

**MEDICINE
PROBLEMS**

.uz

ISSN 3030-3133

**TIBBIYOT FANLARINING
DOLZARB MASALALARI**

**TOPICAL ISSUES OF MEDICAL
SCIENCES**



Nº 4 (3)

2025



САЙТ: <https://medicineproblems.uz>
ISSN: 3030-3133

MEDICINEPROBLEMS.UZ
TIBBIYOT FANLARINING DOLZARB
MASALALARI

№ 4 (3)-2025

TOPICAL ISSUES OF MEDICAL SCIENCES

ТОШКЕНТ-2025

BOSH MUHARRIR:

ISANOVA SHOIRA TULQINOVNA- Tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD), Samarqand davlat tibbiyot universiteti

TAHRIR HAY'ATI:

TIBBIYOT FANLARI

Safarov Zafar Fayzullayevich –tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD), Toshkent pediatriya tibbiyot instituti;

Xakimov Murod Shavkatovich –tibbiyot fanlari doktori, professor, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Mavlanov Alimbay – tibbiyot fanlari doktori, professor, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Ergashev Nasriddin Shamsiddinovich - tibbiyot fanlari doktori, professor, Toshkent pediatriya instituti;

Abdullayeva Nargiza Nurmamatovna - tibbiyot fanlari doktori, professor, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Djurabekova Aziza Taxirovna - tibbiyot fanlari doktori, professor, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Xaydarova Dildora Kadirovna - tibbiyot fanlari doktori, professor, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Ruziboyev Sanjar Abdusalomovich- tibbiyot fanlari doktori, dotsent, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Sattarov Oybek Toxirovich- tibbiyot fanlari doktori, dotsent, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Niyozov Shuxrat Tashmirovich - tibbiyot fanlari doktori, dotsent, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Shomurodova Dilnoza Salimovna - tibbiyot fanlari doktori, dotsent, Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Tavasharov Bahodir Nazarovich – tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Xalmetova Feruza Iskandarovna – tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

G'aybiyev Akmaljon Axmadjonovich - tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD), dotsent, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Qo'ziyev Otabek Juraqulovich – tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent, Toshkent pediatriya tibbiyot instituti;

Ergasheva Munisa Yakubovna - tibbiyot fanlari bo'yicha falsafa doktori (PhD), dotsent, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Ollanova Shaxnoza Sirlibayevna – tibbiyot fanlari nomzodi, Samarqand davlat tibbiyot universiteti;

Safarov Zafar Fayzullayevich – tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent pediatriya tibbiyot instituti;

Xayitov Ilxom Bahodirovich – tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Alimov Suxrob Usmonovich- tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Fozilov Uktam Abdurazzokovich - tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent, Buxoro davlat tibbiyot instituti;

Raximov Oybek Umarovich – tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent pediatriya instituti;

Sattarov Inayat Saparbayevich – tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent tibbiyot akademiyasi;

Abidov O'tkir O'ktamovich – tibbiyot fanlari nomzodi, Buxoro davlat tibbiyot instituti;

Amonova Zaxro Qaxramon qizi - tibbiyot fanlari nomzodi, Samarqand davlat tibbiyot universiteti.

FARMATSEVTIKA FANLARI

Zulfikariyeva Dilnoza Alisherovna - farmatsevtika fanlari doktori (DSc), professor, Toshkent farmatsevtika instituti;

Toshpo‘latova Azizaxon Dilshodovna -
farmatsevtika fanlari doktori (DSc), professor,
Toshkent farmatsevtika instituti;

Xusainova Rayxona Ashrafovna -
farmatsevtika fanlari doktori (DSc), dotsent,
Toshkent farmatsevtika instituti;

Maksudova Firuza Xurshidovna farmatsevtika
fanlari doktori (DSc), dotsent, Toshkent
farmatsevtika instituti;

Ziyamuxamedova Munojot Mirgiyasovna -
farmatsevtika fanlari doktori, Toshkent
farmatsevtika instituti, dotsent v.b.;

Rizayeva Nilufar Muxutdinovna –
farmatsevtika fanlari nomzodi, dotsent
Toshkent farmatsevtika instituti;

TIBBIYOT FANLARINING DOLZARB

MASALALARI elektron jurnali 02.03.2023-
yilda 132099-sonli guvohnoma bilan
davlat ro‘yxatidan o‘tkazilgan.

Muassis: “SCIENCEPROBLEMS TEAM”
mas’uliyati cheklangan jamiyati.

TAHRIRIYAT MANZILI:

Toshkent shahri, Yakkasaroy tumani, Kichik
Beshyog‘och ko‘chasi, 70/10-uy. Elektron
manzil: scienceproblems.uz@gmail.com

TIBBIYOT FANLARINING DOLZARB MASALALARI
3-jild, 4- son (Avgust, 2025). – 16 bet.

MUNDARIJA

Solijonova Asalbonu

OZIQ-OVQAT ALLERGIYASI VA INTOLERANSI: KLINIK FARQLARI VA
AMALIY AHAMIYATI5-10

Мавлянова Шахноза, Кодирова Миннура, Хайитов Бахтиер

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА
АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ 11-15

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

Мавлянова Шахноза Закировна

Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз

Кодирова Миннура Алгаппаровна

Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз

Хайитов Бахтиер Дилмуродович

Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз

Аннотация. В статье представлены клинико-генетические и биохимические исследования у больных с акантолитической пузырчаткой. Результаты молекулярно-генетических анализов выявило прогностическую критерию риска развития тяжелой степени тяжести акантолитической пузырчатки - гетерозиготного варианта 5G/4G гена (1799768) гена PAI-1, повышающей ее риск в 4 раза ($OR=4,1$). В группе больных с АП с носительством неблагоприятного аллельного варианта 4G гена PAI-1 уровень С-реактивного белка в сыворотки крови в 7,8 раз превышал показателей по сравнению с благоприятными аллельными вариантами 5G. ($P<0,05$), что свидетельствовало об активизации аутоиммунного процесса и риске развития осложненных форм инфекционных процессов микст-бактериального характера.

Калит сўзлар: акантолитическая пузырчатка, С-реактивный белок, ген (1799768) гена PAI-1, диагностика.

CLINICAL -BIOCHEMICAL, AND GENETIC ASPECTS OF ACANTHOLITIC PEMPHIGUS PATHOGENESIS

Mavlyanova Shakhnoza Zakirovna

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of
Dermatovenereology and Cosmetology of the
Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Kodirova Minnura Algapparovna

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of
Dermatovenereology and Cosmetology of the
Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Khaitov Bakhtier Dilmurodovich

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of
Dermatovenereology and Cosmetology of the
Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Abstract. The article presents clinical, genetic, and biochemical studies in patients with acantholytic pemphigus. The results of molecular genetic analyses revealed a prognostic risk criterion for the development of acantholysis of severe severity - a heterozygous variant of the 5G/4G gene (1799768) of the PAI-1 gene, which increases its risk by 4 times (OR=4.1). In the group of patients with AP carrying the unfavorable 4G allelic variant of the PAI-1 gene, the level of C-reactive protein in blood serum was 7.8 times higher compared to the favorable 5G allelic variants ($P<0.05$), which indicated the activation of the autoimmune process and the risk of developing complicated forms of infectious processes of a mixed-bacterial nature.

Key words: acantholytic pemphigus, C-reactive protein, PAI-1 gene (1799768) diagnosis.

DOI: <https://doi.org/10.47390/Med-pro/V3I4Y2025/N02>

Акантолитическая пузырчатка (АП) – является одним из тяжелых форм среди кожных заболеваний, характеризующиеся аутоиммунным реакциям, приводящим к вредному действию циркулирующих аутоантител, которые направлены против компонентов десмосом, в первую очередь десмоглеина 3 (Dsg 3) и десмоглеина 1 (Dsg1), которые отвечают за поддержание клеточной адгезии, приводящие к потере межклеточной адгезии кератиноцитов в эпидермисе - акантолизу. [1; с.30-35; 3; с.121—130; 8; р. 40-8]Клиническая картина акантолитической пузырчатки характеризуется появлением вялых пузырных элементов, эрозий на коже и слизистых оболочек, ухудшением общего состояния с присоединением вторичной оппортунистической инфекции. [9; р. 16–20].

В последнее время в исследования механизма развития пузырных дерматозов особое внимание уделяется оценки функциональной деятельности эндотелиальной системы организма больного. [2; 7; зю576-582] Эндотелиальная система играет важную роль в регуляции тонуса и проницаемости сосудов , регенерации, гемостаза и иммунных реакций в организме. [4; с. 1-3; 5; – с. 88-89.]

Цель исследования: дать оценку значимости С- реактивного белка в учетом выявляемости аллельных вариантов и генотипов ассоциации полиморфизма гена 5G/4G гена «сосудистой системы» – серпин 1 (PAI-1) 675(rs 1799768) 5G>4G и у больных с акантолитической пузырчаткой.

Материал и методы исследования. Нами обследованы 42 больных с акантолитической пузырчаткой (АП) в возрасте от 18 до 61 лет. Среди них лица мужского пола составили - 17 и женского – 25 больных. У всех больных проводили клинико-лабораторные, цитологические, биохимические, молекулярно-генетические и статистические исследования. Все больные консультировались смежными специалистами (терапевт, окулист, эндокринолог, хирург и др.) Контрольную группу составили 34 здоровых лиц в соответствующем возрасте без каких-либо кожных заболеваний. Определения уровня С- реактивного белка в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом исследования (ИхЛА).(фирма «АутоБио»).

Молекулярно-генетические исследования проводились в клинике ООО «Geno Technologiya» согласно составленному научному договору. Объектом и предметом исследования явились образцы ДНК больных и гена серпин 1 (PAI-1) 675(rs 1799768) 5G>4G. Образцы ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови в соответствии с модифицированной методикой. Концентрация и чистота выделенной ДНК

оценивались при измерении оптической плотности ДНК-содержащих растворов при длине волны 260 и 280 нм против ТЕ на спектрофотометре NanoDrop 2000 (США). Генотипирование полиморфизма PAI осуществляли путем ПЦР на программируемых термоциклерах CG-1-96 «Corbett Research» (Австралия) и 2720 «Applied Biosystems» (США), с использованием тест-систем ООО «Литех» (Россия), согласно инструкции производителя. Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Частоту вариантов аллелей и генотипов (f) вычисляли по формуле: $f=n/2N$ и $f=n/N$, где n – встречаемость варианта (аллеля и генотипа), N – объем выборки.

Результаты исследования. По клинической форме среди 42 больных пузырчаткой вульгарную форму составили – 36 больных (85,7%), себорейную форму – 6 (14,3%) соответственно. Анализ результатов молекулярно-генетических исследований гена PAI -1 проводили с учетом оценки аллельных вариантов и ассоциации полиморфизма генотипов. (таблица 1.)

Таблица 1. Частота распределения генотипов полиморфизма гена PAI 5G/4G в группах беременных и здоровых лиц

Группы		Частота аллелей				Частота распределение генотипов					
		5G		4G		5G/5G		5G/4G		4G/4G	
		n*	%	n*	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа n=42 (84)	64	76.2	20	23.8	26	61.9	12	28.6	4	9.5
2	Контроль n=34 (68)	65	95.6	3	4.4	31	91.2	3	8.8	0	

Примечание: n – число обследованных пациентов ; *n - число исследованных хромосом

Как следует из таблицы, в группе контрольных здоровых лиц функциональный аллель 5G составил - 95,6% (65/68) , а в группе больных с АП - составил 76,2% (64/84) , что в 1,3 раза был ниже по сравнению с контрольной группой. ($\chi^2=11.01$; $P=0,0009$; $OR=0.15$; 95% CI 0,04-0,52). Тогда как мутантный аллель 4G у больных АП определялся в 23,8% (20/84) и в 5,4 раз преобладал по сравнению с показателями здоровых лиц – 4,4% (3/34). ($\chi^2=11.01$; $P=0,0009$; $OR=6.77$; 95% CI 1,92-23,9).

Частота распределения функциональных генотипов 5G/5G в основной группе больных с АП определился в 61,9% (26/42) , а в группе здоровых лиц этот генотип составил - 91,2% (31/34), что в 1,5 раз превышал показателей основной группы больных. ($\chi^2=9.1$; $P=0,01$; $OR=0.16$; 95% CI 0,04-0,6) Гетерозиготный вариант генотипов 5G/4G гена PAI-1 в основной группе превышал в 3,3 раза по сравнению с показателями здоровых лиц и составил – 28,6% (12/42), а в контрольной группе - 8,8% (3/34) соответственно. ($\chi^2=9.1$; $P=0,01$; $OR=4.13$; 95% CI 1,06-16,12).

Тогда, как мутантный гомозиготный генотип 4G/4G гена PAI-1 в основной группе определился – в 9,5% (4/42), а в контрольной группе здоровых лиц не определялся. ($\chi^2=9.1$; $P=0,01$; $OR=8.06$; 95% CI 0,42-155,28). Полученные данные свидетельствует о наличия связи неблагоприятного вариантного аллеля «4G»

полиморфизма rs 1799768 гена PAI-1 с механизмом развития акантолитической пузырчатки. При этом риск развития акантолитической пузырчатки в случае наличия в геноме вариантного аллеля 4G полиморфизма увеличивается в 6,7раз (OR=6,7).

Нами проведен анализ распределение аллелей и генотипов по полиморфизму 5G/4G гена PAI-1 в популяционной выборке и в группе больных АП проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (PXB). (таблица 2).

Таблица 2. Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по PXB полиморфизма 5G/4G гена PAI в группах здоровых лиц:

Генотипы	частота генотипов		χ^2	P
	Наблюдаемая	ожидаемая		
5G/5G	91,2	91,37	0	0,78
5G/4G	8,82	8,43	0,006	
4G/4G	0	0,19	0,066	
Всего	100,00	100,00	0,-72	

Согласно таблицы 2, в контрольной группе здоровых лиц наблюдаемая частота выявляемости благоприятных 5G/5G генотипов гена PAI составило 91,2% , а ожидаемая – 91,37%, гетерозиготный вариант 5G/4G наблюдаемой частоты составило - 8,82%, а ожидаемой – 8,43% , тогда как ожидаемой частоты мутантного гомозиготного 4G/4G генотипа составило 0,19% случаев соответственно.

Таблица 3. Ожидаемая и наблюдаемая частота распределения генотипов по PXB полиморфизма 5G/4G гена PAI в группах больных с АП :

Генотипы	частота генотипов		χ^2	P
	Наблюдаемая	ожидаемая		
5G/5G	61,9	58,05	0,108	0,2
5G/4G	28,6	36,3	0,688	
4G/4G	9,5	5,67	1,101	
Всего	100,00	100,00	1,897	

Тогда как в группе больных АП наблюдается увеличение частоты ожидаемой частоты неблагоприятного гетерозиготного варианта 5G/4G гена PAI в основной группе в 1,3 раза по сравнению наблюдаемой частоты и в среднем составили – 36,3% против 28,6% соответственно. (таблица 3)

С учетом соответствия наблюдаемой доли генотипов полиморфизма rs 1799768 гена PAI-1 в изучаемых выборках равновесию Харди-Вайнберга свидетельствует о том,

что гетерозиготный генотип полиморфизма 1799768 гена PAI-1 является генетической детерминантой, определяющей формирование акантолитической пузырьчатки, а его носительство – фактором предрасположенности к развитию данной патологии, повышающей ее риск в 4 раза ($OR=4,1$). Выявленная связь функционально неблагоприятного аллеля и гетерозиготного генотипа 5G/4G изучаемого полиморфизма с патогенезом акантолитической пузырьчатки может свидетельствовать о высокой вероятности ассоциации данной патологии с вариантным генотипом 5G/4G.

Результаты ИхЛА исследования С – реактивного белка в сыворотке крови у больных пузырьчаткой показало повышенную выявляемость у 40 из 42 больных, что составило 95,2% случаев. (таблица 4). Полученные результаты свидетельствует о выраженности воспалительной реакции в организме больных с акантолитической пузырьчаткой.

Таблица 4. Частота выявляемости С –реактивного белка в сыворотке крови у больных пузырьчаткой (абс, %)

№	Группы	Частота повышенной концентрации СРБ	
		Мг/л	
		*n	%
1	Больные с пузырьчаткой N=42	40	95,2
2	Контрольная здоровая группа N=22	1	4,5

Примечание: n –число обследованных пациентов; *n - число выявленных повышенного уровня СРБ

Анализ количественной характеристики С-аутоантител (ААТ) к нативной ДНК в сыворотке крови у больных пузырьчаткой выявило увеличение концентрации в 3,8 раз по сравнению с показателями контрольной группы и составило в среднем $18,3 \pm 0,5$ Мг/мл и имел статистически достоверный характер. ($P < 0,05$).

Сопоставление показателей С –реактивного белка с ассоциациями полиморфизма генотипов 5G/4G гена PAI выявило высокие концентрации белка в сыворотки у больных с носительством неблагоприятного аллельного варианта 4G гена PAI, которые превышали в 7,8 раз по сравнению с благоприятными аллельными вариантами 5G . ($P < 0,05$). Полученные результаты свидетельствует о развитии выраженного воспалительного характера у больных с акантолитической пузырьчаткой и повышение уровня СРБ свидетельствует об активизации аутоантител, способствующий развитию осложнений как бактериального и/или вирусного, грибкового характера.

Таким образом, результаты молекулярно-генетические исследования показали достоверную связь аллеля «4G» и гетерозиготного генотипа 5G/4G полиморфизма

(1799768) гена PAI-1 с механизмом развития акантолитической пузырчатки. Тогда как благоприятный вариант аллеля «5G » полиморфизма гена PAI-1 имеет протективную связь с развитием АП.

Выводы:

1. Результаты молекулярно-генетических анализов выявило прогностическую критерию риска развития тяжелой степени тяжести акантолитической пузырчатки - гетерозиготного варианта 5G/4G гена (1799768) гена PAI-1, повышающей ее риск в 4 раза (OR=4,1).

2. В группе больных с АП с носительством неблагоприятного аллельного варианта 4G гена PAI-1 уровень С-реактивного белка в сыворотки крови в 7,8 раз превышал показателей по сравнению с благоприятными аллельными вариантами 5G. ($P<0,05$), что свидетельствовало об активизации аутоиммунного процесса и риске развития осложненных форм инфекционных процессов микст-бактериального характера.

Адабиётлар/Литература/References

1. Алекперов Р.Т., Баранов А.А., Абаитова Н.Е. Клинические ассоциации С-реактивного белка при системной склеродермии. Тер.архив, 2006, 78 (6), 30-35
2. Каримов Х.Я., Саидов А.Б., Бобоев К.Т., Ассесорова Ю.Ю. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты молекулярной генетики в медицине. / Научное издание. – Ташкент: ИПТД «Узбекистан», 2016 – 352 с.
3. Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф., Абрамова Т.В., Свищенко С.И. - К вопросам диагностики истинной акантолитической пузырчатки. Вестн дерматол венерол 2014; 6: с.121—130.
4. Мавлянова Н.Н., Бобоев К.Т., Мирзоходжаева Д.Б. К результатам выявления ассоциации генотипов FGB (rs1695) полиморфизма Ile 105 Val у беременных в Узбекистане // Журнал медико-клинических исследований и обзоров. 2019 год; 3(3): 1-3
5. Мавлянова Ш.З., Кодирова М.А. К результатам молекулярно-генетических исследований ассоциации полиморфизма гена (rs1800790) G-455A гена FGB у больных с акантолитической пузырчаткой. // Актуальные вопросы педиатрической дерматовенерологии Международной Научно-Практической конференции. – Ташкент – 2022. – с. 88-89.
6. Юнонин И.Е., Бутусова С.В., Шилкина Н.П. Маркеры активации эндотелия при системной красной волчанке. Цитокины и воспаление 2011;(1):26–9.
7. Barnes E.V., Narain S., Naranjo A. et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. Lupus, 2005,14(8), 576-582.
8. Cozzani E, Di Zenzo G, Riva S et al. Are clinical phenotype and autoantibody profile always concordant in pemphigus? A study in a cohort of pemphigus patients. Eur J Dermatol. 2013; 23(1): 40-8.
9. Gazit E, Loewenthal R. The immunogenetics of pemphigus vulgaris. Autoimmun Rev (2005) 4:16–20. 10.1016/j.autrev.2004.05.002

MEDICINEPROBLEMS.UZ-

TIBBIYOT FANLARINING DOLZARB

MASALALARI

№ 4 (3)-2025

TOPICAL ISSUES OF MEDICAL SCIENCES

TIBBIYOT FANLARINING DOLZARB
MASALALARI elektron jurnali 02.03.2023-
yilda 132099-sonli guvohnoma bilan
davlat ro'yxatidan o'tkazilgan.
Muassis: "SCIENCEPROBLEMS TEAM"
mas'uliyati cheklangan jamiyati.

TAHRIRIYAT MANZILI:
Toshkent shahri, Yakkasaroy tumani, Kichik
Beshyog'och ko'chasi, 70/10-uy. Elektron
manzil: scienceproblems.uz@gmail.com