

## QANDLI DIABETDA SEBOREYALI KERATOZNING MORFOGENETIK XUSUSIYATLARI

**Khamidova Farida Muinovna**

**Nurullayev Javohir Asqar o'gli**

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti*

**Annotatsiya:** *Tadqiqot maqsadi. 2-toifa diabetda seboreyali keratozning uchrash chastotasi va genetik tamoillarini o'rganish.*

**Xulosa.** 2-toifa diabet eng keng tarqalgan kasalliklardan biri bo'lib, u 35-40 yildan keyin sayyoramizning har 20 aholisiga ta'sir qiladi. Turli xil keratozlarning morfologik va genetik xususiyatlarini o'rganish to'g'ri tashxis qo'yish va davolashni tanlash uchun kalit hisoblanadi. Metabolik kasalliklar va teri kasalliklari o'rtasidagi bog'liqlik surunkali kasalliklar, shu jumladan qandli diabet bilan og'rigan bemorlarni davolashda kompleks yondashuv zarurligini ta'kidlaydi. Patogenezni yaxshiroq tushunish va samarali davolash usullarini ishlab chiqish uchun qo'shimcha immunogistikimyoviy tadqiqotlar talab etiladi.

**Kalit so'zlar:** *2-toifa diabet, seboreyali keratoz, morfologiya, genetik tekshirish usullari.*

2-toifa diabet eng keng tarqalgan kasalliklardan biri bo'lib, u 35-40 yildan keyin sayyoramizning har 20 aholisiga ta'sir qiladi. Bundan tashqari, u yurak ishemik kasalligi, qon tomirlari va ateroskleroz bilan birga "keksalik" deb ataladigan kasalliklar guruhiga kiritilgan. Ko'p SK bo'lgan 150 bemorlarning bir qator mualliflari tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda 2-toifa diabet 65,3% hollarda (98 bemor) va 24% hollarda (36 bemor) glyukoza bardoshliligi buzilgan. Uglevod almashinuvining buzilishi va bir nechta SK kombinatsiyasining bunday yuqori foizini oddiy tasodif deb hisoblash qiyin, chunki ikkala kasallik ham genetik jihatdan aniqlangan va o'rta va keksa yoshda rivojlanadi. Qizig'i shundaki, 2-toifa diabet rivojlanishining mumkin bo'lgan omillaridan biri qarish davrida oshqozon osti bezida p16 darajasining oshishi hisoblanadi, bu beta-hujayralarning ko'payishini pasaytiradigan va ularning shikastlanishga javob berish qobiliyatini susayishiga olib keladi. Bu o'z navbatida keyinchalik insulin qarshiligiga olib keladi (50).

SKning etiologiyasi noma'lum, garchi genetika, quyosh ta'sirining kuchayishi, fibroblast o'sish omili 3 retseptoridagi somatik mutatsiyalar (FGFR3) va inson papillomavirusi xavf omillari sifatida aniqlangan (23,24,31,35). Hozirgi vaqtda SKda keratinotsitlarning qarishi va apoptozning buzilishi nazariyasi keng tarqalgan. SKda tadqiqotlar kam uchraydi va hujayralarning proliferativ xususiyatlarining o'zgarishi sabablari aniq emas (25,26,27).

Bundan tashqari, SK hujayra siklining buzilishlarini o'rganish uchun qiziqish uyg'otadi, chunki zamonaviy gistologik mezonlarga ko'ra u yaxshi sifatli o'sma deb tasniflanadi (28,29,30). Shu bilan birga, malignizastiyalanishi va neoplazmalarning ko'plab immunohistokimyoviy xususiyatlari va SK o'choqlari ichidagi atipik transformatsiyaning klinik holatlari neoplazma patogenezinini maqsadli o'rganishni davom ettirish zarurligini keltirib chiqaradi.

SK patogenezida insulin qarshiligining roli bizni keratinotsitlarning qarishi nazariyasiga yaqinlashtiradi. A. Saraiya va boshqalarning tadqiqotida 2013 yilda insulin qarshiligi va 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda genetik moyillik bo'lmaganida bir nechta SKlarning paydo bo'lishi bilan bog'liq bo'lgan holat tasvirlangan. Shunday qilib, DNK sintezi va hujayra proliferatsiyasini rag'batlantirishda yuqori insulin kontsentratsiyasining asosiy roli taklif qilindi.

Shuningdek, M. Blomberg va boshqalar o'zlarining kuzatishlariga asoslanib, FGFR mutatsiyalari va terining papillyar pigmentli distrofiyasi yoki bir nechta SK ko'rinishidagi birga keladigan teri patologiyasi aniqlanganda, giperinsulinemiyani aniqlash uchun insulin tadqiqotlarini o'tkazishni tavsiya qildilar.

Mamlakatimizda keratodermiya epidemiologiyasi bo'yicha ma'lumotlar juda kam, bu bir qator sabablarga ko'ra, birinchidan, statistik ma'lumotlar va ilmiy adabiyotlardagi nashrlarni tahlil qilish kasallikning ko'plab sinonimlari mavjudligi bilan murakkablashadi: seboreyli siğil, seboreyli keratoma, senil siğil, bazal hujayrali papilloma, pigmentli epitelioma, pigmentli papilloma, seboreyli akantoma, pigmentli bazal hujayra, epitelioma, senil papilloma va boshqalar.

Ikkinchidan, bu yaxshi sifatli o'simta haqida birinchi marta 19-asr oxirida (1890) S. Pollitser tomonidan tilga olinganiga qaramay (1,4,7), uning batafsil tavsifini D.I. Golovin - 1958 yilda amalga oshirdi (2,3). Uchinchidan, bugungi kungacha teridagi bu proliferativ jarayonning etiologiyasi aniq emas. Saraton bo'yicha xalqaro tadqiqot agentligi homiyligida nashr etilgan "Teri o'smalarining patologiyasi va genetikasi" teri o'smalarining xalqaro gistologik tasnifiga ko'ra (5,6,7), seboreyli keratoz yaxshi sifatli epitelial o'simta bir turi hisoblanadi, hamda akantoma tiriga kiradi.

Kasallik erkaklar va ayollarga deyarli teng darajada uchraydi, asosan 40 yoshdan oshgan bemorlarda (17). Uning avj olishining yosh bilan aniq bog'liqligi aniqlandi. Shunday qilib, 24-49 yoshlilar guruhida seboreyli keratozning tarqalishi 38%, 50-59 yoshlilarda - 69%, 60-69 yoshlilarda - 86% va 70-79 yoshlilarda – esa 90% dan ortiq ko'proq (34). Kasallik insolyatsiya darajasi yuqori bo'lgan mamlakatlarda juda keng tarqalgan, masalan, Avstraliyada 50 yoshdan oshgan aholining 100 foizida uchraydi. (35). Tadqiqotlar Evropada bu epitelial o'simtaning uchrashi bir oz pastroq ekanligini ko'rsatadi: erkaklarda 82% va 70 yoshdan oshgan ayollarda 62% (8,9,10,37,39).

Buyrak kasalliklari, jigar kasalliklari va diabetes mellitusda reaktiv perforatsiya qiluvchi keratinizatsiya buzilishi tushunchasi mavjud. Perforatsiyali teri kasalliklari tushunchasi paydo bo'ldi, unda terining o'zgartirilgan tarkibiy qismlarini yo'q qilish epidermis (transepidermal eliminatsiya) orqali sodir bo'ladi.

Rossiyalik tadqiqotchilar [66,73,74] terining mexanik stressga (ishqalanish, bosim) ta'sir qiladigan yopiq joylari eng ko'p ta'sirlanganligini ta'kidlaydilar. Seboreyli keratozning ko'plab elementlari bo'lgan bemorlarda ko'pincha ijobiy oilaviy tarix qayd etiladi (11,12,13,42,49). Seboreyli keratoz proliferativ o'sishning bir nechta o'choqlari bilan ifodalanadi (14,16,21,45). Tashxis quyish uchun dermoskopik va gistologik tekshiruvlar majburiydir (15,16,23,28,29).

Ushbu kasallikning yagona morfologik tasnifi mavjud emas, chunki seboreyali keratoz (SK)ning gistologik ko'rinishlari xilma-xildir - bir xil o'choqda bir nechta gistologik tiplarning belgilari bo'lishi mumkin (20,25,28,29).

Morfologik jihatdan 6 ta gistologik tur ajratiladi: akantotik, adenoid (retikulyar), giperkeratotik (papillomatoz), klonal, melanoakantoma va tirnash xususiyati beruvchi. Barcha gistologik turlarda giperkeratoz, akantoz, papillomatoz, muguzli va psevdomuguzli kistalar har xil kuchayish darajasida bo'ladi. Melanin pigmentining intensivligi deyarli butunlay yo'qdan kuchligacha o'zgaradi.

Chet el adabiyotlarida ular akantoz, giperkeratotik, adenoid, tirnash xususiyati beruvchi, klonal tip va melanoakantomalarga bo'linadi. Ko'pgina hollarda SK diagnostikasi shubhasizdir, ammo o'simta boshqa teri neoplazmalarini taqlid qilishi mumkin: umumiy siğillar, lentigolar, melanotsitik nevuslar, aktinik keratoz, Bouen kasalligi, skuamoz hujayrali karsinoma ham klinik, ham patologik tekshiruv paytida aniqlanadi (21,22,32,38).

Bundan tashqari, yaqinda seboreyali keratozning ikkita noyob gistologik turi tasvirlangan - hujayralarda ko'p miqdordagi mutsin tutuvchu - adamantinoid va bazaloid keratinotsitlar "pseudorozetlar". Hozirgi vaqtda SKning etiologiyasi va patogenezi bo'yicha konsensus mavjud emas. Ko'pgina nazariyalar bir-biriga zid bo'lib, patologik jarayonning mohiyatini va shakllarning xilma-xilligini tushuntirmaydi.

Proliferatsiya buzilishining asosiy mexanizmi supressor genlar funksiyasidagi nuqsondir. Yuqori proliferatsiyadan tashqari, o'smaning o'sishi hujayraning apoptozni tartibga solish qobiliyatining buzilishi bilan bog'liq. Har qanday hujayraning proliferativ potentsialini boshqarishda ishtirok etadigan eng ko'p o'rganilgan p53, p21, p27 va p16 genlar hujayra sikli belgilari haqida ma'lumotlar beradi.

Immunogistokimyoviy usullar yordamida ularning ifoda darajasini aniqlash har doim o'simta o'sishi, o'simtaning kirib borishi va metastaz berish qobiliyati bilan birga bo'lgan proliferatsiya buzilishi darajasini aniqlash imkonini beradi (10,12,13,14). p27 (Kip1) siklinga bog'liq kinaz 1B inhibitori, inson CDKN1B supressor genining mahsuloti, Cip/Kip oqsillari oilasining a'zosi.

Bu oqsil hujayra siklining kechishini tartibga soladi, siklin A/siklinga bog'liq kinaz 2 va siklin E/siklinga bog'liq kinaz 2 komplekslarining faolligini bostirish orqali uning G1 fazasida to'xtatilishi uchun javobgar bo'lgan oqsildir, uning hujayra ichidagi lokalizatsiyasi post-translatsion modifikatsiyalar bilan tartibga solinadi. Yadroda o'zining inhibitiv funksiyalarini bajaradi, sitoplazmaga o'tgandan so'ng, hujayraning sikl bo'ylab yanada rivojlanishi mumkin bo'ladi (10,11,15).

P27ning haddan tashqari ko'payishi ichki organlarning neoplazmalarida o'rganilgan va o'smaning rivojlanishi uchun noqulay prognostik omil hisoblanadi (24,27,28). Yaxshi sifatli neoplazmalar bo'yicha bir nechta tadqiqotlar mavjud va ular qarama-qarshi ma'lumotlarni o'z ichiga oladi. Shunday qilib, 10 ta tirnash xususiyati beruvchi va akantotik SKni o'rganishda A. Brueks va boshqalar. (8) p53, p16 ifodasi yo'qligi va past proliferativ indeks bilan birga faqat

p27ning haddan tashqari ifodalanishi aniqlandi, bu mualliflarga hujayra proliferatsiyasini nazorat qilishda p27ning etakchi roli haqida gapirishga imkon berdi.

Biroq, avtorlar SKning barcha turlarida ularning morfologik xilma-xilligini hisobga olgan holda p27 ni o'rganish maqsadga muvofiq ko'rinadi. Tadqiqot natijasida SK ning barcha gistologik turlarida p27 oqsili ekspressiyasining buzilishi aniqlandi, bu uning kasallikning patogenezidagi muhim rolini ko'rsatadi. Odatda G1 fazasidagi hujayralardagi eng ko'p miqdorda topilgan p27ning ko'payishi (19,20) mualliflarning tirnash xususiyati beruvchi, adenoid va ba'zi klonal tiplardagi tadqiqotlarida aniqlangan.

Agar p27 hujayra bo'linishining "zaxira tormozi" ekanligini hisobga olsak (12,13), uning SKning sezilarli darajada oshishi hujayra sikli regulyatorlarining birinchi bo'g'ini - p53 va p16ning proliferativ faolligining oshishiga yo'qligi yoki etarli darajada javob bermasligini ko'rsatishi mumkin. Hujayralar yadro membranalari va sitoplazmaning qo'shni joylarining bo'yalishi p27 yadro tarkibining kamayishi va uning sitoplazmaga chiqishi sifatida qaraldi.

Yadro va sitoplazmatik p27 miqdori o'rtasidagi nomutanosiblik yomon prognostik belgi bo'lib, asosan terining yomon sifatli o'smalarida uchraydi. Adabiyot ma'lumotlariga ko'ra (12,13,40,41,46) metastatik melanomalarning 70% dan ortig'i sitoplazmada p27, metastazsiz melanomalar esa yadroda p27 ni o'z ichiga oladi. Yadro membranasi bo'yalgan hujayralarning ko'p sonli paydo bo'lishi, asosan, tirnash xususiyati beruvchi va adenoid SK turida, membranani bo'yash bo'lmagan boshqa gistologik turdagi o'smalar bilan solishtirganda, xavfli o'smalar xavfi yuqori ekanligini ko'rsatadi.

IHC tadqiqotida salbiy reaksiya yoki giperkeratotik, akantotik va klonal (ba'zi hollarda) SKda o'simta hujayralarining yagona ijobiy yadrolarini aniqlash, bir tomondan, hujayralarning sezilarli proliferativ faolligining yo'qligi va etishmasligi sifatida ko'rib chiqilishi mumkin. p27 ko'rinishidagi "zaxira" mexanizmi"ning kiritilishi, aksincha, elementlarning sekin, barqaror o'sishini hisobga olgan holda apoptozdagi nuqsonni ko'rsatadi.

Ushbu holatlarning hech birida yadro membranalarining o'ziga xos bo'yalishi aniqlanmagan, bu turli xil gistologik turdagi keratomlarda hujayra siklining buzilishining turli mexanizmlarini ko'rsatadi. Shunday qilib, SKning morfologik variantlari rivojlanish, o'sish va malignizastiya transformatsiya xavfi uchun turli prognozlarga ega. P27 oqsilini ifodalashning aniqlangan xususiyatlari hujayra siklini va o'simta hujayralarining proliferativ faolligini tartibga solishda buzilishlar mavjudligini ko'rsatadi, bu SKning har bir gistologik turiga xosdir, bu boshqa hujayralar ifodasini SKdagi sikl belgilarini har tomonlama baholashda hisobga olinishi kerak (13,45).

Sakson ikki holatda palmoplantar keratodermani o'rganish shuni ko'rsatdiki, palmoplantar keratodermaning sababi irsiy va orttirilgan yigirma xil kasallikdir. Maksimal holatlar palmoplantar keratodermaning irsiy xilma-xilligida (Unna-Tost sindromi) uchraydi (28,05%). Olingan kasalliklar orasida psoriaz (17,07%) birinchi o'rinni egalladi. Unna-Tost sindromining ikkita gistopatologik turi va ularning klinik belgilar bilan o'zaro bog'liqligi haqida xabar berilgan (4,5)

Ba'zi adabiyot manbalarida keratoderma spinosum keratoderma spinosa deb ataladi. Bu holat "musiqa qutisi orqa miya keratozi" va "palmoplantar filiform giperkeratoz" kabi bir nechta nomlar ostida aniqlanadi, bu kasallikning diagnostik va gistopatologik xususiyatlarida noaniqlik yaratadi. Saraton bilan bog'liqligi sababli, keratoderma spinosa bilan og'rigan barcha bemorlar yoshiga qarab, so'ngra yiliga bir yoki ikki marta yoki simptomlar paydo bo'lganda (3,4) asosiy saraton skriningidan o'tishlari kerak.

Yillar davomida terining malign o'smalari soni ortib bormoqda (46,47). 1960 yildan beri ularning dunyo bo'ylab kasallanish darajasi har yili 4-8% ga oshdi va yiliga 3 millionga yaqin yangi tashxis qo'yilgan holatlarni tashkil etadi. Eng muhim etiologik omillardan biri haddan tashqari insolyatsiya hisoblanadi - uzoq vaqt davomida quyoshga tez-tez ta'sir qilish va takroriy kuyish (22).

Eng ko'p o'rganilgan molekulyar biomarkerlardan biri bu Ki-67 proliferativ faolligi ko'rsatkichi bo'lib, proliferatsiya qiluvchi hujayralar bilan uning antikori reaksiyaga kirishadi. Agar hujayra ko'paymasa, bu o'zaro ta'sir sodir bo'lmaydi. Odatda, sog'lom epidermisda Ki-67 ifodasi faqat bazal qatlamda kuzatiladi va o'rtacha proliferativ indeks, turli manbalarga ko'ra, 0,8 dan 11% gacha (24,25,34,35,36) o'zgaradi.

Epidermisning me'moriy yaxlitligi keratinlar va hujayralararo adezyon molekullari - epiteliya kaderinlari tomonidan ta'minlanadi. E-kaderin - epiteliya to'qimalarining hujayralariga xos bo'lgan kaltsiyga bog'liq bo'lgan yopishish molekulasini hosil qiladi. Uning uzun hujayradan tashqari bo'limlari hujayra yuzasida parallel dimerlarni hosil qiladi, ular qo'shni keratinotsitlarning E-kaderin molekullari bilan aloqa qilganda, kuchli fermuar tipidagi aloqalarni hosil qiladi.

Hujayralararo yopishishning pasayishi ta'sirlangan hujayralarni normaldan ajratish imkonini beradi, bu esa gistologik tuzilmalarning yo'q qilinishiga olib keladi. Odatda, epidermisda E-kaderin 100% hujayralarda bir xil membranani bo'yash shaklida aniqlanadi. Hujayra proliferativ faolligining oshishi va E-kaderin ekspressiyasining buzilishi hujayraning invaziv qobiliyatining oshishini ko'rsatadi (26,27).

Bir qator mualliflarning ma'lumotlari shuni ko'rsatadiki, aktinik keratoz, bovenoid aktinik keratoz va Bouen kasalligi bir xil malignizatsiya jarayonning rivojlanishining turli bosqichlarini ifodalaydi. Past proliferativ faollikning ustunligi, epidermisning pastki qismlarida Ki-67 ning ifodalanishi va aktinik keratozda hujayralar orasidagi yopishqoq o'zaro ta'sirlarning saqlanishi jarayonning dastlabki bosqichlarini va uning past invaziv salohiyatini ko'rsatadi (22,23).

PCNA oqsili ko'payishning aniqroq ko'rsatkichi sifatida tan olinadi, hujayra siklining S-bosqichida bo'linishga tayyorgarlik jarayonida hujayralarni aniqlaydi. HPV dan ta'sirlangan hujayralardagi S-faza normal epidermal keratinotsitlardagi S-fazadan (16 soat) uzoqroq (18 dan 20 soatgacha) bo'lgan ma'lumotlar immunohistokimyoviy tadqiqotlar bilan tasdiqlangan. Seboreyali keratoz dunyoning turli mintaqalarida eng ko'p uchraydigan yaxshi sifatli teri o'smasidir (47,49).

Ma'lumki, proto-onkogenlar va o'simta bostiruvchilarning katta qismi hujayra siklini, apoptozni, genom yaxlitligini, morfogenetik reaksiyalarni va hujayra differentsiatsiyasini

boshqaradigan bir nechta umumiy signal yo'llarining tarkibiy qismlari hisoblanadi. Ushbu signalizatsiya yo'llarining o'zgarishi oxir-oqibat o'smalarning rivojlanishiga olib keladi.

Bugungi kunga kelib, yuzga yaqin potentsial onkogenlar (hujayra va virusli) va yigirmaga yaqin o'sma supressorlari ma'lum. Odamzotning asosan yoqori malignizatsiyalanovchi o'smalariga xos bo'lgan o'zgarishlar, shu jumladan tashxis qo'yish uchun ishlatiladigan o'ta o'ziga xos anomaliyalar aniqlangan, shu bilan birga yaxshi sifatli o'smalarning shakllanishlarga deyarli e'tibor berilmagan (16,22).

Proteinlarning ikkita oilasi, siklinga bog'liq kinazalarning ingibitorlari aniqlangan: Ink4 va Cip/Kip. Birinchisi, p15INK4b va p16INK4a o'simtalarini bostiruvchilarni o'z ichiga olgan to'rtta a'zoni o'z ichiga oladi. Ink4 oqsillari ancha tor o'ziga xoslikka ega: siklinga bog'liq kinaz (Cdk) Cdk4 va Cdk6ni bog'lash orqali ular D siklinlari bilan komplekslarini hosil bo'lishini oldini oladi. Cip/Kip oilasi uchta a'zodan iborat: p21WAF1/CIP1, p27KIP1a va p57KIP2.

Эти белки связывают и ингибируют уже полностью сформированные комплексы циклина D – Cdk4(6), циклина E – Cdk2 и циклина A – Cdk2 [5, 6]. Ингибирование функций циклин-зависимых киназ приводит к гипофосфорилированию белка pRB, что уменьшает экспрессию E2F-зависимых генов, блокируется переход клетки из фазы G1 в фазу S, и осуществляется контроль клеточного деления и пролиферации. Во многих источниках подтверждается, что нарушения в G1-фазе и G1/S-контрольной точке приводят к неконтролируемому росту опухолей.

Bu oqsillar siklin D - Cdk4 (6), siklin E - Cdk2 va siklin A - Cdk2ning allaqachon to'liq shakllangan komplekslarini bog'laydi va ingibirlaydi [5, 6]. Siklinga bog'liq kinazalarning funktsiyalarini ingibirlash pRB oqsilining gipofosforilatsiyasiga olib keladi, bu E2Fga bog'liq genlar ifodasini kamaytiradi, hujayraning G1 fazasidan S fazasiga o'tishini bloklaydi va hujayra bo'linishi va ko'payishini nazorat qiladi. Ko'pgina manbalar G1 fazasi va G1/S nazorat punktidagi buzilishlar o'simtaning nazoratsiz o'sishiga olib kelishini tasdiqlaydi.

Shunday qilib, p16 oqsili ifodasining pasayishi pRBning giperfosforilatsiyasiga olib kelishi va keyinchalik S-fazaga xos genlarning transkripsiyasini faollashishiga olib kelishi eksperimental ravishda isbotlangan. P16 oqsili tadqiqotchilar tomonidan 1993 yilda kashf etilgan va u kashf etilganidan beri saraton tadqiqotlari sohasida eng ko'p terilgan markerlardan biriga aylandi (10).

U 9-xromosomada (9p21.3) joylashgan CDKN2A o'simta bostiruvchi geni tomonidan kodlangan. Ushbu genning ishtiroki melanoma, glioma, o'pka saratoni, T-hujayrali leykemiya va B-hujayrali leykemiyaning sporadik va oilaviy shakllarining rivojlanishida qayd etilgan. Bundan tashqari, p16 hozirda orofaringeal skuamoz hujayrali karsinoma va bachadon bo'yni saratoni bilan og'rigan bemorlar uchun prognostik biomarker sifatida qo'llaniladi. Ushbu oqsilning ifodasi va uning teri o'smalarining, xususan, seboreyali keratozning patogenezida roli juda kam o'rganilgan (22,24,44,45,49).

Shunday qilib, Y. H. Vu va boshqalar. Bouenoid transformatsiyasi belgilari bilan seboreyali keratozning 17 ta holatida u hujayralardagi p16 va p21ning ko'payishini aniqladi, bu ham Bouen kasalligi va bouenoid papulyozga xosdir. Elementlarning mumkin bo'lgan

malignizatsiyalanishini aniqlash uchun ularga seboreyali keratozli bemorlarda p16 ni o'rganilgan.

Boshqa mualliflar - S. Nakamura va boshqalar, teri namunalarida SK kesmalarida (shu jumladan, SK bilan kasallangan bemorlarning keratinotsitlarida) barcha o'simta hujayralarida p16 oqsilining aniq ifodalanishini aniqlab, buni xavfli o'sma ehtimoli bilan emas, balki hujayra aylanishining buzilishi bilan bog'lashdi. Shu bilan birgalikda hujayralarning S-fazasiga kirishini va ularning erta qarishini bloklaydi. Ushbu gipotezani qo'llab-quvvatlash uchun 4 ta o'rganilgan SK namunalarida genetik tahlil o'simta hujayralarida DNK parchalanishining yo'qligini aniqladi, normal epidermisda parchalanish donador va shox pardada mavjud edi.

Bu SKda apoptozning susayishini ko'rsatadi. Brueks va boshqalar, faqat akantotik va tirnash xususiyati beruvchi turdagi seboreyali keratomalarning 10 ta holatini o'rganib, p16 oqsilining o'rtacha ifoda darajasini va boshqa protein - p27 kinaz inhibitori aniq, diffuz ifodasini qayd etdilar, bu uning fikricha, buning asosiy ta'siri hujayra proliferativ faolligi bo'yicha protein p16 singari, p27 oqsili (Kip1) hujayra siklining borishini tartibga soladi va uning G1 fazasida tutilishi uchun javobgardir. Bu inson CDKN1B genining mahsulotidir (22,43).

Shunday qilib, bugungi kunda seboreyali keratoz va onkogenez sikliga bog'liq kinazalarning ingibitorlari bo'lgan oqsillarning roli haqidagi g'oyalar ko'pchilik tadqiqotlardan olingan ma'lumotlarga ziddir; Ularni prognostik biomarkerlar sifatida amaliyotda qo'llash imkoniyati har bir bemorni davolashga individual yondashish, odamning ko'plab xavfli va yaxshi o'smalarining patogenezi uchun tushunish uchun istiqbollarni ochadi, bu esa ularni keyingi o'rganishning dolzarbligi va zarurligini belgilaydi.

Xulosa. Turli xil keratozlarning morfologik va genetik xususiyatlarini o'rganish to'g'ri tashxis qo'yish va davolashni tanlash uchun kalit hisoblanadi. Metabolik kasalliklar va teri kasalliklari o'rtasidagi bog'liqlik surunkali kasalliklar, shu jumladan qandli diabet bilan og'rigan bemorlarni davolashda kompleks yondashuv zarurligini ta'kidlaydi. Patogenezni yaxshiroq tushunish va samarali davolash usullarini ishlab chiqish uchun qo'shimcha immunigistikimyoviy tadqiqotlar talab etiladi.

#### ADABIYOT:

1. Кожные и венерические болезни. Справочник. Под ред. О.Л.Иванова. М: Медицина 2007; 117—118.
2. Родионов А. Н., Заславский Д. В., Сыдигов А. А. Клиническая дерматология. – 2019.
3. Болезнь Кирле (кератоз фолликулярный и парафолликулярный, проникающий): клинический случай В.В. КАРПОВ1КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ 5, 2011стр.25-28).
4. Huang J. et al. An epidemiological study on skin tumors of the elderly in a community in Shanghai, China //Scientific Reports. – 2023. – Т. 13. – №. 1. – С. 4441.

5. Alapatt G. F., Sukumar D., Bhat M. R. A clinicopathological and dermoscopic correlation of seborrheic keratosis //Indian Journal of Dermatology. – 2016. – Т. 61. – №. 6. – С. 622-627.
6. Kim H.S., Park E.J., Kwon I.H., Kim K.H., Kim K.J. Clinical and histopathologic study of benign lichenoid keratosis on the face. Am. J. Dermatopathol. 2013; 35(7): 738–41.].
7. Mohamed M., Amri M., Njim L., Jribi M., Zakhama A., Zili J. Pigmented keratosis on the face. Ann. Dermatol. Venereol. 2013; 140(5): 390-2.
8. Bruecks A.K., Kalia S., Trotter M.J. Overexpression of p27 KIP1 in seborrheic keratosis. J. Cutan. Med. Surg. 2007; 11(5): 174–8.
9. Hafner C., van Oers J.M., Hartmann A., Landthaler M., Stoehr R., Blaszyk H., et al. High frequency of FGFR3 mutations in ad-enoid seborrheic keratoses. J. Invest. Dermatol. 2006; 126(11): 2404–7.,
10. Ruas M., Gregory .F, Jones R., Poolman R., Starborg M., Rowe J., et al. CDK4 and CDK6 delay senescence by kinase-dependent and p16INK4a-independent mechanisms. Mol. Cell Biol. 2007; 27(12): 4273–82.
11. Seargent J.M., Loadman P.M., Martin S.W., Naylor B., Bibby M.C., Gill J.H. Expression of matrix metalloproteinase-10 in human bladder transitional cell carcinoma. Urology. 2005; 65(4): 815-20.
12. Morgan D. Cell Cycle: Principals of Control. London: New Sci-ence Press Ltd.; 2007: 145–6., Mitrea D.M., Yoon M.K., Ou L., Kriwacki R.W. Disorder-func-tion relationships for the cell cycle regulatory proteins p21 and p27. Biol. Chem. 2012; 393(4): 259–74.
13. Mitrea D.M., Yoon M.K., Ou L., Kriwacki R.W. Disorder-func-tion relationships for the cell cycle regulatory proteins p21 and p27. Biol. Chem. 2012; 393(4): 259–74.
14. Pellegata N.S., Quintanilla-Martinez L., Siggelkow H., Sam-son E., Bink K., Hofler H., et al. Germ-line mutations in p27 Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006; 103(42): 15558–63.
15. Александрова А.К.1, Суколин Г.И.2, Смольяникова В.А.ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА p27 ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗА Российский журнал кожных и венерических болезней 2016,19 (5) стр.283-286.
16. Karadag A. S., Parish L. C. The status of the seborrheic keratosis //Clinics in Dermatology. – 2018. – Т. 36. – №. 2. – С. 275-277.
17. Jackson J. M. et al. Current understanding of seborrheic keratosis: prevalence, etiology, clinical presentation, diagnosis, and management //Journal of drugs in dermatology: JDD. – 2015. – Т. 14. – №. 10. – С. 1119-1125.
18. Sanders M. G. H. et al. Prevalence and determinants of seborrhoeic dermatitis in a middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study //British Journal of Dermatology. – 2018. – Т. 178. – №. 1. – С. 148-153.
19. Squillace L. et al. Unusual dermoscopic patterns of seborrheic keratosis //Dermatology. – 2016. – Т. 232. – №. 2. – С. 198-202.



20. Wollina U. Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis //F1000Research. – 2019. – Т. 8.
21. Del Rosso J. Q. A closer look at seborrheic keratoses: patient perspectives, clinical relevance, medical necessity, and implications for management //The Journal of clinical and aesthetic dermatology. – 2017. – Т. 10. – №. 3. – С. 16.
22. Bagazgoitia L, Cuevas J, Juarranz A. Expression of p53 and p16 in actinic keratosis, Bowenoid actinic keratosis and Bowen's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(2):228–30.
23. Broers J. L. V., Ramaekers F. C. S. The role of the nuclear lamina in cancer and apoptosis //Cancer Biology and the Nuclear Envelope: Recent Advances May Elucidate Past Paradoxes. – 2014. – С. 27-48.
24. Talghini S, Halimi M, Baybordi H. Expression of p 27, Ki 67, p 53 in squamous cell carcinoma, actinic keratosis and Bowen disease. Pakistan Journal of Biological Sciences. 2009;12(12):929–33. doi: 10.3923/pjbs.2009.929.933.
25. Ahlgrimm-Siess V. et al. Seborrheic keratosis: reflectance confocal microscopy features and correlation with dermoscopy //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2013. – Т. 69. – №. 1. – С. 120-126.
26. Papadavid E, Pignatelli M, Zakyntinos S, Krausz T, Chu AC. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin/catenin (alpha-, beta-, and gamma-) complex in premalignant and malignant non-melanocytic skin tumours. J Pathol.2002;196(2):154–62.
27. Fuller LC, Allen MH, Montesu M, Barker JN, Macdonald DM. Expression of E-cadherin in human epidermal non-melanoma cutaneous tumours. Br J Dermatol. 1996;134(1):28–32.).
28. Хлебникова А.Н., Гуревич Л.Е., Селезнева Е.В., Обыденнова К.В., Седова Т.Г.,Кунцевич Ж.С. Особенности пролиферации и межклеточной адгезии в предраковых и злокачественных эпителиальных опухолях кожи. Альманах клинической медицины. 2016 Январь; 44 (1): 58–63.
29. Aljada A. et al. Altered Lamin A/C splice variant expression as a possible diagnostic marker in breast cancer //Cellular Oncology. – 2016. – Т. 39. – С. 161-174.
30. Dubik N., Mai S. Lamin A/C: function in normal and tumor cells //Cancers. – 2020. – Т. 12. – №. 12. – С. 3688.
31. Blomberg M., Jeppesen E.M., Skovby F., Benfeldt E. "FGFR3 Mutations and the Skin: Report of a Patient with a FGFR3 Gene Mutation, Acanthosis Nigrans, Hypochondroplasia and Hyperinsulinemia and Review of the Literature." Dermatology 220.4 (2010):297–300. DOI: 10.1159/000297575.
32. Kim Y. The impact of altered lamin B1 levels on nuclear lamina structure and function in aging and human diseases //Current Opinion in Cell Biology. – 2023. – Т. 85. – С. 102257.

33. Saraiya A., Al-Shoha A., Brodell R.T. "Hyperinsulinemia Associated with Acanthosis Nigricans, Finger Pebbles, Acrochordons, and the Sign of Leser-Trélat." *Endocr. Pract.* 19.3 (2013): 522–555. DOI: 10.4158/EP12192.RA.
34. Squillace L, Cappello M, Longo C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Unusual dermoscopic patterns of seborrheic keratosis. *Dermatology.* 2016;232(2): 198–202. doi:10.1159/000442439. 19.
35. Roh NK, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Clinical and histopathological investigation of seborrheic keratosis. *Ann Dermatol.* 2016;28(2):152–8. doi: 10.5021/ad.2016.28.2.152.
36. Tardío J.C., Bancalari E., Moreno A., Martín-Fragueiro L.M. "Genital Seborrheic Keratoses Are Human Papillomavirus-related Lesions. A Linear Array Genotyping Test Study." *APMIS.* 120.6 (2012): 477–483. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2011.02853.x.,
37. Jackson JM, Alexis A, Berman B, Berson DS, Taylor S, Weiss JS. Current understanding of seborrheic keratosis: prevalence, etiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(10): 1119–25. 18.
38. Squillace L, Cappello M, Longo C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Unusual dermoscopic patterns of seborrheic keratosis. *Dermatology.* 2016;232(2): 198–202. doi: 10.1159/000442439. 19.
39. Roh NK, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Clinical and histopathological investigation of seborrheic keratosis. *Ann Dermatol.* 2016;28(2): 152–8. doi: 10.5021/ad.2016.28.2.152.
40. Martin B.C., Warram J.H., Krolewski A.S., Bergman R.N., Soeldner J.S., Kahn C.R. "Role of Glucose and Insulin Resistance in Development of Type 2 Diabetes Mellitus: Results of a 25-year Follow-up Study." *Lancet* 340 (1992): 925–929.,
41. Юсупова Л. А. и др. Патогенетические механизмы, диагностика и клиническая картина себорейного кератоза // *Лечащий врач.* – 2018. – №. 10. – С. 73.
42. Saraiya A., Al-Shoha A., Brodell R.T. "Hyperinsulinemia Associated with Acanthosis Nigricans, Finger Pebbles, Acrochordons, and the Sign of Leser-Trélat." *Endocr. Pract.* 19.3 (2013): 522–555.
43. Elder D.E., Elenitsas R., Johnson B.L. Jr, Murphy G.F., Xu X. *Lever's Histopathology of the Skin.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 2009. 795–798
44. Пашинян А. Г., Джаваева Д. Г., Молчанова О. В. Себорейный дерматит в практике врача-косметолога. Клинические проявления. Диагностика. Лечение // *Метаморфозы.* – 2018. – №. 24. – С. 12-16..
45. Alapatt GF, Sukumar D, Bhat MR. A clinicopathological and dermoscopic correlation of seborrheic keratosis. *Indian J Dermatol.* 2016;61(6):622–7.
46. Saraiya A., Al-Shoha A., Brodell R.T. "Hyperinsulinemia Associated with Acanthosis Nigricans, Finger Pebbles, Acrochordons, and the Sign of Leser-Trélat." *Endocr. Pract.* 19.3 (2013): 522–555. DOI: 10.4158/EP12192.RA.

47. Choi HJ, Lee JH. Multiple human papilloma virus 16 infection presenting as various skin lesions. *J Craniofac Surg.* 2016;27(4):e379–81.
48. Wu YH, Hsiao PF, Chen CK. Seborrhic keratosis with bowenoid transformation: the immunohistochemical features and its association with human papillomavirus infection. *Am J Dermatopathol.* 2015;37(6): 462–8.
49. Пискалова Т.П., Костенко Е.И., Телешева Л.Ф. Себорейный кератоз: клинические особенности и ассоциация с вирусом папилломы человека рода  $\beta$  Альманах клинической медицины. 2017 Март-апрель; 45 (2): 118–126.
50. Rayess H., Wang M. B., Srivatsan E. S. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16 // *Int. j. cancer* – 2012. – V. 130 (8). – P. 171–174.