

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КЎЗ  
МИКРОХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ  
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

**АБДУЛЛАЕВ ШЕРЗОД РАХМАТОВИЧ**

**ОФТАЛЬМОРОЗАЦЕАНИНГ КЛИНИК-ИММУНОГЕНЕТИК ВА  
БИОКИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ ҲАМДА УЛАРНИ  
КОРРЕКЦИЯЛАШ УСУЛЛАРИ**

**14.00.08 – Офталмология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2024**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)**

**Абдуллаев Шерзод Рахматович**

Офтальморозацеанинг клиник-иммуногенетик ва биокимёвий  
хусусиятлари ҳамда уларни коррекциялаш усуллари..... 3

**Абдуллаев Шерзод Рахматович**

Клинико-иммуногенетические и биохимические особенности  
офтальморозацеи и методы их коррекции..... 33

**Abdullaev Sherzod Rakhmatovich**

Clinical, immunogenetic and biochemical features of ophthalmic  
rosacea and methods for their correction..... 61

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 65

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КЎЗ  
МИКРОХИРУРГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ  
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

**АБДУЛЛАЕВ ШЕРЗОД РАХМАТОВИЧ**

**ОФТАЛЬМОРОЗАЦЕАНИНГ КЛИНИК-ИММУНОГЕНЕТИК ВА  
БИОКИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ ҲАМДА УЛАРНИ  
КОРРЕКЦИЯЛАШ УСУЛЛАРИ**

**14.00.08 – Офталмология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.DSc/Tib418 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.eye-center.uz](http://www.eye-center.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Комилов Холиджон Махамаджонович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Билалов Эркин Назимович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Баранов Валерий Иванович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
(Россия Федерацияси)

**Бабаджанов Ойбек Абдужаббарович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**“ELC” офтальмологик тиббиёт маркази**  
(Жанубий Корея, Сеул)

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургия илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100173, Тошкент шаҳри, Учтепа тумани, Кичик ҳалқа йўли, 14-уй. Тел.: (+99871) 217-49-34; факс: (+99871) 217-49-37; e-mail: [eye-center@inbox.ru](mailto:eye-center@inbox.ru)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургия илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_\_\_ - рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100173, Тошкент шаҳри, Учтепа тумани, Кичик ҳалқа йўли, 14-уй. Тел.: (+99871) 217-49-34; факс: (+99871) 217-49-37; e-mail: [eye-center@inbox.ru](mailto:eye-center@inbox.ru).

Диссертация автореферати 2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2024 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.Ф. Юсупов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ш.А. Джамалова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий  
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**М.Х. Каримова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
қошидаги Илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, офтальморозацеа (ОР) блефарит ва конъюнктивит ривожланиши билан кечувчи периорбитал соҳанинг терисига таъсир қиладиган сурункали тери яллиғланиши касаллиги бўлиб, ушбу касалликнинг тарқалиши жуда ўзгарувчан ва розацеа билан оғриган беморларнинг 6-50% да учрайди. Қатор олимлар томонидан олинган натижалар асосида «.....розацеа намоён бўлишини қуйидагича тақсимлади: беморларнинг 20% да биринчи навбатда кўз белгилари, 27% касаллик терига ҳам, кўзларга ҳам таъсир қилади, 53% эса касалликнинг биринчи белгилари сифатида тери ўзгаришлари ҳисобланади»<sup>1</sup>. Адабиёт маълумотларига кўра, офтальморозацеа бўлган 20% беморларда кўз белгилари терида касаллик намоён бўлишидан аввал юзага келган. Офтальморозацеа касаллигининг иммунологик, қон томир ва асаб тизимларидаги номутаносиблик таъсири аниқ маълум бўлишига қарамадан, касалликни эрта аниқлаш имконини берадиган сезгир усулларни қўллаш долзарб вазифа бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда офтальморозацеанинг патогенетик жиҳатларини ўрганишга қаратилган бир қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Касалликнинг кучайишида *Helicobacter pylori*, *Demodex* каби микроорганизмларнинг ролини ўрганиш бўйича тадқиқотлар муҳим бўлиб қолмоқда. Папула пустуляр розацеа шакллари билан оғриган беморларда *Demodex* каналар мавжудлигини ўрганиш орқали уларни оғир ҳолатларда 62,8% ва ўрта даражаларда 53,5% да мавжудлиги аниқланган. Офтальморозацеа патогенетик жараёнларини обектив баҳолаш усулларини такомиллаштириш зарур, бу эса касаллик этиопатогенезининг янги жиҳатлари ва таққослама - ташхислаш белгиларини очиқ беришга, ҳамда патогенетик йўналтирилган даволаш услубларини ишлаб чиқишга ёрдам беради.

Мамлакатимизда маҳаллий соғлиқни сақлашни ривожлантиришнинг ҳозирги босқичида беморларни даволаш натижаларини яхшилаш бўйича кўплаб чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. кўз касалликларини эрта ташхислаш орқали унинг асоратларини камайитириш «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>2</sup>. Ушбу вазифаларни амалга ошириш, жумладан, офтальморозацеанинг клиник, иммуногенетик ва биокимёвий хусусиятларини ўрганиш ва уларни тузатиш усулларини ишлаб

<sup>1</sup> Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the UK. British journal of dermatology. 2012;167(3):598-60

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони.

чиқиш долзарб йўналишлардан биридир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПФ-6110-сон Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 10 ноябрдаги “Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПҚ-4887-сон ва 2020 йил 12 ноябрдаги “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги ПҚ-4891-сон қарорларида, шунингдек, ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ амалга оширилди.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.** Офтальморозацеа билан оғриган беморларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини яхшилашга қаратилган илмий-тадқиқот ишлари дунёнинг кўплаб етакчи илмий марказлари томонидан амалга оширилган, жумладан: Илинойс университетининг кўз касалликлари бўлими (АҚШ), Перелман тиббиёт мактаби (Филоделфия, АҚШ), Граз тиббиёт университетининг дерматология бўлими (Австрия), Ж. Хопкинс номли тиббиёт университетининг дерматология бўлими (Балтимор, АҚШ), Оклахома тиббиёт университетининг кўз касалликлари бўлими (Оклахома, АҚШ), академик С.Н. Федоров номидаги “Кўз микрохирургияси” маркази (Россия), М.М. Краснов номидаги “Кўз касалликлари илмий-тадқиқот институти” (Москва, Россия Федерацияси), академик Зарифа Алиева номидаги миллий Офтальмология маркази (Азербайжон), шунингдек, тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Дунё адабиётларини пухта таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, офтальморозацеа билан оғриган беморларда кўрув аъзоси ўзгаришларининг клиник-ташҳисоти ва даволашни илмий асослаш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: офтальморозацеа эпидемиологияси, офтальморозацеанинг клиник кўринишидаги фарқлар, таъсирланган беморларнинг кенг доирадаги популяциялари бўйича кўриб чиқилган ва ўрганилган, ўз вақтида фанлараро

---

<sup>3</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: [www.uni-heidelberg.de](http://www.uni-heidelberg.de), [www.univ-agadez.edu.ne](http://www.univ-agadez.edu.ne), [www.umb.edu.pl](http://www.umb.edu.pl), [www.ucl.ac.uk](http://www.ucl.ac.uk), [www.ninds.nih.gov](http://www.ninds.nih.gov), [www.utoronto.ca](http://www.utoronto.ca), [www.aub.edu.lb](http://www.aub.edu.lb), [www.medline.ru](http://www.medline.ru), [www.medscape.com/ophthalmology](http://www.medscape.com/ophthalmology), [visionscience.com](http://visionscience.com), [www.retina.org/retina](http://www.retina.org/retina), [elibrary.ru](http://elibrary.ru), [medlib.ws](http://medlib.ws), [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru), [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru), [mntk.ru](http://mntk.ru), [www.ophtal.org](http://www.ophtal.org), [www.retinajournal.com](http://www.retinajournal.com), [www.bjophthalmol.com](http://www.bjophthalmol.com), [www.eyeworld.org](http://www.eyeworld.org), [www.aoj.org](http://www.aoj.org), [www.djo.harvard.edu](http://www.djo.harvard.edu), [webofscience.com](http://webofscience.com), [pubmed.com](http://pubmed.com), [www.dissercat.com](http://www.dissercat.com), [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com) ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

хамкорлик офтальморозацеани эрта ташхислаш ва даволашда муҳим аҳамиятга эга эканлиги исботланган ва шу билан бу сурункали дерматозда кўзнинг доимий шикастланишининг олди олинади Иллинойс университетининг кўз касалликлари бўлими (АҚШ), Пенсилвани тиббиёт университети кўз касалликлари бўлими (АҚШ); Dean A. McGee номли Оклахома кўз инфекциясини молекуляр текшириш маркази, кўз бўлими (АҚШ), антибиотиклардан даволашда фойдаланиш самарадорлигини, шунингдек изотретиноин ва гексахлоротциклогексан каби дориларнинг самарадорлиги ҳам исботланган, (Department of Ophthalmology, Ophthalmic Plastic Surgery, Lions Eye Institute, Albany Medical College, Slingerlands (Ньюйорк, АҚШ), София тиббиёт университетининг дерматовенерология бўлими (София) офтальморозацеа билан оғриган беморларни даволашда ангиопротекторларни, микротциркуляция каналининг ҳолатини нормаллаштирадиган ва фибробластлар ва қон томир эндотелийсини ўсишининг патологик омилларини блокировка қилувчи дориларни киритиш мақсадга мувофиқдир; сурункали, қайталанувчи ва оғир ҳолатларда, назоратсиз ангиогенез билан кечадиган торпид сурункали яллиғланиш жараёни (Academic Dermatology & Skin Cancer Institute, М.М. Краснов номидаги “Кўз касалликлари илмий-тадқиқот институти” (Москва, Россия Федерацияси), Тиббиёт ҳдимларини касбий малакасини ривожлантириш маркази (Тошкент, Ўзбекистон).

Дунёда офтальморозацеа билан оғриган беморларни даволаш натижаларини яхшилаш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда, ушбу беморлар популяциясининг кўпайиши, даволаш тактикасига ёндашувларнинг ноаниқлиги ва қониқарсиз даволаш натижалари, шунингдек, иммунобиокимёвий ва клиник-генетик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда офтальморозацеани коррекция усуллариини такомиллаштириш зарурати билан боғлиқ. Шунга кўра, замонавий офтальмологиянинг асосий вазифаси офтальморозацеанинг клиник, иммуногенетик ва биокимёвий хусусиятларини ўрганиш ва уларни коррекциялаш чора-табирларини такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Жаҳон илмий адабиётларнинг кўплаб тадқиқотлари натижасида (E. Lazaridou ва ҳаммуаллифларга кўра), розацеа билан оғриган беморларнинг 33% офтальмологик аломатларга эга, бошқа аломатлар 58-72%ни ташкил этади (Lazaridou E., Fotiadou C., Ziakas N.G., Giannopoulou C., Apalla Z., Ioannides D., 2011). Офтальморозацеа билан оғриган одамларнинг 90% да терининг намоён бўлиши сезиларсиз ёки умуман бўлмаслиги мумкин, бу ташхисни қийинлаштиради. Розацеа билан касалланиш Осиё ва Африка миллатига мансуб одамларга қараганда териси оқ рангдаги популяцияларда кўпроқ бўлади. Офтальморозацеа билан оғриган беморларнинг 20 % да кўз белгилари теридаги ўзгаришнинг намоён бўлишидан олдин бўлган. Адабиёт маълумотлари назорат гуруҳидаги билан солиштириганда офтальморозацеали беморларда кўз ёши таркибида IL-1  $\alpha$  концентрациясининг ошишини такидлаб ўтган. Л. Собрин ва бошқалар ММП-9 нинг (Матрикс металлопротеиназа-9) офтальморозацеа билан

оғриган беморларнинг кўз ёшлари назорат гуруҳида бир хил параметр билан солиштириганда сезиларли даражада кўпроқ фаоллигини аниқладилар (Sobrin L, Liu Z, Monroy D.C., Solomon A., Selzer M.G., Lokeshwar B.L., Pflugfelder S.C., 2020).

Илмий адабиётларга кўра, розацеа учун триггерлар спиртли ичимликлар, кофеин, қиздирувчи ичимликлар, шоколад, ёнғоқлар, ширинлик маҳсулотлари, шунингдек, баъзи ювиш воситалари, косметика, қуёш радиацияси, шамол, иссиқлик, совуқ, юқори намлик, жисмоний ва ҳиссий стресс ва бошқаларни ўз ичига олади. *Helicobacter pylori* ва розацеа ўртасидаги ижобий муносабатни кўрсатади. офтальморозацеа кўпинча икки томонлама бўлади. Одатда кўз қовоқлари, конъюнктива ва шох парда зарарланади. Офтальморозацеага кўз ёши барқарорлигининг бузилиши хос, бу мейбомий безларнинг дисфункцияси билан боғлиқ (З. Дакович ва бошқалар. 2018, Р. Шарма ва бошқалар., 2018).

Россия федерациясини баъзи олимларнинг фикрича шох пардадаги ўзгаришлар одатда 39% да топиладиган шох парданинг пастки учдан бир қисмида нуктали эпителиал кератит сифатида намоён бўлади (Труфинов С.В., Шахбазян Н.П. 2018; Чехова Т.А., Черних В.В., 2020;). Офтальморозацеани, биринчи навбатда, дерматологлар ва офтальмологларнинг биргаликдаги даволашлари керак. Офтальморозацеани даволашда антибиотиклардан фойдаланиш кенг тарқалган ва самарали усул ҳисобланади. Кўпгина тадқиқотлар тетрациклин, докситциклин, азитромитцин, микатцин ва бошқа тетрациклин антибиотикларининг ижобий ролини исботлайди (Шурбей В.А. 2021).

Ўзбекистонда розацеа касалликларини ташхислаш, даволаш, профилактикаси бўйича қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилган, жумладан: Розацеани ривожланишида клиник ва молекуляр генетик асослари (Бабаджанов О.А., 2019), Розацеани ривожланишининг клиник-генетик ва биохимик механизмлари, ҳамда даволаш усуллари такомиллаштириш асослари (Якубов А.А. 2020), розацеа билан оғриган беморларни даволашда ангиопротекторларни, микротциркуляция ҳолатини нормаллаштирадиган ва фибробластлар ҳамда қон томир эндотелиясининг патологик ўсиш омилларини блоклайдиган дориларни киритиш тавсия этилади (Арифов С.С. ва бошқалар 2020). Офтальмодемодекозни ташхислаш ва замонавий даволаш усуллари (Бахритдинова Ф.А., Курязова З.Х. 2006), бироқ, офтальморозацеани кўриш аъзоси ўзгаришларининг клиник-ташхисоти, иммунобиохимик, генетик ва даволашни илмий асослашга қаратилган илмий ишлар бажарилмаган.

Юқоридагиларни эътиборга олиб, бугунги кунда кўз билан боғлиқ ҳолатларнинг диагностикаси характерли тери жароҳатларининг йўқлигида маълум қийинчиликларни келтириб чиқаради ва ҳам офтальмологлар, ҳам дерматологларнинг эътиборини талаб қилади. Шунга асосланиб, Demodex канаси ва *Helicobacter pylori* билан боғлиқ офтальморозацеанинг клиник прогнози учун алгоритмни ишлаб чиқиш ва иммунобиокимёвий ва клиник-генетик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда офтальморозацеани коррекция

усулини такомиллаштириш, янги даволаш схемаларини ишлаб чиқиш масаласи офтальмологияда долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг “Кўрув аъзоси патологик ҳолатини ташхислаш ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш” (2016-2020) шунингдек, ПЗ. -02090009 “Хусусий ва умумий жарроҳлик ва шошилиш тиббий ёрдамнинг янги технологиялари” (2020-2023) илмий-тадқиқот режасига мувофиқ амалга оширилди.

**Тадқиқотнинг мақсади** офтальморозацеанинг клиник, офтальмологик, иммуногенетик ва биокимёвий хусусиятларини аниқлаш ва уларни коррекция усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

офтальморозацеанинг клиник шакллариининг офтальмологик хусусиятларини баҳолаш;

офтальморозацеа ҳамда Demodex ва H.pylori билан боғлиқ офтальморозацеа ривожланишида rs2010963 полиморфизмининг VEGFA генида, T1237C генида, TLR-9 генини Arg753Gln TLR2 генини ва T 330 G IL -2 гени ўрнини аниқлаш;

офтальморозацеа билан оғриган беморларнинг кўз ёши суюқлигидаги яллиғланиш цитокинларини (IL-1 $\beta$ , IL-6) баҳолаш ва олинган натижаларга асосланиб, даволаш усуллари коррекциясини ишлаб чиқиш;

кўз ёши суюқлигининг биокимёвий таркибини ўрганиш, офтальморозацеанинг клиник кўринишларини ҳисобга олган ҳолда ва олинган натижаларга асосланиб, даволаш усуллари коррекциясини ишлаб чиқиш;

клиник ва иммунобиокимёвий кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда офтальморозацеани коррекция қилиш учун тавсия этилган комбинацияланган патогенетик усулнинг терапевтик самарадорлигини баҳолаш;

офтальморозацеани турли клиник кўринишларидаги беморларда олиб бориш алгоритмини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2018-20223 йилларда Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг республика кўз касалликлари клиник шифохонаси, Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган дерматология ва венерология илмий-амалий тиббиёт марказида ва “Dialab medical” клиникасида даволанаётган 105 нафар (202 кўз) офтальморозацеа касаллиги билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳига 30 нафар (60 та кўз) амалий соғлом шахслар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети**ни кўз ёши суюқлиги, периферик веноз қон, офтальморозацеали беморларнинг эпидермасидан биопсия наъмуналари ва соғлом одамларнинг эпидермисини ўрганиш натижалари ташкил этди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертацияда клиник, офтальмологик, дерматологик, инструментал, биокимёвий, иммунологик, генетик ва

статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор офтальморозацеа патогенезида IL-2 гени T330G полиморфизмининг аҳамияти аниқланган, унинг мавжудлиги офтальморозацеа ривожланиш хавфини ошиши исботланган;

VEGFA гени rs2010963 полиморфизмининг G/G генотиби мавжудлиги офтальморозацеанинг *H.pylori* билан ассоциацияланган шакли клиник кечишининг оғирлик даражасини башоратлаш кўрсаткичи эканлиги исботланган;

TLR9 генининг T1237C ва TLR2 генининг Arg/Gln полиморфизми салбий T/C генотиби ташувчиларида Demodex ва *H.pylori* билан ассоциацияланган офтальморозацеани ривожланиш хавфи юқорилиги исботланган;

офтальморозацеали беморларнинг кўз ёши суяқлигида IL-1 $\beta$  ва IL-6 цитокинлари миқдорларининг ўзгариши касалликни оғирлик даражасини баҳолаш мезони эканлиги аниқланган;

офтальморозацеа билан оғриган ва Demodex (+) беморларда кўз ёши суяқлигида Лактат дегидрогеназа (ЛДГ) ва сут кислотаси (СК) нинг ишончли ошиши ( $p < 0,05$ ), касалликни 2-чи хафтасигача ЛДГни ва кузатув давомида СКни ошиб бориши, тўқималарнинг узоқ муддатда гипоксиясиси сабабли "лактат" ацидоз мавжудлиги исботланган;

патогенетик ёндашувга асосланган ҳолда комбинацияланган тизимли ва маҳаллий иммуномодуляторлар ва антиоксидант дори воситаларини қўллаш натижасида иммунологик ва цитокин статусларни меъёрланиши исботланган;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

тавсия этилган иммуногенетик тадқиқот усуллари касалликнинг натижаси ва кечишини прагнозлаш, шунингдек даволаш усулларини коррекция қилиш йўллари ишлаб чиқилган;

тавсия этилган клиник, иммунологик ва биокимёвий диагностика усуллари офтальморозацеа этиопатогенетик жиҳатларини аниқлаш, шунингдек даволаш самарадорлигини баҳолаш учун тадбиқ қилинган;

клиник-иммуногенетик ва биокимёвий диагностика усулларидан олинган маълумотлар асосида офтальморозацеа коррекция қилиш учун комбинацияланган патогенетик асосланган усул ишлаб чиқилган;

офтальморозацеа билан оғриган беморларни диагностика ва даволаш алгоритми ва компютер дастури дерматологик ва офтальмологик текширув вақтида офтальморозацеа билан касалланган беморларни аниқлаш фоизини оширади ва кўриш аъзоларидан жиддий асоратларни камайтириш учун беморнинг аҳволини назорат қилиб боради. Ушбу дастур соғлиқни сақлаш амалиётига тадбиқ этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Натижаларнинг ишончлилиги беморларнинг аҳволини баҳолашнинг объектив мезонлари, диагностика ва даволашнинг замонавий усуллари, услубий ёндашувлар ва статистик таҳлил мажмуаларини тўғри қўллаш билан исботланди. Тадқиқот

етарли миқдордаги клиник материалда амалга оширилди. Кўриб чиқилган муаммоларни ҳал қилиш тиббий статистиканинг замонавий тасдиқланган усулларидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди. Диссертацияда муҳокама қилинган муаммоларни ҳал қилиш усуллари офтальморозацеа билан оғриган беморларни ташхислаш ва даволашда замонавий илмий ва амалий тушунчалар ва ёндашувларга асосланди.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, олинган хулосалар ва таклифлар ўзига хос назарий асосга эга бўлиб, офтальморозацеанинг клиник-офтальмологик, иммуногенетик ва биокимёвий хусусиятларини ўрганишга ушбу касалликни даволаш усуллари такомиллаштиришда муҳим ҳисса қўшиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, тавсия этилган иммуногенетик тадқиқот усуллари офтальморозацеанинг кечиши ва натижаларини олдиндан прогнозлашга имкон беради ва иммунобиокимёвий ва клиник-генетик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган даволаш усуллари касалликни қайталаниши ва асоратларни камайтириш беморнинг касалхонада қолиш муддатини қисқартириш ва кўрув аъоларининг функционал ҳолатини яхшироқ тиклаш орқали даволаш натижаларини яхшилаши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази экспертлар кенгашининг 2024-йил 30-апрелдаги 4-сонли хулосасига асосан:

*биринчи илмий янгилик:* илк бор офтальморозацеа патогенезида IL-2 гени T330G полиморфизмининг аҳамияти аниқланган, унинг мавжудлиги офтальморозацеа ривожланиш хавфини ошириши исботланган; илмий янгиликнинг аҳамияти: офтальморозацеали беморларда кўз белгиларининг оғирлигини ташхислаш ва башорат қилиш учун янада чуқурроқ ёндашув амалга оширилди, бу полиморфизм офтальморозацеа ривожланишига мойилликнинг генетик тузилишини шакллантиришга маълум ҳисса қўшади; илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё вилояти филиалининг 2022 йил 22 февралдаги 10-сон ва Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган вилояти филиалининг 2022 йил 8 февралдаги 8-сонли ҳамда Навоий вилоят кўз касалликлари шифохонасининг 2022 йил 18 январдаги 4/1-сонли буйруқлари билан клиник амалиётга татбиқ этилди; *илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* касалликнинг натижаси ва кечишини башорат қилиш учун IL-2 генининг T330G полиморфизмини аниқлаш учун молекуляр генетик тадқиқотлар ўтказиш; *илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* молекуляр-генетик тадқиқотларнинг олинган натижалари офтальморозацеа билан оғриган беморларга касалхонага ётқизилган биринчи кундан бошлаб патогенетик жиҳатдан асосланган дори танлаш имконини беради. Даво харажатларини камайтириш ва ётоқ

кунларини қисқартиришнинг иқтисодий самарадорлиги амалга ошириш миқёсида (n=83) 2 490 000 сўмни ташкил этади. **Хулоса:** ушбу илмий янгиликни диагностика стандартларига киритиш офтальморозацеанинг ноқулай натижаларини ўз вақтида башорат қилиш ва коррекция қилиш имконини беради.

*иккинчи илмий янгилик:* VEGFA гени rs2010963 полиморфизмининг G/G генотиби мавжудлиги офтальморозацеанинг *H.pylori* билан ассоциацияланган шакли клиник кечишининг оғирлик даражасини башоратлаш кўрсаткичи эканлиги исботланган; илмий янгиликнинг аҳамияти: офтальморозацеа намоён бўлишининг оғирлигини ташхислаш ва башорат қилиш учун янада чуқурроқ ёндашув амалга оширилди; бу полиморфизм *H.pylori* билан боғлиқ офтальморозацеа ривожланишига мойилликнинг генетик тузилишини шакллантиришга маълум ҳисса қўшади; илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё вилояти филиалининг 2022 йил 22 февралдаги 10-сон ва Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган вилояти филиалининг 2022 йил 8 февралдаги 8-сонли ҳамда Навоий вилоят кўз касалликлари шифохонасининг 2022 йил 18 январдаги 4/1-сонли буйруқлари билан клиник амалиётга татбиқ этилди; илмий **янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** VEGFA генининг rs2010963 полиморфизмини, касалликнинг натижаси ва кечишини, *H.pylori* ассоциацияси эҳтимолини аниқлаш учун молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш; **илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** молекуляр генетик тадқиқотлар натижаларини амалга ошириш офтальморозацеа билан касалланган беморларга ташхис қўйиш самарадорлигини оширади, асоратларни ривожланиш эҳтимолини башорат қилади ва касалхонада қолиш муддатини 10 кундан 7 кунгача қисқартириш орқали даволашнинг иқтисодий харажатларини 1 810 000 сўм тежалишига олиб келди. **Хулоса:** ушбу илмий янгиликни диагностика стандартларига киритиш офтальморозацеанинг ноқулай натижаларини ўз вақтида башорат қилиш ва коррекция қилиш имконини беради.

*учинчи илмий янгилик:* TLR9 генининг T1237C ва TLR2 генининг Arg/Gln полиморфизми салбий T/C генотиби ташувчиларида *Demodex* ва *H.pylori* билан ассоциацияланган офтальморозацеани ривожланиш хавфи юқорилиги исботланган; илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё вилояти филиалининг 2022 йил 22 февралдаги 10-сон ва Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган вилояти филиалининг 2022 йил 8 февралдаги 8-сонли ҳамда Навоий вилоят кўз касалликлари шифохонасининг 2022 йил 18 январдаги 4/1-сонли буйруқлари билан клиник амалиётга татбиқ этилди; **илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** TLR9 генининг T/C

полиморфизми T1237C ва TLR2 генининг Arg/Gln генотипик вариантыни аниқлаш учун молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш касалликнинг кечишини ҳамда Demodex ва H.pylori билан боғланиш имкониятини олдиндан айтиш имконини беради; **илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** молекуляр-генетик тадқиқотларнинг натижалари офтальморозацеа билан касалланган беморларни касалхонага ётқизилган биринчи кундан бошлаб адекват даволашни буюришга имкон беради ва шу билан касалликнинг оғирлигини, даволашнинг иқтисодий харажатлари самарадорлигини камайтиради, асоратлар хавфини камайтириш ва стационар даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига керакли клиник самарадорлик билан 1 666 600 сўмни ташкил этди. **Хулоса:** ушбу илмий янгиликнинг диагностика стандартларига киритилиши офтальморозацеа Demodex ва H.pylori билан боғланиш имкониятини ўз вақтида тахмин қилиш ва адекват коррекция қилишни ўз вақтида белгилаш имконини беради.

**тўртинчи илмий янгилик:** офтальморозацеали беморларнинг кўз ёши суяқлигида IL-1 $\beta$  ва IL-6 цитокинлари миқдорларининг ўзгариши касалликни оғирлик даражасини баҳолаш мезони эканлиги аниқланган; илмий янгиликнинг аҳамияти: офтальморозацеали беморларнинг кўз ёши суяқлигида IL-1 $\beta$  ва IL-6 яллиғланиш цитокинларининг миқдори ошиши яллиғланиш жараёнининг мавжудлигини кўрсатади. IL-1  $\beta$  яллиғланиш ва иммунитетнинг муҳим медиатори, IL-6, IL-8 ва TNF- $\alpha$  каби бошқа яллиғланиш цитокинларининг кучли индукторидир. IL-1 $\beta$  ревматоид артрит ва периодонтит каби яллиғланиш касалликлари учун потенциал терапевтик нишон ҳисобланади. Шунингдек, қуруқ кўз, псевдофакик буллёз кератопатия ва герпетик кератит каби шох парда ва кўз юзаси касалликларининг патогенезида иштирок этади, яъни бу цитокинларнинг кўпайиши касалликнинг оғирлигини даражасини кўрсатади. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё вилояти филиалининг 2022 йил 22 февралдаги 10-сон ва Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган вилояти филиалининг 2022 йил 8 февралдаги 8-сонли ҳамда Навоий вилоят кўз касалликлари шифохонасининг 2022 йил 18 январдаги 4/1-сонли буйруқлари билан клиник амалиётга татбиқ этилди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** цитокинларнинг миқдори кўпайиши бузилишларни эрта ташхислаш ва тезда коррекция қилишга ёрдам беради: масалан, глюкокортикостероидлар ва иммуномодулятор таъсирга эга бўлган дори-дармонларни буюриш. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** иммунологик текширув натижалари офтальморозацеали беморларга иммуномодулятор таъсирга эга бўлган дори воситаларни патогенетик асосланган равишда қоллаш имконини берди. Даволанишга сарфланадиган иқтисодий самарадорлик ҳар бир беморда 1 232 000 сўмни ташкил этади. **Хулоса:** цитокинларнинг миқдори кўпайишини эрта аниқлаш даволашни тўғри коррекция қилиш ва патогенетик асосланган равишда

иммуномодуляторларни қўллаб, асоратларни олдини олиш имконини беради.

*бешинчи илмий янгилик:* офтальморозацеа билан оғриган ва Demodex (+) беморларда кўз ёши суюқлигида Лактат дегидрогеназа (ЛДГ) ва сут кислотаси (СК) нинг ишончли ошиши ( $p < 0,05$ ), касалликни 2-чи хафтасигача ЛДГни ва кузатув давомида СКни ошиб бориши, тўқималарнинг узок муддатда гипоксиясиси сабабли "лактат" ацидоз мавжудлиги исботланган; илмий янгиликнинг аҳамияти: офтальморозацеа билан оғриган беморларда кўз ёши суюқлигида ЛДГ ва СК нинг кўпайиши беморларда тўқималарнинг ўткир гипоксияси ва кўрув аъзоларидаги дистрофик ўзгаришлар натижасида узок муддатли "лактат" ацидоз мавжудлигини кўрсатади, бу эса ўз навбатида антиоксидантлар буюриш заруриятини келтириб чиқаради. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё вилояти филиалининг 2022 йил 22 февралдаги 10-сон ва Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Наманган вилояти филиалининг 2022 йил 8 февралдаги 8-сонли ҳамда Навоий вилоят кўз касалликлари шифохонасининг 2022 йил 18 январдаги 4/1-сонли буйруқлари билан клиник амалиётга татбиқ этилди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** яллиғланиш цитокинларнинг кўпайишини эрта аниқлаш гипоксик ҳолатларини тезда коррекция қилишга ёрдам беради: антиоксидантларни буюриш – антиоксидант сифатида эркин радикал жараёнларни ва яллиғланишни камайтиришга ва Demodex ривожланишини тўхтатади. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: кўз ёши суюқлигида ЛДГ ва СК ни аниқлашнинг диагностик усули, айниқса офтальморозацеанинг Demodex билан боғлиқлигида касаллик асоратларини антиоксидант препаратларини қўллаш натижасида минималлаштириш имконини берди. **Иқтисодий самарадорлик** ҳар бир беморда 2 100 000 сўмни ташкил этади ( $n=83$ ). **Хулоса:** офтальморозацеа билан оғриган беморларда кўз ёши суюқлигида ЛДГ ва СКни юқори миқдорда аниқланиши, даволанишни тўғри коррекция қилиш ва асоратларни олдини олиш имконини беради;

*олтинчи илмий янгилик:* патогенетик ёндашувга асосланган ҳолда комбинацияланган тизимли ва маҳаллий иммуномодуляторлар ва антиоксидант дори воситаларини қўллаш натижасида иммунологик ва цитокин статусларни меъёрланиши исботланган; илмий янгиликнинг аҳамияти: офтальморозацеани даволашда комбинирланган патогенетик ёндашув асосида ўтказилган терапия асоратлар ҳавфини пасайтириб, даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан касалликнинг оғирлигини 4,3 баробар камайтириш, иммунологик ва цитокин статусларини меъёрлашишни таъминлайди. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё вилояти филиалининг 2022 йил 22 февралдаги 10-сон ва Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-

амалий тиббиёт маркази Наманган вилояти филиалининг 2022 йил 8 февралдаги 8-сонли ҳамда Навоий вилоят кўз касалликлари шифохонасининг 2022 йил 18 январдаги 4/1-сонли буйруқлари билан клиник амалиётига татбиқ этилди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** офтальморозацеани молекуляр-генетик, клиник-иммунологик, биохимик текшириш усуллари натижаларига асосланган ҳолда комбинацияланган патогенетик ёндашув равишда даволаш тўлиқ клиник тикланиш, асоратларни олдини олиш ва ҳаёт сифатини яхшилашдан иборат. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** олинган натижаларни амалиётда қўллаш офтальморозацеа билан оғриган беморларни даволаш самарадорлигини ошириш ҳамда 88% ҳолларда тўлиқ клиник тикланиш ва сезиларли яхшиланишга эришиш, асоратларни даволаш билан боғлиқ иқтисодий харажатларни камайтириш имконини берди. Умуман олганда, ушбу даволаш усулини услубий тавсияномалар натижаларига мувофиқ қўллаш натижасида ҳар бир бемор харажатида 1 270 000 сўм тежашга эришилди. **Хулоса:** Офтальморозацеани комбинацияланган патогенетик ёндашувга асосланиб ишлаб чиқилган даволаш усуллари асоратларни олдини олиш ва 88% ҳолларда тўлиқ клиник тикланиш ва сезиларли яхшиланишга эришиш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Ушбу тадқиқот натижалари 5 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 халқаро ва 2 республика конференцияларида муҳокама қилинди.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 23 та илмий иш чоп этилган, шу жумладан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясиси томонидан диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган нашрларда 13 та журнал мақолалари, жумладан 10 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, олти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертация ҳажми 188 бет.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланади, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланади, ишнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилади, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинади, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, соғлиқни сақлаш амалиётига татбиқ этилиши, тадқиқот натижалари, чоп этилган ишлар тўғрисидаги маълумотлар ва диссертация тузилиши келтирилади.

Диссертациянинг **“Офтальморозацеа билан оғриган беморларнинг этиопатогенези, клиникаси ва даволашнинг замонавий жиҳатлари”** деб номланган биринчи боби 4 та параграфдан иборат бўлиб унда офтальморозацеа этиопатогенези бўйича адабиётлар маълумотлари келтирилган, касалликнинг

ривожланишига ҳисса қўшадиган хавф омиллари келтирилган, замонавий маълумотлар ва офтальморозацеа муаммосининг ҳолати таҳлил қилинган, офтальморозацеа билан оғриган беморларда ген полиморфизмининг иммуногенетик вариантлари келтирилган. Касалликни даволашнинг мавжуд замонавий усуллари тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Материалнинг клиник тавсифи ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи боби текширилган беморларнинг умумий тавсифини беради. Тадқиқотларнинг клиник объекти бўлиб 2018 йилдан Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика кўз касалликлари клиник шифохонаси, Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика ихтисослаштирилган дерматология ва венерология илмий-амалий тиббиёт марказида ва “Диалаб медикал” клиникасида даволанаётган 105 нафар (202 та кўзлар) офтальморозацеа касаллиги билан оғриган беморлар олинди. Беморларнинг ёши 20 ёшдан 81 ёшгача ( $39,3 \pm 12,8$ ). Улардан 14 нафари эркаklar (13,3%) ва 91 нафари аёллар (86,7%). Текширилган умумий кўзлар сони 202 та бўлиб, шундан 26 та кўзда розацеа-блефарит (12,9%), 154 кўзда розацеа-блефароконъюнктивит (76,2%), 18 та кўзда розацеа-кератит ва розацеа-кератоиридоциклит (8,9%) ва 4 та кўзда розацеа-шоҳ парда яраси (2,0%).

Беморлар стандарт офтальмологик, лаборатория текширувлари, шунингдек, қон ва кўз ёш суюқлигини иммунологик, биокимёвий текширишни ўз ичига олган махсус усуллар билан розацеа билан оғриган беморларда терининг фототипини Фитцпатрик усулида аниқлаш, иммунитет ҳолатини баҳолаш, розацеани диагностик баҳолаш шкаласи (РДБШ) бўйича розацеа даражасини баҳолаш (Адаскевич В.П., 2004), молекуляр -генетик тадқиқот усуллари (IL-2, TLR2, TLR9 ва VEGFA генлари), Demodex ва Helicobacter pylori мавжудлиги диагностикаси протоколига мувофиқ текширилди.

Текширилаётган беморларни даволаш тамойиллари келтирилган. Шу мақсадда барча беморлар 2 гуруҳга бўлинган: биринчи гуруҳга 90 нафар бемор (180 та кўз) киритилган; Улардан 13 нафар (26 та кўз) розацеа-блефарит, 77 нафар бемор (154 та кўз) розацеа-блефароконъюнктивит билан касалланган. Ушбу гуруҳ 2 та даволаш кичик гуруҳига бўлинган: 1А кичик гуруҳ - таққослаш гуруҳи (анъанавий даволаш) - анъанавий даволанган 44 нафар бемор (88 та кўз); 1Б кичик гуруҳи - асосий гуруҳ - 46 нафар бемор (92 та кўз) анъанавий даволанишга биз лубрикант Офтальрон П, Актипол кўз томчиларини қўшдик, тизимли равишда Врагглист Плюс таблеткаси берилди, нисбий ремиссия босқичида Офтальмаг аппаратида 10 сеанс физиотерапия қўлланилди, аскорбин кислотаси ва тиамин бромиди буюрилди. Ушбу гуруҳдаги беморлар юз ва кўз қовоқларининг терисини азелаик кислота ва перметрин эритмалари билан даволанилди. Иккинчи гуруҳга кўзнинг шоҳ пардасинининг зарарланишини ўз ичига олган розацеа билан касалланган 15 бемор (22 кўз) киритилган: розацеа-кератит ва розацеа-кератоиридоциклит - 12 бемор (18 кўз) ва шоҳ парданинг яраси - 3 (4 кўз). Ушбу гуруҳдаги беморлар 2 та кичик гуруҳга бўлинган: 2А кичик гуруҳ - анъанавий

даволанишни олган 8 бемор (11 кўз) нинг таққослаш гуруҳи; 2Б - 7 бемор (11 кўз), уларга анъанавий даволанишга қўшимча равишда қуйидагилар буюрилган: кўз томчилари, Врагглист Плс 6 мг / 400 мг таблетка, Нейрокс таблеткалари, тизимли ва маҳаллий замбуруғга қарши дорилар. Кўз ковоқларига азелаик кислота ва перметрин эритмалари билан ишлов берилган. Нисбатан ремиссия даврида Офтальмаг аппарати ёрдамида 10 та физиотерапия сеанси ўтказилди. ЛДГ ва СК ни нормализация қилиш учун кунига бир марта кислородли кўпик клиник тикланишигача буюрилган. Олинган натижалар статистик таҳлилнинг турли усуллари билан қайта ишланди.

Диссертациянинг **“Офтальморозацеа билан касалланган беморларнинг клиник-офтальмологик ва иммунобиокимёвий тавсифи”** деб номланган учинчи бобида офтальморозацеа билан касалланган беморларнинг (202 та кўз) турли клиник шакллари пайдо бўлиш частотаси ҳамда уларнинг клиник ва офтальмологик хусусиятлари ўрганилган. Улардан: 105 нафар бемор текширувдан ўтказилган, 27 нафар (25,7%) беморда тери ва офтальмологик кўринишлар бир вақтда бошланган. 13 нафар беморда (12,4%) биринчи навбатда офтальморозацеа белгилари пайдо бўлди, кейин тери белгилари пайдо бўлди ва 65 нафарида (61,9%) тери белгилари кўзнинг шикастланишидан олдин пайдо бўлди.

Офтальморозацеа бошланишини ёки кучайишини кўзгатувчи омилларни таҳлил қилганда, 94 нафар (89,5%) беморлар турли сабабларни кўрсатганлиги аниқланди. 16 нафар беморлар (15,2%) ўз касалликларини неврологик касалликлар (стресс, ҳиссий зўриқиш), 37 нафар (35,2%) атроф муҳитнинг юқори инсоляцияси ва ҳароратнинг ўзгаришлари, 15 нафар (14,3%) ҳайз даврининг бузилиши ва кўриш аъзосининг яллиғланишни ва шикастланишдан кейинги касалликларини даволаш – (маҳаллий, узок муддатли антибиотиклар, глюкокортикостероидлар ва вирусга қарши препаратлар) 8 нафар (7,6%) ва олдинги шамоллаш (тонзиллит, синусит, ЎРВИ), 13 нафар (12,4%) – овқатланиш омиллар билан (аччиқ, иссиқ овқат, спиртли ичимликлар), 11 нафар (10,5%) – ташқи косметика воситаларидан фойдаланганлик билан боғлади. Қолган 13 нафар (12,4%) беморлар касалликнинг бошланишига ёки кучайишига сабаб бўлган бирон бир сабабчи омилни айта олмади. Беморларнинг кўпчилигида ошқозон-ичак тракти касалликлари – 29 нафар беморлар (25,9%), гинекологик касалликлар – 28 нафар беморлар (27,6%), микст-патология – 17 (16,2%) беморларда аниқланди.

Розацеа клиник кечишини ўрганиш учун биз Plewig G., Jansen T., Kligman A. (2000) томонидан таклиф қилинган таснифдан фойдаландик. Биз кузатган беморлар розацеанинг қуйидаги босқичларига бўлинган: эритематоз-телеангиэктатик, папуло-пустулёз, пустулёз-тугунли ва унинг вариантлари: ринофима ва стероидли. 27 нафар (25,7%) беморлар розацеанинг эритематоз-телеангиэктатик босқичи билан касалланди, 50 нафар (46,7%) папуло-пустулёз босқичидан, 22 нафар (21%) пустулёз-тугунли босқичидан, 2 нафар (1,9%) ринофима ва стероидли шакли билан 4

нафар (3,8%) беморлар касалланган. Розацеанинг деярли барча клиник босқичларида аёллар эркаклардан устун келди. Шундай қилиб, аёллар эркакларга қараганда эритематоз-телеангиэктатик босқичдан 12,5 марта (23,8%), папуло-пустулёз босқичдан 7,3 марта ва пустулёз-тугунли босқичдан 6,3 марта кўпроқ азият чекишган. Розацеанинг фиматоз варианты фақат эркакларда (2 нафар беморлар – 1,8%), розацеанинг стероид босқичи эса фақат аёлларда (4 нафар беморлар – 3,6%) кузатилган.

Офтальморозацеа ва назорат гуруҳидаги беморларнинг кўз ёши суюқлиги ва қонида IL-1 $\beta$  ва IL-6 таркибини аниқлаш учун иммунологик тадқиқотлар ўтказилди.

IL-1 $\beta$  яллиғланиш ва иммунитетнинг муҳим воситачиси бўлиб, кўп функцияли цитокин бўлиб, умумий ўхшаш биологик таъсирга эга. Бу IL-6, IL-8 ва TNF- $\alpha$  каби бошқа яллиғланиш цитокинларининг кучли индуктори бўлиб, ММП ферментларини ишлаб чиқаришни рағбатлантириши мумкин. IL-6 кўплаб цитокинларга, шу жумладан TNF- $\alpha$  ва IL-1га жавобан фибробластлар, эндотелиал ҳужайралар ва кератиноцитлар каби турли ҳужайралар томонидан ишлаб чиқариладиган плейотроп яллиғланишга қарши цитокиндир. IL-6 ҳам ММП экспрессиясининг кучайишига олиб келиши мумкин.

ОР билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳининг қонида ҳам, кўз ёши суюқлигида ҳам ушбу маркерларнинг таркиби бўйича тадқиқот ўтказилди (1,2-жадваллар).

#### 1-жадвал

##### Офтальморозацеа бўлган ва назорат гуруҳидаги беморларда қон зардобидидаги цитокинлар даражасини таққослаш

Цитокинлар	ОР	КГ	P
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	8,56 $\pm$ 0,13	3,28 $\pm$ 0,13	p<0,05
IL-6 (пг/мл)	16,53 $\pm$ 1,26	8,15 $\pm$ 2,73	p<0,05

#### 2-жадвал

##### Офтальморозацеа бўлган ва назорат гуруҳидаги беморларда кўз ёшидаги цитокинлар даражасини таққослаш

Цитокинлар	ОР	КГ	P
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	211,45 $\pm$ 58,5	49,6 $\pm$ 26,99	p<0,05
IL-6 (пг/мл)	16,53 $\pm$ 1,26	8,15 $\pm$ 2,73	p<0,05

Шундай қилиб, офтальморозацеа билан кўз ёши суюқлигида яллиғланиш цитокинлари IL-1  $\beta$  ва IL-6 даражасида сезиларли ўсиш кузатилади. Ушбу кўтарилишнинг аксарияти кўз ёши айланишининг камайиши натижасида юзага келиши мумкин ва кўз ёшининг турғунлигини ва кўз юзаси яллиғланишининг давом этишига ёрдам берадиган муҳим ижобий қайта алоқа механизмини ташкил қилиши мумкин. Розацеа- кератит

ва розацеа- яраси бўлган беморларда кўз ёши суяқлигидаги IL-1 $\beta$  ва IL-6 нинг миқдори блефаритли беморларга қараганда сезиларли даражада юқори бўлган ( $59,4 \pm 7,2$  ва  $250,4 \pm 45,5$  га нисбатан  $25, 3 \pm 4,2$  ва  $118,5 \pm 61,5$ ), бу белгиларнинг даражаси кўзнинг шикастланишининг оғирлигига боғлиқлигини кўрсатади. Офтальморозацеа билан оғриган беморларнинг кон плазмасида, шунингдек, касалликнинг оғирлигига қараб, соғлом одамларга нисбатан яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-1 $\beta$ , IL-6) миқдори кўпайган. Яллиғланишга қарши цитокинларнинг тўпланиши яллиғланиш реакциясининг ривожланишига олиб келади, шунингдек, грам-мусбат бактериялар (*Staphylococcus epidermidis*), шунингдек Demodex, Demodex brevis сонининг кўпайишига олиб келади, бу розацеа кўз шаклида микробли яллиғланиш назариясининг ҳақиқийлигини исботлайди. Юқоридаги омилларни ҳисобга олган ҳолда, глюкокортикостерларни ва иммуномодуляцион таъсирга эга дори-дармонларни буюриш тўғри деб ҳисобланади.

Кўз ёши суяқлигининг биокимёвий таҳлили 70 беморда, 35 Demodex (-) и Demodex (+) вакилларида, шунингдек, даволаш пайтида назорат гуруҳида, даво пайтида 1, 2 ва 3 ҳафтадан сўнг ўтказилди (3-жадвал).

### 3-жадвал

#### ОРнинг турли клиник шаклларида лактатдегидрогеназа фаоллиги ва кўз ёши суяқлигидаги сүт кислотаси концентрацияси (M $\pm$ m)

Кўрсаткичлар	КГ n=30	Тадқиқот муддати	Клиник шакллар	
			Demodex (-)	Demodex ( $\pm$ )
ЛДГ, МкМ/мл	44,9 $\pm$ 1,9	Мурожаат қилинганда	72,4 $\pm$ 3,7*	79,2 $\pm$ 3,1*
		1 ҳафта	69,5 $\pm$ 3,4*	71,9 $\pm$ 3,2*
		2 ҳафта	54,3 $\pm$ 2,9	67,2 $\pm$ 2,7*
		3 ҳафта	46,5 $\pm$ 2,3	55,4 $\pm$ 2,4
МК, МкМ/мл	2,67 $\pm$ 0,51	Мурожаат қилинганда	6,25 30,59*	9,7130,58*,**
		1 ҳафт	4,92 $\pm$ 0,57*	8,45 $\pm$ 0,59",**
		2 ҳафта	3,75 $\pm$ 0,49	6,21 $\pm$ 0,53*,**
		3 ҳафт	2,91 $\pm$ 0,44	5,26 $\pm$ 0,54*,**

Изоҳ: Кўрсаткичларни таққослашда фарқларнинг аҳамияти (p 0,05) :

\* - КГ ва ОР Demodex (-); \*\* - ОР Demodex (-) ва ОР Demodex (+).

Жадвалдан кўришиб турибдики, даволаниш пайтида иккала гуруҳдаги беморларда КГ га нисбатан ЛДГ ва СК даражаси сезиларли даражада ошди. Demodex (-) гуруҳида ЛДГ ва СК контцентрацияси 1 ҳафтадан сўнг сезиларли даражада ошди, улар 2-ҳафтада нормаллашди ва Demodex (+) гуруҳида ЛДГ нинг сезиларли даражада юқори даражалари 2 ҳафтагача қайд этилди ва СК бутун кузатиш даври давомида КГ билан солиштирганда сезиларли даражада ошган.

Demodex (-) да кўз ёши суюқлигидаги СКдаги максимал ЛДГ уларнинг 1 ҳафтадан сўнг камайиши ва 2 ҳафтадан кейин мос ёзувлар нормаларига эришиш бундай беморларда ўткир тўқималар гипоксиясини кўрсатади. Demodex (+) беморларда ЛДГ даражаси 2 ҳафтагача кўтарилади ва 3 ҳафтадан кейин биров пасаяди, лекин нормаллашмайди, бизни бундай беморларда ОРнинг барча босқичлари узоқроқ давом этади деган хулосага олиб келади. Кузатув давомида СК нинг сезиларли даражада юқори бўлиши бизга тўқималарнинг гипоксияси ва кўзлардаги дегенератив ўзгаришлар туфайли узоқ муддатли «лактат» ацидоз ҳақида гапиради.

Диссертациянинг тўртинчи бобида “**VEGFA (634G/C), IL-2 (T330G), TLR-2 (Arg753Gln) ва TLR-9 (T1237C) генларининг полиморф вариантларини офтальморозацеа билан оғриган ва назорат гуруҳидаги беморларнинг текширилган намуналарида тақсимланишининг умумий хусусиятлари**” VEGFA (634G/C) генлари, IL-2 (T330G), TLR-2 (Arg753Gln) ва TLR-9 (T1237C) полиморфик вариантларини кўз розацеяси билан боғлаш таҳлили 83 нафар беморларнинг намунасида ўтказилди, улардан 61 нафарида Demodex манфий, 22 нафарида Demodex мусбат эди.

VEGFA гени rs2010963 полиморфизми турини 634 нуклеотид позитсиясида “G” ни “C” билан алмаштирадиган сезиларли даражада муҳим локус ҳисобланади. Бу локус томир эпидермал ўсиш омилининг юқори ифодаси билан боғлиқ деб ҳисобланади, бу эндотелиал пролиферациянинг бузилишига ва томир ўтказувчанлигини оширади.

VEGFA гени rs2010963 полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантларини офтальморозацеа билан оғриган беморлар ва соғлом одамлар гуруҳларида тақсимлаш таҳлили шуни кўрсатдики, популяция намунасидаги ушбу маркер учун генотипларнинг ҳақиқий тақсимооти Харди- Вайнберг мувозанати ( $p > 0,05$ ) назарий жиҳатдан кутилганига тўғри келади (4-жадвал).

#### 4-жадвал

#### ОГ ва КГда РХВ га кўра VEGFA генининг rs2010963 полиморфизми генотипларини тақсимлашнинг кутилаётган ва кузатилган частоталари

Аллеллар	ОЗ билан беморларнинг умумий гуруҳи				Назорат гуруҳи					
	Аллеллар частотаси				Аллеллар частотаси					
<b>G</b>	0,8				0,86					
<b>C</b>	0,2				0,14					
Генотиплар	Генотиплар частотаси		$\chi^2$	P	дф	Генотиплар частотаси		$\chi^2$	P	дф
	Кузатилган	Кутилган				Кузатилган	Кутилган			
<b>G/G</b>	0,66	0,63	0,12	0,09	1	0,75	0,74	0,1	0,2	1
<b>G/C</b>	0,27	0,33	0,94			0,21	0,24	0,7		
<b>C/C</b>	0,07	0,04	1,82			0,04	0,02	1,3		
<b>Жами</b>	1.0	1.0	2,88			1.0	1.0	2,1		

Тадқиқот гуруҳлари беморларида VEGFA генининг rs2010963 аллел ва генотипик полиморфизмларини ўрганиш шуни кўрсатдики, популяция намунасидаги ушбу маркер учун генотипларнинг ҳақиқий тақсимооти РХВ

( $p \leq 0,05$ ) (4-жадвал). Офтальморозацеа билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳларида ушбу локуснинг G ва C аллелларининг тарқалиши мос равишда: 0,86 ва 0,14 га нисбатан 0,80 ва 0,20 эди.

Офтальморозацеа билан касалланган беморларнинг бирлашган гуруҳида G/G, G/C ва C/C генотипларининг кузатилган ва кутилган частоталари мос равишда 0,66/0,63, 0,27/0,33 ва 0,07/0,04 ни ташкил этди. Қиёсий гуруҳда бу генотипларнинг частотаси 0,75/0,74, 0,21/0,24 ва 0,04/0,02 ни ташкил этди.

Таҳлил натижасида офтальморозацеа билан оғриган беморларнинг солиштирилган асосий гуруҳи ва шартли соғлом шахслар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар қайд этилмади ( $p < 0,05$ ). VEGFA генининг rs2010963 полиморф вариантынинг  $\chi^2$  мезонига ва ОР бўйича тақсимланишининг статистик таҳлили шуни кўрсатдики, ёввойи турдаги аллеллар учун гомозиготлар, гетерозиготлар ва заиф аллеллар учун гомозиготлар частоталарида ОГ ва КГ ўртасида сезиларли фарқлар йўқ.

Ушбу иш биринчи бўлиб IL-2 генининг T330G полиморфизмини таҳлил қилди, бу бир гуруҳ беморларда ва популяция намунасида ОР хавфи ортиши белгиси сифатида қаралади. IL-2 генининг T330G полиморфизми генотипларининг ўрганилган беморлар ва назорат гуруҳларида тарқалиши PХВ га мувофиқлиги текширилди. Ҳақиқий кузатилган ва назарий гетерозиготлик даражаси  $X_{\text{ехп}}$  ва кутилган гетерозиготликнинг кузатилган  $X_{\text{обс}}$  дан нисбий оғиши (D) ҳисоблаб чиқилган.

5-жадвалда  $X_{\text{обс}}$  ва  $X_{\text{ехп}}$  генотипларининг частота тақсимоти ва шартли соғлом одамлар ва офтальморозацеа билан касалланган беморларнинг намуналарида IL-2 генининг T330G полиморфизмининг ген хилма-хиллиги кўрсаткичлари келтирилган. Кўриниб турибдики, иккала намунада генотипларнинг ҳақиқий қиймати PХВ учун назарий жиҳатдан кутилган қийматга мос келади ( $p = 0,1$ ).

#### 5-жадвал

#### IL2 генининг T330G полиморфизми генотипларининг тарқалиши ва уларнинг ОГ ва КГда PХВ га мос келиши

Генотип	ОЗ билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳи				Назорат гуруҳи					
	Генотиплар тақсимланиши		$\chi^2$	*р	*Д	Генотиплар тақсимланиши		$\chi^2$	р	Д
	$X_o$	$X_e$				$X_o$	$X_e$			
T/T	0,55	0,52	0,16	0.1	-0,16	0,78	0,77	0,01	0.4	- 0,09
T/G	0,34	0,4	0,83			0,2	0,22	0,13		
G/G	0,11	0,08	1,08			0,02	0,02	0,47		

Изоҳ:  $\chi^2$  – генотипларнинг частоталари ўртасидаги фарқларни баҳолаш мезони ва мос равишда генотипларнинг ҳақиқатда кузатилган тақсимотининг PХВ учун назарий жиҳатдан кутилганига мос келишини баҳолаш мезони.  $p^*$ –ўрганилаётган локуслар генотипларининг частоталарини баҳолашда фарқларнинг статистик аҳамиятлилик даражаси.  $N_o$ ,  $N_e$  - мос равишда кузатилган ва кутилган гетерозиготлик. \*Д – ҳақиқатда кузатилган гетерозиготликнинг назарий кутилган  $D=(X_o - X_e)/X_e$  дан нисбий оғиши

Офтальморозацеа билан оғриган беморларнинг умумий гуруҳида Т/Т, Т/Г ва G/G генотипларининг кузатилган қийматлари кутилганлар билан солиштириш мумкин эди ва  $p = 0,1$  билан мос равишда  $0,55 / 0,52$ ,  $0,34 / 0,4$  ва  $0,11/0,08$  ни ташкил этди. Қиёсий намунада Т/Т, Т/Г ва G/G генотипларининг кузатилган қийматлари назарий жиҳатдан кутилганларга ўхшаш ва қуйидагича эди:  $0,78 / 0,77$ ,  $0,2 / 0,22$  ва  $0,02 / 0,02$ ,  $p = 0,4$  (5- жадвал).

Беморлар гуруҳида ва популяция намунасида кутилаётган минимал гетерозиготлик ( $X_{\text{exp}}$  қиймати)  $0,34$  дан  $0,4$  гача бўлган, бу бизнинг популяциямиздаги ўрганилаётган локуснинг ген хилма-хиллигининг анча юқори эканлигини кўрсатади. Шу билан бирга, кутилган гетерозиготлик қийматларининг ҳар икки гуруҳда кузатилган гетерозиготликдан ҳисобланган нисбий оғиши манфий қийматни кўрсатди ва мос равишда  $D = -0,16$  ва  $-0,09$  ни ташкил этди.

Шундай қилиб, тадқиқотимиз натижалари шуни кўрсатдики, IL-2 генининг T330G полиморфик локусининг генотипик вариантлари тақсимланиши назарий жиҳатдан кутилган, яъни бу ҳолда, РХВ иккала намунада ҳам аниқ амалга оширилади. Иккала намуна ҳам гетерозигот генотипнинг жуда юқори частотаси (мос равишда  $0,4\%$  ва  $0,22\%$ ) ва шунинг учун нисбатан юқори даражадаги генетик ўзгарувчанлик билан тавсифланган. IL-2 генининг T330G полиморфик локусининг юқори гетерозиготлик даражаси, бу маркерни розацеа, шу жумладан офтальморозацеа шаклланиши билан боғлиқ бўлган кейинги таҳлил қилиш учун самарали қилади.

ОГ ва СГдаги аллел вариантлари Т ва G  $87,7\%$  ва  $12,4\%$  га нисбатан  $72,3\%$  ва  $27,7\%$  частота билан аниқланди. Статистик жиҳатдан қайта ишланганда, кичик ноқулай аллел G ни ташиш частотасида сезиларли фарқ бор, бу СГда сезиларли даражада юқори эди ( $\chi^2=12,0$ ;  $p = 0,01$ ; OR = 2,7; 95% СИ: 1,55 - 4,79).

Ўрганилган беморлар ва назорат гуруҳларида Т/Т, Т/Г ва G/G генотипларини ташувчиларнинг нисбати мос равишда  $77,8\%$ ,  $19,8\%$  ва  $2,5\%$  га нисбатан  $55,4\%$ ,  $33,7\%$  ва  $10,8\%$  ни ташкил этди. Т/Г гетерозигот генотипининг ташувчилари улуши клиник гуруҳда КГ билан солиштирганда сезиларли даражада ошади (мос равишда  $33,7\%$  га нисбатан  $19,8\%$ ). Таҳлил шуни кўрсатдики, ушбу генотипнинг ташилиши патологиянинг ривожланиш эҳтимолини  $2,1$  бараварга оширди ( $\chi^2=4,1$ ;  $P=0,03$ ; OR=2,1; 95% СИ:1,02 – 4,19).

Назорат гуруҳига нисбатан беморларда кичик генотип G/G частотаси ўзгаришининг статистик жиҳатдан муҳим динамикаси аниқланди. Беморларда, соғлом назоратчилар билан солиштирганда, бу генотип  $4$  баравардан кўпроқ ўсди (мос равишда  $2,5\%$  га нисбатан  $10,8\%$ ) ва бу фарқлар  $5\%$  аҳамиятлилик даражасига етди. G/G генотида РР ривожланишининг ОР хавфи сезиларли даражада  $4,5$  баробар ортади ( $\chi^2=4,6$ ;  $p=0,02$ ; OR=4,8; 95% СИ:1,14 – 20,18).

Бугунги кунга келиб, туғма иммунитетнинг сигнализация рецепторлари - Толл-симон рецепторлари (ТЛР) нинг молекуляр- генетик ва биокимёвий

жихатлари фаол ўрганилмоқда. Аниқланишича, барча ТЛРлар орасида TLR2 ва TLR9 генлари катта қизиқиш уйғотади, чунки айнан уларнинг маҳсулотлари яллиғланишга қарши цитокинлар, микробларга қарши пептидлар ва туғма иммунитетнинг бошқа эффектор молекулаларини (яъни, туғма иммунитет механизми) синтезида фаол иштирок этади.

TLR2 (Arg753Gln) ва TLR9 (T1237C) генларининг ўрганилган полиморф вариантлари генотиплари ва аллеллари частоталарининг қиёсий таҳлили иккала локус учун статистик жиҳатдан аҳамиятсиз фарқларни кўрсатди.

ОГда ёввойи турдаги аллел - TLR2 генининг Arg доминант бўлиб чиқди ва КГ билан солиштирганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори эмас эди (мос равишда 95,8% га нисбатан 95,7%;  $\chi^2=0,01$ ,  $p = 0,98$ ). Минор аллел - Gln ҳам ОГда (4,2%)  $\chi^2=0,01$  ва  $n=0,98$  бўлган КГга (4,3%) қараганда биров камроқ тарқалган. Ушбу аллел ташувчиларда патологияни ривожланиш хавфи даражаси 95% СИ да ОР = 1,0: 1,304-2,880,33 - 2,84.

ОГ ва КГда TLR2 генининг (Arg753Gln) генотиплари частотасини тақсимлашда сезиларли фарқлар топилмади. Ёввойи ва мутант Arg/Arg ва Arg/Gln генотипларининг частоталари мос равишда беморларнинг 93,4% ва 4,2% да қайд этилган.

КГда TLR2 генининг (Arg753Gln) Arg/Arg ва Arg/Gln генотипик вариантлари частотаси мос равишда 95,7% ва 4,3% ни ташкил этди. Arg/Arg ва Arg/Gln генотиплари учун ОР қийматлари  $PP=1$ ,  $\chi^2=0,01$  ва  $p=0,98$  эди.

TLR9 (T1237C) генетик локуси таҳлили шуни кўрсатдики, ОГда доминант генотип Т/Т 72 (86,7%) беморда, Т/С гетерозигот генотипи 11 (13,3%), генотип С/С топилган. ҳеч бир беморда топилмади. Ёввойи Т аллелининг частотаси 93,4%, кам учрайдиган С аллели 6,6% эди. КГда аллеллар ва генотипларнинг тарқалиши уларнинг ОГдаги тарқалишидан сезиларли даражада фарқ қилди. Гомозиготли Т/Т генотипи 88,9% шахсларда, гетерозигот Т/С генотипи 11,1%, ёввойи Т аллелининг частотаси 94,4%, кам учрайдиган С аллели 5,6% ни ташкил этган.

Ноқулай аллел С ва генотип Т/С учун  $PP$  қийматлари  $OP=1,2$  эди. Бироқ, ушбу полиморфик маркерни олиб юришда патологиянинг ривожланиш эҳтимоли  $>1$  бўлишига қарамай, 95% СИ ни созлашда қийматларнинг пастки чегараси  $<1$  (95% СИ: 0,32 - 2,09)  $\chi^2=0,02$  эди ва  $p=0,7$  эди.

Шунинг учун мутант аллелни TLR2 (Arg753Gln) ва TLR9 (T1237C) генларининг гетерозигота ҳолатида ташиш мустақил равишда ОР ривожланиш хавфини келтириб чиқара олмайди.

ОР хавфи билан боғлиқ бўлган ўрганилган полиморф локусларнинг вариантлари ва унинг Демодех билан ва бўлмаган индивидуал клиник шакллари таҳлил қилинди. Ушбу локусларнинг прогностик сифатларини баҳолаш учун АУС қиймати (РОС эгри чизиғи остидаги майдон) РОС таҳлили (Қабул қилувчи оператор хусусиятлари) ёрдамида ҳисоблаб чиқилган. Ўрганилаётган локусларнинг прогностик қиймати ҳам ҳисоблаб чиқилган. Умуман олганда, кўзнинг розацеа ривожланиш хавфи билан боғлиқлигини кўрсатадиган генетик вариантлар учун АУС қийматлари жуда паст (АУС = 0,50-0,58) бўлиб чиқди, бу ушбу полиморфизмларнинг кичик

камситиш қобилиятини кўрсатади. Шунинг таъкидлаш керакки, АУС қиймати ҳам полиморф локусларга эга, бунинг учун умумий ва назорат гуруҳларидаги беморларни солиштирганда кўзнинг розацеа ривожланиш хавфи билан сезиларли боғлиқлик аниқланди (VEGFA генининг rs2010963, АУС = 0,52-0,55). Ушбу маълумотлар ушбу генларнинг мустақил диагностика салоҳиятининг пастлигини кўрсатади. Барча генетик белгиларнинг идоралар сезгирлиги даражаси юқори қийматларни кўрсатди ва 0,69 - 0,94 га тўғри келди. Ушбу маркерларнинг ўзига хослик даражаси мос равишда паст қийматларни кўрсатди - 0,2-0,31 оралиғида. Бироқ, IL-2 генидаги T330G варианты ОС эгри чизиғи остида бироз юқорироқ майдонни берди, бу беморларни назорат намунаси билан солиштирганда офтальморозацеа билан боғлиқлигини кўрсатди (АУС қиймати = 0,60). Демодех (-) ёки КГ (АУС = 0,60) билан маркер учун юқори АУС қиймати ҳам аниқланди, бу ушбу полиморфизмнинг ўртача мустақил таъсирини ва бошқа барча полиморф локуслар билан солиштирганда популяциямизда ОР ривожланиш хавфини тасдиқлайди.

Диссертациянинг **“Микробиологик ва лаборатория-инструментал тадқиқотлар билан боғлиқ офтальморозацеа ривожланишида генетик маркерларни таҳлил қилиш”** деб номланган бешинчи бобида IL-2, TLR2, TLR9 ва VEGFA генларининг полиморфизмининг *H.pylori* ва Demodex билан ассоциацияланган ОР ўзаро боғлиқлиги баҳоланди.

*H.pylori* билан ассоциацияланган розацеада VEGFA гени rs2010963 полиморфизмининг генотипик вариантлари билан боғлиқлигини таҳлил қилиш шунинг кўрсатдики, ОР билан оғриган беморларда ноқулай кичик аллел С улуши ва *H.pylori* ОР бўлмаган беморларга нисбатан сезиларли даражада юқори.  $OR=0,6$ ,  $\chi^2=2,3$  билан;  $P = 0,2$  VEGFA гени rs2010963 аллелининг НР иштирокида ОР билан муҳим боғланишини кўрсатади. Гетерозигот С/С бўлган субъектлар *H.pylori*нинг мавжудлиги сабабли ОР ривожланишининг максимал хавфи билан тавсифланган. *H.pylori*нинг мавжудлиги ОР бўлган беморларда *H.pylori* ушбу махсус генотип мавжудлиги билан сезиларли даражада ошди, шунинг учун  $OR = 1,4$  да  $\chi^2 = 0,7$ ;  $P = 0,5$  *H.pylori*нинг мавжудлиги фонида С/С генотипининг ОР ҳосил бўлиши билан сезиларли боғлиқлигини кўрсатади.

VEGFA гени rs2010963 полиморфизми ва *H.pylori* билан ОР нинг пайдо бўлиши ўртасидаги муҳим боғлиқлик исботланган.

TLR9 гени T1237C полиморфизмининг генотипик вариантлари *H.pylori* билан ассоциацияланган розацеада таҳлил қилиш шунинг кўрсатдики, ОР билан оғриган беморларда *H.pylori* нохуш аллели *H.pylori*сиз ОР билан оғриган беморларга нисбатан кўпроқ аниқланган, шунинг учун  $OR = 0,8$  да  $\chi^2 = 2,2$  ва  $P = 0,7$  *H.pylori* фонида ОР шаклланиши патогенезида G аллелининг кичик ролини кўрсатади.

G аллелининг бундай паст таъсири ОР билан оғриган беморлар TLR9 гени томонидан бошқариладиган маҳсулотларнинг *H.pylori* борлигига паст таъсири билан боғлиқ.

IL-2 гени T330G полиморфизмининг генотипик вариантлари *H.pylori*

билан ассоциацияланган розацеада таҳлили шуни кўрсатдики, IL-2 гени T330G полиморфизмининг ОР жараёнига таъсирининг статистик аҳамияти ва НР ҳолда жуда муҳим –  $\chi^2 = 12,0$  ;  $P=0,01$ , яъни. беморда ушбу ноқулай генотипнинг мавжудлиги НР фонида ОР хавфи билан боғлиқ , шунинг учун ОР = 4,8да  $\chi^2 = 4,6$ ;  $P = 0,05$  буни тасдиқлайди. ОР билан оғриган беморларни ўрганиш натижалари ОР нинг оғир кечиши ва асоратлари ривожланишини башорат қилиш, даволаш ва профилактика усуллари оптималлаштириш имконини беради.

Demodex фолсулорум канаси билан боғлиқ офтальморозацеа ривожланишида TLR2 (Arg753Gln) ва TLR9 (T1237C) полиморфизмини таҳлил қилиш қуйидаги натижаларни кўрсатди: ўрганилган полиморф вариантларнинг генотиплари ва аллелларининг қиёсий таҳлили TLR2 (Arg753Gln) ва TLR9 (T1237C) генлари иккала локус учун статистик жиҳатдан аҳамиятсиз фарқларни кўрсатди. ОГ билан оғриган беморларнинг бирлаштирилган намунасида ёввойи турдаги аллел - TLR2 генининг Arg доминант бўлиб чиқди ва КГ билан солиштирганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори эмас эди (мос равишда 95,8% га нисбатан 95,7%;  $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,98$ ) . Минор аллел - Gln ҳам РР (4,2%) бўлган респондентларда  $\chi^2=0,01$  ва  $p=0,98$  бўлган назорат гуруҳига (4,3%) нисбатан бир оз пастроқдир, бу аллел ташувчиларда патологиянинг ривожланиш хавфи ОР= СИ 95% билан 1,0: 1,304-2,880,33 - 2,84. Ўрганилаётган беморлар ва назорат гуруҳларида TLR2 генотипларининг (Arg753Gln) частота тақсимотини солиштирганда сезиларли фарқлар топилмади. Ёввойи ва мутант Arg/Arg ва Arg/Gln генотипларининг частоталари мос равишда беморларнинг 93,4% ва 4,2% да қайд этилган. СГда TLR2 генининг (Arg753Gln) Arg/Arg ва Arg/Gln генотипик вариантлари частотаси мос равишда 95,7% ва 4,3% ни ташкил этди. Arg/Arg ва Arg/Gln генотиплари учун ОР қийматлари  $\chi^2=0.01$  и  $p=0,98$ да ОР=1 эди, бу факт яллиғланишга қарши цитокин Толл-га ўхшаш рецептор 9 нинг аниқ концентрацияси билан боғлиқ, ёввойи генотип ташувчиларга нисбатан бу генотипнинг ташувчилари кўпаяди.

Шундай қилиб, TLR9 генининг T1237C полиморфизмининг Т/С генотипик вариантини олиб ўтиш туғма иммун ва яллиғланиш реакциясининг дисрегуляцияси сабабларидан бири бўлиши мумкин ва бу полиморфик вариант тананинг генетик тузилишини шакллантиришга маълум ҳисса қўшади. Demodex канаси(+) га сезувчанлиги ва республикамизда офтальморозацеа ривожланиши (ёки берилган ушбу шартли-патоген кана фаоллашишига ҳисса қўшади).

IL-2 генининг T330G полиморфизмининг ролини ўрганиш Demodex фоллисулорум билан боғлиқ офтальморозацеа ривожланишида қуйидаги натижаларни кўрсатди: Demodex (+) кичик гуруҳида қулай аллел С мавжудлигининг частотаси Demodex (-) кичик гуруҳидан юқори - 81,8% ва 68,9%. Demodex (-) беморларида ноқулай аллел G 31,2%, Demodex (+) кичик гуруҳида эса 18,2% ни ташкил этди. Статистик жиҳатдан қайта ишланганида, назорат гуруҳида сезиларли даражада юқори бўлган кичик ноқулай аллел G ни ташиш частотасида сезиларли фарқ қайд этилди ( $\chi^2=12.0$ ;  $p=0,01$ ; ОР=2.7;

95% СИ:1,55 - 4,79). Ўрганилган беморлар ва назорат гуруҳларида Т/Т, Т/Г ва G/G генотипларини ташувчиларнинг нисбати мос равишда 77,8%, 19,8% ва 2,5% га нисбатан 55,4%, 33,7% ва 10,8% ни ташкил этди.

Таҳлил шуни кўрсатдики, ушбу генотипнинг ташилиши патологиянинг ривожланиш эҳтимолини 2,1 баробарга оширди ( $\chi^2=4,1$ ;  $P=0,03$ ;  $OR=2.1$ ; 95% СИ:1,02 - 4,19).

Назорат гуруҳига нисбатан беморларда G/G кичик генотипининг частотаси ўзгаришининг статистик жиҳатдан муҳим динамикаси аниқланди. Беморларда, соғлом шахслар билан солиштирганда, бу генотип 4 баравардан кўпроқ ўсди (мос равишда 2,5% га нисбатан 10,8%) ва бу фарқлар 5% аҳамиятлилик даражасига етди. G/G генотипига эга бўлган ОРни ривожланиш хавфи сезиларли даражада 4,5 баробар ортади ( $\chi^2=4,6$ ;  $p=0,02$ ;  $OR=4,8$ ; 95% СИ : 1,14 - 20,18).

Беморларда доминант Т/Т генотипининг частотаси назорат гуруҳига қараганда сезиларли даражада паст бўлиб, 5% аҳамиятлилик даражасига етди (55,4% га нисбатан 78%, мос равишда  $\chi^2=9,2$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=0,4$ ). 95% СИ : 0,18-0,69), бу генотипнинг офтальморозацеа шаклланишига нисбатан ҳимоя таъсирини кўрсатади .

Шундай қилиб, IL-2 генининг T330G локусуниги Т/Г ва G/G генотипик вариантлари ОР ривожланиш хавфининг ошиши билан сезиларли даражада боғлиқ. Т/Т генотипик варианты, аксинча, офтальморозацеа хавфи бўйича аниқ ҳимоя таъсирига эга. Demodex (+) офтальморозацеага мойиллик ривожланиш хавфи ва IL-2 гени T330G полиморфизмининг аллел ва генотипларининг мойил вариантларини тақсимлаш ўртасидаги боғлиқлик аниқланмаган, бу эса патологиянинг ушбу шаклини ривожланиш хавфида ушбу маркердан фойдаланишга прогноз қилиш имконини бермайди.

Бироқ, биз IL-2 генининг T330G генотипининг ноқулай генотипик вариантларини кўпайтириш ва ҳимоя Т/Т генотипини ташиш кўзнинг розацеа ривожланиш хавфини камайтириш билан боғлиқлигини инкор эта олмаймиз.

VEGFA генининг rs2010963 полиморфизмининг Demodex билан боғлиқ офтальморозацеа ривожланишидаги ролини ўрганиш қуйидаги натижаларни кўрсатди: ОГ ва КГда VEGFA генининг rs2010963 полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантларини тақсимлаш таҳлили кўрсатди, популяция намунасидаги ушбу маркер учун генотипларнинг ҳақиқий тақсимоти РХВда назарий жиҳатдан кутилганига тўғри келади ( $p>0,05$ ).

Шундай қилиб, цитокин фаоллигининг ошишига олиб келадиган VEGFA гени rs2010963 полиморфизми Demodex каналар патогенезида иммунологик боғланишга мустақил таъсир кўрсатмайди, бу киприк соҳасидаги ёғ соч фолликулаларнинг шикастланиши ва офтальмодемодекос ривожланиши билан бирга келади.

Диссертациянинг **“Иммунобиокимёвий ва клиник-генетик кўрсаткичларни ҳисобга олган ҳолда офтальморозацеа даволаш усулини такомиллаштириш”** деб номланган олтинчи бобида олинган натижалар асосида офтальморозацеа билан оғриган беморларни даволашнинг такомиллаштирилган усулининг самарадорлиги ўрганилди.

Даволашдан олдин 1 А кичик гуруҳида ўртача ИТВ  $19,11 \pm 0,15$  балл, 1 Б кичик гуруҳида -  $19,92 \pm 0,16$  балл (6-жадвал). 1Б кичик гуруҳида беморлар даволанишдан 10 кун ўтгач терапиянинг субъектив самарадорлигини таъкидладилар ва 20-куни ИТВ  $0,9 \pm 0,02$  баллни ташкил этди. 1А гуруҳида ва 30-куни ИТВ  $0,92 \pm 0,25$  баллни ташкил этди.

**6-жадвал**

**1 -гуруҳ беморларини даволашда ИТВ динамикаси ( $M \pm m$ )**

Беморлар гуруҳи	ИТВ, баллар			
	Даволанишдан аввал	10 сутка	20 сутка	30 сутка
1А	$19,11 \pm 0,15$	$9,93 \pm 1,18$	$4,62 \pm 0,89$	$0,92 \pm 0,25$
1Б	$19,92 \pm 0,16$	$2,22 \pm 0,28^*$	$0,9 \pm 0,02^*$	$0,2 \pm 0,01^*$

Изоҳ: \* – кичик гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги маълумотларнинг ишончилиги ( $P < 0,05$ ).

Даволанишдан сўнг биз розацеа-блефарит, розацеа - блефароконъюнктивит билан оғриган беморларнинг иммунологик ҳолатини ўрганишни ўтказдик, бунинг натижасида иммунитет кўрсаткичларининг ижобий динамикаси иккала гуруҳда ҳам ўрнатилди, лекин айниқса 1Б кичик гуруҳида яққол намоён бўлди.

Анъанавий консерватив даवони олган Demodex (+) билан 1А кичик гуруҳидаги беморларда ИЛ-1β ва ИЛ-6 концентрацияси даволанишдан олдинги қийматларга нисбатан биров ўзгарган. Даволашдан олдин ИЛ-1β концентрацияси  $24,7 \pm 2,5$  пг/мл, даволашдан кейин -  $12,6 \pm 0,8$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Даволашдан олдин ИЛ-6 концентрацияси  $12,7 \pm 1,2$  пг/мл ни ташкил этди, даволашдан кейин -  $8,2 \pm 0,24$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Demodex аниқланмаган бир гуруҳдаги беморларда ИЛ-1β ва ИЛ-6 концентрацияси даволанишдан олдинги қийматларга нисбатан биров ўзгарган. Даволашдан олдин ИЛ-1β конентрацияси  $22,5 \pm 2,8$  пг/мл, даволашдан кейин  $11,9 \pm 1,08$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) Даволанишдан олдин ИЛ-6 концентрацияси  $11,3 \pm 1,5$  пг/мл, даволашдан кейин -  $7,9 \pm 0,7$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Шундай қилиб, 1А кичик гуруҳидаги беморларда даволанишдан кейин ИЛ-1β ва ИЛ-6 концентрациясининг даволашдан олдинги қийматларга нисбатан биров ўзгариши қайд этилди.

1Б кичик гуруҳидаги беморларда даволанишдан кейин ИЛ-1β ва ИЛ-6 концентрациясининг даволашдан олдинги қийматларга нисбатан сезиларли пасайиши қайд этилди. Шундай қилиб, Demodex (+) бўлган беморларда ИЛ-1β даражаси даволашдан олдин  $26,2 \pm 3,1$  пг/мл, даволашдан кейин -  $6,2 \pm 0,09$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Даволашдан олдин ИЛ-6 концентрацияси  $14,2 \pm 1,6$  пг/мл ни ташкил этди, даволашдан кейин -  $5,2 \pm 0,09$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Demodex аниқланмаган бир гуруҳдаги беморларда ИЛ-1β ва ИЛ-6 концентрацияси даволанишдан олдинги қийматларга нисбатан сезиларли даражада ўзгарган. Даволанишдан олдин ИЛ-1β концентрацияси  $23,2 \pm 3,5$  пг/мл, даволашдан кейин эса  $6,7 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Даволашдан олдин ИЛ-1β концентрацияси  $13,2 \pm 1,8$  пг/мл ни ташкил этди, даволашдан кейин -  $5,2 \pm 0,6$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Олинган маълумотлар розацеа-блефарит, розацеа-блефароконъюнктивит билан оғриган беморларнинг иммунологик параметрлари бўйича умумий иммуномодуляция терапия (Т-лайф) ва маҳаллий комбинацияланган Актипол препаратининг самарадорлигини кўрсатади. Офтальрон кўз томчиларини буюриш самарадорлиги, Врагглист Плюс 6 мг / 400 мг таблеткаларни, оғиз орқали кислород кўпикини буюриш ва нисбий ремиссия даврида Офтальмаг аппарати ва ИПЛ лазер аппаратида 10 сеанс физиотерапия, бу текислашга бевосита таъсир қилади, розацеа-блефарит, розацеа-блефароконъюнктивит билан оғриган беморларнинг клиник белгилари ва иммунологик параметрларини яхшилаш, шу билан бирга, 1А гуруҳининг анъанавий консерватив даволаш натижаларини таҳлил қилиш унинг паст самарадорлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, блефароконъюнктивит билан оғриган беморларга маҳаллий лубрикантлар ва иммуномодуляторларни буюришнинг мақсадга мувофиқлиги, бу клиник симптомларни текислаш ва иммунологик кўрсаткичларни яхшилашга бевосита таъсир қилади.

Иккинчи гуруҳнинг иккита кичик гуруҳида даволаш натижаларини таҳлил қилиш (клиник кўринишларни даражалаш) 2Б кичик гуруҳида энг катта таъсир кўрсатди (7-жадвал).

7-жадвалдан кўриниб турибдики, 2А кичик гуруҳида клиник симптомлар даволашнинг ўртача  $8,5 \pm 0,2$  кунида текисланган, 14-куни ( $8,33 \pm 0,21$  балл), беморларнинг 26,7 фоизида ҳали ҳам энгил клиник белгилар мавжуд ( $3,44 \pm 0,26$  балла). 2Б кичик гуруҳида клиник белгиларнинг текисланиши ўртача  $5,92 \pm 0,31$  кун давомида кузатилди, уларнинг кўрсаткичи 3-куни  $5,43 \pm 0,41$  балл, 10-кунида  $3,52 \pm 0,21$  баллни ташкил этди. Ушбу гуруҳда даволанишнинг 30-кунида 2 беморда кўз қовоқларининг энгил қизариши қайд этилган ва  $0,81 \pm 0,01$  баллни ташкил этган ( $P < 0,01$ ).

7-жадвал

## 2 гуруҳ беморларни даволашда ИТВ динамикаси ( $M \pm m$ )

Беморлар гуруҳи	Яллиғланиш оғирлиги индекси балларда			
	Даволанишдан олдин	3 сутка	10 сутка	30 сутка
2А	$21,32 \pm 0,14$	$13,12 \pm 1,21$	$8,33 \pm 0,21^*$	$3,44 \pm 0,26^*$
2Б	$21,21 \pm 0,15$	$5,43 \pm 0,41^{**\wedge}$	$3,52 \pm 0,21^{**\wedge}$	$0,81 \pm 0,01^{**\wedge}$

Изоҳ: \* – даволанишдан олдин ва кейин кўрсаткичлар ўртасидаги маълумотларнинг ишончлилиги ( $P < 0,05-0,01$ ); ^ – кичик гуруҳлар ўртасида ушбу кўрсаткичларнинг ишончлилиги ( $p < 0,05-0,01$ )

Т-лимфоцитларнинг нисбий ва мутлақ қийматларининг ошиши ва иммунорегуляция индексининг ошиши аниқланди. Табиий цитотоксиклик тизимини ўрганишда СД16 табиий қотил ҳужайраларининг кўпайиши аниқланди. 2Б кичик гуруҳида сезиларли яхшиланиш кузатилади, бу, эҳтимол, Актипол кўз томчилари ва иммуномодулятор таъсирга эга бўлган тизимли Т-лайф билан боғлиқ; 2Б гуруҳидаги беморларда кўрсаткичларнинг

меъерий қийматларга ўзгариши кузатилди; Бу, айниқса, маълумотларни таҳлил қилишда сезиларли бўлади, бу ерда беморларнинг 85,7 фоизида хужайра иммунитети даражаси унинг юқори ва пастки чегараларининг меъерий қийматларига етди. 1Б ва 2Б гуруҳларида иммунитет кўрсаткичлари (яллиғланишга қарши цитокинлар) гуруҳдаги кўрсаткичларни нормализация қилишнинг ижобий динамикасини кўрсатди. 2А гуруҳидаги беморларда (анъанавий консерватив даво) даволашдан кейин IL-1 $\beta$  ва IL-6 даражалари биров ўзгарган. Даволашдан олдин IL-1 $\beta$  концентрацияси 19,5 $\pm$ 1,8 пг/мл, даволашдан кейин - 10,9 $\pm$ 1,8 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Даволашдан олдин IL-6 концентрацияси 27,3 $\pm$ 1,9 пг/мл ни ташкил этди, даволашдан кейин - 8,9 $\pm$ 0,7 пг/мл ( $p < 0,05$ ). Шундай қилиб, даволанишдан кейин 2А кичик гуруҳидаги беморларнинг иммунитет ҳолати деярли ўзгармади. Даволанишдан кейин 2А кичик гуруҳи билан солиштирганда 2Б беморларида IL-1 $\beta$  ва IL-6 концентрациясининг сезиларли даражада пасайиши даволашдан олдинги қийматларга нисбатан 3,3 баравар камайган (21,2 $\pm$ 2,5 пг/мл). қарши 6,4 $\pm$ 0,7 пг/мл;  $P < 0.05$ ) ва IL-6 га 4,1 (23,2 $\pm$ 1,8 пг/мл га нисбатан 5,6 $\pm$ 0,3;  $P < 0.05$ ).

Олинган маълумотлар Актипол, Т-лайф таблеткалари, Врагглист Плюс, физиотерапиянинг Офтальмаг аппарати ва интенсив импульсли ёруғлик (ИПЛ) комбинацияланган препаратининг розацеа-эписклерит, розацеа-кератит, розацеа - шох парда яралари каби кўз касалликлари билан оғриган беморларнинг иммунологик параметрларига самарали таъсирини кўрсатади.

Шундай қилиб, маҳаллий ва умумий иммуномодуляторларни, хусусан, Актипол, Т-лайф, розацеа-кератит, шох парданинг яраси билан оғриган беморларга анъанавий даволанишдан ташқари (антибиотиклар, мидриатиклар, НЯҚВлар) тайинланиши оқланади, чунки бу гуруҳда нафақат клиник белгиларда, балки иммунологик кўрсаткичларда ҳам яхшиланиш мавжуд эди.

Клиник тикланиш ва сезиларли яхшиланиш кўринишидаги ижобий натижа 1Б ва 2Б кичик гуруҳларидаги беморларда 1А ва 2А беморларига қараганда тез-тез (60,9% ва 50%) (мос равишда 34,1% ва 36,3%) кузатилди. Бу кўрсаткичлар статистик жиҳатдан бир-биридан фарқ қилади ( $p < 0,01$ ) (8-жадвал).

#### 8-жадвал

#### Ўтказилган давога қараб розацеа билан оғриган беморларни даволаш натижалари

Даво натижалари	1 гуруҳ		2 гуруҳ		$\chi^2$	p
	1А	1Б	2А	2Б		
	Абс/%	Абс/%	Абс/%	Абс/%		
Клиник тузалиш	15/34,1	28/60,9	2/25	4/57,1	3.96	<0.05
Аҳамиятли яхшиланиш	18/40,9	13/28,2	3/37,5	2/28,6	0.12	<0.05
Тикланиш	11/25	5/10,9	3/37,5	1/14,3	7.52	<0.01
Самара йўқлиги	0	0	0	0		
Жами	44/100	46/100	8/100	7/100		

Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, биз коррекция қилган анъанавий терапия усули клиник самарадорлик бўйича стандарт даволаш усулидан устундир.

Олинган маълумотларни объектив баҳолаш учун биз ҳар бир гуруҳда терапиядан сўнг РБДШ ни қўлладик. Ушбу шкалага кўра, беморларнинг 1А ва 2А гуруҳларида даволанишдан олдин кўрсаткич  $9,2 \pm 0,36$  баллга нисбатан  $5,3 \pm 0,23$  баллни ташкил этди, яъни. РБДШ индикатори 1,75 марта камайди. Беморларнинг 1Б ва 2Б гуруҳларида РБДШ индекси  $9,3 \pm 0,42$  дан (даволашдан олдин)  $2,1 \pm 0,24$  гача (даволашдан кейин), яъни бу кўрсаткич даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан 4,3 мартага камайди (9-жадвал).

9-жадвал

### Қабул қилинган давога қараб РБДШ кўрсаткичларини таққослаш

Гуруҳлар	РБДШ кўрсаткичлари		Р
	Даволанишдан олдин	Даволанишдан кейин	
1А и 2А	$9,2 \pm 0,36$	$5,3 \pm 0,23$	$<0,01$
1Б и 2Б	$9,3 \pm 0,42$	$2,1 \pm 0,24$	$<0,001$

## ХУЛОСАЛАР

1. 32% ҳолларда розацеанинг кўз шакллари кузатилган – 315 нафар розацеакасаллиги билан текширилган беморларнинг 105 тасида офтальморозацеа (ЎзР ССВ Республика клиник офтальмологик шифохонаси, Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази ва ХК «Диалаб медикал» маълумотларига кўра). Текширилаётган беморларда офтальморозацеа аёлларда эркакларникига қараганда 6,5 марта тез-тез кузатилган. Офтальморозацеанинг энг кенг тарқалган шакллари папуло-пустулез (51,4%) ва эритематоз-телеангиэктатик (23,4%) эди. Розацеа-блефаритлар 12,9% (26 кўзда), розацеа-блефароконъюнктивитлар 76,2% (154 кўзда), розацеа-кератит ва розацеа-кератоиридоциклит 8,9% (18 кўзда) ва розацеа-шоҳ парданинг яраси 2% (4 та кўзда) ҳолатларда кузатилган.

2. IL-2 генининг T330G полиморфизми офтальморозацеа учун сезувчанликни аниқлашда муҳим роль ўйнайди ва бу патологиянинг ривожланиши учун юқори хавф омилидир. G/G генотипик вариантынинг мавжудлиги офтальморозацеа ривожланиш хавфини 4,5 мартадан кўпроқ оширади (OR = 4,8). VEGFA генининг rs2010963 полиморфизми, TLR9 генининг T1237C ва TLR2 (Arg753Gln) полиморфизмининг беморларда офтальморозацеа шаклланишидаги мустақил роли статистик жиҳатдан аҳамиятсиз ( $p > 0,05$ ). VEGFA генининг rs2010963 полиморфизми ва

*H. pylori* билан боғлиқ офтальморозацеа ривожланиши ўртасидаги муҳим боғлиқлик исботланган. Офтальморозацеа беморларда *Demodex* канаси ва *H. pylori* билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳида TLR9 генининг T1237C ва TLR2 генининг Arg/Gln (Arg753Gln) T/C полиморфизмининг ноқулай генотипик варианты улушини ошириш тенденцияси аниқланди. назорат гуруҳи (мос равишда 11,1% га қарши 22,7% ;  $\chi^2=2,0$ ;  $p=0,2$  ва 7,4% га қарши 18,2%, мос равишда ;  $\chi^2=2,3$ ;  $p=0,1$ ).

3. Офтальморозацеа билан кўз ёши суюқлигида яллиғланиш цитокинлари IL-1 $\beta$  ва IL-6 даражасида (211,45 $\pm$ 58,5; ва 16,53 $\pm$ 1,26 пг/мл), соғлом одамларга нисбатан сезиларли ўсиш кузатилади (49,6 $\pm$ 26,99 ва 8,15 $\pm$ 2,73) ( $p<0,05$ ), ва касалликнинг оғирлигига боғлиқ. Яллиғланишга қарши цитокинларнинг тўпланиши яллиғланиш реакциясининг ривожланишига олиб келади, бу эса иммуномодуляцион таъсирга эга доридармонларни буюришни талаб қилади.

4. Офтальморозацеа билан оғриган беморларда назорат гуруҳига (44,9 $\pm$ 1,9 ва 2,67 $\pm$ 0,51) нисбатан кўз ёши суюқлигида ЛДГ ва СК сезиларли даражада ўсди (72,4 $\pm$ 3,7 ва 6,25 $\pm$ 0,59) ( $p<0,05$ ). Ижобий *Demodex* билан офтальморозацеа ҳолатида бу кўрсаткичларнинг сезиларли ўсиши ҳам кузатилади ( $p<0,05$ ) (79,2 $\pm$ 3,1 ва 9,71 $\pm$ 0,58). Шу билан бирга, иккинчи ҳафтагача ЛДГ ва бутун кузатиш даврида СК сезиларли даражада ошади, бу касалликнинг барча босқичларининг давомийлигини ва тўқималарнинг гипоксияси ва *Demodex* (+) билан оғриган беморларда кўзлардаги дистрофик ўзгаришлар туфайли узок муддатли «лактат» ацидоз мавжудлигини кўрсатади. Ушбу бузилишларни тузатиш учун антиоксидантларни буюриш керак.

5. Офтальморозацеани коррекция қилишнинг комбинацияланган патогенетик асосли усулимиз натижасида, шу жумладан, ўзига хос дорилар (перметрин, азелаик кислота препаратлари), лубрикантлар (Офтальрон), маҳаллий иммуномодуляторлар (Актипол), антиоксидант препаратлар (Нейрокс) қўлланилганда 88% ҳолларда тўлиқ клиник тикланиш қайд этилган. Ушбу усулнинг самарадорлиги РБДШ маълумотлари билан тасдиқланади: оғирлик кўрсаткичлари даволанишдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан 4,3 баробар камайди (даволангандан кейин 9,3 $\pm$ 0,42 баллардан 2,1 $\pm$ 0,24 гача ( $p<0,05$ )), шунингдек, цитокин ҳолати кўрсаткичларининг ижобий динамикаси (даволанишдан олдинги билан солиштирганда IL-1 $\beta$  3,5 марта камайган ва IL-6 ҳам 3,3 марта камайган ( $P<0,05$ )).

6. Офтальморозацеа билан оғриган беморларни даволаш учун ишлаб чиқилган алгоритм микроскопик, молекуляр- генетик, клиник, иммунологик ва биокимёвий диагностика усуларини мажбурий амалга оширишни ва олинган натижаларга кўра, офтальморозацеани коррекция қилиш учун комбинацияланган патогенетик асосланган усулдан фойдаланишни ўз ичига олади. Таклиф этилаётган иммуногенетик тадқиқот усуллари касалликнинг

кечиши ва оқибатларини башорат қилиш, шунингдек Demodex канаси ва Helicobacter pylori билан боғлиқ офталъморозацеа даволаш усулларини коррекция қилиш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ МИКРОХИРУРГИИ ГЛАЗА**

---

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ  
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

**АБДУЛЛАЕВ ШЕРЗОД РАХМАТОВИЧ**

**КЛИНИКО-ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ОФТАЛЬМОРОЗАЦЕА И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

**14.00.08 – Офтальмология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

**ТАШКЕНТ – 2024**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2021.1.DSc/Tib418.**

Диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.eye-center.uz](http://www.eye-center.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный консультант:** **Камилов Халиджан Махамаджонович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Билалов Эркин Назимович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Баранов Валерий Иванович**  
доктор медицинских наук, профессор  
(Российская Федерация)

**Бабаджанов Ойбек Абдужаббарович**  
доктор медицинских наук, доцент

**Ведущая организация:** **Медицинский офтальмологический центр  
“ELC” (Южная Корея, Сеул)**

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре микрохирургии глаза (Адрес: 100173, г. Ташкент, Учтепинский район, Кичик халка йули, дом 14. Тел./факс: (+99871) 217-49-34; (+99871) 217-49-37; e-mail: [eye-center@inbox.ru](mailto:eye-center@inbox.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). Адрес: 100173, г. Ташкент, Учтепинский район, Кичик халка йули, дом 14. Тел./факс: (+99871) 217-49-34; (+99871) 217-49-37; e-mail: [eye-center@inbox.ru](mailto:eye-center@inbox.ru)

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2024 года).

**А.Ф. Юсупов**

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Ш.А. Джамалова**

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**М.Х. Каримова**

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность и необходимость темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) офтальморозацеа (ОР) является хроническим воспалительным заболеванием, поражающим кожу периорбитальной области с развитием блефарита и конъюнктивита. Распространенность этого заболевания варьирует от 6% до 50% среди пациентов с розацеа. На основании результатов, полученных рядом ученых, «распределение проявлений розацеа выглядит следующим образом: у 20% пациентов в первую очередь наблюдаются глазные симптомы, у 27% заболевание поражает как кожу, так и глаза, а у 53% первыми признаками заболевания являются кожные изменения»<sup>1</sup>. Согласно данным литературы, у 20% пациентов с офтальморозацеа глазные симптомы проявляются раньше, чем кожные признаки заболевания. Несмотря на то, что влияние офтальморозацеа на иммунологическую, сосудистую и нервную системы хорошо изучено, применение чувствительных методов, позволяющих выявить заболевание на ранней стадии, остается актуальной задачей.

В мире проводится ряд целенаправленных научных исследований, посвященных изучению патогенетических аспектов офтальморозацеа. Важное значение сохраняют исследования по изучению роли в прогрессировании заболевания таких микроорганизмов, как *Helicobacter pylori* и *Demodex*. Исследование наличия клещей *Demodex* у пациентов с папуло-пустулезными формами розацеа выявило их присутствие в 62,8% тяжелых случаев и в 53,5% случаев средней степени тяжести. Необходимо усовершенствовать методы объективной оценки патогенетических процессов офтальморозацеа, что позволит раскрыть новые аспекты этиопатогенеза заболевания и выявить сравнительно-диагностические признаки, а также разработать патогенетически направленные методы лечения.

На современном этапе развития здравоохранения в нашей стране реализуется множество мер, направленных на улучшение результатов лечения пациентов, снижение осложнений глазных заболеваний путем ранней диагностики, повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний посредством создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации.<sup>2</sup> Реализация этих задач, включая изучение клинических, иммуногенетических и биохимических особенностей офтальморозацеа и разработку методов их коррекции, является одним из актуальных направлений исследований.

Данное диссертационное исследование в определенной степени

---

<sup>1</sup> Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the UK. *British journal of dermatology*. 2012;167(3):598-60

<sup>2</sup> Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

способствует выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 10 ноября 2020 года № ПП-4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения» и от 12 ноября 2020 года № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности медицинской профилактической работы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в этой сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и технологий республики «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.<sup>3</sup>** Научно-исследовательские работы, направленные на улучшение качества оказываемой медицинской помощи больным с офтальморозацеа, проводятся в ведущих научных центрах мира, таких как: отделение глазных болезней Университета Иллинойса (США), медицинская школа Перельмана (Филадельфия, США), отделение дерматологии медицинского университета Грац (Австрия), отделение дерматологии медицинского университета имени Дж. Хопкинса (Балтимор, США), отделение глазных болезней медицинского университета Оклахомы (Оклахома, США), центр «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова (Россия), «Научно-исследовательский институт глазных болезней» имени М.М. Краснова (Москва, Российская Федерация), национальный Офтальмологический центр имени академика Зарифы Алиевой (Азербайджан), а также центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (Узбекистан).

Тщательный анализ мировой литературы показал, что проводятся научные исследования по ряду приоритетных направлений, касающихся клинико-диагностических изменений органа зрения и лечебных мероприятий у больных офтальморозацеа. К этим направлениям относятся: эпидемиология офтальморозацеа, различия в клинической картине заболевания, изучение широких популяций пациентов.

Доказано, что своевременное междисциплинарное сотрудничество имеет важное значение для ранней диагностики и лечения офтальморозацеа, что помогает предотвратить постоянное повреждение глаз при этом хроническом дерматозе. Отделение офтальмологии Иллинойского

---

<sup>3</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: Обзор осуществлен на основе источников [www.uni-heidelberg.de](http://www.uni-heidelberg.de), [www.univ-agadez.edu.ne](http://www.univ-agadez.edu.ne), [www.umb.edu.pl](http://www.umb.edu.pl), [www.ucl.ac.uk](http://www.ucl.ac.uk), [www.ninds.nih.gov](http://www.ninds.nih.gov), [www.utoronto.ca](http://www.utoronto.ca), [www.aub.edu.lb](http://www.aub.edu.lb), [www.medline.ru](http://www.medline.ru), [www.medscape.com/ophthalmology](http://www.medscape.com/ophthalmology), [visionscience.com](http://visionscience.com), [www.retina.org/retina](http://www.retina.org/retina), [elibrary.ru](http://elibrary.ru), [medlib.ws](http://medlib.ws), [www.medlit.ru](http://www.medlit.ru), [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru), [mntk.ru](http://mntk.ru), [www.ophtal.org](http://www.ophtal.org), [www.retinajournal.com](http://www.retinajournal.com), [www.bjophthalmol.com](http://www.bjophthalmol.com), [www.eyeworld.org](http://www.eyeworld.org), [www.aoj.org](http://www.aoj.org), [www.djo.harvard.edu](http://www.djo.harvard.edu), [webofscience.com](http://webofscience.com), [pubmed.com](http://pubmed.com), [www.dissercat.com](http://www.dissercat.com), [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com) и других источников.

университета (США) и отделение офтальмологии Пенсильванского медицинского университета (США) доказали эффективность использования антибиотиков, а также таких препаратов, как изотретиноин и гексахлороциклогексан в лечении офтальморозацеа. Отделение офтальмологии и офтальмопластической хирургии Института глаза Lions, Медицинский колледж Олбани, Слингерлендс (Нью-Йорк, США) и отделение дерматовенерологии Софийского медицинского университета (София) рекомендуют включение ангиопротекторов и препаратов, нормализующих состояние микроциркуляторного русла и блокирующих патологические факторы роста фибробластов и эндотелия кровеносных сосудов при лечении пациентов с офтальморозацеа, особенно в случаях хронического, рецидивирующего и тяжелого течения, сопровождающегося неконтролируемым ангиогенезом (Academic Dermatology & Skin Cancer Institute, «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова» (Москва, Российская Федерация), Центр развития профессиональной квалификации медицинских кадров (Ташкент, Узбекистан).

В мире продолжают исследования по улучшению результатов лечения пациентов с офтальморозацеа, что связано с увеличением популяции этих больных, неопределенностью подходов к тактике лечения и неудовлетворительными результатами терапии, а также необходимостью совершенствования методов коррекции офтальморозацеа с учетом иммунобиохимических и клинико-генетических показателей. Соответственно, основной задачей современной офтальмологии является изучение клинических, иммуногенетических и биохимических особенностей офтальморозацеа и совершенствование мер по их коррекции.

**Степень изученности проблемы.** По результатам многочисленных исследований в мировой научной литературе (согласно данным E. Lazaridou и соавторов), 33% пациентов с розацеа имеют офтальмологические симптомы, тогда как у других пациентов симптомы составляют 58-72% (Lazaridou E., Fotiadou C., Ziakas N.G., Giannopoulou C., Apalla Z., Ioannides D., 2011). У 90% людей с офтальморозацеа кожные проявления могут быть незначительными или вовсе отсутствовать, что затрудняет диагностику. Заболеваемость розацеа выше среди популяций со светлой кожей по сравнению с людьми азиатского и африканского происхождения. У 20% пациентов с офтальморозацеа глазные симптомы предшествовали кожным изменениям. Данные литературы также свидетельствуют о повышении концентрации IL-1  $\alpha$  в составе слезной жидкости у больных с офтальморозацеа по сравнению с контрольной группой. L. Sobrin и соавторы обнаружили значительно более высокую активность ММП-9 (матриксной металлопротеиназы-9) в слезной жидкости пациентов с офтальморозацеа по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе (Sobrin L., Liu Z., Monroy D.C., Solomon A., Selzer M.G., Lokeshwar B.L., Pflugfelder S.C., 2020).

Согласно научной литературе, триггерами розацеа являются

алкогольные напитки, кофеин, горячие напитки, шоколад, орехи, сладости, а также некоторые моющие средства, косметика, солнечная радиация, ветер, тепло, холод, высокая влажность, физический и эмоциональный стресс и другие факторы. Исследования показывают положительную связь между наличием *Helicobacter pylori* и розацеа. Офтальморозацеа часто имеет двусторонний характер, при этом поражаются веки, конъюнктивы и роговица. Для офтальморозацеа характерно нарушение стабильности слезной пленки, что связано с дисфункцией мейбомиевых желез (Дакович З. и соавт., 2018; Шарма Р. и соавт., 2018).

По мнению российских ученых, изменения роговицы обычно проявляются в виде точечного эпителиального кератита в нижней трети роговицы и выявляется у 39% пациентов (Труфинов С.В., Шахбазян Н.П., 2018; Чехова Т.А., Черных В.В., 2020). Офтальморозацеа требует комплексного лечения дерматологами и офтальмологами. Применение антибиотиков является распространенным и эффективным методом терапии офтальморозацеа. Многочисленные исследования подтверждают положительное влияние тетрациклина, доксициклина, азитромицина, микацина и других антибиотиков тетрациклиновой группы (Шурбей В.А., 2021).

В Узбекистане проведен ряд научных исследований, направленных на диагностику, лечение и профилактику розацеа, в том числе: клинические и молекулярно-генетические основы развития розацеа (Бабаджанов О.А., 2019), клинико-генетические и биохимические механизмы развития розацеа, а также основы совершенствования методов лечения (Якубов А.А., 2020). При лечении пациентов с розацеа рекомендуется использование ангиопротекторов, препаратов, нормализующих состояние микроциркуляторного русла и блокирующих патологические факторы роста фибробластов и эндотелия кровеносных сосудов (Арифов С.С. и соавт., 2020). Исследованы диагностика и современные методы лечения офтальмодемодектоза (Бахритдинова Ф.А., Курязова З.Х., 2006). Однако научные работы, посвященные клинико-диагностическому, иммунобиохимическому и генетическому обоснованию изменений органа зрения при офтальморозацеа и разработке методов лечения, не проводились.

С учетом вышеизложенного, диагностика офтальморозацеа, особенно в отсутствие характерных кожных поражений, представляет определенные трудности и требует участия как офтальмологов, так и дерматологов. Необходимо разработать алгоритм клинического прогнозирования офтальморозацеа, связанного с инфицированием клещом *Demodex* и *Helicobacter pylori*, а также совершенствование методов коррекции офтальморозацеа с учетом иммунобиохимических и клинико-генетических показателей и внедрение новых схем лечения. Это является актуальной и практически значимой задачей для современной офтальмологии.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-

исследовательских работ Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников по теме «Разработка новых методов диагностики и лечения патологических состояний органа зрения» (2016-2020 гг.), а также в рамках проекта ПЗ-02090009 «Новые технологии в частной и общей хирургии и экстренной медицинской помощи» (2020-2023 гг.).

**Цель исследования** заключается в определении клинических, офтальмологических, иммуногенетических и биохимических особенностей офтальморозаца и разработке методов их коррекции.

**Задачи исследования:**

оценка офтальмологических особенностей клинических форм офтальморозаца;

определение роли полиморфизма rs2010963 в гене VEGFA, полиморфизма T1237C в гене TLR-9, полиморфизма Arg753Gln в гене TLR2 и полиморфизма T330G в гене IL-2 в развитии офтальморозаца и офтальморозаца, ассоциированного с Demodex и H. Pylori;

оценка уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6) в слезной жидкости у больных офтальморозаца и разработка методов коррекции лечения на основании полученных результатов;

изучение биохимического состава слезной жидкости и разработка методов коррекции лечения с учетом клинических проявлений офтальморозаца на основании полученных данных;

оценка терапевтической эффективности рекомендованного комбинированного патогенетического метода коррекции офтальморозаца с учетом клинических и иммунобиохимических показателей;

разработка алгоритма ведения пациентов с различными клиническими проявлениями офтальморозаца.

**Объектом исследования** стали 105 пациентов (202 глаза) с офтальморозаца, проходившие лечение в Республиканской клинической больнице глазных болезней Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре дерматологии и венерологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и клинике «Dialab Medical» в 2018–2023 годах, а также 30 практически здоровых лиц (60 глаз) в контрольной группе.

**Предметом исследования** являлись слезная жидкость, периферическая венозная кровь, биопсийные образцы эпидермиса больных офтальморозаца и результаты исследования эпидермиса здоровых людей.

**Методы исследования:** В диссертации использованы клинические, офтальмологические, дерматологические, инструментальные, биохимические, иммунологические, генетические и статистические методы анализа.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые определена роль полиморфизма T330G гена IL-2 в патогенезе офтальморозаца; доказано, что его наличие повышает риск развития офтальморозаца;

доказано, что генотип G/G полиморфизма rs2010963 гена VEGFA является прогностическим индикатором степени тяжести клинического течения с *H. pylori*-ассоциированной формой офтальморозацеа;

подтвержден высокий риск развития офтальморозацеа, ассоциированного с Demodex и *H. pylori*, у носителей генотипа T/C полиморфизма T1237C гена TLR9 и полиморфизма Arg/Gln гена TLR2;

установлено, что изменение уровней цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в слезной жидкости у пациентов с офтальморозацеа является критерием оценки тяжести заболевания;

доказано, что у больных офтальморозацеа и Demodex (+) уровни лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и молочной кислоты (МК) в слезной жидкости значительно повышаются ( $p < 0,05$ ), с увеличением ЛДГ до второй недели заболевания и повышением МК в течение всего наблюдения, что свидетельствует о «лактатном» ацидозе вследствие длительной тканевой гипоксии;

на основании патогенетического подхода доказана нормализация иммунологического и цитокинового статусов при применении комбинированных системных и местных иммуномодуляторов и антиоксидантных препаратов.

#### **Практические результаты исследования:**

разработаны рекомендуемые иммуногенетические методы для прогнозирования исхода и течения офтальморозацеа и коррекции методов лечения;

предложенные клинические, иммунологические и биохимические методы диагностики используются для определения этиопатогенетических аспектов офтальморозацеа и оценки эффективности лечения;

разработан комбинированный патогенетически обоснованный метод коррекции офтальморозацеа на основе клинико-иммуногенетических и биохимических данных;

алгоритм диагностики и лечения офтальморозацеа и компьютерная программа повышают выявляемость пациентов с офтальморозацеа при дерматологическом и офтальмологическом обследовании и позволяют контролировать состояние пациентов для снижения риска серьезных осложнений со стороны органов зрения. Данная программа внедрена в практику здравоохранения;

**Достоверность результатов исследования** подтверждена корректным использованием объективных критериев оценки состояния пациентов, современных методов диагностики и лечения, методологических подходов и комплексного статистического анализа. Исследование проведено на достаточном объеме клинического материала, с применением современных методов медицинской статистики.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что полученные выводы и предложения имеют теоретическую основу и вносят вклад в изучение клинико-офтальмологических, иммуногенетических и

биохимических особенностей офтальморозаца, что способствует совершенствованию методов лечения данного заболевания.

**Практическая значимость результатов исследования** заключается в том, что предложенные иммуногенетические методы исследования позволяют заранее прогнозировать течение и исходы офтальморозаца. Разработанные методы лечения, учитывающие иммунобиохимические и клинико-генетические показатели, улучшают результаты терапии за счет снижения частоты рецидивов и осложнений заболевания, сокращения сроков пребывания больного в стационаре и более эффективного восстановления функционального состояния органов зрения.

**Внедрение результатов исследования.** На основании заключения экспертного совета Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников от 30 апреля 2024 года № 4:

*первая научная новизна:* впервые определена роль полиморфизма T330G гена IL-2 в патогенезе офтальморозаца. Доказано, что наличие данного полиморфизма повышает риск развития офтальморозаца; *значимость научной новизны:* реализован более глубокий подход к диагностике и прогнозированию тяжести глазных симптомов у пациентов с офтальморозаца. Полиморфизм T330G гена IL-2 вносит значительный вклад в формирование генетической структуры предрасположенности к развитию заболевания; *внедрение научной новизны в практику:* результаты внедрены в клиническую практику приказами № 10 от 22 февраля 2022 года Кашкадарьинского областного филиала, № 8 от 8 февраля 2022 года Наманганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, а также приказом № 4/1 от 18 января 2022 года Навоийской областной глазной больницы; *социальная эффективность научной новизны:* проведение молекулярно-генетических исследований для выявления полиморфизма T330G гена IL-2 способствует прогнозированию исхода и течения заболевания; *экономическая эффективность научной новизны:* результаты молекулярно-генетических исследований позволяют подобрать патогенетически обоснованное лечение пациентам с офтальморозаца с первого дня госпитализации. Экономическая выгода от снижения затрат на лечение и сокращения койко-дней в масштабе реализации (n=83) составляет 2 490 000 сумов. **Заключение:** включение данной научной новизны в стандарты диагностики позволяет своевременно прогнозировать и корректировать неблагоприятные исходы офтальморозаца.

*Вторая научная новизна:* доказано, что наличие генотипа G/G полиморфизма rs2010963 гена VEGFA является прогностическим показателем степени тяжести клинического течения H.pylori-ассоциированной формы офтальморозаца. Значимость научной новизны: реализован более глубокий подход к диагностике и прогнозированию тяжести проявлений офтальморозаца. Полиморфизм rs2010963 гена VEGFA вносит значительный вклад в формирование генетической структуры

предрасположенности к развитию офтальморозацеа, связанного с *H.pylori*. Внедрение научной новизны в практику: внедрено в клиническую практику приказами № 10 от 22 февраля 2022 года Кашкадарьинского областного филиала и № 8 от 8 февраля 2022 года Наманганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, а также приказом № 4/1 от 18 января 2022 года Навоийской областной больницы глазных болезней; **социальная эффективность научной новизны:** проведение молекулярно-генетических исследований для определения полиморфизма rs2010963 гена VEGFA позволяет прогнозировать исход и течение заболевания, а также вероятность ассоциации с *H.pylori*; **экономическая эффективность научной новизны:** внедрение результатов молекулярно-генетических исследований повышает эффективность диагностики пациентов с офтальморозацеа, прогнозирует вероятность развития осложнений и приводит к экономии средств на лечение в размере 1 810 000 сумов за счет сокращения срока пребывания в стационаре с 10 до 7 дней. **Заключение:** включение данной научной новизны в диагностические стандарты позволяет своевременно прогнозировать и корректировать неблагоприятные исходы офтальморозацеа.

**Третья научная новизна:** доказан высокий риск развития офтальморозацеа, ассоциированного с Demodex и *H.pylori*, у носителей неблагоприятного генотипа T/C полиморфизма T1237C гена TLR9 и Arg/Gln гена TLR2. Внедрение научной новизны в практику: внедрено в клиническую практику приказом № 10 от 22 февраля 2022 года Кашкадарьинского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза, приказом № 8 от 8 февраля 2022 года Наманганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза, а также приказом № 4/1 от 18 января 2022 года Навоийской областной глазной больницы; **социальная эффективность научной новизны:** проведение молекулярно-генетических исследований для выявления генотипического варианта полиморфизма T/C T1237C гена TLR9 и варианта Arg/Gln гена TLR2 позволяет прогнозировать течение заболевания и возможность его ассоциации с Demodex и *H.pylori*; **экономическая эффективность научной новизны:** результаты молекулярно-генетических исследований позволяют назначить адекватное лечение пациентам с офтальморозацеа с первого дня госпитализации, что способствует снижению тяжести заболевания, повышению эффективности затрат на лечение, уменьшению риска осложнений и сокращению сроков стационарного лечения. Экономическая эффективность составила 1 666 600 сумов. **Заключение:** включение данной научной новизны в диагностические стандарты позволяет своевременно прогнозировать возможную связь офтальморозацеа с Demodex и *H.pylori* и своевременно определять адекватную коррекцию.

**Четвертая научная новизна:** установлено, что изменение количества

цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в слезной жидкости у пациентов с офтальморозацеа является критерием оценки степени тяжести заболевания. Значимость научной новизны: повышение количества провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в слезной жидкости у пациентов с офтальморозацеа указывает на наличие воспалительного процесса. IL-1 $\beta$  является важным медиатором воспаления и иммунитета, а также мощным индуктором других провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ . IL-1 $\beta$  рассматривается как потенциальная терапевтическая мишень для таких воспалительных заболеваний, как ревматоидный артрит и периодонтит. Он также участвует в патогенезе заболеваний роговицы и глазной поверхности, таких как синдром сухого глаза, псевдофакическая буллезная кератопатия и герпетический кератит. Повышение уровня этих цитокинов указывает на степень тяжести заболевания. Внедрение научной новизны в практику: внедрено в клиническую практику приказами № 10 от 22 февраля 2022 года Кашкадарьинского областного филиала, № 8 от 8 февраля 2022 года Наманганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, а также приказом № 4/1 от 18 января 2022 года Навоийской областной глазной больницы; **социальная эффективность научной новизны:** повышение уровня цитокинов способствует ранней диагностике и оперативной коррекции нарушений, например, посредством назначения глюкокортикостероидов и препаратов с иммуномодулирующим действием.; **экономическая эффективность научной новизны:** результаты иммунологического исследования позволили патогенетически обоснованно применять лекарственные средства с иммуномодулирующим действием у пациентов с офтальморозацеа. Экономическая эффективность затрат на лечение составляет 1 232 000 сумов на одного пациента. **Заключение:** Раннее выявление повышения уровня цитокинов позволяет корректировать лечение и предотвращать осложнения через применение патогенетически обоснованных иммуномодуляторов.

**Пятая научная новизна:** Доказано, что у пациентов с офтальморозацеа и Demodex (+) в слезной жидкости достоверно повышается уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и молочной кислоты (МК) ( $p < 0,05$ ). Увеличение ЛДГ наблюдается до второй недели заболевания, а нарастание МК продолжается в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о наличии "лактатного" ацидоза вследствие длительной тканевой гипоксии. Значимость научной новизны: повышение уровня ЛДГ и СК в слезной жидкости у больных офтальморозацеа указывает на наличие длительного "лактатного" ацидоза вследствие острой гипоксии тканей и дистрофических изменений в органах зрения, что обуславливает необходимость назначения антиоксидантов. Внедрение научной новизны в практику: Внедрено в клиническую практику приказом № 10 от 22 февраля 2022 года Кашкадарьинского областного филиала, приказом № 8 от 8 февраля 2022 года Наманганского областного филиала Республиканского

специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, а также приказом № 4/1 от 18 января 2022 года Навоийской областной больницы глазных болезней; **социальная эффективность научной новизны:** раннее выявление повышения провоспалительных цитокинов способствует быстрой коррекции гипоксических состояний. Назначение антиоксидантов уменьшает свободнорадикальные процессы и воспаление, а также останавливает развитие Demodex; **экономическая эффективность научной новизны:** диагностический метод определения ЛДГ и СК в слезной жидкости, особенно при ассоциации офтальморозацеа с Demodex, позволил минимизировать осложнения заболевания в результате применения антиоксидантных препаратов. Экономическая эффективность составляет 2 100 000 сумов на одного пациента (n=83). **Заключение:** обнаружение высокого уровня ЛДГ и СК в слезной жидкости у пациентов с офтальморозацеа позволяет корректировать лечение и предотвращать осложнения.

**Шестая научная новизна:** Доказана нормализация иммунологического и цитокинового статусов в результате применения комбинированных системных и местных иммуномодуляторов и антиоксидантных препаратов на основе патогенетического подхода. Значимость научной новизны: терапия на основе комбинированного патогенетического подхода в лечении офтальморозацеа снижает риск осложнений, уменьшает тяжесть заболевания в 4,3 раза по сравнению с показателями до лечения и обеспечивает нормализацию иммунологического и цитокинового статусов. Внедрение научной новизны в практику: внедрено в клиническую практику приказом № 10 от 22 февраля 2022 года Кашкадарьинского областного филиала, приказом № 8 от 8 февраля 2022 года Наманганского областного филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, а также приказом № 4/1 от 18 января 2022 года Навоийской областной больницы глазных болезней; **социальная эффективность научной новизны:** лечение офтальморозацеа комбинированным патогенетическим подходом, основанным на результатах молекулярно-генетических, клинико-иммунологических и биохимических методов исследования, приводит к полному клиническому выздоровлению, профилактике осложнений и улучшению качества жизни; **экономическая эффективность научной новизны:** применение полученных результатов на практике позволило повысить эффективность лечения пациентов с офтальморозацей, достичь полного клинического выздоровления и значительного улучшения в 88% случаев, а также снизить экономические затраты, связанные с лечением осложнений. В целом, применение данного метода лечения в соответствии с методическими рекомендациями позволило сэкономить 1 270 000 сумов на каждого пациента. **Заключение:** Разработанные методы лечения офтальморозацеа на основе комбинированного патогенетического подхода позволяют предотвратить

осложнения и добиться полного клинического выздоровления и значительного улучшения в 88% случаев.

**Апробация результатов исследования:** Результаты исследования были представлены и обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 2 республиканских.

**Публикация результатов исследования:** По теме диссертации опубликовано 23 научные работы, в том числе 13 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из которых 10 опубликованы в республиканских и 3 в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации:** Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 188 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, характеризуются объекты и предмет исследования, показано соответствие работы приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрения в практическое здравоохранение, результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные аспекты этиопатогенеза, клиники и лечения больных с офтальморозацеа»**, представленной в 4 разделах, приведены данные литературы по вопросам этиопатогенеза офтальморозацеа, факторы риска, способствующие развитию заболевания, проанализированы современные данные и состояние проблемы офтальморозацеа, представлены иммуногенетические варианты полиморфизма генов у больных офтальморозацеа. Также освещены данные об имеющихся современных методах лечения заболевания.

Вторая глава **«Клиническая характеристика материала и методы исследования»** приводится общая характеристика обследованных больных. Объектом клинических исследований явились 105 больных (202 глаза) с офтальморозацеа, находившихся на лечении в Республиканской клинической офтальмологической больнице МЗ РУз, Республиканском специализированном научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз, а также ЧК «Диалаб медикал» с 2018 года. Возраст больных от 20 лет до 81 года ( $39,3 \pm 12,8$ ). Мужчин было 14 (13,3%), а женщин – 91 (86,7%). Общее количество обследованных глаз составило 202, из них 26 глаз с розацеа-блефаритами (12,9%), 154 глаза – с розацеа-блефароконъюнктивитом (76,2 %), 18 глаз – с розацеа-кератитом и розацеа-кератоиридоциклит (8,9 %), 4 глаза – с розацеа-язва роговицы – 2%.

Больные были обследованы согласно протоколу с проведением

стандартных офтальмологических, лабораторных исследований, а также специальных методов, включавших биохимическое исследование крови и слезной жидкости, оценку иммунного статуса, определение фототипа кожи у пациентов с розацеа по Фитцпатрику, оценку степени тяжести розацеа по шкале диагностической оценки розацеа (ШДОР) (Адаскевич В.П., 2004), молекулярно-генетические методы исследования (генов IL-2, TLR2, TLR9 и VEGFA), диагностика на наличие Demodex и Нелисобастер пйлори.

Полученные результаты были обработаны различными методами статистического анализа.

В третьей главе диссертации **«Клинико-офтальмологическая и иммунобиохимическая характеристика больных с офтальморозацеа»** изучена частота встречаемости различных клинических форм офтальморозацеа и их клинико-офтальмологические особенности. больных (202 глаза) с диагнозом офтальморозацеа. Из них: 105 обследованных пациентов у 27 (25,7%) больных кожные и офтальмологические проявления начинались одновременно. У 13 пациентов (12,4%) симптомы офтальморозацеа проявились первыми, а потом кожные симптомы и у 65 (61,9%) кожные симптомы предшествовали поражению глаз.

При анализе факторов, провоцирующих начало или обострение офтальморозацеа установлено, что 94 (89,5%) пациентов называли различные причины: 16 пациентов начало заболевания связывали (15,2%) с неврологическими нарушениями (стресс, эмоциональное напряжение), 37 (35,2%) – с высокой инсоляцией окружающей среды и температурными колебаниями, 15 (14,3%) – с расстройством менструального цикла, 8 (7,6%) – с лечением по поводу воспалительных и посттравматических заболеваний органа зрения (местно, длительно капали антибиотики, глюкокортикостероиды и противовирусные препараты) и с перенесенными простудными факторами (тонзиллит, гайморит, ОРВИ), 3 (12,4%) – с алиментарными факторами (острая, горячая пища, алкоголь), 11 (10,5%) – с применением наружных косметологических средств. Остальные 13 (12,4%) пациентов не смогли назвать какой-либо причинный фактор, способствующий возникновению или обострению заболевания. Большинство больных имели заболевания желудочно-кишечного тракта – 29 (25,9%), гинекологические заболевания – 28 (27,6%), микст-патология – 17 (16,2%) человек.

Для изучения клинического течения розацеа мы пользовались классификацией, предложенной Плевиг Г., Жансен Т., Клигман А. (2000). Наблюдаемые нами больные были разделены на следующие стадии розацеа: эритематозно-телеангиэктатическая, папуло-пустулезная, пустулезно-узловатая и ее варианты: ринофима и стероидная. Эритематозно-телеангиэктатической стадией розацеа страдали 27 (25,7%) больных, папуло-пустулезной стадией – 50 (46,7%), пустулезно-узловатой – 22 (21%), ринофимой – 2 (1,9%) и стероидной – 4 (3,8%) больных. Почти при всех клинических стадиях розацеа женщины преобладали над мужчинами. Так, эритематозно-телеангиэктатической стадией женщины (23,8%) страдали в

12,5 раз больше, папуло-пустулезной стадией – в 7,3 раза, пустулезно-узловой стадией в 6,3 раза больше, чем мужчины. Фиматозный вариант розацеа встречался исключительно среди больных мужского пола (2 больных – 1,8%), а стероидная стадия розацеа наблюдалась исключительно среди женщин (4 больных – 3,6%).

Проведены иммунологические исследования с целью определения содержания IL-1 $\beta$  и IL-6 в слезной жидкости и крови больных офтальморозацеа и группы контроля.

IL-1 $\beta$  является важным медиатором воспаления и иммунитета и представляет собой многофункциональные цитокины, которые в целом оказывают сходное биологическое действие. Является мощным индуктором других воспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ , и может стимулировать выработку ферментов ММП. IL-6 представляет собой плейотропный провоспалительный цитокин, синтезируемый различными клетками, такими как фибробласты, эндотелиальные клетки и кератиноциты, в ответ на многочисленные цитокины, включая TNF- $\alpha$  и IL-1. IL-6 также может индуцировать экспрессию ММП.

Проведено исследование содержания данных маркеров как в крови, так в слезной жидкости у пациентов с ОР и группой контроля (табл. 1,2).

**Таблица 1**

**Сравнение уровней цитокинов сыворотке крови у пациентов с офтальморозацеа и контрольной группы**

Цитокины	ОР	КГ	P
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	8,56 $\pm$ 0,13	3,28 $\pm$ 0,13	p<0,05
IL-6 (пг/мл)	16,53 $\pm$ 1,26	8,15 $\pm$ 2,73	p<0,05

**Таблица 2**

**Сравнение уровней цитокинов слезы у пациентов с офтальморозацеа и контрольной группы**

Цитокины	ОР	КГ	P
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	211,45 $\pm$ 58,5	49,6 $\pm$ 26,99	p<0,05
IL-6 (пг/мл)	16,53 $\pm$ 1,26	8,15 $\pm$ 2,73	p<0,05

Таким образом, при офтальморозацеа наблюдается достоверное повышение уровня воспалительного цитокина IL-1 $\beta$  и IL-6 в слезной жидкости. Большая часть этого подъема может быть результатом снижения оборота слезной жидкости и формировать важный механизм положительной обратной связи, который способствует застою слезной жидкости и сохранению воспаления поверхности глаза. Содержание IL-1 $\beta$  и IL-6 в слезной жидкости у пациентов с розацеа-кератитом и розацеа-язвов было достоверно выше, чем у пациентов с блефаритом (59,4  $\pm$  7,2 и 250,4  $\pm$  45,5

против  $25,3 \pm 4,2$  и  $118,5 \pm 61,5$ ), что говорит о том, что уровень данных маркеров зависит от тяжести поражения глаз. В плазме крови пациентов с офтальморозацей также отмечалось увеличение содержания цитокинов провоспалительного профиля (IL-1 $\beta$ , IL-6,) по сравнению со здоровыми лицами, зависящее от степени тяжести заболевания. Накопление провоспалительных цитокинов обуславливает развитие воспалительной реакции, а также приводит к увеличению количества грамположительных бактерий (*Staphylococcus epidermidis*), а также Demodex, Demodex brevis, что доказывает справедливость теории микробного воспаления при глазной форме розацеа. Учитывая вышеперечисленные факторы оправдывают назначение глюкокортикостероидов и препаратов с иммуномодулирующим действием.

Биохимический анализ слезной жидкости проводили у 70 пациентов, по 35 представителей Demodex (-) и Demodex (+), а также в КГ при обращении, через 1, 2 и 3 недели в процессе терапии (табл. 3).

Из таблицы следует, что при обращении пациенты обеих групп имели значимо увеличенные уровни ЛДГ и МК относительно КГ. В группе Demodex (-) концентрация ЛДГ и МК значимо увеличены и через 1 неделю, они нормализовались на 2-й неделе, а в ОР Demodex (+) констатировали значимо высокие уровни ЛДГ до 2 недели, а МК оставалась значимо повышенной в сравнении с КГ весь период наблюдения.

**Таблица 3**

**Активность лактатдегидрогеназы и концентрация молочной кислоты в слезной жидкости при разных клинических формах ОР (M $\pm$ m)**

Показатели	КГ n=30	Сроки исследования	Клинические формы	
			Demodex (-)	Demodex ( $\pm$ )
ЛДГ, МкМ/мл	44,9 $\pm$ 1,9	При обращении	72,4 $\pm$ 3,7*	79,2 $\pm$ 3,1*
		1 неделя	69,5 $\pm$ 3,4*	71,9 $\pm$ 3,2*
		2 неделя	54,3 $\pm$ 2,9	67,2 $\pm$ 2,7*
		3 неделя	46,5 $\pm$ 2,3	55,4 $\pm$ 2,4
МК, МкМ/мл	2,67 $\pm$ 0,51	При обращении	6,25 30,59*	9,7130,58*;**
		1 неделя	4,92 $\pm$ 0,57*	8,45 $\pm$ 0,59**
		2 неделя	3,75 $\pm$ 0,49	6,21 $\pm$ 0,53*;**
		3 неделя	2,91 $\pm$ 0,44	5,26 $\pm$ 0,54*;**

Примечание: Значимость различий (p<0,05) при сравнении показателей:

\* - КГ и ОР Demodex (-); \*\* - ОР Demodex (-) и ОР Demodex (+).

При Demodex (-) максимум ЛДГ и МК в слезной жидкости констатировали при обращении, уменьшение их через 1 неделю и достижение референтных норм через 2 недели говорит об острой тканевой гипоксии у таких пациентов.

Пациенты Demodex (+) с приростом ЛДГ вплоть до 2 недели и некоторое снижение через 3 недели, но не нормализация наталкивают нас на

вывод о большей продолжительности всех этапов ОР у таких пациентов. Значимо высокий уровень МК на протяжении всего наблюдения говорит нам о продолжительном «лактатном» ацидозе вследствие гипоксии тканей и дистрофических изменений глаз

В четвертой главе диссертации «**Общая характеристика распределения полиморфных вариантов генов VEGFA (634G/C), IL-2 (T330G), TLR2 (Arg753Gln) и TLR9 (T1237C) в обследованных выборках пациентов с офтальморозацеа и группы контроля**» анализ ассоциации полиморфных вариантов генов VEGFA (634G/C), IL-2 (T330G), TLR2 (Arg753Gln) и TLR9 (T1237C) с офтальморозацеа проводили на выборке из 83 пациентов, из которых 61 – Demodex отрицательные и 22 – Demodex положительные. В качестве контрольной группы (n=81) использовалась популяционная выборка, сформированная на основе ДНК-банка РСНПЦ гематологии МЗ РУз (т.е., ДНК условно здоровых доноров без каких-либо патологий глаз).

Полиморфный тип rs2010963 считают существенно значимым локусом, заменяющим «Г» на «С» в 634 позиции нуклеотидов гена VEGFA. Считается, что данный локус связан с более высокой экспрессией сосудистого эпидермального фактора роста, приводящего к нарушению пролиферации эндотелия и усилению проницаемости сосудов.

Анализ распределения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs2010963 гена VEGFA в группах пациентов с офтальморозацеа и здоровых индивидуумов показал, что для данного маркера в популяционной выборке собственное фактическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

**Таблица 4**

**Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма rs2010963 гена VEGFA по РХВ в ОГ и КГ**

Аллели	Общая группа пациентов с ОЗ					Контрольная группа				
	Частота аллелей					Частота аллелей				
<b>G</b>	0,8					0,86				
<b>C</b>	0,2					0,14				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	P	дф	Частота генотипов		$\chi^2$	P	дф
	Наблю даемая	Ожид аемая				Наблю даемая	Ожи даемая			
<b>G/G</b>	0,66	0,63	0,12	0,09	1	0,75	0,74	0,1	0,2	1
<b>G/C</b>	0,27	0,33	0,94			0,21	0,24	0,7		
<b>C/C</b>	0,07	0,04	1,82			0,04	0,02	1,3		
<b>Всего</b>	1.0	1.0	2,88			1.0	1.0	2,1		

Исследование аллельных и генотипических полиморфизмов rs2010963 гена VEGFA пациентов исследуемых групп показало, что для данного

маркера в популяционной выборке собственное фактическое распределение генотипов находится в РХВ ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 4). Распространенность G и C аллелей данного локуса в группах пациентов с офтальморозацеа и контроля соответственно составили: 0,80 и 0,20 против 0,86 и 0,14.

В объединенной группе пациентов офтальморозацеа наблюдаемые и ожидаемые частот G/G, G/C и C/C генотипов составили 0,66/0,63, 0,27/0,33 и 0,07/0,04 соответственно. В сравнительной группе частота этих генотипов составила – 0,75/0,74, 0,21/0,24 и 0,04/0,02.

В результате анализа не было зафиксировано статистически достоверных различий между сравниваемыми общей группы пациентов с офтальморозацеа и условно здоровых индивидуумов ( $p > 0,05$ ). Статистический анализ распределения полиморфного варианта rs2010963 гена VEGFA по критерию  $\chi^2$  и ОР показал, что достоверных различий между ОГ и КГ по частотам встречаемости гомозиготы по аллелю дикого типа, гетерозигот и гомозиготы по слабому аллелю не наблюдается.

В данной работе впервые был проанализирован полиморфизм T330G гена IL-2, рассматриваемый в качестве маркера повышенного риска возникновения ОР в группе пациентов и популяционной выборке. Распределение генотипов полиморфизма T330G гена IL-2 в исследованных группах пациентов и контроля проверяли на соответствие РХВ. Рассчитывали уровень фактически наблюдаемой и теоретической гетерозиготности  $X_{\text{факт}}$  и относительное отклонение (Д) ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой  $X_{\text{теор}}$ .

В таблице 5 представлены величины частоты распределения генотипов  $X_{\text{факт}}$  и  $X_{\text{теор}}$  и показатели генного разнообразия полиморфизма T330G гена IL-2 в выборках условно здоровых лиц и больных офтальморозацеа. Как видно, в обеих выборках фактическая величина генотипов соответствует теоретически ожидаемой при РХВ ( $p = 0,1$ ).

**Таблица 5**

**Распределение генотипов полиморфизма T330G гена IL-2 и их соответствие РХВ в ОГ и КГ**

Генотип	Общая группа пациентов с ОЗ					Контрольная группа				
	Распределение генотипов		$*\chi^2$	$*p$	$*Д$	Распределение генотипов		$\chi^2$	p	Д
	$X_o$	$X_e$				$X_o$	$X_e$			
T/T	0,55	0,52	0,16	0.1	-0,16	0,78	0,77	0,01	0.4	- 0,09
T/G	0,34	0,4	0,83			0,2	0,22	0,13		
G/G	0,11	0,08	1,08			0,02	0,02	0,47		

Примечания:  $*\chi^2$  – критерий оценки различий между частотами генотипов и для оценки соответствия фактически наблюдаемого распределения генотипов теоретически ожидаемому при РХВ соответственно.  $p^*$  – уровень статистической значимости различий при оценке частот генотипов исследованных локусов.  $N_o$ ,  $N_e$  – наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность соответственно.  $*Д$  – относительное отклонение фактически наблюдаемой гетерозиготности от теоретически ожидаемой  $Д = (X_o - X_e)/X_e$

В общей группе пациентов офтальморозацеа наблюдаемые величины генотипов Т/Т, Т/Г и G/G были соизмеримы с ожидаемой и составили: 0,55/0,52, 0,34/0,4 и 0,11/0,08 соответственно при  $p=0,1$ . В сравнительной выборке наблюдаемые величины генотипов Т/Т, Т/Г и G/G были аналогичными теоретически ожидаемыми и составили: 0,78/0,77, 0,2/0,22 и 0,02/0,02 соответственно при  $p=0,4$  (табл. 5).

В группе пациентов и популяционной выборке минимальная ожидаемая гетерозиготность (значение  $X_{\text{exp}}$ ) находилась в пределах от 0,34 до 0,4, что говорит о достаточно высоком уровне генного разнообразия изучаемого локуса в нашей популяции. В то же время, рассчитанное относительное отклонение величин ожидаемой гетерозиготности от наблюдаемой гетерозиготности в обеих группах показало отрицательное значение и составило  $D = -0,16$  и  $-0,09$  соответственно.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что распределение генотипических вариантов полиморфного локуса T330G гена IL-2 соответствовало теоретически ожидаемому, т.е. в данном случае в обеих выборках, четко реализуется РХВ. Обе выборки характеризовались достаточно высокой величиной частот гетерозиготного генотипа (0,4% и 0,22% соответственно), следовательно относительно высоким уровнем генетической изменчивости. Высокая степень гетерозиготности полиморфного локуса T330G гена IL-2 делает данный маркер эффективным для последующего анализа ассоциаций с формированием розацеа, в том числе с офтальморозацеа.

Аллельные варианты Т и G в ОГ и КГ идентифицировались с частотой 72,3% и 27,7% против 87,7% и 12,4% соответственно. При статистической обработке отмечается значимое различие в частоте носительства минорного неблагоприятного аллеля G, которое в КГ было достоверно выше ( $\chi^2=12,0$ ;  $p=0,01$ ; OR=2,7; 95% СИ: 1,55 - 4,79).

Доля носителей Т/Т, Т/Г и G/G генотипов в исследованных группах пациентов и контроля значилась: 55,4%, 33,7% и 10,8% против 77,8%, 19,8% и 2,5% соответственно. Доля носителей гетерозиготного генотипа Т/Г достоверно увеличивается в клинической группе по сравнению с КГ (33,7% против 19,8%, соответственно). При проведении анализа выявлено, что носительство данного генотипа увеличивало шанс развития патологии более чем в 2,1 раза ( $\chi^2=4,1$ ;  $P=0,03$ ; OR=2,1; 95% СИ: 1,02 - 4,19).

Выявлена статистически значимая динамика изменения частоты минорного генотипа G/G среди пациентов по сравнению с КГ. У больных в сравнении со здоровыми лицами контроля отмечалось более чем 4-кратное увеличение данного генотипа (10,8% против 2,5% соответственно), и данные различия достигли 5% уровня значимости. ОШ риска формирования ОР при G/G генотипе значимо возрастает в 4,5 раза ( $\chi^2=4,6$ ;  $p=0,02$ ; OR=4,8; 95% СИ: 1,14 - 20,18).

К настоящему времени активно изучаются молекулярно-генетические и биохимические аспекты сигнальных рецепторов врожденного иммунитета – Толл-подобных рецепторов (ТЛР). Установлено, что среди всех ТЛРс

наибольший интерес представляют гены TLR2 и TLR9, поскольку именно их продукты активно участвуют в синтезе провоспалительных цитокинов, противомикробных пептидов и других эффекторных молекул врожденного иммунитета (т.е. в механизме врожденного иммунитета).

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей исследованных полиморфных вариантов генов TLR2 (Arg753Gln) и TLR9 (T1237C) показал статистически не значимые различия для обоих локусов.

В ОГ аллель дикого типа – Arg гена TLR2 оказался доминирующим и встречался статистически не значимо выше по сравнению с КГ (95,8% против 95,7% соответственно;  $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,98$ ). Минорный аллель – Gln также незначительно ниже встречается в ОГ (4,2%), чем в КГ (4,3%) при  $\chi^2=0,01$  и  $p=0,98$ . Степень риска развития патологии у носителей данного аллеля составляет  $OR=1,0$  при 95%СИ: 1.304-2.880,33 – 2,84.

Значимые различия не обнаружены и при сравнении распределения частоты генотипов гена TLR2 (Arg753Gln) в ОГ и КГ. Частоты дикого и мутантного генотипов Arg/Arg и Arg/Gln фиксировались у 93,4% и 4,2% пациентов соответственно.

В КГ частот генотипических вариантов Arg/Arg и Arg/Gln гена TLR2 (Arg753Gln) составили 95,7% и 4,3% соответственно. Значения  $OR$  для генотипов Arg/Arg и Arg/Gln составила  $OR=1$  при  $\chi^2=0,01$  и  $p=0,98$ .

При анализе генетического локуса TLR9 (T1237C) показано, что в ОГ доминирующий генотип T/T был обнаружен у 72 (86,7%) пациентов, гетерозиготный генотип T/C – у 11 (13,3%), генотип C/C не был обнаружен ни у одного пациента. Частота дикого аллеля T составила 93,4%, редкого C аллеля – 6,6%. Распределение аллелей и генотипов в КГ значимо отличалось от их распределения в ОГ. Гомозиготный генотип T/T был обнаружен у 88,9% лиц, гетерозиготный генотип T/C – у 11,1%, Частота дикого аллеля T составила 94,4%, редкого C аллеля – 5,6%.

Значения  $OR$  для неблагоприятного аллеля C и генотипа T/C составила  $OR=1,2$ . Однако несмотря на то, что вероятность формирования патологии при носительстве данного полиморфного маркера составила  $>1$ , нижняя граница значений при внесении поправок на 95% ДИ оказалась  $<1$  (95%СИ: 0,32 - 2,09) при  $\chi^2=0,02$  и  $p=0,7$ .

Следовательно, носительство мутантного аллеля в гетерозиготном состоянии генов TLR2 (Arg753Gln) и TLR9 (T1237C) самостоятельно не могут предрасполагать к риску развития ОР.

Были проанализированы варианты исследуемых полиморфных локусов, ассоциированных с риском возникновения ОР и его отдельных клинических форм с и без Демодекса. Для оценки прогностических качеств этих локусов вычисляли величину АУС (площадь под ROC-кривой) с использованием ROC-анализа (Ресевиер Оператор Чарактеристис). Рассчитывали и прогностическую ценность изученных локусов. Для генетических вариантов, показавших наличие ассоциации с риском формирования офтальморозацеа в целом, значения АУС оказались довольно низкими (АУС=0,50-0,58), что свидетельствует о небольшой дискриминационной способности этих

полиморфизмов. Следует подчеркнуть, что величина АУС также имеет полиморфные локусы, для которых была установлена значимая ассоциация с риском развития офтальморозацеа при сравнении пациентов общей и контрольной групп (rs2010963 гена VEGFA, АУС=0,52-0,55). Эти данные свидетельствуют о невысоком самостоятельном диагностическом потенциале этих генов. Показатели уровня СЕ чувствительности всех генетических маркеров показали высокие значения и соответствовали 0,69 – 0,94. Уровень специфичности этих маркеров соответственно показал низкие значения – в пределах 0,2-0,31. Однако чуть выше площадь под ROC-кривой дал вариант Т330G в гене IL-2, который показал ассоциацию с офтальморозацеа при сравнении больных с контрольной выборкой (величина АУС=0,60). Более высокое значение АУС также было определено для маркера Демодекс (-) ОР с КГ (АУС=0,60), что подтверждает умеренный самостоятельный эффект данного полиморфизма и риск развития ОР в нашей популяции по сравнению со всеми остальными полиморфными локусами.

В пятой главе диссертации «**Анализ генетических маркеров в развитии офтальморозацеа, ассоциированной с микробиологическими и лабораторно-инструментальными исследованиями**» проведен оценка взаимосвязи полиморфизма генов IL-2, TLR2, TLR9 и VEGFA с ОР ассоциированной с *H.pylori* и Demodex

Анализ ассоциации *H.pylori* ассоциированной розацеа с генотипическими вариантами полиморфизма rs2010963 гена VEGFA, показал, что доля неблагоприятного минорного аллеля С среди пациентов с ОР и наличием *H.pylori* значимо больше относительно больных ОГ без *H.pylori*, ОР=0,6, при  $\chi^2=2,3$ ;  $P=0,2$  говорит о существенной ассоциации аллеля rs2010963 гена VEGFA с ОР на фоне наличия НР. Исследуемые с гетерозиготным С/Г характеризовались с максимальным риском формирования ОР на фоне наличия *H.pylori*. Наличие *H.pylori* у пациентов с ОР значимо учащало присутствие именно этого генотипа, так ОР=1,4 при  $\chi^2=0,7$ ;  $P=0,5$  говорит о существенной ассоциации генотипа С/Г с формированием ОР на фоне наличия *H.pylori*.

Таким образом, доказана значимая взаимосвязь полиморфизма rs2010963 гена VEGFA с возникновением ОР, ассоциированной с *H.pylori*.

Анализ ассоциации *H.pylori* ассоциированной розацеа с генотипическими вариантами полиморфизма T1237C гена TLR9, показал что у больных ОР с наличием *H.pylori* неблагоприятный аллель констатировали незначимо чаще относительно больных ОР без *H.pylori*, так ОР=0,8 при  $\chi^2=2,2$  и  $P=0,7$  говорит о небольшой роли аллеля Г в патогенезе формирования ОР на фоне *H.pylori*. Такое низкое влияние аллеля Г обусловлено низким влиянием продуктов, регулируемых геном TLR9 на присутствие *H.pylori* у больных ОР.

Анализ ассоциации *H.pylori* ассоциированной розацеа с генотипическими вариантами полиморфизма T330G гена IL-2, показал что статистическая значимость влияния полиморфизма T330G гена IL-2 на течение ОР с НР и без нее весьма существенна –  $\chi^2=12,0$ ;  $P=0,01$ , т.е. наличие

у больного данного неблагоприятного генотипа сопряжено с риском ОР на фоне НР, так  $OR=4,8$  при  $\chi^2=4,6$ ;  $P=0,05$  подтверждает это. Полученные нами результаты исследований пациентов с ОР предоставляют возможность прогноза формирования тяжелого течения и осложнений ОР, оптимизировать лечебно-профилактические методики.

Анализ полиморфизма TLR2 (Arg753Gln) и TLR9 (T1237C) в развитии офтальморозацеа, ассоциированной с клещами Demodex фолликулорум показал следующие результаты: сравнительный анализ частот генотипов и аллелей исследованных полиморфных вариантов генов TLR2 (Arg753Gln) и TLR9 (T1237C) показал статистически не значимые различия для обоих локусов. В объединенной выборке пациентов ОГ аллель дикого типа – Arg гена TLR2 оказался доминирующим и встречался статистически не значимо выше, по сравнению с КГ (95,8% против 95,7% соответственно;  $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,98$ ). Минорный аллель – Gln также незначительно ниже встречается у респондентов с ОР (4,2%), чем в КГ (4,3%) при  $\chi^2=0,01$  и  $p=0,98$ . Степень риска развития патологии у носителей данного аллеля составляет  $OR=1,0$  при ДИ95%: 1.304-2.880,33 – 2,84. Значимые различия не обнаружены и при сравнении распределения частоты генотипов гена TLR2 (Arg753Gln) у исследуемых групп пациентов и контроля. Частоты дикого и мутантного генотипов Arg/Arg и Arg/Gln фиксировались у 93,4% и 4,2% пациентов соответственно. В КГ частоты генотипических вариантов Arg/Arg и Arg/Gln гена TLR2 (Arg753Gln) составили 95,7% и 4,3% соответственно. Значения ОР для генотипов Arg/Arg и Arg/Gln составила  $OR=1$  при  $\chi^2=0,01$  и  $p=0,98$ . Данный факт обусловлен тем, что концентрация провоспалительного цитокина Толл-подобного рецептора 9 определенно возрастает у носителей данного генотипа, по сравнению с носителями дикого генотипа.

Таким образом носительство генотипического варианта T/C полиморфизма T1237C гена TLR9 может являться одной из причин дисрегуляции врожденного иммунного и воспалительного ответа и данный полиморфный вариант вносит определенный вклад в формирование генетической структуры подверженности организма к клещу рода Demodex (+) и развитию офтальморозацеа в нашей республике (или вносит вклад в активацию данного условно-патогенного клеща).

Изучение роли полиморфизма T330G гена IL-2. в развитии офтальморозацеа, ассоциированной с Demodex фолликулорум показало следующие результаты: в Demodex (+) подгруппе частота наличия благоприятной аллели С выше Demodex (-) подгруппы – 81,8% и 68,9%. Неблагоприятная аллель Г у пациентов Demodex (-) составила 31,2%, а в Demodex (+) подгруппе – 18,2%. При статистической обработке отмечается значимое различие в частоте носительства минорного неблагоприятного аллеля Г, которое в контрольной группе было достоверно выше ( $\chi^2=12,0$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=2,7$ ; 95% СИ: 1,55 - 4,79). Доля носителей T/T, T/G и G/G генотипов в исследованных группах пациентов и контроля значилась: 55,4%, 33,7% и 10,8% против 77,8%, 19,8% и 2,5% соответственно.

При проведении анализа выявлено, что носительство данного генотипа

увеличивало шанс развития патологии в 2.1 раза ( $\chi^2=4,1$ ;  $P=0,03$ ;  $OR=2.1$ ; 95%  $CI:1,02 - 4,19$ ).

Выявлена статистически значимая динамика изменения частоты минорного генотипа G/G среди пациентов по сравнению с группой контроля. У больных по сравнению со здоровыми лицами контроля отмечалось более чем 4-кратное увеличение данного генотипа (10,8% против 2,5% соответственно), и данные различия достигли 5% уровня значимости. Риск возникновения ОР при G/G генотипе значимо увеличивается 4,5 раза ( $\chi^2=4,6$ ;  $p=0.02$ ;  $OR=4,8$ ; 95%  $CI:1,14 - 20,18$ ).

Частота доминантного генотипа T/T среди пациентов оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе с достижением 5% уровня значимости (55,4% против 78% соответственно, при  $\chi^2=9,2$ ;  $p=0,01$ ;  $OR=0,4$ ; 95%  $CI: 0,18 - 0,69$ ), что свидетельствует о защитном эффекте данного генотипа в отношении формирования офтальморозацеа.

Таким образом, генотипические варианты T/G и G/G локуса T330G гена IL-2 достоверно ассоциированы с повышенным риском развития ОР. Генотипический вариант T/T, наоборот, оказывает выраженный протективный эффект в отношении риска возникновения офтальморозацеа. Не установлена зависимость между риском развития предрасположенности к Demodex (+) офтальморозацеа и распределением предрасполагающих вариантов аллеля и генотипов полиморфизма T330G гена IL-2, что не позволяет использовать данный маркер для прогнозирования риска развития данной формы патологии.

Однако нельзя отрицать возможность того, что носительство неблагоприятных генотипических вариантов локуса генотипа T330G гена IL-2 ассоциировано с повышением, а носительство протективного генотипа T/T со снижением риска развития офтальморозацеа.

Изучение роли полиморфизма rs2010963 гена VEGFA в развитии офтальморозацеа, ассоциированной с Demodex показало следующие результаты: анализ распределения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs2010963 гена VEGFA в ОГ и КГ показал, что для данного маркера в популяционной выборке собственное фактическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при РХВ ( $p>0,05$ ).

Таким образом, полиморфизм rs2010963 гена VEGFA, приводящего к увеличению активности цитокина, самостоятельно не оказывает влияния на иммунологическое звено патогенеза клеща рода Demodex, сопровождающееся поражением сально-волосных фолликулов в области ресниц и развитием офтальмодемодекоза.

В шестой главе диссертации «**Совершенствование метода лечения офтальморозацеа с учетом иммунобиохимических и клинико-генетических показателей**» на основе полученных результатов изучена эффективность усовершенствованного метода лечения больных офтальморозацеа. До лечения средний ИТВ в 1 А подгруппе составил  $19,11\pm 0,15$  балла, во 1 Б подгруппе –  $19,92\pm 0,16$  балла (табл. 6). В 1Б подгруппе пациентами констатирована субъективная эффективность терапии

спустя 10 суток от обращения, а ИТВ на 20 сутки составлял  $0,9 \pm 0,02$  балла. В 1А группе и на 30 сутки ИТВ был  $0,92 \pm 0,25$  балла.

**Таблица 6**

**Динамика ИТВ в ходе терапии пациентов 1 группы (М±м)**

Группы больных	ИТВ, баллы			
	До лечения	10 сутки	20 сутки	30 сутки
1А	$19,11 \pm 0,15$	$9,93 \pm 1,18$	$4,62 \pm 0,89$	$0,92 \pm 0,25$
1Б	$19,92 \pm 0,16$	$2,22 \pm 0,28^*$	$0,9 \pm 0,02^*$	$0,2 \pm 0,01^*$

Примечание: \* – достоверность данных между показателями подгрупп ( $P < 0,05$ ).

После проведенного лечения мы провели исследование иммунологического статуса больных с розацеа-блефаритами, розацеа-блефароконъюнктивитами, в результате чего была установлена положительная динамика показателей иммунитета в обеих группах, но особенно выраженная во 1Б подгруппе.

У пациентов 1А подгруппы с Demodex (+), получивших традиционную консервативную терапию, концентрации ИЛ-1β и ИЛ-6 изменились незначительно в сравнении с показателями до лечения. Концентрация ИЛ-1β до лечения составляла  $24,7 \pm 2,5$  пг/мл, после лечения –  $12,6 \pm 0,8$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Концентрация ИЛ-6 до лечения составляла  $12,7 \pm 1,2$  пг/мл, после лечения –  $8,2 \pm 0,24$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). У пациентов этой же группы, у которых Demodex не обнаружен, концентрации ИЛ-1β и ИЛ-6 изменились незначительно в сравнении с показателями до лечения. Концентрация ИЛ-1β до лечения составляла  $22,5 \pm 2,8$  пг/мл, после лечения –  $11,9 \pm 1,08$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) Концентрация ИЛ-6 до лечения составляла  $11,3 \pm 1,5$  пг/мл, после лечения –  $7,9 \pm 0,7$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов 1А подгруппы после лечения зарегистрировали незначительное изменение концентраций ИЛ-1β и ИЛ-6 по сравнению с показателями до лечения.

У пациентов 1Б подгруппы после лечения зарегистрировали значительное уменьшение концентраций ИЛ-1β и ИЛ-6 по сравнению с долечевными показателями. Так, у пациентов с Demodex (+) показатели ИЛ-1β до лечения составляла  $26,2 \pm 3,1$  пг/мл, после лечения –  $6,2 \pm 0,09$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Концентрация ИЛ-6 до лечения составляла  $14,2 \pm 1,6$  пг/мл, после лечения –  $5,2 \pm 0,09$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). У пациентов этой же группы, у которых Demodex не обнаружен, концентрации ИЛ-1β и ИЛ-6 изменились значительно в сравнении с показателями до лечения. Концентрация ИЛ-1β до лечения составляла  $23,2 \pm 3,5$  пг/мл, после лечения –  $6,7 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Концентрация ИЛ-6 до лечения составляла  $13,2 \pm 1,8$  пг/мл, после лечения –  $5,2 \pm 0,6$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют об эффективности общей иммуномодулирующей терапии (Т-лайф) и местного комбинированного препарата Актипола на иммунологические показатели больных с розацеа-блефаритами, розацеа-блефароконъюнктивитами. Также доказана эффективность назначения глазных капель Офтальрон, назначение

таблеток Врагглист Плюс 6мг/400мг, кислородной пенки внутрь, а в период относительной ремиссии по 10 сеансов физиотерапии на аппарате «Офтальмаг» и на лазерном аппарате ИПЛ, которые оказывают непосредственное влияние на нивелирование клинической симптоматики, улучшение иммунологических показателей больных с розацеа-блефаритами, розацеа-блефароконъюнктивитами, в то же время анализ результатов проведенного традиционного консервативного лечения 1А группы показал его низкую эффективность.

Таким образом, обоснована целесообразность назначения больным блефароконъюнктивитом местно лубрикантов, иммуномодуляторов, в которые имеют непосредственное влияние на нивелирование клинической симптоматики, улучшение иммунологических показателей.

Анализ результатов лечения (нивелирование клинических проявлений) в двух подгруппах второй группы показал наибольший эффект во 2Б подгруппе (табл. 7).

Как видно из таблицы 7 в подгруппе 2А клиническая симптоматика нивелировалась в среднем на  $8,5 \pm 0,2$  сутки лечения ( $8,33 \pm 0,21$  балла), на 14 сутки у 26,7% пациентов оставались не выраженные клинические симптомы ( $3,44 \pm 0,26$  балла). В 2Б подгруппе нивелирование клинических симптомов наблюдалось в среднем на  $5,92 \pm 0,31$  день, их балльная оценка составила на 3-й день  $5,43 \pm 0,41$  балла, а на 10-й день –  $3,52 \pm 0,21$  балла. На 30-й день лечения в данной группе отмечалось незначительное покраснение век у 2 больных, средний балл по шкале интенсивности воспаления по группе составил  $0,81 \pm 0,01$  балла ( $P < 0,01$ ).

**Таблица 7**

**Динамика ИТВ при лечении пациентов 2 группы (М±м)**

Группа больных	Индекс тяжести воспаления в баллах			
	До лечения	3 сутки	10 сутки	30 сутки
2А	$21,32 \pm 0,14$	$13,12 \pm 1,21$	$8,33 \pm 0,21^*$	$3,44 \pm 0,26^*$
2Б	$21,21 \pm 0,15$	$5,43 \pm 0,41^{**\wedge}$	$3,52 \pm 0,21^{**\wedge}$	$0,81 \pm 0,01^{**\wedge}$

Примечание: \* – достоверность данных между показателями до лечения и после ( $P < 0,05-0,01$ ); ^ – достоверность данных показателей между подгруппами ( $p < 0,05-0,01$ )

Установлен прирост относительных и абсолютных значений Т-лимфоцитов и возрастание индекса иммунорегуляции. При изучении системы естественной цитотоксичности установлено повышение естественных киллеров СД16. Более выраженное улучшение отмечается в подгруппе 2Б, скорее это связано с назначением глазных капель Актипол и системно Т-лайф, обладающих иммуномодулирующим действием. У пациентов 2Б группы отмечался сдвиг показателей к нормативным значениям; особенно это заметно при анализе данных, где уровень клеточного звена иммунитета у 85,7% больных достиг нормативных значений как верхних, так и нижних его границ.

Показатели иммунитета (провоспалительные цитокины) как у 1Б и 2Б

группы установлена положительная динамика нормализации показателей группы. У пациентов 2А группы (традиционная консервативная терапия) показатели IL-1 $\beta$  и IL-6 после лечения изменились незначительно. Концентрация IL-1 $\beta$  до лечения составляла 19,5 $\pm$ 1,8 пг/мл, после лечения – 10,9 $\pm$ 1,8 пг/мл (p<0,05). Концентрация IL-6 до лечения составляла 27,3 $\pm$ 1,9 пг/мл, после лечения – 8,9 $\pm$ 0,7 пг/мл (p<0,05). Таким образом, иммунный статус пациентов 2А подгруппы после лечения практически не изменился. У пациентов 2Б по сравнению с 2А подгруппой после лечения зарегистрировали значительное уменьшение концентраций IL-1 $\beta$  и IL-6. Показатели IL-1 $\beta$  уменьшилось в 3,3 раза по сравнению с показателями до лечения (21,2 $\pm$ 2,5 пг/мл против 6,4 $\pm$ 0,7 пг/мл; P<0,05) и IL-6 на 4,1 (23,2 $\pm$ 1,8 пг/мл против 5,6 $\pm$ 0,3; P<0,05).

Полученные данные свидетельствуют об эффективном действии комбинированного препарата Актипола, таблетки Т-лайф, Врагглист Плюс, физиотерапии на аппарате «Офтальмаг» и интенсивного импульсного света (ИПЛ) на иммунологические показатели больных с такими заболеваниями глаз, как розацеа-эписклериты, розацеа-кератиты, розацеа-язвы роговицы.

Таким образом, назначение пациентам с розацеа-кератитами, язвой роговицы, помимо традиционного лечения (антибиотики, мидриатики, НПВС) местных и обще иммуномодуляторов, в частности Актипола, Т-лайф обосновано, так как в этой группе наблюдалось улучшение не только клинической симптоматики, но и иммунологических показателей.

Положительный результат в виде клинического выздоровления и значительного улучшения отмечался у больных 1Б и 2Б подгруппах чаще (60,9% и 50%), чем в 1А и 2А (34,1% и 36,3% соответственно). Эти цифры статистически различались между собой (p<0,01) (табл. 8).

**Таблица 8**

**Результаты лечения больных розацеа в зависимости от проводимой терапии**

Результаты лечения	1 группа		2 группа		x <sup>2</sup>	p
	1А	1Б	2А	2Б		
	Абс/%	Абс/%	Абс/%	Абс/%		
Клиническое выздоровление	15/34,1	28/60,9	2/25	4/57,1	3.96	<0.05
Значительное улучшение	18/40,9	13/28,2	3/37,5	2/28,6	0.12	<0.05
Улучшение	11/25	5/10,9	3/37,5	1/14,3	7.52	<0.01
Отсутствие эффекта	0	0	0	0		
Всего	44/100	46/100	8/100	7/100		

Полученные данные свидетельствуют, что скорректированный нами традиционный метод терапии по клинической эффективности превосходит стандартный метод лечения.

Для объективной оценки полученных данных мы применили ШДОР после терапии в каждой группе. Согласно данной шкале, показатель составил 5,3 $\pm$ 0,23 балла против 9,2 $\pm$ 0,36 балла до лечения в 1А, 2А группах больных,

т.е. показатель ШДОР уменьшился в 1,75 раза. В 1Б, 2Б группах больных показатель ШДОР снизился с  $9,3 \pm 0,42$  (до лечения) до  $2,1 \pm 0,24$  (после лечения), т.е. данный показатель уменьшился в 4,3 раза, по сравнению с показателями до лечения (табл. 9).

**Таблица 9**

**Сравнение показателей ШДОР в зависимости от полученной терапии**

Группы	Показатель ШДОР		Р
	До лечения	После лечения	
1А и 2А	$9,2 \pm 0,36$	$5,3 \pm 0,23$	$<0,01$
1Б и 2Б	$9,3 \pm 0,42$	$2,1 \pm 0,24$	$<0,001$

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Глазные формы розацеа наблюдались в 32% случаев - 105 случаев офтальморозацев из 315 обследованных пациентов с розацеа (по данным Республиканской клинической офтальмологической больницы МЗ РУз, Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз и ЧК «Диалаб медисал»). Среди обследованных пациентов у женщин офтальморозацеа наблюдалась в 6,5 раз чаще, чем у мужчин. Чаще всех наблюдалась папуло-пустулезная (51,4%) и эритематозно-телеангиэктатическая (23,4%) формы офтальморозацеа. Розацеа-блефариты наблюдались в 12,9% (26 глаз), розацеа-блефарокоњъюнктивиты в 76,2 % (154 глаза), розацеа-кератит и розацеа-кератоиридоциклит в 8,9 % (18 глаз) и розацеа-язва роговицы в 2% (4 глаза) случаев соответственно.

2. Полиморфизм T330G гена IL-2 играет важную роль в определении предрасположенности к офтальморозацеа и является высоким фактором риска развития данной патологии. Наличие генотипического варианта G/G достоверно повышает риск развития офтальморозацеа более чем в 4,5 раза (ОР = 4,8). Самостоятельная роль полиморфизма rs2010963 гена VEGFA, T1237C гена TLR9 и TLR2 (Arg753Gln) в формировании офтальморозацеа у пациентов статистически незначима ( $p > 0,05$ ). Доказана значимая взаимосвязь полиморфизма rs2010963 гена VEGFA с развитием офтальморозацеа, ассоциированного с *H.pylori*. Выявлена тенденция к повышению доли неблагоприятного генотипического варианта T/C полиморфизма T1237C гена TLR9 и Arg/Gln гена TLR2 (Arg753Gln) в подгруппе пациентов с клещом *Demodex* и *H.pylori* у пациентов с офтальморозацеа по сравнению с группой контроля (22,7% против 11,1%, соответственно;  $\chi^2=2,0$ ;  $p=0.2$  и 18,2% против 7,4%, соответственно;  $\chi^2=2,3$ ;  $p=0,1$ ).

3. При офтальморозацеа наблюдается достоверное повышение уровня воспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в слезной жидкости ( $211,45 \pm 58,5$ ; и  $16,53 \pm 1,26$  пг/мл), по сравнению со здоровыми лицами ( $49,6 \pm 26,99$  и  $8,15 \pm 2,73$ ) ( $p < 0,05$ ), и зависит от степени тяжести заболевания. Накопление провоспалительных цитокинов обуславливает развитие воспалительной

реакции, что обуславливает назначение препаратов с иммуномодулирующим действием.

4. У пациентов с офтальморозацеа отмечается достоверное повышение ЛДГ и МК в слезной жидкости ( $72,4 \pm 3,7$  и  $6,25 \pm 0,59$ ) по сравнению с группой контроля ( $44,9 \pm 1,9$  и  $2,67 \pm 0,51$ ) ( $p < 0,05$ ). При офтальморозацеа с положительным Demodex также наблюдается достоверное повышение данных показателей ( $p < 0,05$ ) ( $79,2 \pm 3,1$  и  $9,71 \pm 0,58$ ). При этом отмечается достоверный прирост ЛДГ вплоть до второй недели и МК на протяжении всего периода наблюдения, что указывает на длительность течения всех этапов болезни и на наличие продолжительного «лактатного» ацидоза вследствие гипоксии тканей и дистрофических изменений глаз у пациентов с Demodex (+). Для коррекции данных нарушений необходимо назначение антиоксидантов.

5. В результате примененного нами комбинированного патогенетически обоснованного метода коррекции офтальморозацеа, включающего назначение специфических препаратов (перметрин, препараты азелаиновой кислоты), лубрикантов (Офтальрона), местных иммуномодуляторов (Актипола), антиоксидантных препаратов (Нейрокс), полное клиническое выздоровление отмечалось в 88% случаев. Эффективность данного метода подтверждается данными ШДОР: показатели степени тяжести уменьшились в 4,3 раза, по сравнению с показателями до лечения (с  $9,3 \pm 0,42$  баллов до  $2,1 \pm 0,24$  после лечения ( $p < 0,05$ )), а также положительной динамикой показателей цитокинового статуса (показатели IL-1 $\beta$  уменьшилось в 3,5 раза и IL-6 на 3,3 ( $P < 0,05$ ) по сравнению с показателями до лечения ( $P < 0,05$ ).

6. Разработанный алгоритм ведения пациентов с офтальморозацеа, включает обязательное проведение микроскопических, молекулярно-генетических, клинико-иммунологических, биохимических методов диагностики и на основании полученных результатов применить комбинированный патогенетически обоснованный метод коррекции офтальморозацеа. Предложенные методы иммуногенетического исследования позволяют прогнозировать течение и исход заболевания, а также корректировать методы лечения при офтальморозацеа, ассоциированном с клещом Demodex и Helicobacter pylori.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 ON  
AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES  
AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF EYE MICROSURGERY**

---

**CENTER FOR DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL QUALIFICATIONS  
OF MEDICAL WORKERS**

**ABDULLAEV SHERZOD RAKHMATOVICH**

**CLINICAL, IMMUNOGENETIC AND BIOCHEMICAL FEATURES OF  
OPHTHALMIC ROSACEA AND METHODS FOR THEIR CORRECTION**

**14.00.08 – Ophthalmology**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF THE DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES (DSc)**

**TASHKENT – 2024**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovations of the Republic of Uzbekistan in number No. B2021.1.DSc/Tib418.**

Dissertation was performed at the Center of development of professional qualifications of medical workers.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.eye-center.uz](http://www.eye-center.uz)) and Informational and Educational portal of «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz))

**Scientific consultant:** **Kamilov Khalidzhan Mahamadzhonovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:** **Bilalov Erkin Nazimovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Baranov Valerie Ivanovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor  
(Russian Federation)

**Babadjanov Oybek Abdujabbarovich**  
Doctor of medical sciences, docent

**Leading organization:** **ELC» ophthalmic clinic**  
(Southern Korea, Seoul)

Defense will take place « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 y. \_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 at the Republican specialized scientific-practical medical center of eye microsurgery (Address: 100173, Tashkent, Uchtepa district, Kichik khalka yuli, 14. Phone/fax: (+99871) 217-49-34; (+99871) 217-49-37; e-mail: [eye-center@inbox.ru](mailto:eye-center@inbox.ru)).

The dissertation can be reviewed at the information Resource Center of the Republican specialized scientific-practical medical center of eye microsurgery (is registered under No \_\_\_\_\_) (Address: 100173, Tashkent, Uchtepa district, Kichik khalka yuli, 14. Phone/fax: (+99871) 217-49-34; (+99871) 217-49-37; e-mail: [eye-center@inbox.ru](mailto:eye-center@inbox.ru))

Abstract of dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 y.  
(mailing report No.: \_\_\_\_\_ on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 y).

**A.F. Yusupov**  
Chairman of the Scientific council for the award of  
degrees, doctor of medical sciences, professor

**Sh.A. Djamalova**  
Scientific secretary of the Scientific council for the award  
of degrees, doctor of medical sciences, associate professor

**M.Kh. Karimova**  
Chairman of the scientific seminar of the Scientific  
council for the awarding of scientific degrees,  
doctor of medical sciences, professor

## INTRODUCTION (abstract of DSc dissertation)

**The aim of the research work** is to determine the clinical, ophthalmological, immunogenetic and biochemical features of ophthalmic rosacea and to develop methods for their correction.

**The object of the study was** 105 patients (202 eyes) with ophthalmic rosacea who were treated at the Republican Clinical Ophthalmological Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, as well as the private company “Dialab medical”.

**The scientific novelty of the research work is as follows:**

to study the frequency of occurrence of clinical forms of ophthalmic rosacea and their clinical and ophthalmological features;

to analyze the frequency of occurrence of allelic and genotypic variants of the rs2010963 polymorphism in the VEGFA gene, T1237C of the TLR-9 gene, Arg753Gln of the TLR2 gene and T330G of the IL2 gene in patients with different clinical courses of ophthalmic rosacea;

to study the frequency of occurrence of polymorphism of the studied genes in ophthalmic rosacea associated with Demodex mites and H. pylori;

to evaluate immune markers in tear fluid in patients with various clinical forms of ophthalmic rosacea;

study the biochemical composition of tear fluid, taking into account the clinical manifestations of ophthalmic rosacea;

to improve the method of correction of ophthalmic rosacea, taking into account immunobiochemical and clinical-genetic indicators;

to develop an algorithm for the management of patients with various clinical forms of ophthalmic rosacea.

**Implementation of research results.** According to the results of a scientific study aimed at improving the quality of care provided to patients with ophthalmic rosacea:

methodological recommendations have been developed “Multimodal approach to the diagnosis, management and treatment of patients with ophthalmic rosacea” (certificate of the Ministry of Health No. 8n-r/326 dated April 27, 2022). These guidelines make it possible to diagnose ophthalmic rosacea using immunological and biochemical studies of tears and blood, as well as genetic markers of the risk of ophthalmic rosacea, and to develop correction methods.

Methodological recommendations have been developed “Optimization of tactics for the management and treatment of patients with ophthalmic rosacea” (certificate of the Ministry of Health No. 8n-r/326 dated April 27, 2022). These guidelines make it possible to develop new approaches to diagnosis and modern treatment, taking into account immunobiochemical and clinical-genetic parameters.

a “Program for diagnosing and determining the likelihood of ophthalmic rosacea” has been developed (No. DGU 16486 dated April 27, 2022). The implementation of the developed program made it possible to improve the quality

of diagnosis of the degree of damage to the anterior segment of the eyes, which made it possible to improve treatment tactics and reduce the frequency of complications;

The scientific results obtained to improve the quality of care provided to patients with ophthalmic rosacea were introduced into practical healthcare, in particular, in the Kashkadarya and Namangan branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Eye Microsurgery of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and the Navoi Regional Eye Hospital. As a result of applying the above recommendations, the effectiveness of treatment of patients with ophthalmic rosacea increased by 22.1%.

**Structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusions, a list of cited literature and an appendix. The volume of work is 188 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Абдуллаев Ш.Р., Камилов Х.М., Бабаханова Д.М. Офтальморозацеани даволашда лубрикантларнинг самарадорлиги // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2020. – №6. – С. 67-68. (14.00.00; № 13)

2. Абдуллаев Ш.Р., Камилов Х.М., Бабаханова Д.М., Максудова Л.М. Офтальморозацеанинг этиологияси, патофизиологик механизмлари, клиник кўринишлари ва даволаш усуллари (шарҳ) // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2022. – № 3. – С. 13-21. (14.00.00; № 15)

3. Абдуллаев Ш.Р., Касимова М.С., Бабаханова Д.М., Максудова Л.М. Наш опыт ведения пациентов с розацеа- кератитами и розацеа-язвами роговицы // Problems of biology and medicine (Биология ва тиббиёт муаммолари). – Ташкент, 2022. – №4.1 (138). – С. 79-83. (14.00.00; № 19)

4. Abdullaev Sh.R., Kamilov Kh.M., Babahanova D.M., Khodjanliyazov R.Kh. Maksudova L.M. Our experience in the management of rosacea-keratitis and rosacea corneal ulcers // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2022. – №6. – С. 32-35. (14.00.00; № 13)

5. Абдуллаев Ш.Р., Икромов О.И., Нурматов Ш.Ш., Максудова Л.М. Этиопатогенетические аспекты и современное лечение офтальморозацеа в сочетании с демодекозом (обзор литературы) // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2022. Спец выпуск – С. 119-122. (14.00.00; № 13)

6. Абдуллаев Ш.Р., Нурматов Ш.Ш. Наш опыт введения больных розацеа-блефарит в сочетание демодекозом // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2022. – № 4. – С. 13-21. (14.00.00; № 15)

7. Абдуллаев Ш.Р., Нурматов Ш.Ш. Современные аспекты диагностики и лечения блефаро-конъюнктивитов демодекозной этиологии // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2022. – № 4. – С. 51-58. (14.00.00; № 15)

8. Абдуллаев Ш.Р., Камилов Х.М., Бабаханова Д.М., Максудова Л.М. Некоторые результаты исследования полиморфизма генов VEGFA, T330G гена IL-2 и их связь с клиническими формами и проявлениями офтальморозацеа // Advanced Ophthalmology. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 104-107. (14.00.00; )

9. Abdullaev Sh.R. End-to-End Cornea Transplant to an Eye with a Corneal Ulcer Complicated by Rosacea // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2023. – №13(11). – P.1663-1665. (14.00.00; №2)

10. Абдуллаев Ш.Р., Камилов Х.М., Максудова Л.М. Проблемы коморбидности и мультиморбидности в офтальмопатологии // Journal of Environmental health research. – 2023. – Volume 2. – Issue 2. – P.59-64. (14.00.00; )

11. Абдуллаев Ш.Р. Рациональные подходы к диагностике и лечению офтальморозацеа // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2024. – № 1. – С. 14-19. (14.00.00; № 15)

12. Абдуллаев Ш.Р., Бабаханова Д.М., Максудова Л.М., Нурматов Ш.Ш. Современные подходы к диагностике и лечению блефароконъюнктивитов демодекозной этиологии // O‘zbekiston Harbiy Tibbiyoti. – 2024. – № 1. – С. 24-26. (14.00.00; )

13. Абдуллаев Ш.Р. Проблемы полиморбидности в офтальмо-дерматологии // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2024. – № 1. – С. 102-106. (14.00.00; № 15)

## **II Бўлим (II часть; II part)**

14. Камиллов Х.М., Абдуллаев Ш.Р., Касимова М.С., Бабаханова Д.М., Максудова Л.М. Офтальморозацеани ташхислаш ва оғирлик даражасини баҳолаш учун дастур. Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №DGU 16486. Зарегистрирован в государственном реестре программ для электронно-вычислительных машин РУз, в г. Ташкенте, 27.04.2022г.

15. Камиллов Х.М., Абдуллаев Ш.Р., Бабаханова Д.М., Арифов С.С., Максудова Л.М. Оптимизация тактики ведения и терапии пациентов с офтальморозацеа. – 2020. (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/112 от 14.02.2022 г.).

16. Камиллов Х.М., Абдуллаев Ш.Р., Бабаханова Д.М., Арифов С.С., Максудова Л.М. Мультиמודальный подход к диагностике, введению и терапии пациентов с офтальморозацеа. - Методические рекомендации. – 2020. (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/112 от 14.02.2022 г.).

17. Худойбергенов А.Р., Абдуллаев Ш.Р., Бабаханова Д.М. Оценка эффективности лубриканта в терапии офтальморозацеа // Современные технологии в офтальмологии. актуальные проблемы офтальмологии. Научно - практический журнал, № 3 (34) 2020, стр.47-48.

18. Камиллов Х.М., Абдуллаев Ш.Р., Бабаханова Д.М., Максудова Л.М. Алгоритм ведения пациентов с офтальморозацеа - Рационализаторское предложение № 00131 от 18.03.2022г.

19. Худойбергенов А.Р., Абдуллаев Ш.Р., Бабаханова Д.М. Оценка эффективности лубриканта в терапии офтальморозацеа. // Современные технологии в офтальмологии. актуальные проблемы офтальмологии. Научно - практический журнал, № 3 (34) 2020, стр.47-48.

20. Камиллов Х.М., Абдуллаев Ш.Р., Касимова М.С., Бабаханова Д.М., Худойбергенов А.Р., Максудова Л.М. Наш опыт применения лубриканта в терапии офтальморозацеа. // Международный офтальмологический конгресс IUS Uzbekistan 2021. - 16-17 сентября 2021., Ташкент. - С. 31-32.

21. Абдуллаев Ш.Р., Бабаханова Д.М., Худойбергенов А.Р., Максудова Л.М. Концептуальный подход к диагностике и лечению офтальморозацеа //

XVIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием “Федоровские чтения - 2022” 7-8 июня 2022 г. “Современные технологии в офтальмологии”, №3 (43), 2022, Россия, стр. 182-188.

22. Камиллов Х.М., Абдуллаев Ш.Р., Бабаханова Д.М., Максудова Л.М. Новый подход применения лубриканта в терапии офтальморозацеа. // Международная научно-практическая конференция «Инновационные подходы при лечении врожденных аномалий головы и шеи», посвящённая 100-летию Ташкентской медицинской академии. 20-21 сентября 2022 г. Ташкент, Стр.71-72, Сборник тезисов.

23. Камиллов Х.М., Абдуллаев Ш.Р., Касимова М.С., Бабаханова Д.М., Максудова Л.М. Некоторые аспекты ведения пациентов с поражениями роговицы при офтальморозацеа. // Республиканская Научно-практическая конференция С международным участием «история и перспективы развития Современной фтальмологии» К юбилею Рахмана Омановича Мухамадиева 14-15 апреля 2023 года. Передовая офтальмология. Спецвыпуск, том 3 – выпуск 3 – 2023. – Стр. 45-47.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



---

---

Разрешено к печати: \_\_\_\_\_ 2024 года

Объем – 3,9 уч. изд. л. Тираж – 0. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»

Заказ № СИГ - 2024. Отпечатано РИО ТМА

100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru