская И.Я. Изучение толщины пленки композитов после их нагревания/Стоматология. 2019; 6: 96-101.*

*5. Мурашкин А.С. Адгезивная стоматология. Взгляд генералиста // Новое в стоматологии. 2018; 5: 88-90.*

*6. Патент на изобретение «Стоматологическое устройство для подготовки пломбировочного материала» (UZ IAP №06189 от 19.03.2020.Приоритет от 14.03.2018.). Заявитель: МелькумянТ.В.и др. Опубликован: Бюл. «Расмий ахборотнома» 2020: 4: 54-55.*

*7. Хабадзе З.С., Генералова Ю.А., Негорелова Я.А., Абдулкеримова С.М. Влияние предварительного нагрева на свойства композитного пломбировочного материала. Систематический обзор литературы//Ж. Стоматология для всех. 2021, №2(95):24-32. Doi:10.35556/idr-2021-2(95)24-32.*

*8. Юдина Н.А., Манюк О.Н. Оценка качества эстетических реставраций по критериям FDI//Стоматология. 2020; 1: 18-26.*

*9. Ялышев Р.К. Эстетическая реабилитация фронтальной группы зубов с помощью нанокомпозитного материала// Новое в стоматологии. 2018; 8: 58-61.*

*10. Burke F. J. T., Louis Mackenzie, Adrian CC Shortall. Survival rates of resin composite restorations in load- bearing situations in posterior teeth// Dent Update. 2019; 46(6): 524.*

*11. FrancescoDeFngelis. Современные достижения в механических свойствах композитной смолы. Расширение показаний к применению от минимально-инвазивных реставраций зуба до обширных окклюзионных реконструкций//Новое в стоматологии .-2018.-№3.-С.98-100.*

*12. Karen V., Ayub Gildo C., Santos Jr., Amin S. Rizkalla, Richard Bohay, Luis Fernando Pegoraro, José H. Rubo, Jacinta M., Santos M.C. Effect of Preheating on Microhardness and Viscosity of 4 Resin Composites// J Can Dent Assoc. 2014; 80: 8-12.*

*13. Natalia F. Coelho, Fabíola J. Barbon, Renata G. Machado, NoéliBocato, Rafael R. Moraes. Response of composite resins to preheating and the resulting strengthening of luted feldspar ceramic //Dental Materials. 2019; 35: 1430-1438.*

*14. Schwendicke F.,Opdam N. Clinical studies in restorative dentistry: Design, conduct, analysis//DentalMaterials. 2018; 34: 29-39.*

*15. Vipin Arora, Pooja Arora, Ammar Al Shammrani, Mohammed Khalil Fahmi. A new, simple and innovative technique for pre-heating/pre-warming of dental composite resins in thermal assisted light polymerization technique is presented// Journal of Dentistry and Oral Biology. 2017; 2 (9): 1061.*

**УДК: 616.31-002.3-085.277**

# ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРЕДРАКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПОЛОСТИ РТА

Камилов Х.П. 0000-0002-7051-8978
Каххарова Д.Ж. 0009-0007-2562-9808
Мусаева К.А. 0000-0001-8631-3873
Ташкентский государственный медицинский университет

# HISTOCHEMICAL MARKERS OF PRECANCEROUS LESIONS OF THE ORAL CAVITY

Kamilov Kh. 0000-0002-7051-8978
Kahharova D.J. 0009-0007-2562-9808
Musaeva K. 0000-0001-8631-3873
Toshkent davlat tibbiyot universiteti

# OG‘IZ BO‘SHLIG‘I SARATON OLDI SHIKASTLANISHLARINING GISTOKIMYOVIY MARKERLARI

Kamilov X.P. 0000-0002-7051-8978
Kahharova D.J. 0009-0007-2562-9808
Musaeva K.A. 0000-0001-8631-3873
Tashkent State Medical University

## АННОТАЦИЯ

На базе кафедры госпитальной терапевтической стоматологии Ташкентского государственного стоматологического института за 2023-2025 годы обследовано 122 пациентов с предраковыми заболеваниями СОПР в возрасте 25-80 лет. Для выполнения задач исследования обратившиеся пациенты были обследованы клинически, а также проводился гистохимический анализ.

**Ключевые слова:** предраковые заболевания полости рта, иммуногистохимия, диагностика.

## ABSTRACT

On the basis of the Department of Hospital Dental Therapeutics of the Tashkent State Dental Institute, 122 patients with precancerous diseases of the OME aged 25-80 years were examined for 2023-2025. To fulfill the research objectives, the patients who applied were clinically examined, and a gistochemical analysis was conducted.

**Key words:** precancerous diseases of the oral cavity, immunohistochemistry, diagnostics.

## ANNOTATSIYA

Toshkent davlat stomatologiya instituti gospital terapevtik stomatologiya kafedrasi bazasida 2023-2025-yillar davomida OBSHQ saraton oldi kasalliklari bilan og‘rigan 25-80 yoshdagi 122 nafar bemor tekshiruvdan o‘tkazildi. Tadqiqot vazifalarini

bajarish uchun murojaat qilgan bemorlar klinik tekshiruvdan o‘tkazildi, shuningdek, gistokimyoviy tahlil o‘tkazildi.

**Kalit so’zlar:** og’iz bo’shlig’i saraton oldi kasalliklari, immunogistokimyo, tashxislash.

Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта представляют собой наиболее распространенные потенциально злокачественные заболевание полости рта, определено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как преимущественно пораженияа сомнительного риска, исключая другой известные заболевания или расстройства, несущие повышенный риск развития рака (1,2). Это определение отражает десятилетия развития терминологии от "предраковых поражений" к текущей номенклатура потенциально злокачественных опухолей полости рта, введенные ВОЗ в 2005 год, чтобы статистически охватывать условия повышенного риска развития рака полости рта (3).

Глобальные исследования распространенности показывают поражает примерно 1,39% населения, с совокупной оценочной распространенностью 2,23% для популяционных исследований и 1,36% для клинических популяционных исследований (4). Этиология предраковых патологий полости рта остается многофакторной, причем табак употребление, употребление алкоголя, вирусные инфекции (особенно папилломавирус человека), и хроническое механическое раздражение, служащее в качестве основных факторов риска (5).

**Целью исследования** изучение иммуногистохимической картины предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта.

**Материал и методы**. Был проведен обширный поиск литературы в нескольких базах данных, таких как Embase, Cochrane Library, PubMed, Web of Science и Scopus, охватывающий публикации до апреля 2025 года. Дополнительно для поиска использовался Google Scholar. Стратегия поиска включала широкий спектр ключевых слов из медицинских предметных рубрик (MeSH) для эффективного охвата всех соответствующих исследований. Применяемые ключевые слова включали: плоскоклеточный рак полости рта, злокачественная трансформация, лейкоплакия, красный плоский лишай, пролиферация клеток, иммуногистохимия, BCL-2, P53 и Ki-67. Стратегия поиска для данного систематического обзора проводилась без ограничений по дате публикации, языку или географическому местоположению. Заголовки и аннотации найденных исследований были независимо просмотрены двумя рецензентами, а полные тексты статей впоследствии оценивались для определения их соответствия критериям включения.

**Результаты.** В результате поиска по базе данных было первоначально выявлено 1072 исследования. После удаления дублирующихся записей осталось 981 уникальное исследование, которые были подвергнуты проверке по заголовкам и аннотациям. На основе заранее определенных критериев отбора на

этом этапе было исключено 951 исследование, в результате чего для анализа полных текстов осталось 30 записей. Что касается конкретно ОЛП, то систематический обзор, проведенный Аль-Джамаи и др., показал, что, хотя p53, Bcl-2 и Ki-67 были наиболее часто исследуемыми белками, мы выявили PCNA и p21 как единственные белки, демонстрирующие последовательные доказательства клинической полезности в качестве предикторов рака, что частично подтверждает включение PCNA в настоящее исследование среди выявленных маркеров, хотя и с меньшей частотой (3). Исследование Монтейро и соавторов, включающее 142 исследования и 173 белка, показало, что p53 и Ki-67 были наиболее часто исследуемыми маркерами, что согласуется с текущими результатами, помещающими эти маркеры в число лучших биомаркеров. Однако их анализ показал, что Bcl-2 не продемонстрировал существенных различий между группами  и OSCC (OR: 1,22, 95% CI: 0,45-3,32), что противоречит результатам текущего исследования, в которых Bcl-2 был идентифицирован как наиболее распространенный маркер (2).

Предыдущий систематический обзор Монтейро и соавторов последовательно выявил подопланин и p53 как наиболее часто оцениваемые белки при потенциально злокачественных заболеваниях полости рта, при этом подопланин показал значительную связь со злокачественной трансформацией, однако подопланин не был широко представлен в результатах текущего исследования (4).

Идентификация белков, связанных с апоптозом (Bcl-2, Bax, сурвивин), и белков, регулирующих клеточный цикл (p53, Ki-67, MDM2, PCNA, p21), как наиболее часто изучаемых биомаркеров отражает основные молекулярные механизмы злокачественной трансформации при потенциально злокачественных заболеваниях полости рта. Значимость Bcl-2 как наиболее распространенного маркера особенно важна, учитывая его роль как антиапоптотического белка, способствующего выживанию клеток, что согласуется с недавними данными, показывающими, что большинство образцов OLP демонстрируют антиапоптотические пути (3). Частое исследование p53 и Ki-67 согласуется с установленными знаниями о том, что экспрессия p53 постепенно увеличивается от нормальной слизистой оболочки к  OSCC, в то время как Ki-67 служит надежным маркером пролиферации, коррелирующим со степенью дисплазии и злокачественным потенциалом. Ограниченность обусловлена методологической неоднородностью исследований, при этом предыдущие систематические обзоры подчеркивали, что ни один биомаркер не достиг целевых показателей для клинического применения при выявлении злокачественной трансформации (4).

Включение MDM2 в число часто изучаемых маркеров заслуживает внимания, поскольку недавние метаанализы показали значительную связь между экспрессией MDM2 и его большей распространенностью у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта (ОР: 0,44, 95% ДИ: 0,24-0,81) (28). Относительно более низкая частота сурвивина, несмотря на его установленную

роль в канцерогенезе полости рта, может отражать новизну этого биомаркера в данной области, хотя исследования последовательно показывают значительную экспрессию сурвивина при ПЗ и ОЛП по сравнению с нормальной слизистой оболочкой (3,5).

В целом, результаты нашего систематического обзора показывают, что исследования иммуногистохимических биомаркеров злокачественной трансформации при ПЗ и ОЛП сосредоточены на фундаментальных клеточных процессах, включая регуляцию апоптоза, контроль клеточного цикла и пролиферацию. Хотя идентификация Bcl-2, p53, Ki-67, Bax, сурвивина, MDM2 и PCNA как наиболее часто изучаемых маркеров дает ценные сведения о приоритетах исследований, остаются значительные проблемы в применении этих биомаркеров в клинической практике.

Несоответствие между частотой использования биомаркеров и их клинической полезностью, подтвержденное предыдущими метаанализами, показавшими ограниченную прогностическую ценность для нескольких часто изучаемых маркеров, подчеркивает необходимость более строгих валидационных исследований со стандартизированными методологиями. Будущие исследования должны отдавать приоритет проспективным лонгитуддинальным исследованиям с едиными диагностическими критериями и фокусироваться на панелях биомаркеров, а не на отдельных маркерах. Акцент на PCNA и p21 в исследованиях ОЛП, как было отмечено в предыдущих систематических обзорах, предполагает, что подходы, основанные на специфических для заболевания биомаркерах, могут быть более клинически значимыми, чем универсальные маркеры для всех потенциально злокачественных заболеваний полости рта.

Крупномасштабные совместные исследования со стандартизированными протоколами позволяют преодолеть методологическую неоднородность, которая в настоящее время ограничивает внедрение перспективных результатов исследований в рутинную клиническую практику.

Результаты систематического обзора показали, что наиболее часто оцениваемыми иммуногистохимическими маркерами были Bcl-2, p53, Ki-67, Bax, сурвивин, MDM2 и PCNA соответственно, при этом Bcl-2 являлся преобладающим маркером, за которым следовал p53.

В заключение, последовательная и частая оценка уровней Bcl-2 и p53 в многочисленных исследованиях подчеркивает их значимость как ключевых индикаторов в сложном взаимодействии механизмов регуляции апоптоза и подавления опухолей.

Хотя Ki-67 и Bax предоставляют ценную информацию о клеточной пролиферации и балансе апоптоза соответственно, менее частое использование таких маркеров, как сурвивин, MDM2, PCNA и p21, свидетельствует о развивающемся понимании или более специализированном применении этих биомаркеров. Полученные результаты подтверждают, что панель

иммуногистохимических маркеров, особенно включающая Bcl-2 и p53, перспективна в качестве надежных индикаторов риска злокачественной прогрессии, предоставляя клиницистам важную информацию для улучшения прогноза и более целенаправленных стратегий лечения лиц с предраковыми поражениями полости рта. Хотя Ki-67 и Bax предоставляют ценную информацию о клеточной пролиферации и балансе апоптоза соответственно, менее частое использование таких маркеров, как сурвивин, MDM2, PCNA и p21, свидетельствует о развивающемся понимании или более специализированном применении этих биомаркеров.

**Вывод.** Полученные результаты подтверждают, что панель иммуногистохимических маркеров, особенно включающая Bcl-2 и p53, перспективна в качестве надежных индикаторов риска злокачественной прогрессии, предоставляя клиницистам важную информацию для улучшения прогноза и более целенаправленных стратегий лечения лиц с предраковыми поражениями полости рта.

***Библиографические ссылки; references; адабиётлар руйхати:***


*1. NA Karpuk, SP Rubnikovich, IV Samsonova. Метод вторичной медицинской профилактики предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта// Stomatologist.-2020; 1(36):66-75 https://doi.org/10.32993/stomatologist.2020.1(36).12*

*2. E.V. Goloub, T.G. Shkavrova, V.V. Pin et al. Молекулярно-цитогенетические нарушения в клетках слущенного эпителия у больных раком слизистой оболочки полости рта/ E.V. Goloub, T.G. Shkavrova, V.V. Pin, G.F. Mikhailova, V.V. Tsepenko, F.E. Sevryukov, V.S. Medvedev, P.A. Isaev// Nauchno-prakticheskii zhurnal «Patogenez».-2019; 4 (17):69-77 https://doi.org/10.25557/2310-0435.2019.04.69-77*

*3.Gazhva SI. Modern methods of treatment of diseases of the mucous membrane and red border of the lips / SI Gazhva , AV Woodpecker, OS Nadeykina // Scientific Review. Medical sciences. –2015; 1: 121-121. URL: https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=709*

*4. Kamilov Kh.P. , Kadirbaeva AA, Aripova D.U. Early detection of oral precancerous diseases// Journal of Medicine and Innovations, 2021; 1:146-149*

*5. Kamilov Kh.P. , Kadirbaeva AA, Musaeva KA Screening diagnostics of oral precancerous diseases.// American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2019; 9 (6):194-196. http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20190906.04.html. Accessed November 18, 2020*