

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

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

ЯКУБОВ АБДУЛАЗИЗ АБДУЖАББАРОВИЧ

**РОЗАЦЕАНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА КЛИНИК-ГЕНЕТИК ВА
БИОХИМИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ДАВОЛАШ УСУЛИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Якубов Абдулазиз Абдужаббарович

Розацеанинг ривожланишида клиник – генетик ва биохимик

механизмлари ва даволаш усулини такомиллаштириш 3

Якубов Абдулазиз Абдужаббарович

Клинико-генетические и биохимические механизмы

развития розацеа и совершенствование метода терапии 21

Yakubov Abdulaziz Abdujabbarovich

Clinical-genetic and biochemical mechanisms of rosacea

development and improvement of the therapy method 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 43

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

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

ЯКУБОВ АБДУЛАЗИЗ АБДУЖАББАРОВИЧ

**РОЗАЦЕАНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА КЛИНИК-ГЕНЕТИК ВА
БИОХИМИК МЕХАНИЗМЛАРИ ВА ДАВОЛАШ УСУЛИНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.11 – Дерматология ва венерология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар
Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.4. PhD/Tib 567 рақам билан
рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Сабилов Улугбек Юсупханович,
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Маннанов Абдушукур Маликович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Мухамедов Рустам Султанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент Тиббиёт Академияси

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

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

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____ кунни тарқатилди.
(2020 йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

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

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

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда дерматокосметологик патологиялар орасида розацеа энг кенг тарқалган касалликлардан бири ҳисобланади ва бу касаллик билан касалланганлар сони сўнгги йилларда тобора ортиб бормоқда. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан берилган маълумотларга кўра «...розацеа барча дерматозларнинг 5% ини ташкил этади ва тери патологиялари ичида еттинчи ўринни эгаллайди»¹. Замонавий қарашларга кўра «...розацеа барча этник гуруҳ вакиллари орасида учрайди, энг юқори кўрсаткич оч рангли терига эга инсонларда кузатилади, ўртача 40–50 ёшдаги шахслар ва аёлларда эркакларга нисбатан кўпроқ қайд этилади. 50% гача беморларда оилавий розацеа ва 5% ҳолатда кўзнинг зарарланиши – офтальморозацеа учрайди»². Популяцияда учраш частотаси юқорилиги, касалланиш даражасининг, айниқса, меҳнатга лаёқатли шахслар орасида ўсиши, тез-тез қайталаниши, этиопатогенетик механизмлари ўрганилмаганлиги, даволашнинг самарали усуллари яратилмаганлиги розацеа муаммосини ўрганишнинг долзарб аҳамиятга эгаллигини кўрсатади.

Жаҳонда розацеа касаллигининг этиопатогенезини аниқлаш, эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактикасини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида этибор қаратилмоқда. Бу борада розацеа ривожланишида муҳим ҳисобланган хавф омилларини ўрганиш; касалликка дахлдор генетик маркерларни аниқлаш; генотипик вариантларининг турли популяцияларда касаллик шаклланиши ва клиник кечишидаги аҳамиятини баҳолаш; даволаш усуллари такомиллаштириш; молекуляр-генетик тадқиқотлар ва биокимёвий текширувларга асосланган ҳолда даволаш тадбирларини белгилаш долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда айни дамда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикалаш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»³га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу

¹United Nations, 2017. www.who.int/maternal

²Rainer B.M., Fischer A.H., Luz Felipe da Silva D., Kang S., Chien A.L. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol.*, 2015. 73:604-8.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон ««Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

вазифаларни амалга оширишда аҳоли орасида турли тери касаликлари тарқалишининг олдини олиш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, замонавий технологияларни қўллаш усулларини такомиллаштириш орқали касаллик асоратларини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Розацеа ривожланишининг этиологияси ва патогенезини ўрганишга бағишланган кўплаб тадқиқотлар амалга оширилган бўлса-да, улардан олинган натижалар бир-бирига қарама-қаршилигича қолмоқда. Сўнгги йилларда оксидловчи стресснинг розацеа патогенезидаги иштироки олимлар эътиборини ўзига жалб этмоқда. Липид ва антиоксидант тизимнинг пероксидланиш ҳолати организмдаги оксидланиш стрессининг кўрсаткичлари сифатида ўрганилган, бироқ ушбу касалликда азот оксиди (NO) даражаси етарлича ўрганилмаган. Азот оксидининг қон томирлар бўшашиши, кенгайиши (вазодилатацияси) ва янги қон томирлари пайдо бўлиши (ангиогенез) жараёнини ишга тушириши ҳисобга олинганда унинг розацеа шаклланиши ва клиник кечишига таъсир қилиши мумкинлиги тушунарли бўлади (Сайдалиева В.Ш., 2012; Tsuji S., Kawano S., Tsujii M. ва бошқ., 1996; Vaz K., Cimen M.Y., Kокturk A. ва бошқ., 2004; Gurer M.A., Erel A., Erbas D. ва бошқ., 2012).

Кўплаб тадқиқотчилар розацеа терапиясида ишлатиладиган тетрациклинларнинг ижобий таъсирини ҳисобга олган ҳолда металлопротеиназалар (ММР) ва серин протеазаларнинг розацеа патофизиологиясида иштирок этиши тўғрисидаги фаразни илгари суради. Ультрабинафша нурланиш ва эркин радикаллар кератиноцитлар ҳамда фибробластлардан ММР синтезини кучайтириши аниқланган. Айрим хорижий муаллифларнинг изланишларида беморлар терисида ММР–2 ва ММР–9 нинг кучли экспрессияси кузатилиши қайд этилган. Бундай кучли экспрессия розацеа билан оғриган беморларда ёндош касалликлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Розацеа билан оғриган беморларда ММР аҳамиятини ўрганиш бўйича олиб борилган тадқиқотлардан жуда кам маълумотлар

олинган ва уларнинг натижалари бир-бирига зиддир (Maatta M., Kari O., Tervahartiala T. et al., 2006; Yamasaki K., Gallo R.L. 2009).

Адабиётларда розацеа патогенезида айнан қайси цитокинлар иштирок этиши бўйича аниқ маълумотлар мавжуд эмас, амалга оширилган тадқиқотларда, асосан, зардобдаги яллиғланиш олди цитокинлари ўрганилган, аммо яллиғланишга қарши цитокинлар эътибордан четда қолган. Шу нуқтаи назардан яллиғланишга қарши цитокин генининг (IL-10) розацеа патогенезидаги аҳамияти, касалликнинг клиник кечишини ҳисобга олган ҳолда ўрганиш муҳим аҳамият касб этади (Слесаренко Н.А., Леонова М.А., Захарова Н.Б. ва бошқ., 2012; Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J. et al., 2011; Yamasaki K., Gallo R.L. 2011). Шу нуқтаи назардан розацеа касаллигининг келиб чиқиш сабаблари, хасталикнинг юзага келиши, ривожланиши ва уни даволаш самарадорлигини ошириш муаммоси дерматовенерология соҳасидаги энг долзарб муаммолардан бири бўлиб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Ташхислаш, даволаш ва профилактиканинг замонавий усуллари ишлаб чиқариш» (2017–2020) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади клиник-биокимёвий ва генетик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда розацеанинг клиник кечиши ва ривожланишини прогнозлашнинг янги усуллари ишлаб чиқиш ва даволаш усулини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

розацеанинг клиник кечиши ва шаклланишида иштирок этувчи омилларни ўрганиш;

розацеа патогенезида яллиғланишга қарши цитокинлар генини (IL-10) полиморфизмини касаллик клиникасини ҳисобга олган ҳолда аниқлаш;

розацеа ривожланиши ва унинг клиник кечишини ҳисобга олган ҳолда унинг металопротеиназа-9 ген полиморфизми билан ассоциациясини аниқлаш;

розацеали беморларда генетик маркерларнинг диагностик ва прогностик самарадорлигини баҳолаш;

розацеали беморларда касалликнинг клиник кечишини ҳисобга олган ҳолда азот оксиди ҳолатини ўрганиш;

розацеани даволаш услубини такомиллаштириш, даволаш самарадорлигининг биокимёвий кўрсаткичлар ва генетик полиморфизмга боғлиқлигини исботлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2017–2019 йилларда Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази назоратида бўлган 107 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб биокимёвий ва молекуляр генетик тадқиқотлар учун веноз қон ва зардоб, биокимёвий тадқиқотлар учун терининг биоптат намуналари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда умумклиник, молекуляр генетик, биокимёвий, микробиологик ва статистик тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор яллиғланишга қарши IL–10 цитокинини ишлаб чиқаришнинг пасайиши билан кечадиган, IL–10 гени rs1800896 полиморфизми А/А генотипик вариантнинг ўзбек популяциясида розацеа юзага келиши ва клиник кечишига мойиллик таъсири мавжудлиги аниқланган;

илк бор Demodex folliculorum мусбат розацеанинг ривожланишида IL–10 гени rs1800896 полиморфизми А/А генотипининг сезиларли боғлиқлик борлиги исботланган;

илк бор розацеа билан оғриган беморларда Demodex folliculorum инфекциясининг ривожланишида MMP–9 гени rs11697325 полиморфизми А/А генотипик вариантнинг ҳимоя роли исботланган;

розацеа билан оғриган беморларда қон зардоб ҳамда зарарланган ўчоқда азот оксидининг миқдори ошганлиги, бу юқори ўзгариш касаллиқнинг клиник босқичлари давомийлиги ва оғирлик даражаси билан боғлиқлиги аниқланган;

илк бор розацеада ўтказилган даволаш самарадорлиги IL–10 гени rs1800896 полиморфизмининг генотиплар тақсимланиш частотасига боғлиқлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

розацеада генетик полиморфизмни ўрганиш натижаларидан касаллиқнинг клиник кечишини тахмин қилиш ва касаллиқнинг ривожланиш хавфи юқори бўлган гуруҳни аниқлашда фойдаланилган;

розацеада такомиллаштирилган даво усулининг самарадорлиги ўрганилаётган генлар полиморфизмининг генотипига боғлиқлиги исботланган;

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

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умумклиник, молекуляр генетик, биокимёвий, микробиологик, статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти MMP–9 (rs11697325) ва цитокин IL–10 (rs1800896) генларининг аллел ва генотипик вариантлари частотаси

аниқланганлиги, розацеанинг шаклланиш сабабларини аниқлашда генетик детерминантлар спектрини кенгайтириш заруриятини асослашга имкон берувчи маълумотлар – юз териси томирлари зарарланишининг иммунопатогенезида MMP–9 ва IL–10 генлари полиморфизмининг роли бўйича янги маълумотлар олинганлиги, IL–10 rs1800896 полиморф маркер касалликнинг пайдо бўлиши ва ривожланиши билан ўзаро боғлиқлиги, ушбу полиморф локуснинг розацеа шаклланишида генетик мойилликдаги мустақил роли ва Demodex folliculorum мусбат розацеанинг патогенезида IL–10 цитокини rs1800896 полиморфизмининг муҳим аҳамият касб этиши аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти розацеанинг ривожланиши ва клиник кечишини тахмин қилиш, хавф гуруҳларини шакллантириш, самарали даволаш ва профилактика тадбирларини амалга ошириш, дерматозларга генетик мойилликнинг молекуляр асосини ўрганишда MMP–9 (rs11697325) ва IL–10 цитокин (rs1800896) генлари полиморфизми генотипларининг тарқалиши тўғрисидаги маълумотлардан референт кўрсаткич сифатида фойдаланиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Генлар полиморфизми ва организмнинг клиник-биокимёвий кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда розацеа касаллигини даволаш усулини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Азот оксиди миқдорини ҳисобга олган ҳолда розацеа касаллигини даволашнинг такомиллаштирилган усули» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 10 октябрдаги 8н-р/452-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома розацеа касаллигининг қайталанишлари сонини камайтириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва беморларнинг даволаниш муддатини қисқартириш имконини берган;

розацеа касаллигининг клиник-генетик ва биокимёвий механизмларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент врачлар малакасини ошириш институти дерматовенерология ва косметология кафедрасининг ўқув жараёнига ҳамда Самарқанд ва Сирдарё вилоят тери-таносил касалликлари диспансерларининг клиник амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 8 ноябрдаги 8н-д/261-сон маълумотномаси). Мазкур даволаш усулининг жорий этилиши даволаш самарадорлигини ошириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва даволаш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий сарф-харажатларни 1,8 баробар қисқартириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола,

жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Розацеа касаллигининг тарқалиши, этиологияси ва патогенези**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлардаги маълумотлар асосида розацеанинг этиологияси ва патогенези ҳақидаги замонавий қарашларнинг назарий жиҳатлари, шунингдек, қондаги биокимёвий кўрсаткичлар, микробли омиллар, турли хил генлар ва цитокинларнинг генетик полиморфизми таҳлил қилинган ҳамда тизимлаштирилган. Розацеани даволашнинг замонавий методлари изоҳланиб, мазкур тери касаллигига доир бугунги кунга қадар ўз ечимини топмаган жиҳатларга тўхталиб ўтилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотнинг материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг алгоритми, клиник материалнинг умумий тавсифи, розацеа билан оғриган беморларни даволаш самарадорлиги даражалари, шунингдек, тадқиқотнинг молекуляр-генетик, биокимёвий ва микробиологик методлари кўрсатилган.

Клиник кузатувлар остига розацеага чалинган 23 ёшдан 75 ёшгача бўлган жами 107 нафар бемор олинди. Беморларнинг 84 нафари аёллар (78,5%) ва 23 нафари эркаклар (21,5%) бўлиб, ўртача ёш $40,0 \pm 1,7$ ёшни ташкил этди. Уларнинг 65 нафари стационар шароитда, 42 нафари амбулатор даволанган. 107 та бемордан 45 таси шаҳар (42,1%), 62 таси қишлоқ (57,9%) аҳолиси. Розацеанинг давомийлик муддати беморларнинг 16 нафар (14,9%)ида – 3 ойдан 1 йилгача, 62 нафар (57,9%)ида – 1 йилдан 5 йилгача, 22 нафар (20,5%)ида – 6 йилдан 10 йилгача ва 7 нафар (6,5%)ида 11 йилдан кўп эканлиги аниқланди.

ММР–9 ва IL–10 генларининг генетик маркёрларини ўрганиш учун розацеа билан оғриган беморларнинг периферик қон лимфоцитларидан ажратилган ДНКнинг 101 та намунаси ва ўзбек миллатига мансуб бўлган, қариндош бўлмаган шартли соғлом донорларнинг (назорат гуруҳи) периферик қон лимфоцитларидан ажратилган ДНКнинг 85 та намунаси бўйича тадқиқот ўтказилди. Розацеа билан оғриган беморлар ва шартли соғлом донорларнинг периферик қонидан ДНК Маниатис Т. ва бошқалар (1984) қўлланмасида

тавсифланган услуб ҳамда ишлаб чиқарувчи йўриқномасига мувофиқ «РибоСорб» (Амплисенс, Россия) тижорат тўпламидан фойдаланилган ҳолда ажратиб олинди.

Demodex folliculorum розацеа билан оғриган беморлар терисидаги зарарланиш ўчоқларидан микробиологик усул ёрдамида аниқланди.

Қон зардоби ва патологик теридаги азот оксиди (NO)ни аниқлашда Голикова П.П. ва ҳаммуаллифлари усулидан фойдаланилди (2000).

Розацеа билан оғриган беморларда терининг фототиби Т.Фицпатрик (1987) бўйича ўрганилди.

Касалликнинг оғирлик даражаси В.П.Адаскевичнинг (2004) розацеани диагностик баҳолаш шкаласи (РДБШ) ёрдамида аниқланди.

Олинган тадқиқот натижалари ўртача арифметик қиймат (M), стандарт квадрат оғиш (σ), стандарт хато (m), нисбий қийматлар (частота, %)ни ҳисобга олган ҳолда амалий статистик таҳлил дастурлари тўпламидан фойдаланилган ҳолда статистик таҳлил қилинди. Ўртача қийматларни таққослашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти Стъюдент мезони (t) билан аниқланди. Статистик аҳамиятли ўзгаришлар учун $p < 0,05$ ишончлилиқ даражаси қабул қилинди.

Диссертациянинг «**Розацеа касаллиги билан оғриган беморларнинг клиник тавсифи**» деб номланган учинчи бобида розацеали беморларнинг анамнестик, клиник тавсифлари таҳлил қилинган, шунингдек, шахсий клиник кузатувлар баён этилган.

Таҳлил давомида 93% беморларда розацеанинг бошланиши ёки кўзишини келтириб чиқарувчи омиллар аниқланди. Беморларнинг кўпчилиги (37 нафари, 34,6%) ўзларининг касаллигини атроф-муҳитнинг юқори изоляцияси ва ҳароратнинг ўзгариши билан, 16 нафари (14,9%) – неврологик касалликлар (стресс, ҳиссий стресс), 15 нафари (14,0%) – ҳайз циклининг бузилиши билан изоҳлади, 7 нафари (6,5%) касалликни келтириб чиқарадиган ва кўзитадиган бирон-бир омилни кўрсата олмади.

Фицпатрик бўйича тери тури ўрганилганда 4 нафар (3,7%) беморда терининг I фототиби, 15 нафарида (14,0%) – II фототиби, 64 нафарида (59,8%) – III фототиби ва 24 нафарида (22,4%) IV тури бўлганлиги аниқланди. Касалликнинг клиник босқичига кўра терининг фототиби таҳлил қилинганда ҳеч қандай фарқ аниқланмади.

Ўтказилган касалликлар таҳлили натижаси шуни кўрсатдики, 75 нафар бемордан 31 та ҳолатда (28,9%) гинекологик касалликлар, 29 нафарида (27,1%) – ошқозон-ичак тракти касалликлари, 12 нафарида (11,2%) – нафас олиш патологияси, 2 нафарида (1,9%) – юрак-қон томир патологиялари, 1 нафарида (0,9%) – асаб тизими касалликлари аниқланди, 32 нафар бемор эса ўтказилган касалликни кўрсата олмади.

Ёндош касалликлардан ошқозон-ичак тракти (44,3%), гинекологик касалликлар (12,2%) қайд этилди, асаб тизими (3,0%), юрак-қон томир тизими касалликлари (6,9%) аниқланди. Сийдик-таносил тизими патологияси ташхиси 131 нафар беморнинг 14 нафарида (10,7%) кузатилди.

Розацеанинг клиник босқичларини ўрганиш учун G.Plewig, T.Jansen, A.Kligman (2000) томонидан тавсия этилган таснифдан фойдаланилди. Ушбу таснифга кўра беморларнинг 25 нафари (23,4%) розацеанинг эритематоз-телангиэктатик босқичи, 55 нафари (51,4%) папуло-пустулёз босқичи, 21 нафари (19,6%) пустулёз-тугунли босқичи, 2 нафари (1,9%) ринофима ва 4 нафари (3,7%) стероид билан касалланганлиги аниқланди. Розацеанинг барча клиник босқичларида аёллар устунлик қилишди. Аёллар (19,6%) эркакларга нисбатан эритематоз-телангиэктатик босқич билан 5,2 баравар, папуло-пустулёз босқич билан 3,5 баравар, пустулёз-тугунли босқич билан 3,2 баравар кўпроқ касалланганлиги қайд этилди.

Шундай қилиб, розацеанинг этиологик омиллари орасида инсоляция, ҳароратнинг ўзгариши (34,6%) аниқланди, папуло-пустулёз босқичда бўлган беморларда (51,4%) кўпроқ кузатилди, беморларнинг 44,8% ида офталморозацеа белгилари ва 78,5% ида субъектив ҳиссиётлар аниқланди.

Диссертациянинг «**Шахсий тадқиқотлар натижалари**» деб номланган тўртинчи бобида 101 нафар бемордаги MMP-9 (rs11697325) матрикс металлопротеиназа ва IL-10 (rs1800896) цитокини генлари полиморфизмининг молекуляр-генетик таҳлил натижалари, шунингдек, 70 нафар бемор қон зардоби ҳамда 54 нафар бемор терисининг зарарланган ўчоғидаги азот оксиди ҳолати баён этилган. Розацеа касаллиги бўлган 107 нафар беморда зарарланган ўчоқларда *Demodex folliculorum* ўрганилган.

Ўрганилган генлар аллелларининг тарқалиш частотасини ва полиморфизм генотипларини ўрганиш учун, розацеанинг клиник кечишига кўра беморлар учта гуруҳга бўлинди: эритематоз-телеангиэктатик босқичи (А-кичик гуруҳ) 25 та бемор (24,8%), папуло-пустулёз босқичи (Б-кичик гуруҳ) 55 та бемор (54,5%) ва пустулёз-тугунли босқичи (В-кичик гуруҳ) 21 та бемор (20,8%) ташкил этди.

Розацеали беморларнинг кичик гуруҳларида MMP-9 ген rs11697325 полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлар частотасидаги фарқлари ўрганилганда статистик фарқнинг аҳамиятсизлиги кузатилди ($\chi^2 < 3,8$; $p > 0,05$). Нисбий популяцион гуруҳнинг А кичик гуруҳидаги розацеа билан оғриган беморларда А аллели частотаси сезиларсиз устунлик қилди, G аллелининг частотаси эса, аксинча, шартли соғлом одамлар орасида бироз устунликка эга бўлди ($\chi^2 = 0,02$; $p = 0,9$; RR=1,0; OR=0,9; 95% CI: 0,46–1,7). А кичик гуруҳининг беморлари орасида назорат гуруҳига нисбатан А/А генотипини аниқлаш частотаси 1,1 баравар юқори бўлди ва статистик фарқ аниқланмади ($\chi^2 = 0,08$; $p = 0,8$; RR=1,1; OR=1,1; 95% CI: 0,21–6,05). G/A гетерозигота генотипининг учраши популяцион гуруҳга нисбатан А кичик гуруҳидаги беморлар орасида статистик даражада фарқ аниқланмади ($\chi^2 = 0,001$; $p = 0,9$; RR=1,1; OR=1,1; 95% CI: 0,46–2,77). G/G гомозигота генотипини аниқлаш частотаси сезиларсиз даражада бўлиб, популяция гуруҳида статистик жиҳатдан бироз юқори бўлди ($\chi^2 = 0,02$; $p = 0,9$; RR=0,9; OR=0,8; 95% CI: 0,3–2,12).

Розацеанинг папулёз-тугунли босқичи бўлган беморларнинг кичик гуруҳида MMP-9 гени rs11697325 полиморфизмининг аллел ва генотипик

вариантлари частоталаридаги фарқларни ўрганишда А ва G аллелларининг тарқалишида статистик аҳамиятли фарқлар йўқлиги аниқланди.

*Demodex folliculorum*га боғлиқ розацеа ривожланишида генетик маркерлар таҳлил қилинганда ММР–9 гени rs11697325 полиморфизмининг А/А генотипик варианты *Demodex folliculorum* ривожланишига нисбатан ҳимоя ролига эга эканлиги исботланди. Ушбу генотип ташувчиларда *Demodex folliculorum* мусбат розацеа ривожланиш хавфининг имкониятлар нисбати коэффицентига кўра 0,1 бараваргача камаяди ($\chi^2=3,8$; $P=0,05$).

Шу сабабли олинган натижалар *Demodex folliculorum* бўлган ва бўлмаган беморларнинг кичик гуруҳларида ММР–9 гени rs11697325 полиморф локуси аллел ва генотипик вариантларини аниқлаш частотасида сезиларли фарқлар йўқлиги, шунинг учун розацеанинг бирор босқичи шаклланиши ва ривожланишида ушбу локуснинг аҳамияти йўқлиги исботланди.

Кейинги босқичда розацеали беморлар ва назорат гуруҳида IL–10 гени rs1800896 полиморфизми ўрганилди. Тадқиқот натижалари орқали илк бор яллиғланишга қарши IL–10 цитокинини ишлаб чиқаришнинг пасайиши билан кечадиган IL–10 гени rs1800896 полиморфизми А/А генотипик вариантнинг розацеа юзага келиши ва клиник кечишига мойил таъсирининг мавжудлиги аниқланди. Ушбу генотип ташувчиларида розацеа хавфи касалликнинг босқичига қараб 2,4 дан 4,6 мартагача ортади ($\chi^2=3,8$; $p=0,05$).

А/Г генотипининг учраш частотаси А кичик гуруҳидаги беморларда ҳам, назорат гуруҳидагиларда ҳам деярли бир хил бўлди, шартли соғлом шахслар орасида деярли сезиларсиз устунлик кузатилди, яъни мос равишда 36,0% ва 36,5% ни ташкил этди ($\chi^2=0,04$; $p=0,8$; $RR=1,1$; $OR=1,0$; 95% CI: 0,38–2,47). А кичик гуруҳининг беморлари орасида А/А генотипининг аниқланиш частотаси 8,0% ни ташкил этди, бу популяция гуруҳига нисбатан 2,3 баравар юқори бўлиб, статистик аҳамиятсиз кўрсаткич ва бу ерда унинг учраши 3,5% даражасида бўлди ($\chi^2=0,1$; $p=0,7$; $RR=2,3$; $OR=2,4$; 95% CI: 0,37–15,08).

Б гуруҳидаги розацеа билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳида IL–10 гени rs1800896 полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлар частотасини ўрганиш натижалари А/А генотипи 2,6 баравар кўпроқ учраши назорат гуруҳига нисбатан статистик аҳамиятсиз эканлигини кўрсатди ($\chi^2=1,9$; $p=0,2$; $RR=2,3$; $OR=2,7$; 95% CI: 0,62–11–93).

В кичик гуруҳ ва популяция гуруҳида А/А генотипининг аниқланиш частотасидаги фарқлар статистик аҳамиятга эга бўлмади, аммо розацеа билан оғриган беморлар орасида ушбу кўрсаткич шартли соғлом одамлар орасида аниқланган кўрсаткичга нисбатан 4,1 марта юқорилиги кузатилди ($\chi^2=3,7$; $p=0,05$; $RR=4,0$; $OR=4,6$; 95% CI: 0,842–4,43).

Тадқиқот натижасида розацеа билан касалланган 107 нафар беморнинг 71 нафари (66,4%) ва назорат гуруҳидаги 40 нафар соғлом одамдан 13 нафарида (32,5%) *Demodex folliculorum* аниқланди. *Demodex folliculorum* 31,8% ҳолатда розацеанинг папуло-пустулёз босқичида, 17,8% ҳолатда эритематоз-телангиэктатик босқичида ва 15,9% беморларда пустулёз-тугунли босқичида аниқланди. Розацеанинг ринофима шаклида *Demodex folliculorum* барча беморларда топилган. Демак, папуло-пустулёз босқичида бўлган беморларда

*Demodex folliculorum*нинг тез-тез учраши яллиғланишнинг намоён бўлиш даражаси ва кананинг ўсиш ҳамда кўпайиши учун мос шароитлар мавжудлиги билан тушунтирилади. Пустулёз-тугунли босқичда организмнинг компенсатор-адаптив жараёнлари ишга тушиши натижасида бу кана камроқ аниқланади ёки бошқа номаълум механизмлар мавжуд бўлиши мумкин.

Шундай қилиб, *Demodex folliculorum* розацеада яллиғланишнинг юзага келиши ва сақланиб қолишида зарур бўлган ташқи омил ҳисобланади, бу унинг розацеа патофизиологиясидаги патогенетик ролини кўрсатади ва терапевтик ҳамда профилактик тадбирларни ишлаб чиқишда бу фактни ҳисобга олиш керак бўлади.

Розацеа ривожланишида генетик маркерларнинг *Demodex folliculorum* билан ассоциацияси таҳлилида *Demodex folliculorum* позитив розацеа ривожланишида IL-10 гени rs1800896 полиморфизмининг А/А генотиби билан сезиларли боғлиқлик аниқланди. Ушбу генотипик вариантнинг ташувчиларида айни патологиянинг ривожланиш эҳтимоли 4 мартадан кўпроққа ортади ($\chi^2=4,7$; $p=0,03$; $RR=3,6$; $OR=4,0$; 95% CI 1,041–5,52).

Шу сабабли тадқиқот натижалари IL-10 генининг ёввойи генотипик вариантнинг мавжудлиги яллиғланишга қарши цитокин-интерлейкин синтези бузилишини (экспрессиясини) келтириб чиқаради ва юқумли агентларга организмнинг қаршилигини пасайтиради, дерматознинг турли шакллари ривожланиш хавфини оширади.

Розацеа билан касалланган 70 нафар беморда қон зардобиддаги нитратлар ва нитритларнинг метаболитлари (NO_2 и NO_3) йиғиндиси бўйича азот оксиди текширилди. Шундан 16 нафар беморда розацеанинг эритематоз-телангиэктатик, 40 нафарда – папуло-пустулёз, 14 нафарда – пустулёз-тугунчали босқичи қайд этилди. Назорат гуруҳини 14 нафар соғлом шахсларнинг маълумотлари ташкил этди. Розацеа билан касалланган 54 нафар беморда терининг зарарланган ўчоқдаги азот оксиди миқдори ўрганилди. Улардан 40 нафарига розацеанинг папуло-пустулёз, 14 нафарига пустулёз-тугунчали босқичи ташхиси қўйилди. Назорат гуруҳини терисининг соғлом қисмидан материал олинган 8 нафар бемордан олинган таҳлил натижалари ташкил этди.

Розацеали умумий гуруҳдаги беморлар қон зардобиддаги азот оксидини текшириш натижалари назорат гуруҳи билан солиштирилганда азот оксиди даражасининг ишонарли ошганлигини кўрсатди ва ўртача $16,53 \pm 0,44$ мкмол/л ни ташкил этди, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $9,4 \pm 0,23$ мкмол/л га тенг бўлди ($p < 0,001$). Касалликнинг клиник босқичига кўра розацеали беморларда NO миқдори ўрганилганда эритематоз-телангиэктатик босқичда $13,16 \pm 0,67$ мкмол/л ($p < 0,01$), папуло-пустулёз босқичда $16,42 \pm 0,30$ мкмол/л ($p < 0,001$), пустулёз-тугунчали босқичда $20,68 \pm 1,19$ мкмол/л ни ($p < 0,001$) ташкил этди, назорат гуруҳида $9,46 \pm 0,23$ мкмол/л га тенг бўлди.

Тадқиқотни амалга ошириш давомида олинган натижалар шуни кўрсатдики, азот оксиди даражаси назорат гуруҳи билан таққослаганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошди ва касалликнинг давомийлиги 1 йилгача бўлган беморларда ўртача $11,97 \pm 0,68$ мкмол/л ($p < 0,05$), 1 йилдан 5

йилгача – $16,37 \pm 0,30$ мкмол/л ($p < 0,001$), 6 йилдан 10 йилгача – $17,98 \pm 0,35$ мкмол/л ($p < 0,001$), касалликнинг давомийлиги 10 йилдан кўп бўлган беморларда – $22,97 \pm 2,57$ мкмол/л ($p < 0,001$)ни ташкил этди, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $9,46 \pm 0,23$ мкмол /л га тенг бўлди.

Розацеа умумий гуруҳидаги беморларда терининг зарарланган жойидаги азот оксидининг миқдори текширилганда, азот оксиди миқдори назорат гуруҳига ($3,29 \pm 0,11$ мкмол/л) кўрсаткичига нисбатан ишончли равишда ошганлиги аниқланди ва ўртача $12,21 \pm 0,29$ мкм/л ни ташкил этди ($p < 0,001$). Розацеа касаллиги билан касалланган беморларда терининг зарарланган ўчоқдаги азот оксидини текшириш касалликнинг клиник босқичига кўра ҳам ўрганилди. Текширилган беморларнинг барча гуруҳларида назорат гуруҳига нисбатан азот оксиди миқдорининг сезиларли даражада ошганлиги аниқланди ($p < 0,001$) ва ўртача ҳисобда папуло-пустулёз босқичлиларда $11,35 \pm 0,27$ мкмол/л, пустулёз-тугунчали босқичлиларда $14,68 \pm 0,34$ мкмол/л ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич $3,29 \pm 0,11$ мкмол/л га тенг бўлди.

Розацеа билан оғриган беморларнинг зарарланган терисидаги азот оксидининг миқдори касаллик давомийлигига кўра ўрганилганда азот оксиди миқдори назорат гуруҳида $3,29 \pm 0,11$ мкмол/л га тенг кўрсаткичга нисбатан таққосланганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада ортганлиги аниқланди ва касалликнинг давомийлиги 1 йилгача ўртача – $9,68 \pm 0,78$ мкмол/л ($p < 0,05$), 1 йилдан 5 йилгача – $11,86 \pm 0,35$ мкмол/л ($p < 0,001$), 6 йилдан 10 йилгача – $12,89 \pm 0,49$ мкмол/л ($p < 0,001$), касаллик давомийлиги 10 йилдан кўп бўлган беморларда $14,28 \pm 0,82$ мкмол/л ни ташкил этди ($p < 0,001$).

Шундай қилиб, розацеада азот оксиди ишлаб чиқарилиши умумий ҳамда маҳаллий даражада бузилиши аниқланди, касалликнинг пустулёз-тугунли босқичида ва давомийлигига боғлиқ ҳолда яққол ошиши кузатилди. Розацеанинг пустулёз-тугунли босқичида азот оксиди миқдорининг ошиши бириктирувчи тўқиманинг структур ва эндоген интоксикацион яллиғланиш деградация натижаси бўлиб, асосан, азот бирикмаларининг кучли парчаланиши ҳисобига ривожланади.

Диссертациянинг «**Розацеани даволаш усулини биокимёвий ва клиник-генетик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда такомиллаштириш**» деб номланган бешинчи бобида розацеа билан касалланган беморларни даволаш натижалари батафсил баён этилган.

Ушбу бобда тадқиқот натижаларига кўра розацеа билан оғриган беморларда даволашнинг такомиллаштирилган усули самарадорлиги ўрганилган. Белгиланган даволашга турига кўра барча 107 нафар бемор таркиби (ёши, жинси, касалликнинг оғирлик даражаси) бўйича бир хил бўлган икки гуруҳга бўлинди ва розацеанинг клиник босқичлари ҳамда олинган давоси бўйича тақсимланди. Беморларнинг биринчи гуруҳи дерматовенерология бўйича текширув ва даволаш стандартларига (2017) мувофиқ даволанган 52 нафар бемордан иборат бўлди. Иккинчи гуруҳдаги беморлар (55 нафар) стандарт терапия фонида мексидол таблеткасини (125 мг) қабул қилишди, зарарланган жойга ташқи 0,02% ли декаметоксин эритмаси сурилди ва интенсив импульсли ёруғлик манбаи (IPL) қўйилди.

Келтирилган жадвалга кўра биз таклиф қилган усул бўйича даволаш патоморфологик элементларининг тез сурилиши ва уларни эртароқ бартараф этишга олиб келди (1-жадвал).

1-жадвал

**Даволанишдан кейин гуруҳлар ўртасида
клиник самарадорликни таққослаш**

Гуруҳларнинг тақсимланиши	Юздаги шиш	Папулалар, пустулалар ва тугунларнинг сўрилиши бошланади	Телеанги-эктазия	Папулалар, пустулалар ва тугунларнинг йўқолиши
Биринчи гуруҳ	7–8-кун	14–16-кун	Сақланиб қолди	25–26-кун
Иккинчи гуруҳ	5–6-кун	10–12-кун	Камайди	20–21-кун

Биринчи гуруҳда беморларнинг 13,1% ида, иккинчи гуруҳда эса 23,4% ида клиник соғайиш кузатилди ва бу кўрсаткичлар статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилди ($p < 0,05$). Биринчи гуруҳда сезиларли яхшиланиш – 19,6%, иккинчи гуруҳда – 22,4% қайд этилди ва бу маълумотлар статистик жиҳатдан бир-биридан фарқ қилмади ($p > 0,05$). Биринчи гуруҳда 15,9%, иккинчи гуруҳда 5,6% беморларда яхшиланиш кузатилди ($p < 0,01$). Иккала гуруҳда ҳам касалликнинг кучайиши кузатилмади.

Олинган маълумотларнинг объективлигини баҳолаш учун даволашдан сўнг ҳар бир гуруҳда розацеани диагностик баҳолаш шкаласидан (РДБШ)дан фойдаланилди. Ушбу шкалага мувофиқ, беморларнинг биринчи гуруҳида, даволанишдан олдинги РДБШ кўрсаткичи $9,1 \pm 0,39$ баллга тенг бўлса, даволашдан сўнг 1,75 марта пасайиб, $5,2 \pm 0,21$ баллни ташкил этди ($p < 0,001$). Беморларнинг иккинчи гуруҳида РДБШ кўрсаткичи $9,4 \pm 0,41$ баллдан (даволанишдан олдин) $2,2 \pm 0,27$ гача (даволанишдан кейин), яъни 4,3 баравар камайди ($p < 0,001$).

Иккала гуруҳда ҳам терапиядан сўнг касалликнинг клиник ремиссияси давомийлиги таҳлил қилинди. Унга кўра стандарт даво олган беморларда клиник ремиссия 6 ойдан кўпроқ давом этди ва ўртача 7,1 ойни ташкил этди. Тавсия қилинган даво усулини қабул қилган беморларда эса клиник ремиссия 8 ойдан кўпроқ давом этди ва ўртача 9,7 ойни ташкил этди.

IL–10 генининг полиморфизмига кўра терапиясининг самарадорлиги кўп жиҳатдан генлар полиморфизми генотипларининг учраш частотасига боғлиқ. IL–10 гени rs1800896 полиморфизмининг G/G ва G/A генотиплари учраш частотасига боғлиқ ҳолда биринчи гуруҳдаги дерматовенерологик текширув ва даволаш стандарти бўйича (2017) даволанган розацеали беморлар ҳамда иккинчи гуруҳдаги такомиллаштирилган даво усулини қабул қилган беморларда даволаш натижаларини таҳлил қилинди. Таҳлил натижаларига кўра G/G генотип 52 нафар ва G/A генотип 39 нафар беморда учради. Даволаш натижаларига мувофиқ биринчи гуруҳдаги G/G гомозиготали генотипли

беморларда клиник соғайиш 5 нафар (20,0%), 7 нафар беморда (28,0%) сезиларли яхшиланиш ҳамда 13 нафар беморда (52,0%) яхшиланиш кузатилди. Иккинчи гуруҳдаги беморларнинг 13 нафар (48,1%)ида клиник соғайиш, 12 нафарида (44,4%) сезиларли яхшиланиш, 2 нафарида (7,4%) яхшиланиш кузатилди ва биринчи ҳамда иккинчи гуруҳлар ўртасида клиник соғайиш ($p < 0,05$) ва сезиларли яхшиланишда ($p > 0,05$) ишончли фарқ қайд этилди.

IL-10 гени rs1800896 полиморфизмининг гетерозигота G/A генотиплари бўлган розацеали беморларни даволашда стандарт даволаш (биринчи гуруҳда – 20 нафар) ва такомиллаштирилган даволаш (иккинчи гуруҳда – 19 нафар) бўйича қуйидаги натижалар аниқланди: биринчи гуруҳдаги беморларнинг 4 нафар (20,0%)ида клиник соғайиш, 5 нафар (25,0%)ида сезиларли яхшиланиш ва 11 нафар (55,0%)ида яхшиланиш кузатилди. Такомиллаштирилган даво олган беморларнинг 6 нафар (31,6%)ида клиник соғайиш, 11 нафар (57,9%)ида сезиларли яхшиланиш ва 2 нафар (10,5%)ида яхшиланиш кузатилди.

Таъкидлаш жоизки, биринчи гуруҳга (45%) нисбатан, иккинчи гуруҳда (89,5%) клиник соғайиш ва сезиларли яхшиланиш кўринишида ижобий клиник самарали беморлар кўп бўлди.

Шундай қилиб, IL-10 гени rs 1800896 полиморфизмининг G/G ва G/A генотиплари ҳисобга олинган даволаш натижаларининг таҳлили такомиллаштирилган усул билан даволанган иккинчи гуруҳ вакилларида яхши терапевтик самарани аниқланди.

Ўтказилган даволаш таъсири остида розацеа билан оғриган беморларнинг қон зардоби ва юз терисида азот оксиди миқдорининг ижобий клиник динамикаси ҳамда ўзгаришларнинг намоён бўлиши қабул қилинган даволаш усулига боғлиқ бўлди.

Таклиф этилган даволаш усули ёрдамида даволанишдан сўнг қон зардобиддаги азот оксиди даражаси даволанишдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли даражада камайди (2-жадвал).

2-жадвал

Розацеа билан оғриган беморларда даволаш усулларида сўнг қон зардобиддаги азот оксиди даражаси ($M \pm m$)

Текширилган гуруҳлар	Қон зардобиддаги NO даражаси, мкмол/л			
	Даволаш усули			
	Текширилган беморлар сони	Анъанавий даволаш	Текширилган беморлар сони	Комплекс даволаш
Эритоматоз-телангиэктатик	7	10,86±0,94	9	14,95±0,23
		8,94±0,91*		9,77±0,33****
Папуло-пустулёз	17	15,80±0,54	23	16,87±0,32
		12,72±0,45*		10,89±0,39***
Пустулёз-тугунли	6	19,02±0,33	8	21,94±2,01
		14,82±0,39*		13,24±1,16**

Изоҳ: суръатда – даволашдан олдинги, маҳражда – даволашдан кейинги маълумотлар; (* – $p > 0,05$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,001$).

Папуло-пустулёз шаклли розацеа билан оғриган беморлар қон зардобидан даволанишдан олдин олинган кўрсаткичлар солиштирилганда NO даражаси статистик ишончли ($p < 0,01$) пасайди.

Даводан сўнг пустулёз-тугунли босқичдаги беморларда даволанишдан олдинги азот оксиди миқдори ($21,94 \pm 2,01$ мкмол/л) даводан кейинги миқдорига нисбатан ($13,24 \pm 1,16$ мкмол/л) камайди ($p < 0,05$), аммо кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсаткичига ($9,46 \pm 0,23$ мкмол/л) нисбатан юқори бўлди.

Касалликнинг клиник босқичига кўра розацеа билан оғриган беморларда терапия таъсири ўрганилганда (3-жадвал) анъанавий даволаш усулидан кейин терининг зарарланган ўчоқларида беморларнинг барча текширилган гуруҳларида азот оксиди миқдори даволашдан олдинги маълумотларга нисбатан пасайиш тенденцияси мавжудлиги аниқланди ($p > 0,05$).

Шундай қилиб, анъанавий терапия қабул қилган беморларда, розацеанинг папуло-пустулёз босқичида, терининг зарарланган ўчоқларида азот оксиди даражаси $11,31 \pm 0,48$ мкмол/л дан $9,21 \pm 0,37$ мкмол/л га камайди, аммо назорат кўрсаткичларидан анча юқори ($3,29 \pm 0,11$ мкмол/л) бўлди. Касалликнинг пустулёз-тугунли босқичида даволашда ҳам худди шундай натижалар кузатилди. Даволашдан олдин зарарланган терида NO миқдори ($14,48 \pm 0,60$ мкмол/л) даволашдан кейинги кўрсаткичга нисбатан ($12,37 \pm 0,61$ мкмол/л) пасайиш тенденцияси кузатилди ($p < 0,05$).

Розацеа касаллиги билан оғриган беморларда терининг зарарланган ўчоқдаги азот оксиди кўрсаткичи ўрганилганда такомиллаштирилган даволаш усули таъсирида касалликнинг барча ўрганилаётган клиник босқичларида азот оксиди миқдори даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли даражада камайиши кузатилди. Папуло-пустулёз босқичда азот оксиди даражаси $11,38 \pm 0,31$ мкмол/л дан $6,56 \pm 0,30$ мкмол/л гача, пустулёз-тугунли босқичда эса $14,82 \pm 0,42$ мкмол/л дан $10,25 \pm 0,39$ мкмол/л гача пасайди (3-жадвал).

3-жадвал

Розацеа билан оғриган беморлар терисининг зарарланган ўчоғидаги азот оксиди кўрсаткичларига ўтказилган даволашнинг таъсири ($M \pm m$)

Текширилган гуруҳлар	Терининг зарарланган ўчоғидаги NO даражаси, мкмол/л			
	Даволаш усули			
	Текширилган беморлар сони	Анъанавий даволаш	Текширилган беморлар сони	Такомиллаштирилган даволаш
Папуло-пустулёз шакл	17	$11,31 \pm 0,48$	23	$11,38 \pm 0,31$
		$9,21 \pm 0,37^*$		$6,56 \pm 0,30^{***}$
Пустулёз-тугунли шакл	6	$14,48 \pm 0,60$	8	$14,82 \pm 0,42$
		$12,37 \pm 0,61^*$		$10,25 \pm 0,39^{**}$

Изоҳ: суръатда – даволашдан олдинги, маҳражда – даволашдан кейинги маълумотлар; * – даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан ишончли фарқлар (* – $p > 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Шундай қилиб, розацеа билан касалланган беморларни даволашда қўлланилган такомиллаштирилган даволаш усули анъанавий усулга нисбатан азот оксиди кўрсаткичларига умумий ҳамда маҳаллий даражада ижобий таъсир кўрсатди. Бу, энг аввало, патогенетик йўналтириш билан боғлиқ бўлиб, мексидол антиоксидантини қўллаш билан NO даражаси мақсадли пасайтирилди ва бактерицид восита сифатида декаметоксинни маҳаллий қўллаш микробли омилларни (*P.acne* стафилококклар, стрептококклар) пасайтириб, патологик жараёни бартараф этишга шароит яратди.

Ўтказиладиган даво жараёнида *Demodex folliculorum* эрадикацияси розацеа касаллиги билан текширилган 107 нафар беморнинг 71 нафариди (66,4%) *Demodex folliculorum* аниқланди. Биринчи гуруҳга *Demodex folliculorum* топилган 33 нафар, иккинчи гуруҳга эса 38 нафар бемор киритилди.

Розацеани даволашда қўлланилган усуллардан сўнг зарарланиш ўчоқларида *Demodex folliculorum* эрадикацияси кузатилди ва йўқ қилинди. Стандарт усулда даволанган биринчи гуруҳдаги беморларда даволашнинг 10-кунида 33 нафар бемордан 17 нафариди (51,5%) *Demodex folliculorum* йўқ қилинди. Даволаш охирига келиб 26 нафар (78,8%) беморда зарарланган ўчоқдан кананинг йўқолганлиги қайд этилди. Ушбу кана аниқланган иккинчи гуруҳ беморларида даволашнинг 10-кунида 38 нафар бемордан 24 нафариди (63,2%) зарарланган ўчоқда *Demodex folliculorum* йўқлиги кузатилди. Даволаш курси якунлангач, 38 нафар бемордан 36 нафариди (94,7%) кананинг эрта йўқолиши қайд этилди.

Шундай қилиб, антиоксидант даво сифатида мексидол преапрати ва яллиғланишга қарши декаметоксин эритмасини қўллаш биокимёвий жараёнларни меъёрлаштириш, *Demodex folliculorum*ни тезда йўқотиш ва кўпчилик беморларда клиник ремиссияга эришиш имконини берди. Энг яхши терапевтик самара IL–10 гени rs1800896 полиморфизмининг G/G ва G/A генотиплари бўлган беморларда кузатилди.

ХУЛОСА

«Розацеанинг ривожланишида клиник-генетик ва биохимик механизмлари ва даволаш усулини такомиллаштириш» мавзусидаги тибий фанлари бўйича фалсафа доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосаларга келиш мумкин:

1. Розацеа билан кўпинча аёллар (78,5%) касалланди, этиологик омиллар орасида, кўпинча, атроф-муҳитнинг юқори инсоляцияси ва ҳароратнинг ўзгариши аниқланди (34,6%), клиник босқичлар орасида папула-пустулёз босқич устунлик қилди (51,4%), беморларнинг аксариятида офтальморозацеа аломатлари (69,2%) ва субъектив сезгилар (79,8%) қайд этилди.

2. Яллиғланишга қарши IL–10 цитокинини ишлаб чиқаришнинг пасайиши билан кечадиган IL–10 гени rs1800896 полиморфизми A/A генотипик вариантнинг розацеа юзага келиши ва клиник кечишида мойиллик таъсири мавжудлиги аниқланди. Ушбу генотип ташувчиларида розацеанинг

юзга келиш хавфи (OR) касалликнинг босқичига қараб 2,4 дан 4,6 мартагача ошади ($\chi^2=3,8$; $p=0,05$).

3. IL-10 гени rs1800896 полиморфизми A/A генотипининг демодекс мусбат розацеанинг юзга келиш хавфи билан сезиларли боғлиқлиги аниқланди ва ушбу генотипик вариант ташувчиларида розацеа ривожланиш эҳтимоли 4 баробар ошган ($\chi^2=4,7$; $p=0,03$; RR=3,6; OR=4,0; 95% CI: 1,04–15,52).

4. Асосий гуруҳ ва розацеа билан оғриган беморларнинг турли хил кичик гуруҳлари ҳамда назорат танлови ўртасида MMP-9 гени rs11697325 полиморфизмининг аллел ва генотиплари частотаси тақсимланишида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланмади ($\chi^2<3,8$; $p>0,05$), аммо розацеа билан оғриган беморларда MMP-9 гени rs11697325 полиморфизми A/A генотипик вариантынинг *Demodex folliculorum*га нисбатан химоя роли аниқланди. Имкониятлар нисбатига кўра ушбу генотип ташувчиларда демодекс мусбат розацеанинг юзга келиш хавфи 0,1 бараварга камайган ($\chi^2=3,8$; $p=0,05$).

5. Розацеали беморларда зарарланган тери ҳамда қон зардобиди азот оксидининг миқдори статистик жиҳатдан ишонарли ошиши ($p<0,01$) аниқланди ва ушбу кўрсаткич касалликнинг оғирлик даражаси ҳамда касаллик давомийлиги ошишига боғлиқ ҳолда кўпайиб борди.

6. IL-10 гени полиморфизми генотипларини ўрганиш натижасида розацеанинг ривожланиш хавфи, клиник кўриниши ва даволашнинг янги мезонлари ишлаб чиқилди. Такомиллаштирилган усул розацеанинг клиник белгиларини бартараф этиш, ремиссия даврини узайтириш, кўпчилик беморларда клиник соғайиш ва азот оксиди кўрсаткичларини нормаллаштиришга ёрдам берди. IL-10 гени rs1800896 полиморфизмининг G/G ва G/A генотипи бўлган беморларда тавсия этилган даволаш усулининг юқори самараси қайд этилди.

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

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАК-
ТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ**

ЯКУБОВ АБДУЛАЗИЗ АБДУЖАББАРОВИЧ

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
РАЗВИТИЯ РОЗАЦЕА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА
ТЕРАПИИ**

14.00.11 – Дерматология и венерология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2019.4.PhD/Tib 567

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском Центре Дерматовенерологии и Косметологии МЗ РУз.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб странице научного совета по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” по адресу www.ziyo.net.uz.

Научный руководитель: **Сабиров Улугбек Юсупханович,**
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Маннанов Абдушукур Маликович**
доктор медицинских наук, профессор

Мухамедов Рустам Султанович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентская Медицинская Академия**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2020 г. в « ____ » часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 по присуждению ученых степеней при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71–262–33–14, e-mail: tashpmi@mail.uz).

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

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2020 года).

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Среди дерматокосметологических патологий в мире розацеа является одним из наиболее распространенных заболеваний и последние годы число пациентов с этим заболеванием увеличивается. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, «...розацеа составляет 5% всех дерматозов, занимает седьмое место по частоте в кожной патологии»¹. Современные исследования показали, что «...розацеа встречается среди представителей всех этнических групп и самое высокий показатель у светлокожих лиц, пик заболеваемости приходится на 40—50 лет и женщины превалирует чем мужчины. До 50% больных имеют семейный случай розацеа и у 5 % наблюдается поражение глаз виде офтальморозацеа»². Высокая частота встречаемости в популяции, рост заболеваемости, особенно среди трудоспособных лиц, частые рецидивы, отсутствие изучения этиопатогенетических механизмов, отсутствие эффективных методов лечения свидетельствуют о важности изучения проблемы розацеа.

В мировом масштабе особое внимание направлено научному исследованию по изучению этиопатогенеза, ранней диагностики, совершенствованию методов их лечения и профилактики розацеа. В этом направлении изучение этиопатогенетических факторов развития розацеа, оценка значения аллельных и генотипических вариантов кандидат генов в различных популяциях в формировании и клиническом течении заболевания, а также усовершенствование алгоритмов лечения остаются приоритетными направлениями современных научных исследований. Раннее диагностирование и прогнозирование риска развития и клинического течения розацеа на основе молекулярно-генетических и биохимических исследований, а также усовершенствование лечебных мероприятий являются актуальными проблемами которые стоят перед специалистами отрасли.

В настоящее время в нашей стране проводится масштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты, приведению медицинской системы в соответствие с мировыми стандартами, ранней диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Поднимая уровень медицинских услуг на новый уровень были определены важные задачи, «повышая эффективность, качество и популярность медицинской помощи, а также поддерживая здоровый образ жизни за счет формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей ухода, диспансеризации и по профилактике заболеваний»³. При выполнении этих задач важно не допустить распространения различных кожных заболеваний среди населения, поднять уровень современных медицинских услуг на новый

¹ United Nations, 2017. www.who.int/maternal

² Rainer BM, Fischer AH, Luz Felipe da Silva D, Kang S, Chien AL. Rosacea is associated with chronic systemic diseases in a skin severity-dependent manner: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:604-8.

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

этап, уменьшить осложнения заболевания за счет улучшения применения современных технологий.

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

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

Степень изученности проблемы. Этиологии и патогенезу развития розацеа посвящены многочисленные работы, однако результаты их исследований носят противоречивый характер. В последнее время внимание ученых привлекает участие окислительного стресса в патогенезе розацеа. Если состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы как показателей окислительного стресса организма у больных розацеа изучены достаточно подробно, то уровень оксида азота (NO) при данном заболевании исследован недостаточно. Если учесть, что оксид азота запускает процесс релаксации, расширения (вазодилатации) кровеносных сосудов и образования новых кровеносных сосудов (ангиогенез), то становится понятным, что он, скорее всего, может влиять на формирование и клиническое течение розацеа (Сайдалиева В. Ш., 2012; Tsuji S., Kawano S., Tsujii M. et al. 1996; Baz K, Cimen M. Y., Kokturk A. et al., 2004; Gurer M. A., Erel A., Erbas D. et al., 2012).

Большинство исследователей подтверждают гипотезу о вовлеченности металлопротеиназ (ММП) и сериновых протеаз в патофизиологию розацеа, поскольку тетрациклины, применяемые в ее терапии, подавляет эти энзимы и оказывают положительный эффект. Установлено, что УФО и свободные радикалы стимулируют синтез ММП из кератиноцитов и фибробластов.

В исследованиях некоторых зарубежных авторов была обнаружена усиленная экспрессия ММП-2 и ММП-9 в коже пациентов. Такая усиленная экспрессия может быть связана с сопутствующими заболеваниями у больных розацеа. Несмотря на данные исследования, работ по изучению роли ММП у больных розацеа мало и их результаты противоречивы (Maatta M., Kari O., Tervahartiala T. et. Ak., 2006; Yamasaki K., Gallo R.L. 2009).

В литературе однозначного ответа, какие цитокины конкретно вовлечены в патогенез розацеа, нет и в большинстве работ исследованы сывороточные цитокины только с провоспалительным характером, а противовоспалительные остаются часто не изученными. В связи с этим определенный интерес представляет исследование роли гена противовоспалительных цитокинов (IL-10) в

патогенезе розацеа с учетом ее клинического течения (Слесаренко Н. А., Леонова М. А., Захарова Н. Б. и соавт. 2012; Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J. et al., 2011; Yamasaki K., Gallo R.L. 2011). Изучение данных параметров позволит не только познать механизмы формирования и разработать новые лечебно-диагностические мероприятия, но и заранее прогнозировать клиническое течение и эффективность терапии розацеа.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии в рамках темы «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2017–2020 гг.)

Цель исследования разработать новый способ прогнозирования развития и клинического течения розацеа и усовершенствовать методы ее лечения с учетом генетических и клинико-биохимических параметров организма.

Задачи исследования:

изучить факторы, участвующие в формировании розацеа, и ее клиническое течение;

установить гены противовоспалительных цитокинов (IL-10) в патогенезе розацеа с учетом ее клинического течения;

установить ассоциацию полиморфных вариантов генов металлопротеиназы 9 в генной сети развития розацеа с учетом клинического течения розацеа;

оценить диагностическую и прогностическую эффективность генетических маркеров у больных розовыми угрями;

изучить состояние оксида азота у больных розацеа с учетом ее клинического течения;

усовершенствовать метод терапии розацеа, оценить эффективность лечения с учетом биохимических показателей и генетического полиморфизма генов.

Объект исследования: были 107 больных, наблюдавшихся с 2017 по 2019 гг. в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии.

Предмет исследования: венозная кровь и сыворотка для биохимических и молекулярно-генетических исследований, биоптаты кожи для биохимических исследований.

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые у лиц узбекской популяции выявлено, что генотипический вариант А/А полиморфизма rs1800896 гена IL-10, ассоциируются с риском развития и клиническим течением розацеа;

первые установлена значимая взаимосвязь генотипа А/А полиморфизма rs1800896 гена IL-10 с развитием розацеа ассоциированной с *Demodex folliculorum*;

впервые доказана протективная роль генотипического варианта А/А полиморфизма rs11697325 гена MMP-9 в отношении развития *Demodex folliculorum* у пациентов розацеа;

выявлено повышения уровня оксида азота как в сыворотке крови, так и в коже больных розацеа и выраженность этих изменений зависит от клинических стадии, давности и тяжести заболевания;

впервые установлена, что эффективность проводимой терапии розацеа зависит от частоты распределения генотипов полиморфизма rs1800896 гена IL-10

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

результаты исследования генетического полиморфизма изученных генов могут быть применены для прогнозирования клинического течения и определения группы повышенного риска развития заболевания;

показана эффективность терапии розацеа в зависимости от генотипов полиморфизма исследуемых генов;

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

Достоверность результатов исследования применение современных методов и подходов в исследованиях, соответствие теоретических данных полученным результатам, методологическая точность исследований, адекватность количества пациентов, основанные на общеклинических, молекулярно-генетических, биохимических, микробиологических, статистических методах исследования, сравнение результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, утверждением проведенных выводов и полученных результатов уполномоченными структурами. Применение статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Установлена частота аллельных и генотипических вариантов генов MMP-9 (rs11697325) и цитокина IL-10 (rs1800896) и получены новые сведения о роли полиморфизма генов MMP-9 и IL-10 в иммунопатогенезе поражения сосудов кожи лица, позволяющие обосновать необходимость расширения спектра генетических детерминантов при установлении причин формирования розацеа. Установлена взаимосвязь полиморфного маркера rs1800896 IL-10 с формированием и развитием заболевания, выявлена самостоятельная роль данного полиморфного локуса в генетической подверженности к формированию розацеа и значимая роль полиморфизма rs1800896 цитокина IL-10 в патогенезе розацеа в сочетании с *Demodex folliculorum*.

Полученные данные вносят огромный вклад в понимание генетического механизма формирования предрасположенности к дерматологическим заболеваниям, способствуют более глубокому пониманию этиопатогенеза розацеа, открывают возможности как для конкретизации уже имеющихся концепций, так и для выдвижения новых гипотез формирования дерматозов.

Полученные данные позволят прогнозировать развитие и клиническое течение розацеа, формировать группы риска и проводить эффективные лечебно-

профилактические мероприятия. Данные о распределении генотипов полиморфизма генов ММР-9 (rs11697325) и цитокина IL-10 (rs1800896) могут быть использованы в качестве референтных значений при изучении молекулярных основ генетической предрасположенности к дерматозам.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов научных исследований по усовершенствованию метода лечения больных розацеа с учетом полиморфизма генов и клинико-биохимических параметров организма:

Утверждена методическая рекомендация «Усовершенствованный метод терапии розацеа с учетом содержания оксида азота» (Заключение № 8н-р/452 Министерства здравоохранения от 10 октября 2019 года). Предложенный метод терапии способствовал получить клиническое выздоровление у большого количества пациентов, снижению частоты рецидивов розацеа, улучшению качества жизни пациентов и уменьшению продолжительности лечения.

Полученные научные результаты по определению клинико-генетических и биохимических механизмов развития розацеа внедрены в систему здравоохранения, в частности учебному процессу кафедры дерматовенерологии и косметологии Ташкентского института усовершенствования врачей, а также в практическую деятельность Самаркандского и Сырдарьинского областных кожно-венерологических диспансеров (Заключение № 8н-д/261 Министерства здравоохранения от 8 ноября 2019 года). Данная предложенная методика также позволило повысить экономическую эффективность на 1,8 раз за счет снижения частоты рецидивов заболевания, уменьшения продолжительности лечения, улучшения качества жизни больных путем применения усовершенствованного метода лечения больных розацеа.

Апробация результатов исследования. Результаты работы обсуждены на 2 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 5 журнальных статей, в том числе 4 в республиканских изданиях и 1 статья в зарубежном.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страницу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе «**Распространенность, этиология и патогенез розацеа**» представлены современные научные сведения об этиологии, патогенезе роза-

цеа на основе отечественных и зарубежных опубликованных данных, исчерпывающие сведения о роли внутренних органов, биохимических показателях в крови, микробных факторах, генетическом полиморфизме различных генов и цитокинов. Описаны современные методы лечения розацеа, а также были рассмотрены не решенные аспекты данного заболевания.

Вторая глава диссертации, озаглавленная «**Материалы и методы исследования**», описывает алгоритм исследования, описание клинического материала, уровни эффективности лечения пациентов с розацеа, а также молекулярно-генетические, биохимические и микробиологические методы исследования.

Анализ клинического материала показывает, что из 107 больных были 84 (78,5%) женщины и 23 (21,5%) мужчины и соотношение мужчин к женщинам составило 1:3,6. Стационарное лечение получали 65 больных и амбулаторное 42 больных. Больные были в возрасте от 23 до 75 лет, средний возраст составил $40,0 \pm 1,7$ года. Из 107 больных городских жителей было 45 (42,1%) человек, сельских – 62 (57,9%) человека. При анализе давности розацеа установлено, что от 3 месяцев до 1 года болели 16 (14,9%) пациентов, от 1 до 5 лет – 62 (57,9%), от 6 до 10 лет – 22 (20,5%) и свыше 11 лет – 7 (6,5%) больных.

Для изучения генетических маркеров генов MMR-9 и IL-10 проведено исследование на 101 образце ДНК, выделенных из лимфоцитов периферической крови пациентов с розацеа, и 85-ти неродственных условно здоровых доноров узбекской национальности (контрольная выборка). Выделение ДНК из периферической крови пациентов с розацеа и условно здоровых доноров проводили в соответствии с методикой, приведенной в руководстве Маниатис Т. и др. (1984), и с использованием коммерческого набора «РибоСорб» (Ампли-сенс, Россия) согласно инструкциям производителя.

Demodex folliculorum с очагов поражения больных розацеа был определен с помощью микробиологического метода.

Содержание оксида азота (NO) в сыворотке крови и патологической коже было определено по методике Голиковой П. П. с соавт. (2000)

Фототип кожи у больных розацеа изучали по Фицпатрику Т. (1987).

Степень тяжести заболевания определяли с помощью шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР) по Адаскевичу В. П. (2004).

Полученные результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ статистического анализа с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию (t) Стьюдента. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации «**Клиническая характеристика больных розацеа**» проанализированы анамнестические, клинические характеристики больных розацеа, а также изложены собственные клинические наблюдения.

При анализе у 93% пациентов обнаружены факторы, провоцирующие начало или обострение розацеа. Наибольшее количество больных 37 (34,6%)

свое заболевание связывали с высокой инсоляцией окружающей среды и температурными колебаниями, 16 (14,9%) с неврологическими нарушениями (стресс, эмоциональные напряжения), 15 (14,0%) с расстройством менструального цикла и 7 (6,5%) пациентов не смогли назвать какой-либо причинный фактор, способствующий возникновению или обострению заболевания.

При изучении типа кожи по Фицпатрику установлено, что у 4 (3,7%) больных встречался I фототип кожи, у 15 (14,0%) – II фототип, у 64 (59,8%) - III фототип и у 24 (22,4%) – IV тип. При анализе фототипа кожи в зависимости от клинического течения заболевания нами не была выявлена какая-либо разница.

При анализе перенесенных заболеваний у 75 больных выявили определенные патологии: гинекологические заболевания - 31 (28,9 %), заболевания желудочно-кишечного тракта - 29 (27,1 %), респираторную патологию - 12 (11,2%), сердечно-сосудистую патологию - 2 (1,9%), заболевания нервной системы - 1 (0,9%) и у 32 пациентов не смогли указать на какие-либо перенесенные заболевания.

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто регистрировали патологию желудочно-кишечного тракта (44,3%), гинекологическую патологию (12,2%), заболевания нервной системы (3,0%), сердечно-сосудистой системы (6,9%), патологию мочеполовой системы (10,7%).

Для изучения клинических стадий розацеа была использована классификация, предложенная Plewig G., Jansen T., Kligman A. (2000). Согласно этой классификации эритематозно-телеангиэктатической стадией розацеа страдали 25 (23,4%) больных, папуло-пустулезной стадией – 55 (51,4%), пустулезно-узловой – 21 (19,6%), ринофимой – 2 (1,9%), и стероидной – 4 (3,7%) больных. По всем клиническим стадиям розацеа женщины преобладали. Так, эритематозно-телеангиэктатической стадией женщины (19,6%) страдали в 5,2 раза больше, папуло-пустулезной стадией – в 3,5 раза, пустулезно-узловой стадией -- в 3,2 раза больше чем мужчины.

Таким образом, среди этиологических факторов розацеа констатировали (34,6%) инсоляцию, температурные колебания, чаще наблюдали пациентов с папуло-пустулезной стадией (51,4%), подавляющее большинство больных имели симптомы офтальморозацеа (44,8%) и жаловались на субъективные ощущения (78,5%).

В четвертой главе диссертации «**Результаты собственных исследований**» представлены результаты молекулярно-генетического анализа полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ MMP-9 (rs11697325) и цитокина IL-10 (rs1800896) у 101 больного, состояние оксида азота в сыворотке крови у 70 больных и на пораженных участках кожи у 54 больных. Содержание *Demodex folliculorum* в очаге поражения изучали у 107 больных розацеа.

Для изучения частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма изучаемых генов в зависимости от клинического течения розацеа больные были разделены на три группы: пациенты с эритематозно-телеангиэктатиче-

ской стадией (А-подгруппа) 25 (24,8%) больных, папуло-пустулезной (Б-подгруппа) 55 (54,5%) и пустулезно-узловой стадией (В-подгруппа) 21 (20,8%) больных.

При изучении различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs11697325 гена MMP-9 в основной группе и в подгруппе пациентов с розацеа наблюдались статистически незначимые различия ($\chi^2 < 3.8$; $p > 0.05$). Отмечалось незначительное преобладание частоты аллеля А среди пациентов с розацеа в подгруппе А относительно популяционной группы, а частота аллеля G, напротив, также несущественно преобладала среди условно здоровых лиц ($\chi^2 = 0.02$; $p = 0.9$; RR = 1.0; OR = 0.9; 95% CI: 0.46-1.7). Частота выявления генотипа А/А была незначимо, в 1,1 раза выше среди больных подгруппы А относительно группы контроля ($\chi^2 = 0.08$; $p = 0.8$; RR = 1.1; OR = 1.1; 95% CI: 0.21-6.05). Встречаемость гетерозиготного генотипа G/A статистически недостоверно преобладала среди пациентов А-подгруппы, по сравнению с популяционной группой ($\chi^2 = 0.001$; $p = 0.9$; RR = 1.1; OR = 1.1; 95% CI: 0.46-2.77). Частота гомозиготного выявления генотипа G/G была крайне незначительно и статистически незначимо выше в популяционной группе ($\chi^2 = 0.02$; $p = 0.9$; RR = 0.9; OR = 0.8; 95% CI: 0.3- 2.12).

При изучении различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs11697325 гена MMP-9 в подгруппах пациентов папулезно-узловой и пустулезно-узловой стадией выявлено, что в распределении аллелей А и G также не было установлено статистически значимых различий ($\chi^2 < 3.8$; $p > 0.05$).

При анализе генетических маркеров в развитии розацеа, ассоциированных с *Demodex folliculorum*, доказано, что генотипический вариант А/А полиморфизма rs11697325 гена MMP-9 в отношении развития клеща демодекс имеет протективную роль. Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск развития *Demodex folliculorum* позитивного розацеа у носителей данного генотипа уменьшен до 0,1 раза ($\chi^2 = 3.8$; $P = 0.05$).

Следовательно, полученные результаты позволяют сделать вывод об отсутствии значимых различий в частоте выявления аллельных и генотипических вариантов полиморфного локуса rs11697325 гена MMP-9 в подгруппах больных с наличием и отсутствием инфицирования демодекс. Значимый вклад данного локуса в формирование и развитие той или иной формы розацеа отсутствует.

На следующем этапе исследован полиморфизм rs1800896 гена IL-10 у больных розацеа и контрольной группы. Результатами исследования впервые выявлено предрасполагающее действие генотипического варианта А/А полиморфизма rs1800896 гена IL-10, ассоциирующегося с уменьшением продукции противовоспалительного цитокина IL-10, на развитие и клиническое течение розацеа. Риск развития розацеа у носителей данного генотипа увеличивается от 2.4 до 4.6 раза в зависимости от стадии заболевания ($\chi^2 = 3.8$; $p = 0.05$).

Частота встречаемости генотипа А/G находилась практически на одном уровне как среди пациентов подгруппы А, так и в группе контроля, с крайне несущественным преобладанием среди условно здоровых лиц, составляя

36,0 и 36,5%, соответственно ($\chi^2 = 0.04$; $p = 0.8$; $RR = 1.1$; $OR = 1.0$; 95% CI: 0.38- 2.47). Частота выявления генотипа A/A составила 8,0% среди больных подгруппы А, что было статистически незначимо, в 2,3 раза выше чем в популяционной выборке ($\chi^2 = 0.1$; $p = 0.7$; $RR = 2.3$; $OR = 2.4$; 95% CI: 0.37-15.08).

Результаты изучения частоты аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1800896 гена IL-10 в подгруппе Б пациентов с розацеа и контрольной группе показали, что генотип A/A был выявлен статистически незначимо в 2,6 раза чаще чем в группе контроля ($\chi^2 = 1.9$; $p = 0.2$; $RR = 2.3$; $OR = 2.7$; 95% CI: 0.62- 11.93).

Различия в частоте выявления генотипа A/A в подгруппе В и популяционной выборке не были статистически значимыми, однако была отмечена тенденция к повышению значения данного показателя среди пациентов с розацеа в 4,1 раза, относительно его выявляемости среди условно здоровых лиц ($\chi^2 = 3.7$; $p = 0.05$; $RR = 4.0$; $OR = 4.6$; 95% CI: 0.84-24.43).

В результате исследования *Demodex folliculorum* был обнаружен у 71 (66,4%) из 107 больных розацеа, а в контрольной группе у 13 (32,5%) из 40 здоровых лиц. *Demodex folliculorum* наиболее часто находили (31,8%) в папуло-пустулезной стадии розацеа, тогда как в эритематозно-телеангиэктатической стадии у 17,8% больных. Значительно меньше клещ был найден при пустулезно-узловой стадии 15,9%. Среди вариантов розацеа данный клещ был обнаружен у больного с фиматозной (ринофима) розацеа. Следовательно, частая встречаемость *Demodex folliculorum* у больных с папуло-пустулезной стадией, по-видимому, объясняется выраженностью воспаления и наличием подходящих условий для роста и размножения клеща. Тогда как при пустулезно-узловой стадии, возможно в результате подключения компенсаторно-приспособительных процессов организма, данный клещ обнаруживается меньше или могут существовать другие неизвестные механизмы.

Таким образом, *Demodex folliculorum* является необходимым наружным фактором в развитии и поддержании воспаления при розацеа, что свидетельствует о его патогенетической роли в патофизиологии розацеа, и данный факт необходимо учитывать в разработке лечебно-профилактических мероприятий.

При анализе генетических маркеров в развитии розацеа, ассоциированной с *Demodex folliculorum*, выявлена значимая ассоциация генотипа A/A полиморфизма rs1800896 гена IL-10 с развитием *Demodex folliculorum* позитивного розацеа. У носителей данного генотипического варианта шанс развития данной формы патологии достоверно увеличивается более чем в 4 раза ($\chi^2 = 4.7$; $p = 0.03$; $RR = 3.6$; $OR = 4.0$; 95% CI: 1.04- 15.52).

Следовательно, полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что наличие неблагоприятного генотипического варианта гена IL-10 может приводить к нарушению синтеза (экспрессии) противовоспалительного цитокина – интерлейкина и обуславливает пониженную устойчивость организма к инфекционным агентам и увеличение риска развития различных форм дерматоза.

Исследование оксида азота по сумме метаболитов нитратов и нитритов (NO_2 и NO_3) в сыворотке крови было проведено у 70 больных розацеа. У 16

больных диагностирована эритематозно-телеангиэктатическая, у 40 – папуло-пустулезная и у 14 – пустулезно-узловатая стадия розацеа. Контрольную группу составили данные 14 практически здоровых лиц. Содержание оксида азота в пораженных участках кожи было изучено у 54 больных розацеа. Из них у 40 больных была диагностирована папуло-пустулезная и у 14 – пустулезно-узловатая стадия розацеа. Контрольную группу составили результаты 8 больных, у которых материал был взят из здоровой области кожи.

Результаты исследования оксида азота у больных общей группы розацеа в сыворотке крови отмечают достоверное повышение уровня оксида азота, по сравнению с показателями группы контроля, который в среднем составил $16,53 \pm 0,44$ мкмоль/л против $9,4 \pm 0,23$ мкмоль/л в контроле ($p < 0,001$). При изучении содержания NO у больных розацеа в зависимости от клинической стадии заболевания выявлено, что в сыворотке крови у больных с эритематозно-телеангиэктатической стадией уровень оксида азота в среднем равнялся $13,16 \pm 0,67$ мкмоль/л ($p < 0,01$), папуло-пустулезной стадией – $16,42 \pm 0,30$ мкмоль/л ($p < 0,001$) и с пустулезно-узловатой стадией – $20,68 \pm 1,19$ мкмоль/л ($p < 0,001$) против $9,46 \pm 0,23$ мкмоль/л в группе контроля, что говорит о достоверном повышении содержания оксида азота в сыворотке крови у обследованных групп больных, по сравнению с данными контрольной группы.

Результаты исследования показали, что уровень оксида азота статистически достоверно увеличивался, по сравнению с данными группы контроля, и в среднем равнялся у больных с давностью заболевания до 1 года $11,97 \pm 0,68$ мкмоль/л ($p < 0,05$), с давностью заболевания от 1 года до 5 лет – $16,37 \pm 0,30$ мкмоль/л ($p < 0,001$), с давностью заболевания от 6 лет до 10 лет – $17,98 \pm 0,35$ мкмоль/л ($p < 0,001$) и с давностью заболевания более 10 лет – $22,97 \pm 2,57$ мкмоль/л ($p < 0,001$) при $9,46 \pm 0,23$ мкмоль/л в контроле.

При исследовании содержания оксида азота на пораженных участках кожи у больных общей группы розацеа выявляется достоверное увеличение концентрации оксида азота по отношению к показателям группы контроля, которое в среднем равнялось $12,21 \pm 0,29$ мкмоль/л против $3,29 \pm 0,11$ мкмоль/л в контроле ($p < 0,001$). Изучением содержания оксида азота на пораженных участках кожи у больных розацеа в зависимости от клинической стадии заболевания выявлено, что во всех обследованных группах больных отмечалось достоверное увеличение содержания оксида азота, по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0,001$), и в среднем оно составило при папуло-пустулезной стадии $11,35 \pm 0,27$ мкмоль/л и при пустулезно-узловатой стадии – $14,68 \pm 0,34$ мкмоль/л против $3,29 \pm 0,11$ мкмоль/л в контроле.

При изучении содержания оксида азота на пораженных участках кожи у больных с розацеа в зависимости от давности заболевания выявлено, что у больных с давностью заболевания до 1 года уровень оксида азота в среднем равнялся $9,68 \pm 0,78$ мкмоль/л, с давностью заболевания от 1 года до 5 лет – $11,86 \pm 0,35$ мкмоль/л, с давностью заболевания от 6 лет до 10 лет – $12,89 \pm 0,49$ мкмоль/л и с давностью заболевания более 10 лет – $14,28 \pm 0,82$ мкмоль/л против $3,29 \pm 0,11$ мкмоль/л в группе контроля, что говорит о статистически

достоверном увеличении содержания оксида азота у больных обследованных групп ($p < 0,001$) по отношению к данным группы контроля.

Таким образом, при розацеа выявляется нарушение продукции оксида азота как на общем, так и на местном уровне, и более выраженное повышение данного показателя выявляется у больных с пустулезно-узловой формой розацеа и зависит от срока давности заболевания. Повышенное содержание оксида азота у больных с пустулезно-узловой формой розацеа может быть результатом воспалительной деградации соединительнотканых структур и эндогенной интоксикации, развивающейся в основном вследствие усиленного распада азотистых соединений.

В пятой главе диссертации «Совершенствование метода лечения розацеа с учетом биохимических и клинико-генетических показателей» представлены результаты лечения больных розацеа.

В данной главе на основе полученных результатов исследования изучена эффективность усовершенствованного метода лечения больных розацеа. Все 107 больных в зависимости от назначаемого лечения были разделены на две однородные по составу (возраст, пол, степени тяжести) группы и распределение по клиническим стадиям розацеа в зависимости от получаемой терапии. Первая группа больных состояла из 52 лиц, которым была проведено лечение согласно стандартам обследования и лечения по дерматовенерологии (2017 г.) Больные второй группы (55 лиц) на фоне стандартной терапии получали внутрь мексидол в форме таблеток (125 мг), наружно 0,02 %-ный раствор декаметоксина и источник интенсивного импульсного света (IPL).

Таблица 1

Сравнение клинической эффективности среди групп после полученной терапии

Распределение групп	Отечность лица	Начало рассасывания папул, пустул и узлов	Телеанги-эктазия	Исчезновение папул, пустул и узлов
Первая группа	7--8 день	14--16 день	сохранилась	25--26 день
Вторая группа	5--6 день	10--12 день	уменьшилась	20--21 день

Следовательно, терапия по предлагаемой методике приводила к быстрому началу рассасывания патоморфологических элементов сыпи и их разрешению в более ранние сроки (табл 1).

В первой группе клиническое выздоровление наступило у 13,1% больных, тогда как во второй группе у 23,4%, и эти цифры различались статистически достоверно ($p < 0,05$). Значительное улучшение в первой группе отмечено у 19,6% больных, во второй у 22,4%, и эти данные между собой статистически не различались ($p > 0,05$). Улучшение наступило в первой группе у 15,9%, во второй группе у 5,6% больных ($p < 0,01$). В обеих группах ухудшение заболевания мы не наблюдали.

Для объективной оценки полученных данных мы применили шкалу диагностической оценки розацеа (ШДОР) после терапии в каждой группе. Согласно данной шкале показатель составил $5,2 \pm 0,21$ балла против $9,1 \pm 0,39$ до

лечения в первой группе больных ($P < 0,001$), т. е. показатель ШДОР уменьшился в 1,75 раза. Во второй группе больных показатель ШДОР снизился с $9,4 \pm 0,41$ (до лечения) до $2,2 \pm 0,27$ (после лечения), т. е. данный показатель уменьшился в 4,3 раза, по сравнению с показателями до лечения ($P < 0,001$).

Проанализирована продолжительность клинической ремиссии розацеа после полученной терапии в обеих группах. Клиническая ремиссия у больных получавших стандартное лечение, продолжалось более 6 месяцев, и средний показатель был равен 7,1 месяца. В то время как у больных второй группы, пролеченных по предлагаемой методике, клиническая ремиссия составила более 8 месяцев, а в среднем – 9,7 месяца.

Исследованиями установлено, что эффективность проводимой терапии во многом зависит от частоты встречаемости генотипов полиморфизма генов. Проанализированы результаты лечения больных розацеа как в первой группе, получавшей лечение согласно стандартам обследования и лечения по дерматовенерологии (2017 г.), так и во второй группе, получавшей лечение усовершенствованным методом терапии, в зависимости от частоты встречаемости генотипов G/G и G/A полиморфизма rs1800896 гена IL-10. Генотип G/G встречался у 52 больных, а G/A – у 39 больных. Результаты проведенной терапии показали, что у больных с гомозиготным генотипом G/G первой группы клиническое выздоровление отмечено у 5 (20,0 %) пациентов, значительное улучшение – у 7 (28,0%), улучшение – у 13 (52,0%) больных. Тогда как у больных второй группы клиническое выздоровление наблюдалось у 13 (48,1%) лиц, значительное улучшение – у 12 (44,4%) и улучшение – у 2 (7,4%). Следовательно, по результатам лечения отмечалась достоверная разница в клиническом выздоровлении ($p < 0,05$) и значительном улучшении ($p > 0,05$) между первой и второй группами.

При терапии больных розацеа с гетерозиготным генотипом G/A полиморфизма rs1800896 гена IL-10 согласно стандартной терапии (первая группа) и усовершенствованной терапии (вторая группа) установлены следующие результаты. Первая группа состояла из 20 больных, вторая – из 19 лиц. Клиническое выздоровление у больных первой группы мы наблюдали у 4 (20,0%) больных, значительное улучшение – у 5 (25,0%) и улучшение – у 11 (55,0%) больных. Среди больных второй группы, получавших усовершенствованный метод лечения, клиническое выздоровление отмечалось у 6 (31,6%), значительное улучшение – у 11 (57,9%) и улучшение – у 2 (10,5%) больных.

Необходимо указать, что больных с положительным клиническим эффектом в виде клинического выздоровления и значительного улучшения во второй групп (89,5%) было больше, по сравнению с первой группой (45%).

Таким образом, анализ результатов терапии с учетом генотипов G/G и G/A полиморфизма rs1800896 гена IL-10 выявил хороший терапевтический эффект у представителей второй группы, получавших усовершенствованный метод терапии.

Под влиянием проводимой терапии положительная клиническая динамика содержания оксида азота в сыворотке крови и коже лица больных розацеа и выраженность изменений зависели от получаемой терапии.

После лечения по предлагаемому методу терапии уровень оксида азота в сыворотке крови достоверно снижался, по сравнению с показателями до лечения. При эритематозно-телеангиэктатической стадии уровень оксида азота в сыворотке крови статистически достоверно отличался от показателей до лечения ($14,95 \pm 0,23$ мкмоль/л) и составил $9,77 \pm 0,33$ мкмоль/л. Он фактически доходил до уровня контрольных величин ($9,46 \pm 0,23$ мкмоль/л) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень оксида азота в сыворотке крови после проведенных методов лечения у больных розацеа ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Уровень NO в сыворотке крови, мкмоль/л			
	Метод терапии			
	кол-во обсл-х больных	традиционная те- рапия	кол-во обсл-х больных	комплексная тера- пия
Эритематозно-теле-ан- гиэктатическая форма	7	$10,86 \pm 0,94$	9	$14,95 \pm 0,23$
		$8,94 \pm 0,91^*$		$9,77 \pm 0,33^{****}$
Папуло-пустулезная форма	17	$15,80 \pm 0,54$	23	$16,87 \pm 0,32$
		$12,72 \pm 0,45^*$		$10,89 \pm 0,39^{***}$
Пустулезно-узловатая форма	6	$19,02 \pm 0,33$	8	$21,94 \pm 2,01$
		$14,82 \pm 0,39^*$		$13,24 \pm 1,16^{**}$

Примечание: в числителе – данные до лечения;

в знаменатели – данные после лечения

p – достоверность данных по отношению к показателям до лечения

(* - $p > 0,05$, ** - $p < 0,05$; *** - $p < 0,01$; **** - $p < 0,001$)

Тогда как у больных с папуло-пустулезной стадией розацеа наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня NO ($10,89 \pm 0,39$ мкмоль/л) в сыворотке крови, по сравнению с данными до лечения ($16,87 \pm 0,32$ мкмоль/л).

После терапии больных с пустуло-узловатой стадией уровень оксида азота снижался ($13,24 \pm 1,16$ мкмоль/л), но показатели все еще были выше уровня показателей до лечения ($21,94 \pm 2,01$ мкмоль/л) ($p < 0,05$) и контроля ($9,46 \pm 0,23$ мкмоль/л).

При исследовании влияния проводимой терапии у больных розацеа в зависимости от клинической стадии заболевания выявлено, что на пораженных участках кожи после традиционного метода лечения во всех обследованных группах больных наблюдается склонность к снижению содержания оксида азота, по сравнению с данными до лечения ($p > 0,05$).

Так, у больных, получавших традиционную терапию, уровень оксида азота в пораженных участках кожи при папуло-пустулезной стадии розацеа снизился с $11,31 \pm 0,48$ мкмоль/л до $9,21 \pm 0,37$ мкмоль/л, но все еще был значительно выше контрольных величин ($3,29 \pm 0,11$ мкмоль/л). Такие же результаты получены при лечении пустулезно-узловатой стадии заболевания – отмечалась тенденция к снижению уровня содержания NO в пораженной коже ($14,48 \pm 0,60$ мкмоль/л) против ($12,37 \pm 0,61$ мкмоль/л) до лечения (табл. 3).

Изучение показателей оксида азота на пораженных участках кожи у больных розацеа показало, что под влиянием усовершенствованного метода терапии во всех изученных клинических стадиях заболевания содержание оксида азота достоверно было снижено, по сравнению с данными до лечения. Тогда как при папуло-пустулезной стадии уровень оксида азота снизился с $11,38 \pm 0,31$ мкмоль/л до $6,56 \pm 0,30$ мкмоль/л, то при пустулезно-узловой -- с $14,82 \pm 0,42$ мкмоль/л до $10,25 \pm 0,39$ мкмоль/л (табл. 3)

Таблица 3

Влияние проводимой терапии на показатели оксида азота на пораженных участках кожи у больных розацеа ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Уровень NO на пораженных участках кожи, мкмоль/л			
	Метод терапии			
	кол-во обсл-х больных	традиционная те- рапия	кол-во обсл-х больных	усовершен-ство- ванная терапия
Папуло-пустулезная форма	17	$11,31 \pm 0,48$	23	$11,38 \pm 0,31$
		$9,21 \pm 0,37^*$		$6,56 \pm 0,30^{***}$
Пустулезно-узловая форма	6	$14,48 \pm 0,60$	8	$14,82 \pm 0,42$
		$12,37 \pm 0,61^*$		$10,25 \pm 0,39^{**}$

Примечания:

в числителе -- данные до лечения, в знаменателе -- после лечения;

* -- различия относительно данных группы до лечения значимы

(* -- $p < 0,05$, ** -- $p < 0,01$, *** -- $p < 0,001$).

Таким образом, усовершенствованный метод лечения больных розацеа оказывает положительный эффект как на общем, так и на местном уровне, в восстановлении выявленных нарушений в показателях оксида азота по сравнению с группой больных, получавших традиционную терапию. Это, скорее всего, связано с патогенетической направленностью, т. е. с применением антиоксиданта Мексидол, который направленно снижал уровень NO, и наружным использованием декаметоксина, который как выраженное бактерицидное средство подавлял микробные факторы (P.асне стафилококки, стрептококки), создавая условия разрешения патологического процесса.

При исследовании 107 больных розацеа у 71 больного (66,4%) найден *Demodex folliculorum*. В первую группу вошли 33 больных, у которых найден *Demodex folliculorum*, и во вторую группу 38.

После проводимых методов терапии розацеа наблюдалась эрадикация *Demodex folliculorum* в очагах поражения. Так, у больных первой группы (33 больных), у которых был найден данный клещ, получавших стандартную терапию, на 10-й день терапии эрадикация *Demodex folliculorum* наблюдалась у 17 (51,5%) из 33 больных. К концу терапии исчезновение клеща с очагов поражения отмечали у 26 (78,8%) больных. Тогда как у больных второй группы (38 больных), у которых был найден данный клещ, под влиянием предлагаемого метода к 10-му дню терапии, отсутствовал *Demodex folliculorum* в очагах

поражения у 24 (63,2%) из 38 больных. По мере завершения курса лечения отрицательный результат возрастал, и к концу терапии *Demodex folliculorum* исчез у 36 (94,7%) из 38 больных.

Таким образом, антиоксидантная терапия с применением мексидола и противовоспалительного раствора декаметоксина способствует нормализации биохимических процессов, быстрой эрадикации *Demodex folliculorum* и получению клинической ремиссии у большинства больных. Наилучший терапевтический эффект достигнут у пациентов с генотипом G/G и G/A полиморфизма rs1800896 гена IL-10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании исследования, проведенного по диссертации на тему: «Клинико-генетические и биохимические механизмы развития розацеа и совершенствование метода терапии» на соискание ученой степени доктора философии в области медицинских наук, можно сделать следующие выводы:

1. Розацеей часто болеют женщины (78,5%), этиологический фактор часто констатируются инсоляция и температурные колебания (34,6%), папуло-пустулезная стадия (51,4%) преобладает среди клинических стадий, у подавляющее большинство больных отмечались симптомы офтальморозацеа (69,2%) и субъективные ощущения (79,8%).

2. Установлено, что генотипический вариант A/A полиморфизма rs1800896 гена IL-10, ассоциированный с уменьшением продукции противовоспалительного цитокина IL-10, оказывает предрасполагающее действие на развитие и клинического течения розацеа. Риск развития (OR) розацеа у носителей данного генотипа увеличивается от 2.4 до 4.6 раза в зависимости от стадии заболевания ($\chi^2=3.8$; $p=0.05$).

3. Выявлено, что развитие розацеа с наличием *Demodex folliculorum* значима ассоциируется с генотипом A/A полиморфизма rs1800896 гена IL-10 и у носителей данного генотипического варианта шанс развития розацеа достоверно увеличивается более чем в 4 раза ($\chi^2=4.7$; $p=0.03$; RR=3.6; OR=4.0; 95% CI: 1.04-15.52).

4. Статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs11697325 гена MMP-9 между основной группой и различными стадиями больных розацеа и контрольной выборкой не выявлено ($\chi^2<3.8$; $p>0.05$). Однако, обнаружена протективная роль генотипического варианта A/A полиморфизма rs11697325 гена MMP-9 в отношении развития розацеа ассоциированной с *Demodex folliculorum* и согласно коэффициенту соотношения шансов риск развитие демодекс-позитивного розацеа у носителей данного генотипа уменьшен до 0.1 раза ($\chi^2=3.8$; $p=0.05$).

5. Выявлено статистически достоверное ($p<0,01$) повышение продукция оксида азота у больных розацеа, как в пораженных участках кожи, так и в сыворотке крови и эти показатели возрастали по мере увеличения срока давности и степени тяжести заболевания.

6. Разработаны критерии прогнозирования риска развития, клинического течения и лечения розацеа на основе изучения генотипов полиморфизма гена

IL-10. Усовершенствован метод лечения способствующий сокращению сроков разрешения клинических симптомов розацеа, удлинению ремиссии, достижения клинического выздоровления у большинства процента пациентов и нормализовать показатели оксида азота. У больных, имеющих генотипы G/G и G/A полиморфизма rs1800896 гена IL-10, отмечается высокая эффективность предлагаемого метода лечения.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

**REPUBLICAN SPECIALIZATION SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER DERMATOLOGY AND COSMETOLOGY**

YAKUBOV ABDULAZIZ ABDUJABBAROVICH

**CLINICAL-GENETIC AND BIOCHEMICAL MECHANISMS OF
ROSACEA DEVELOPMENT AND IMPROVEMENT OF THE THERAPY
METHOD**

14.00.11 - Dermatology and Venereology

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF THE DOCTOR
OF PHILOSOPHY (PhD) IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2020

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

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

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

Scientific supervisor: **Sabirov Ulugbek Yusupxonovich**
Doctor of Medicine

Official opponents: **Mannanov Abdushukur Malikovich**
Doctor of medicine, professor

Muxamedov Rustam Sultanovich
Doctor of medicine, professor

Leading organization: **Tashkent Medical Academy**

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

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city; Tel./fax: (+998) 71-262-33-14.

The abstract of the dissertation was distributed on “___” _____ 2020.
(Registry record No. _____ dated “___” _____ 2020)

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

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

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study: to develop a new method for predicting the development and clinical course of rosacea and to improve the method of its treatment, taking into account genetic and clinical and biochemical parameters.

The object of study. The Department of Dermatromycology and Consultative Clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology examined and treated 107 patients with various stages of rosacea. The control group consisted of 85 healthy individuals.

Scientific novelty of study is as follows:

for the first time, the predisposing effect of the genotypic variant A / A polymorphism rs1800896 of the IL-10 gene, associated with a decrease in the production of the anti-inflammatory cytokine IL-10, on the development and clinical course of rosacea was revealed. The risk of developing rosacea in carriers of this genotype increases from OR = 2.4 to OR = 4.6 times depending on the stage of the disease ($\chi^2 = 3.8$; P = 0.05);

there were no statistically significant differences in the frequency distribution of alleles and genotypes of rs11697325 MMP-9 polymorphism between the group and various subgroups of patients with rosacea and a control sample ($\chi^2 < 3.8$; P > 0.05), which does not allow us to use this locus as an independent prognostic risk marker development of this pathology;

for the first time, a significant association of the A / A genotype of rs1800896 polymorphism of the IL-10 gene with the development of Demodexfolliculorum positive rosacea was revealed. In carriers of this genotypic variant, the chance of developing this form of pathology significantly increases by more than 4 times ($\chi^2 = 4.7$; P = 0.03; RR = 3.6; OR = 4.0; 95% CI 1.04-15.52);

for the first time, the protective role of the genotypic variant A / A polymorphism rs11697325 of the MMP-9 gene with respect to the development of Demodexfolliculorum infection in patients with rosacea has been proven. According to the odds ratio, the risk of developing positive rosacea demodex in carriers of this genotype is reduced to 0.1 times ($\chi^2 = 3.8$; P = 0.05);

revealed a violation of the production of nitric oxide both in blood serum and in the skin of patients with rosacea. The severity of these changes depends on the clinical forms, limitation period and severity of the disease;

a pathogenetically substantiated treatment method has been improved taking into account the genetic and biochemical studies of rosacea patients

Implementation of research results. The results of the study were introduced into the practical activities of the Samarkand and Syrdarya regional skin and venereologic dispensaries, published guidelines "An improved method of treatment of rosacea taking into account the content of nitric oxide." The results of the study are used in the educational process of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of Tashkent Institute for Advanced Medical Education.

Based on the results of scientific research on improving the method of treating patients with rosacea, taking into account gene polymorphism and clinical and bio-

chemical parameters of the body: methodological recommendations have been developed that have been introduced into the practical activities of the Samarkand and Syrdarya regional skin and venereologic dispensaries.

With rosacea, there is a violation of the production of nitric oxide both at the general and local level, a statistically significant ($p < 0.001$) increase in this indicator is detected in patients with a pustular-nodular form of rosacea, and as the duration of the disease increases, the content significantly ($p < 0.001$) nitric oxide.

An improved pathogenetic method of therapy allows to reduce the time needed to resolve the clinical symptoms of rosacea, extend the duration of remission, reduce the side effects of therapy and normalize nitric oxide. In patients carrying the genotypes G / G and G / A of the rs1800896 polymorphism of the IL-10 gene, the proposed treatment method is highly effective.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of introduction, 5 chapters, conclusion, list of sources used. Thesis volume is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Сабилов У.Ю., Якубов А.А. Характеристика клинического течения розацеа // Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент, 2017. - № 3. С. 57 - 58. (14.00.00 № 1)
2. Каримов Х.Я., Сабилов У.Ю., Бобоев К.Т., Якубов А.А. Роль генетических факторов в патогенезе и клиническом течении розацеа // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2018. № 3. С. 41-43. (14.00.00. № 8)
3. Сабилов У.Ю., Якубов А.А., Арифов С.С. Клинико-анамнестические аспекты розацеа. // Клиническая дерматология и венерология. – Москва, 2018. №5, 17 том. С. 163-167. (14.00.00. № 65)
4. Сабилов У.Ю., Якубов А.А. Современный методы системной терапии розацеа. // Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2019. - № 2. С. 5 - 8. (14.00.00 № 1)
5. Сабилов У.Ю., Якубов А.А. Клиническое значение оксида азота у больных розацеа. // Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2019. - № 2. С. 20 - 23. (14.00.00 № 1)

II бўлим (II часть; II part)

1. Сабилов У.Ю., Якубов А.А., Якубова А.С. Усовершенствованный метод терапии розацеа с учетом содержания оксида азота. // Методические рекомендации. Ташкент, 2019
2. Сабилов У.Ю., Якубов А.А. Анализ эффективности традиционной терапии больных розацеа. // Научно - практический журнал Дерматовенерология и эстетическая медицина. - Ташкент, 2017. №2. Материалы 7 съезда дерматовенерологов Республики Узбекистан. С 69.
3. Сабилов У.Ю., Якубов А.А. Клинические и анамнестические данные при розацеа. // Научно - практический журнал Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент, 2017. №2. Материалы 7 съезда дерматовенерологов Республики Узбекистан. С 69-70.
4. Сабилов У.Ю., Якубов А.А. К вопросу клинического течения розацеа. // Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина – Ташкент 2018 г №3. Материалы Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины» С .72
5. Якубов А.А., Сабилов У.Ю., Бобоев К.Т. Частота распределения генотипов полиморфизма rs11697325 гена MMP-9 в ассоциации с Demodex folliculorum. // Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент 2019 г №3. Материалы Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины» С .182

6. Якубов А.А.. Роль оксида азота в патогенезе розацеа. // Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент 2019 г №3. Материалы Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины» С. 183

7. Сабилов У.Ю., Якубов А.А., Бобоев К.Т. Значение полиморфизма rs1800896 гена IL-10 у больных розацеа. // Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент 2019 г №3. Материалы Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины» С. 161

8. Сабилов У.Ю., Якубов А.А. Состояние оксида азота у больных розацеа. // Научно - практический журнал дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент 2019 г №3. Материалы Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы дерматовенерологии и эстетической медицины» С. 161-162

9. Yakubov A.A. Some clinical and anamnestic aspects of rosacea patients. // 27th EADV congress, 12-18 september 2018, Paris, France, E-poster, P0060.

10. Yakubov A.A., Sabirov U.Yu. The role of nitrogen oxide in the formation of rosacea. // 28th EADV congress, 9-13 october 2019, Madrid Spain, E-poster, P0035.

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

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 2,5. Адади 100 нусха. Бюджет № 109.

Гувоҳнома № 10-3719

“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.

